

**ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL**

Año académico 2016/17

DOCTORANDO: **TORTOLERO GIAMATE, LAURA MARÍA**  
D.N.I./PASAPORTE: \*\*\*\*3284

PROGRAMA DE DOCTORADO: **D325 DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD**  
DEPARTAMENTO DE: **Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales**  
TITULACIÓN DE DOCTOR EN: **DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

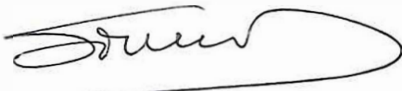
En el día de hoy 22/09/17, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de JAVIER M. NUÑO VÁZQUEZ-GARZA.

Sobre el siguiente tema: **TERAPIA DE INDUCCIÓN CON BASILIXIMAB Y SU REPERCUSIÓN EN LA FUNCIÓN RENAL POSTERIOR AL TRASPLANTE HEPÁTICO**

Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL<sup>6</sup> de (no apto, aprobado, notable y sobresaliente): sobresaliente

Alcalá de Henares, 22 de sept. de 2017

EL PRESIDENTE

  
Fdo. Vicente Sánchez-Tomás

EL SECRETARIO

  
Fdo.: Pedro Carda

EL VOCAL

  
Fdo.: Carlos Jiménez Romero

Con fecha 4 de octubre de 2017 la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- Conceder la Mención de "Cum Laude"  
 No conceder la Mención de "Cum Laude"

FIRMA DEL ALUMNO,

La Secretaria de la Comisión Delegada



  
Fdo.:

<sup>6</sup> La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad.

INCIDENCIAS / OBSERVACIONES:

*[Faint handwritten text, possibly a signature or name]*

*[Faint, illegible text, possibly bleed-through from the reverse side of the page]*



Universidad  
de Alcalá

COMISIÓN DE ESTUDIOS OFICIALES  
DE POSGRADO Y DOCTORADO

En aplicación del art. 14.7 del RD. 99/2011 y el art. 14 del Reglamento de Elaboración, Autorización y Defensa de la Tesis Doctoral, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado, en sesión pública de fecha 4 de octubre, procedió al escrutinio de los votos emitidos por los miembros del tribunal de la tesis defendida por *TORTOLERO GIAMATE, LAURA MARÍA*, el día 22 de septiembre de 2017, titulada *TERAPIA DE INDUCCIÓN CON BASILIXIMAB Y SU REPERCUSIÓN EN LA FUNCIÓN RENAL POSTERIOR AL TRASPLANTE HEPÁTICO*, para determinar, si a la misma, se le concede la mención "cum laude", arrojando como resultado el voto favorable de todos los miembros del tribunal.

Por lo tanto, la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado **resuelve otorgar** a dicha tesis la

***MENCIÓN "CUM LAUDE"***

Alcalá de Henares, 10 de octubre de 2017

EL PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE ESTUDIOS  
OFICIALES DE POSGRADO Y DOCTORADO



Juan Ramón Velasco Pérez

**Copia por e-mail a:**

Doctorando: TORTOLERO GIAMATE, LAURA MARÍA

Secretario del Tribunal: PEDRO CARDA ABELLA.

Director de Tesis: JAVIER M. NUÑO VÁZQUEZ-GARZA



Universidad  
de Alcalá

ESCUELA DE DOCTORADO  
Servicio de Estudios Oficiales de  
Posgrado

DILIGENCIA DE DEPÓSITO DE TESIS.

Comprobado que el expediente académico de D./D<sup>a</sup> \_\_\_\_\_  
reúne los requisitos exigidos para la presentación de la Tesis, de acuerdo a la normativa vigente, y habiendo  
presentado la misma en formato:  soporte electrónico  impreso en papel, para el depósito de la  
misma, en el Servicio de Estudios Oficiales de Posgrado, con el nº de páginas: \_\_\_\_\_ se procede, con  
fecha de hoy a registrar el depósito de la tesis.

Alcalá de Henares a \_\_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20 \_\_\_\_\_



Fdo. El Funcionario



Programa de Doctorado en D325-Ciencias de la Salud

# **TERAPIA DE INDUCCIÓN CON BASILIXIMAB Y SU REPERCUSIÓN EN LA FUNCIÓN RENAL POSTERIOR AL TRASPLANTE HEPÁTICO**

**Tesis Doctoral presentada por  
LAURA MARÍA TORTOLERO GIAMATE**

**Director:**

**DR. JAVIER M<sup>a</sup> NUÑO VAZQUEZ-GARZA**

Alcalá de Henares, 2017



**D. FERNANDO NOGUERALES FRAGUAS**, Catedrático de Cirugía y Director del Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá

#### CERTIFICA

Que el trabajo presentado por **Dña. Laura María Tortolero Giamate** titulado "TERAPIA DE INDUCCIÓN CON BASILIXIMAB Y SU REPERCUSIÓN EN LA FUNCIÓN RENAL POSTERIOR AL TRASPLANTE HEPÁTICO" ha sido realizado en el Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales y reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos suficientes para poder ser presentado como tesis doctoral ante el tribunal que corresponda.

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Alcalá de Henares, a tres de abril de dos mil diecisiete.





Universidad  
de Alcalá

FACULTAD DE MEDICINA Y CIENCIAS DE LA  
SALUD  
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, CIENCIAS  
MÉDICAS Y SOCIALES  
Campus Universitario  
Ctra. Madrid-Barcelona, Km. 33,600  
E-28871 Alcalá de Henares (Madrid)  
Tel. 91 885 4881-4539  
Fax: 91 885 4714  
E-mail: dpto.cirumedsoc@uah.es

**D. JAVIER NUÑO VÁZQUEZ-GARZA**, Profesor Asociado en Ciencias de la Salud del Departamento de Cirugía, Ciencias Médicas y Sociales de la Universidad de Alcalá

Como Director de la presente Tesis Doctoral,

#### CERTIFICA

Que el trabajo titulado "TERAPIA DE INDUCCIÓN CON BASILIXIMAB Y SU REPERCUSIÓN EN LA FUNCIÓN RENAL POSTERIOR AL TRASPLANTE DE HEPÁTICO" realizado por **Dña. Laura María Tortolero Giamate**, reúne los requisitos metodológicos y valor científico adecuados para ser presentado y defendido para optar al grado de Doctor por la Universidad de Alcalá.

Y para que así conste, se expide el presente certificado en Alcalá de Henares, a tres de abril de dos mil diecisiete.





*A mi familia, la venezolana y la española. A mi misma.*

*Nunca bajes tu cabeza. Mantenla siempre alta. Mira al mundo directo a la cara.-Helen Keller.*



## ***Agradecimientos***

Me embarqué en este proyecto con el Dr. Javier M<sup>a</sup> Nuño Vazquez-Garza en el año 2012. En ese momento no habían mas que ideas y ganas de investigar. El camino que juntos recorrimos hasta llegar a la consecución de esta tesis, no fue un camino recto y directo, estuvo lleno de obstáculos. Pero como en la vida, los obstáculos forman parte del camino y hay que saber superarlos, cuando se puede, y aceptarlos cuando no. El Dr. Nuño ha sido el tutor y compañero de viaje que todo el mundo desearía tener. Su dominio en el saber hacer, saber estar, siempre allí, dispuesto a trabajar, dedicado, entregado, detallista, con la palabra justa en el momento justo, realmente insuperable. Hoy puedo decir que el Dr. Nuño tiene cualidades humanas y profesionales sobresalientes y que ha sido una experiencia enriquecedora y realmente un honor haberlo tenido como tutor de mi Tesis.

A lo largo de los 5 años de la realización de este trabajo he compartido con muchas personas que de una forma u otra han contribuido a culminarlo. Quiero agradecer al Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Ramón y Cajal, con todos sus integrantes, por haberme formado como cirujano. A la Unidad de Trasplante Hepático del Hospital Ramón y Cajal, por su excelente e incansable trabajo con los pacientes, en especial al Dr. Adolfo López-Buenadicha por su colaboración y al Dr. Luis Gajate por su colaboración con los datos y por su disponibilidad continua para ayudar. Al Dr. Fernando Liaño por su orientación y ayuda y a la Dra. Ana Serrano por su apoyo y ayuda. A la Universidad de Alcalá de Henares por haberme dado la oportunidad de poder encausar mi curiosidad científica mediante la participación en el programa de Doctorado. A mi tutor de residente, Antonio Mena Mateos, por incentivar la investigación en mi y apoyarme en mis proyectos. A mis residentes mayores, Dra. Ghada Housari y Natacha Apentchenko, por estar siempre allí y hacer de los obstáculos oportunidades para conocernos, disfrutar y seguir adelante. A la Dra. Francisca García-Moreno Nisa, por su ejemplo de vida y su apoyo constante en este proyecto junto con el Dr. Pedro Carda.

También quiero agradecer al Dr. Juan Arévalo-Serrano, por su profesionalismo y responsabilidad en el análisis estadístico, al Dr. Alfonso Muriel por su colaboración y a José Manuel del Rey Sánchez por su colaboración con la recogida de datos.

Culminar este proyecto tampoco hubiera sido posible sin la ayuda de los cirujanos Pablo Anchústegui y Javier Álvarez del Hospital Sanitas la Zarzuela, quienes han creído en mi trabajo y me han apoyado. Al igual que mis compañeros de trabajo Carmen Mateo, Guillermo Fernández y Sandra Yagüe.

Gracias a mi familia por su apoyo y amor que traspasa un océano. A mis padres Federico Tortolero y Fany Giamate de Tortolero por la formación y el ejemplo de lucha que me han dado, en especial a mi madre porque aún a casi 9.000 kilómetros de distancia ha seguido muy de cerca los avances de este proyecto, desde sus inicios hasta su fin.

A Maribel Díez, psicóloga y amiga que me ha acompañado en momentos difíciles y su apoyo me ha permitido superar y aceptar muchos obstáculos.

A la familia Luengo Pierrard por ser mi familia adoptiva, brindarme compañía, apoyo y amor. En especial a Monique Pierrard Godalliez y a Alfredo Luengo Mesa por haber sido un apoyo incondicional en la realización de este proyecto. A Patricia Luengo Pierrard mi compañera y amiga quien con su paciencia y compañía, ha sido un pilar de apoyo fundamental para poder culminar este proyecto.

Finalmente, quiero agradecer a los pacientes, protagonistas de esta tesis y a las personas que no creyeron en este proyecto, aquí está, lo hice posible.

## RELACIÓN DE ABREVIATURAS UTILIZADAS

Act. Protrombina	Actividad de protrombina
ACNs	Anticalcineurínicos (ciclosporina y/o tacrolimus)
ADN	Acido desoxiribonucleico
AER	Ausencia de enfermedad renal
Amp	Ampolla
ARN	Acido ribonucleico
ACV	Accidente cerebrovascular
BLEE	Bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido
BR	Bilirrubina total
BUN	Concentración plasmática de urea
Ca	Calcio
CD	Células dendríticas
CH	Concentrado de hematíes
Child	Puntaje de Child-Turcutte-Pugg
ClCa	Cloruro cálcico
CMH	Complejo mayor de histocompatibilidad
CMV	Citomegalovirus
CPA	Célula presentadora de antígeno
Crs	Creatinina sérica
CsA	Ciclosporina A
DO <sub>2</sub>	Transporte de oxígeno
DPC	Derivación portocava
ECG	Electrocardiograma
ECV	Enfermedad cardiovascular
EEUU	Estados Unidos de América
ERA	Enfermedad renal aguda
ERC	Enfermedad renal crónica

EX-ADVP	Antecedentes de adicción a drogas por vía intravenosa
FA	Fosfatasa alcalina
FDA	Food and Drugs Administration
FiO <sub>2</sub>	Fracción inspirada de oxígeno
FK	Tacrolimus
Fórmula C-Q	Fórmula Cockcroft-Gault
g	gramos
GGT	Gammaglutamil transpeptidasa
GOT	Transaminasa glutámico-oxaloacética
GPT	Transaminasa glutámico-pirúvica
h	Hora
Hb	Hemoglobina
Hcto	Hematocrito
HLA	Antígenos leucocitarios humanos
HTA	Hipertensión arterial
IL	Interleucinas
IL-2	Interleucina 2
INR	International Normalized Ratio
Insuf.	Insuficiencia
IMC	Índice de masa corporal
IR	Insuficiencia renal
IRA	Insuficiencia renal aguda
IQ <sub>x</sub>	Intervención quirúrgica
iv	Intravenoso
JAK	Janus-Kinasa
K	Potasio
Kg	Kilogramos
LDH	Lactato deshidrogenasa
LT	Linfocito T

LTR	Linfocitos T reguladores
μ	Micra
MARS	Sistema de recirculación de adsorbentes moleculares
mcg	Microgramos
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease,
MELD	Modelo Predictivo de Mortalidad para los pacientes con Cirrosis
MELDc	MELD clínico
MELDp	MELD ponderado
mg	Miligramos
min	Minutos
ml	Mililitros
MMF	Micofenolato de mofetil
MPA	Acido micofenólico
mTOR	Mama... Target of Rapamicine (Sirolimus)
Na	Sodio
NF-AT	Factor nuclear del linfocito activado
n.s.	No significativo estadísticamente
OKT3	Anticuerpos monoclonales frente a CD3
ONT	Organización Nacional de Trasplante
PaO <sub>2</sub>	Presión alveolar de oxígeno
PaCO <sub>2</sub>	Presión alveolar de dióxido de carbono
PCP	Presión capilar pulmonar
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
PEEP	Presión positiva al final de la espiración
p. ej.	Por ejemplo
PFC	Plasma fresco congelado
pO <sub>2</sub>	Presión de oxígeno
PVC	Presión venosa central
RAA	Renina angiotensina aldosterona

RVP	Resistencia vascular pulmonar
RVS	Resistencia vascular periférica
Rx de tórax	Rayos X de tórax
SAMR	Staphylococcus aureus resistente a meticilina
SHR	Síndrome hepatorenal
SI	Sistema inmunitario
SRP	Síndrome de reperfusión
TAS	Tensión arterial sistólica
T. Cefalina	Tiempo de cefalina
TCE	Traumatismo craneoencefálico
TCR	Receptor de linfocitos T
TFG	Tasa de filtración glomerular
TGD	Triglicéridos
TH	Trasplante hepático
TIPS	Shunt transyugular intrahepático portosistémico
TRS	Terapia renal sustitutiva
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
VEB	Virus Ebstein Barr
VHBs Ag	Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VHS	Virus herpes simple
VIH	Virus de inmunodeficiencia humana
VO	Vía oral
VO <sub>2</sub>	Consumo de oxígeno
VVZ	Virus varicela zoster



# INDICE

---

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>1</b>
1.1. Evolución Histórica del Trasplante Hepático (TH) .....	3
1.2. La Inmunosupresión y el Rechazo .....	7
Respuesta inmunológica.....	8
Rechazo del injerto .....	10
Fármacos inmunosupresores y sus mecanismos de acción.....	11
Clasificación.....	12
<i>Glucocorticoides</i> .....	13
<i>Ciclosporina</i> .....	14
<i>Tacrolimus</i> .....	16
<i>Sirolimus y Everolimus</i> .....	17
<i>Micofenolato de Mofetil y el Acido Micofenólico</i> .....	18
<i>Azatioprina</i> .....	19
<i>Gammaglobulina policlonal anti-timocítica y antilinfocito</i> .....	20
<i>Muromonab-CD3</i> .....	20
<i>Daclizumab</i> .....	21
<i>Basiliximab</i> .....	21
Resumen de los inmunosupresores .....	25
Tolerancia inmunitaria.....	26
1.3. La Insuficiencia Renal .....	29
Insuficiencia Renal Aguda (IRA) .....	29
<i>Definición y Clasificación de la Insuficiencia renal aguda</i> .....	29
<i>KDIGO</i> .....	30
Enfermedad Renal Crónica.....	32
La Creatinina y sus limitaciones.....	32
1.4. La Insuficiencia Renal en el Trasplante Hepático.....	36
Síndrome Hepatorrenal.....	36
Insuficiencia Renal Aguda Perioperatoria.....	39
Insuficiencia Renal por Nefrotóxicos.....	40
1.5. La Función Renal y la Priorización en las listas de espera del TH .....	43
1.6. Factores de riesgo para desarrollar IRA en el TH.....	46
Impacto de la IRA en la evolución del paciente trasplantado .....	48

1.7. Factores involucrados en la mortalidad .....	52
<b>HIPÓTESIS.....</b>	<b>59</b>
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>63</b>
Objetivo principal.....	65
Objetivos secundarios .....	65
<b>MATERIAL Y MÉTODOS .....</b>	<b>67</b>
4.1. Diseño del estudio y población estudiada .....	69
Criterio de inclusión.....	69
Criterios de exclusión.....	70
4.2. Estructuración de los grupos de estudio.....	70
4.3. Criterios de selección del candidato a trasplante hepático .....	70
4.4. Criterios de selección del candidato a donante hepático .....	75
4.5. Actuación frente a una oferta hepática potencial .....	75
4.6. Protocolo de anestesia .....	76
Canulaciones.....	76
4.7. Técnica quirúrgica .....	80
Cirugía en el donante.....	80
Cirugía de “banco” .....	81
Cirugía en el receptor.....	82
4.8. Manejo postoperatorio.....	86
4.9. Inmunosupresión y rechazo inmunológico.....	91
Protocolo de inmunosupresión.....	91
Diagnóstico del rechazo del injerto.....	93
Tratamiento del rechazo.....	94
4.10. Evaluación de la función renal.....	96
Diagnóstico de disfunción renal preoperatoria .....	96
Diagnóstico de insuficiencia renal aguda en el período postoperatorio .....	96
Factores de riesgo relacionados con la IRA.....	97
4.11. Análisis de la mortalidad .....	99
Factores de riesgo relacionados con la mortalidad .....	99
4.12. Tamaño muestral.....	99
4.13. Métodos estadísticos.....	99
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>103</b>
5.1. Descripción de la población.....	105
5.2. Descripción de los grupos de población en función de la pauta inmunosupresora .....	114
Características preoperatorias por grupos de estudio .....	114

Características de los donantes por grupos de estudio.....	118
Características perioperatorias por grupos de estudio.....	119
Características postoperatorias por grupos de estudio.....	122
5.3. Análisis específico de la función renal.....	127
Factores de riesgo para el desarrollo de IRA.....	129
5.4. Análisis de la mortalidad.....	135
Análisis de los factores de riesgo asociados con la mortalidad .....	139
<b>DISCUSIÓN .....</b>	<b>143</b>
6.1. La insuficiencia renal aguda en el trasplante hepático .....	146
Disfunción renal preoperatoria y síndrome hepatorenal .....	148
Puntuación de MELD.....	150
Niveles séricos pretrasplante de bilirrubina y sodio .....	150
Técnica quirúrgica .....	151
Síndrome de reperfusión.....	152
Estabilidad hemodinámica intraoperatoria.....	153
Necesidad de reintervención quirúrgica .....	153
Cuidados perioperatorios.....	154
Terapia inmunosupresora.....	154
6.2. Factores involucrados en la mortalidad .....	155
Edad del receptor .....	157
Síndrome hepatorenal.....	158
Puntuación de MELD.....	158
Aspectos quirúrgicos.....	159
Cuidados perioperatorios.....	160
Insuficiencia renal aguda postoperatoria.....	161
Complicaciones neurológicas .....	162
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>165</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>169</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>209</b>



---

## **Introducción**



# 1.1. Evolución Histórica del Trasplante Hepático

---

El hígado es un órgano que desempeña importantes funciones en el cuerpo humano, imprescindibles para la vida e irremplazables por otros órganos, de hecho, su deterioro progresivo conduce, inexorablemente, a la muerte.

Es por esto que el hígado ha sido objeto de interés para muchos investigadores a lo largo de la historia. Habiéndose realizado incontables experimentos, para intentar cambiar el destino del paciente con enfermedad hepática terminal y prolongar su vida.

El trasplante hepático ortotópico (TH) surge como una posible panacea para este problema. Sin embargo, llevarlo a cabo en humanos de forma segura y eficaz, no ha sido una tarea fácil. Numerosos estudios experimentales, en varias especies animales (canina y porcina) han sido publicados <sup>1,2,3,4</sup>, aclarando algunas dificultades técnicas e inmunológicas y desvelando muchas incógnitas.

En 1963, Starzl y col <sup>5</sup>, publican los primeros tres TH en humanos con una supervivencia desalentadora, que no supera los 22 días. Estos malos resultados no frenaron el ímpetu de los cirujanos y esta primera experiencia se siguió de otras.

Entre los años 1963 y 1976, Starzl y su equipo <sup>6, 7</sup>, realizaron otros 111 TH, consiguiendo una supervivencia del 28% al año. Tras estas experiencias y la alta mortalidad, se propusieron realizar una revisión exhaustiva de cada caso, analizando las causas de éxitos y fracasos. Entre los fallos más importantes encontraron que algunos de ellos eran prevenibles y, por tanto, mejorables. Entre estos destacaron:

- El uso de injertos dañados por la isquemia, que mejorarían mediante el uso de soluciones para prolongar la conservación del órgano.
- Los émbolos gaseosos cerebrales originados en el injerto, que se evitarían realizando la perfusión portal con suero mediante una cánula, durante la

anastomosis de la vena cava, antes de restaurar la circulación, para eliminar las burbujas de aire que se encontraran en los vasos sanguíneos del injerto.

- La hemorragia intraoperatoria. En pacientes con hipertensión portal y coagulopatía, la realización de una devascularización del hígado nativo y su extracción rápida, disminuiría las pérdidas sanguíneas.
- Las complicaciones derivadas de la reconstrucción biliar, tales como, la obstrucción y la fístula biliar disminuirían su incidencia con la realización de una coledococolelostomía y la colocación de un tubo de Kehr, en lugar de la colecistoduodenostomía.

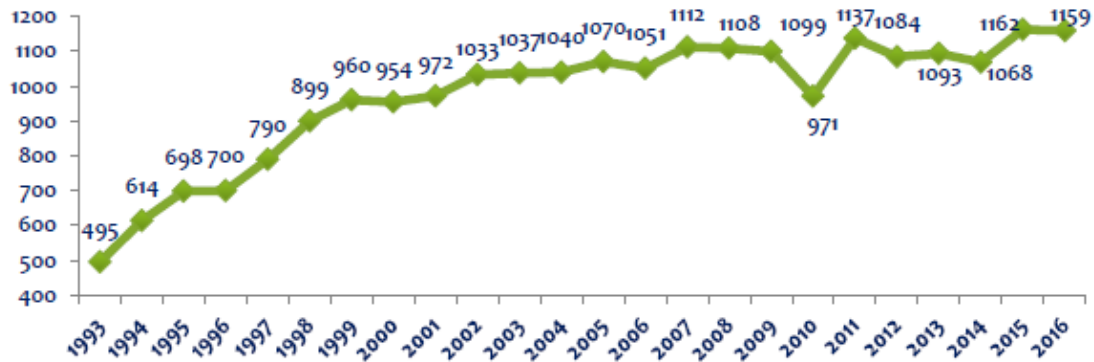
Estas mejoras en la técnica quirúrgica permitieron incrementar la supervivencia anual a un 41%. Aunque a costa de una estancia hospitalaria prolongada que constituía más de la mitad del tiempo de sobrevida <sup>7</sup>.

La mejora de las dificultades técnicas fueron seguidas del estudio de los problemas relacionados con la inmunosupresión y el rechazo <sup>8</sup>. El descubrimiento de la Ciclosporina en 1976, por Borel <sup>9</sup>, supuso un avance en este campo, determinado por una disminución sustancial en la incidencia del rechazo agudo del órgano trasplantado <sup>10</sup>. Tanto fue el progreso que supuso la ciclosporina, que en el año 1984 el Instituto Nacional de Salud Norteamericano publicó un consenso donde se declaró que, tras 540 TH llevados a cabo en aquel país, se reconocía a ésta técnica como una alternativa terapéutica válida para prolongar la vida en pacientes con enfermedad hepática terminal <sup>11</sup>.

En el año 2013, se llevaron a cabo 5.921 TH en Estados Unidos de América; un total de 59.500 pacientes habían superado exitosamente un TH y 15.027 pacientes se encontraban en la lista de espera <sup>12</sup>. En Europa, en el período comprendido entre 1968-2013 se han realizado 127.646 TH <sup>13</sup>. El primer TH en España fue realizado en 1984 por Margarit <sup>14</sup>, desde entonces esta actividad se ha incrementado exponencialmente en el país, existiendo en la actualidad 25 grupos de TH a nivel nacional. Entre los años 1993-2016 se realizaron 23.306 TH (figura 1.1) alcanzando la mayor tasa mundial de TH por millón de población (figuras 1.2) <sup>15</sup>.

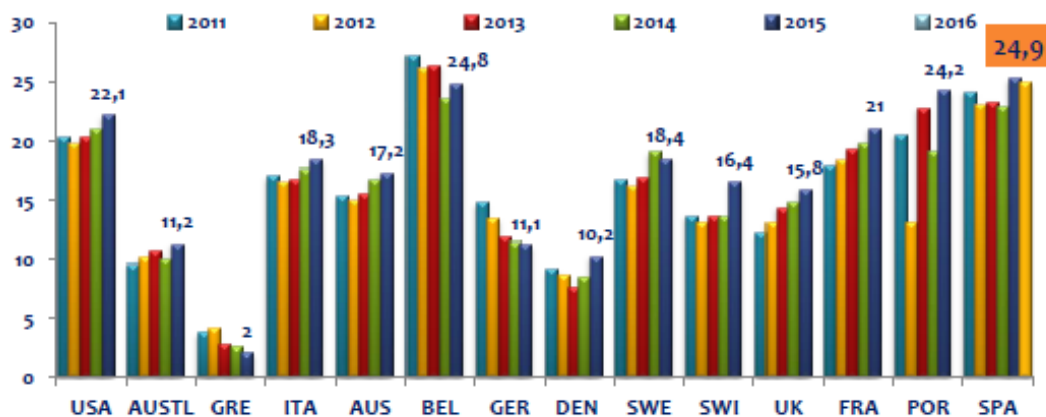


En la actualidad, la supervivencia de los pacientes al año, a los 3 años y a los 5 años es del 85,5%, 78% y 72,7% respectivamente. Además, el 44% de los pacientes supera los



**Figura 1.1.-** Actividad de TH (número absoluto). España 1993-2016 <sup>15</sup>.

20 años de sobrevida <sup>16</sup>. Estas cifras reflejan una expectativa de vida postrasplante inimaginable hace 30 años.



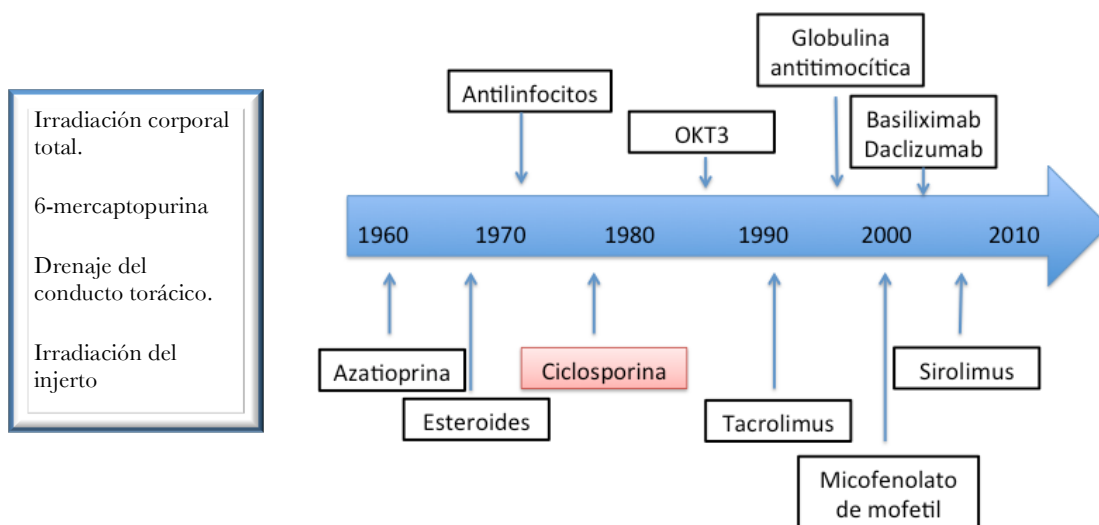
**Figura 1.2.-** Actividad de TH por millón de población. España versus otros países 2011-2016 <sup>15</sup>.

## *Introducción*

El aumento de la supervivencia, ha abierto paso a nuevos retos médicos, en un intento de igualar la esperanza de vida del paciente trasplantado a la de la población general. Se trata de minimizar el impacto de los efectos adversos del procedimiento, en gran parte, vinculados a la medicación inmunosupresora y su uso prolongado. En este punto destaca la insuficiencia renal aguda, por su elevada frecuencia <sup>17</sup>, que aunque en ocasiones es reversible, condiciona de forma significativa la evolución y la calidad de vida del paciente trasplantado <sup>18</sup> por el desarrollo de enfermedad renal crónica y enfermedades cardiovasculares <sup>19</sup>.

## 1.2. La Inmunosupresión y el Rechazo

En los primeros trasplantes de órganos sólidos, no se usaba ningún tipo de tratamiento inmunosupresor y solo los trasplantes de gemelos emparentados conseguían algún éxito; si el trasplante se realizaba entre pacientes no emparentados el éxito era anecdótico o inexistente. Había desconocimiento de los mecanismos inmunológicos que determinaban el rechazo de órganos y tejidos ajenos injertados. Las primeras formas de inmunosupresión se consiguieron con la irradiación corporal total (1959) y, posteriormente, se añadieron los esteroides y la 6-mercaptopurina (1960), el drenaje del conducto torácico y la irradiación del injerto<sup>8,20</sup>. El descubrimiento de la ciclosporina A (CsA), en 1976, y su utilización clínica en el trasplante de órganos sólidos desde 1979, marcó el inicio de un período caracterizado por el éxito clínico de los trasplantes y su aceptación como práctica terapéutica rutinaria en pacientes con enfermedad hepática, pancreática, cardíaca y renal terminal<sup>8, 20, 21, 22</sup>. En los años siguientes se fueron sumando nuevos inmunosupresores, lo cual abrió un abanico de posibilidades, para controlar la respuesta inmunológica, en el paciente trasplantado (figura 1.3).



**Figura 1.3.-** Cronología de la introducción de los diversos fármacos inmunosupresores (Modificado de referencia 10).

## Respuesta inmunológica

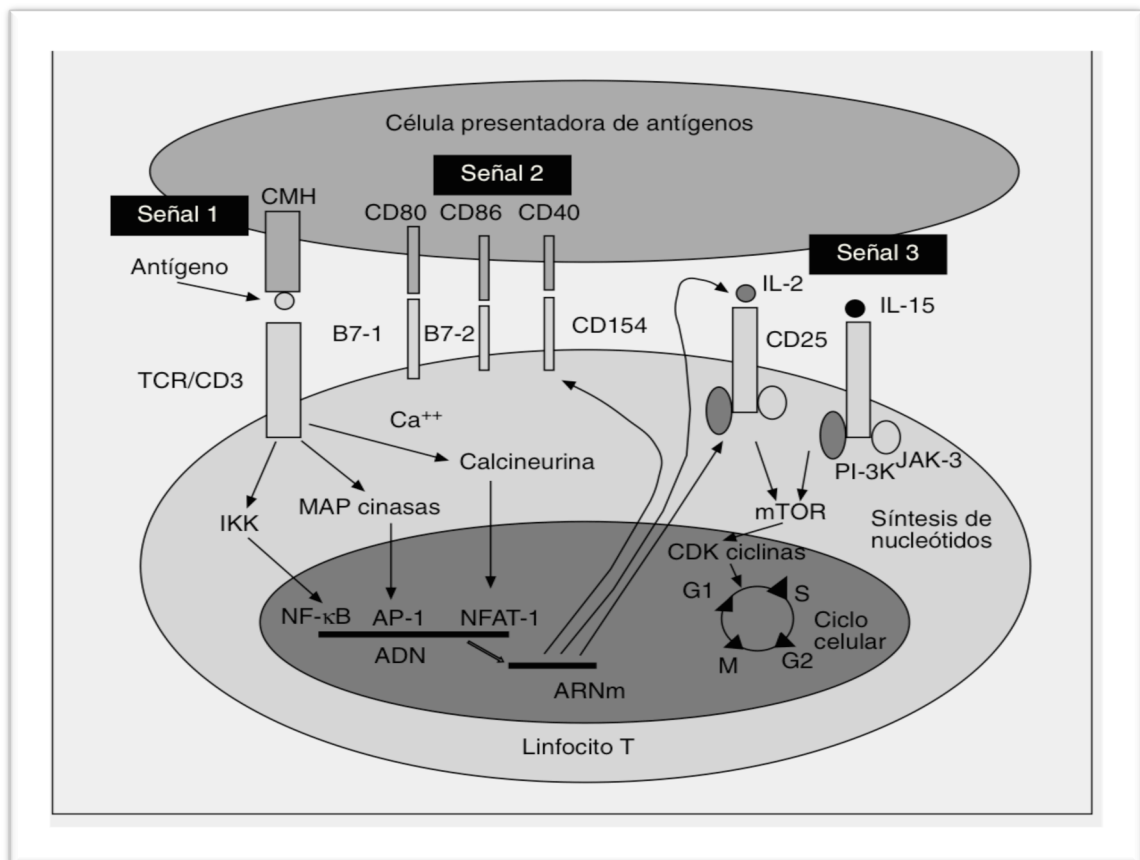
La función del sistema inmunitario (SI) es el reconocimiento y la discriminación de lo propio frente a lo ajeno, destacando su papel frente a la invasión por patógenos externos. La estimulación del SI se dirige hacia tejidos lesionados donde, debido a una mayor expresión de los antígenos leucocitarios humanos (HLA) tipo I y II del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) en las células del tejido lesionado, acuden en gran número las células presentadoras de antígenos (CPA). Este sobrestímulo facilita el desencadenamiento de la respuesta inmunitaria. Por ello, la evolución final de un trasplante de órganos se está decidiendo ya desde momentos tan precoces como la correcta conservación del donante, una extracción quirúrgica exquisita y una conservación del órgano antes de su implantación en el receptor, acciones que reducen las lesiones derivadas de la isquemia y la reperfusión <sup>21, 23</sup>.

Las principales CPA son las células dendríticas (CD), los monocitos-macrófagos y los linfocitos B. La base de la respuesta inmunitaria se deriva de la presentación de los antígenos extraños por las CPA a los linfocitos T (LT), ya sean microorganismos infecciosos o un tejido u órgano extraño (aloantígenos). El modo de presentación de las CPA puede ser por vía directa (el antígeno es presentado por CPA procedentes del donante) o por vía indirecta (el antígeno es procesado y presentado por CPA del receptor). Normalmente, la vía directa es precoz y participa en el rechazo agudo celular del órgano trasplantado; la indirecta tiene lugar más tardíamente, participando fundamentalmente en los procesos del rechazo crónico del injerto. Para que la respuesta del SI sea efectiva, se precisan obligatoriamente 3 señales inmunológicas (figura 1.4) <sup>21</sup>:

- Señal 1 o señal del antígeno: En ella, las CPA presentan conjuntamente sus marcadores HLA y los antígenos extraños a los LT. Este acompañamiento de los marcadores del HLA es el que permite al SI diferenciar entre lo propio y lo extraño. El receptor de los LT (TCR) se conoce también como CD3. A partir de este punto, el LT puede evolucionar hacia la apoptosis, la anergia, la ignorancia del antígeno, la activación parcial o la activación total inmunitaria.
- Señal 2 o de coestimulación: En este paso se realiza la coestimulación del LT mediante la unión de moléculas de la CPA con el LT. Se produce entre los receptores B7-1 (CD80) y B7-2 (CD86) de la CPA con los receptores CD28 y el CTLA4 (CD152) del linfocito, respectivamente. El CD28 activa a los LT mientras que el CTLA4 los inhibe.

Otra señal coestimuladora se produce entre el CD40 de la CPA y el CD154 del LT. Cuando se producen la señal 1 y la 2, se activan 3 vías intracelulares en el citoplasma del LT:

- a) la vía de la calcineurina dependiente del calcio,
- b) la vía de las proteincinasas activadas por mitógenos (MAP), y
- c) la vía de la proteincinasa C-factor nuclear kappa beta.



**Figura 1.4.-** Respuesta inmunitaria frente a los antígenos en 3 señales (Tomado de referencia 21).

La vía de la calcineurina es la que tiene mayor trascendencia para el trasplante y los fármacos inmunosupresores.

La elevación del calcio citoplasmático activa la calcineurina, que entonces desfosforiliza el factor nuclear del LT activado (NF-AT), y lo activa. El NF-AT y las otras 2 vías intracelulares provocan en el núcleo del LT la estimulación de los genes productores de diversas citocinas. La más importante es la interleucina 2 (IL-2), pero también se estimula la producción de otras, como los receptores de IL-2, las cadenas  $\beta$  del receptor del LT, el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  y  $\beta$ , las moléculas de clase I y II del CMH, la  $\beta$  2-microglobulina y diferentes moléculas de adhesión. Esta señal 2 es imprescindible para que se produzca la proliferación y la diferenciación de los LT. Si sólo se produjese la señal 1, el LT se inactivaría, llegando a un estado de anergia. Cuando ambas señales se producen, el LT promueve las citocinas y pasa de la fase celular de reposo (G0) a la fase activada (G1), aunque todavía no está preparado para entrar en el ciclo celular y comenzar su expansión clonal.

- Señal 3 o estimulación de las citocinas: Las diferentes IL (IL-2, IL-4, IL-7 y otras) se unen a sus receptores (CD25 es el receptor de la IL-2) y activan diferentes proteincinasas, como la Janus-kinasa (JAK), que fosforiliza y activa a un conjunto de precursores citosólicos de los factores de transcripción nuclear, denominados STAT (*signal transducer and activator of transcription*). Estas sustancias entran en el núcleo celular y activan determinados genes para que, finalmente, el LT entre en la fase S del ciclo celular, sintetizando nucleótidos para duplicar su ADN y comenzando la multiplicación clonal que le llevará a ser la célula efectora de la respuesta inmunitaria en forma de linfocitos T CD4 o CD8, capaces de causar la lesión del injerto hepático <sup>21, 23</sup>.

## Rechazo del injerto

Cada tipo de rechazo del injerto tiene su propio mecanismo inmunológico. Así, el rechazo hiperagudo se produce minutos después de realizar las anastomosis vasculares y se debe a la presencia de anticuerpos preformados en el receptor frente a eritrocitos, leucocitos o plaquetas del donante (inmunidad humoral). El injerto es destruido rápidamente y no llega a funcionar nunca. El rechazo agudo representa el ataque inmune mediado por linfocitos T CD4+ y CD8+ frente a los antígenos HLA de las células del injerto (inmunidad celular) y ocurre fundamentalmente a partir de los 3-4 primeros días postrasplante. Por último, el rechazo crónico se desarrolla a partir del

tercer mes postrasplante y, aunque se desconocen los mecanismos inmunes implicados, tanto el citotóxico como el humoral, parecen estar implicados (tabla 1.1) <sup>20, 24</sup>.

**Tabla 1.1.-** Tipos de rechazo del injerto (Tomada de referencia 20).

	<b>Rechazo Hiperagudo</b>	<b>Rechazo Agudo</b>	<b>Rechazo Crónico</b>
Incidencia	+/-	++++	+
Tiempo de aparición	24 horas	> 4 <sup>o</sup> -5 <sup>o</sup> día	> 3 meses
Mecanismo inmunológico	Anticuerpos preformados	Linfocitos T	Linfocitos T y B
Respuesta al tratamiento	-	++++	++
Evolución	Irreversible	Reversible	Reversible/irreversible

## Fármacos inmunosupresores y sus mecanismos de acción

La inmunosupresión en el paciente trasplantado se encuentra en un delicado balance entre la toxicidad y el rechazo. En este sentido, dosis pequeñas pueden resultar ser poco efectivas para evitar el rechazo y altas dosis pueden ser dañinas al producir efectos tóxicos. En ambos casos, se compromete la viabilidad del injerto y la vida del paciente.

### Efecto terapéutico de los inmunosupresores

El uso de inmunosupresores permite una "adaptación" del injerto al huésped, con disminución del grado de respuesta inmunológica específica en contra del injerto y menor rechazo. El principal mecanismo para esta adaptación es que las células T del huésped se vuelven menos reactivas a los antígenos del injerto cuando éstos permanecen circulando y la inmunosupresión se mantiene <sup>25, 26</sup>.

## **Efectos indeseables por inmunosupresión**

La inmunodeficiencia conlleva a infecciones y cánceres característicos, como lo es la enfermedad linfoproliferativa postrasplante, la cual está más relacionada con la intensidad de la inmunosupresión que con el agente específico utilizado<sup>27-30</sup>.

Afortunadamente, los nuevos agentes inmunosupresores producen una menor incidencia de estas complicaciones gracias a la prevención más eficaz del rechazo, que evita la utilización de agentes más poderosos y/o dosis más altas<sup>25, 26</sup>.

Es agente-dependiente y en la mayoría de los casos se relaciona con el mecanismo de acción. Cada clase de fármaco inmunosupresor actúa sobre moléculas con roles fisiológicos en tejidos no inmunológicos. Al actuar, el fármaco produce una alteración de estas funciones fisiológicas. Por ejemplo, la nefrotoxicidad de los inhibidores de la calcineurina (de la que hablaremos con detalle más adelante) pueden reflejar un rol importante de la calcineurina en la vascularización renal.

## **Clasificación**

Los agentes inmunosupresores se clasifican según su fin de utilización, estructura molecular y reversibilidad de su acción, entre otros.

Así, según el fin de utilización, puede ser: inmunosupresores de inducción, que son los que producen una inmunosupresión intensa en los primeros días postrasplante y los de mantenimiento, que producen una inmunosupresión que se mantiene durante más tiempo, con el fin de conseguir la adaptación del SI del paciente trasplantado a su injerto. Por último, los de choque, son los inmunosupresores usados en altas dosis en los casos de rechazo del injerto.

Según su estructura molecular se encuentran los fármacos de molécula pequeña, los glucocorticoides, los fármacos proteicos (anticuerpos monoclonales y policlonales), las proteínas de fusión y la globulina inmune intravenosa (tabla 1.2)<sup>25, 26</sup>.



**Tabla 1.2.-** Clasificación de los inmunosupresores usados en el trasplante hepático (modificado de referencias 25 y 26).

---

<b>Glucocorticoides</b>
<b>Fármacos de molécula pequeña</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Inhibidores de la calcineurina           <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ciclosporina</li> <li>- Tacrolimus</li> </ul> </li> <li>• Inhibidores de la rapamicina           <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sirolimus</li> <li>- Everolimus</li> </ul> </li> <li>• Inhibidores de la síntesis de nucleótidos           <ul style="list-style-type: none"> <li>- Micofenolato de mofetil</li> </ul> </li> <li>• Anitmetabolitos           <ul style="list-style-type: none"> <li>- Azatioprina</li> </ul> </li> </ul>
<b>Fármacos proteicos</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticuerpos monoclonales           <ul style="list-style-type: none"> <li>- Anticuerpo anti-CD3 (muromonab, OKT3)</li> <li>- Anticuerpo humanizado anti-CD25 (daclizumab, basiliximab)</li> </ul> </li> <li>• Globulina antitímocítica.</li> </ul>

---

## GLUCOCORTICOIDES

Los glucocorticoides se han usado como inmunosupresores desde los inicios del TH. Actualmente, son los no anticalcineurínicos más utilizados. Se emplean como inmunosupresor de inducción, mantenimiento y en el tratamiento del rechazo agudo. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de las citoquinas IL-1, IL-2, IL-3 e IL-6, derivadas de las células T y B. Sus efectos secundarios son numerosos e incluyen hipertensión arterial, hiperglucemia, osteoporosis, hiperlipidemia, supresión del eje Renina-Angiotensina-Aldosterona (RAA) y aumento en el riesgo de aparición de úlcera gástrica y de infecciones bacterianas y fúngicas (tabla 1.3).

Las dosis varían ampliamente entre sí, dependiendo del momento de su utilización. Así, tenemos un bolo de 500-1000 mg intravenoso de metilprednisolona justo antes de la cirugía, o dosis mínima de 25-50 mg/día intravenoso en las semanas siguientes al TH. En la mayoría de los programas de inmunosupresión, debido al impacto negativo de los

glucocorticoides sobre la recidiva de la hepatitis C, se intenta retirar el tratamiento esteroideo el primer año postrasplante, salvo en los casos de enfermedad autoinmune <sup>10, 21, 23, 25, 26</sup>.

**Tabla 1.3.-** Efectos secundarios de los corticosteroides <sup>10</sup>.

Efectos secundarios más frecuentes	
• Hipertensión arterial	• Úlceras gástricas
• Dislipemia	• Miopatía
• Retraso en la cicatrización de las heridas	• Osteoporosis
• Hiperglucemia	• Retención de líquidos
• Síndrome de Cushing	• Cataratas

## CICLOSPORINA

Fue descubierta por Jean-Francois Borel en 1973 a partir del hongo *tolyocladium inflatum*. Su aprobación, por la FDA (Food and Drugs Administration), fue obtenida en 1983.

La ciclosporina produce una supresión selectiva de la inmunidad mediada por células, inhibiendo la activación de las células T. Se une a la proteína citosólica ciclofilina de linfocitos inmunocompetentes, especialmente linfocitos T. Se cree que la calcineurina juega un papel fundamental en la activación de la interleuquina 2 (IL-2) y otras citoquinas a través de la alteración del proceso de transcripciones. La producción de estas sustancias por los linfocitos T helper es un componente vital de la respuesta inmune y es central en el proceso del rechazo del injerto.

La ciclosporina tiene dos formulaciones disponibles en el mercado. La formulación estándar (Sandimmune), que fué la primera en salir al mercado y requiere de un paso previo de emulsificación, antes de la digestión. Posteriormente, se libera la ciclosporina. Este paso es muy dependiente de la ingesta de alimento, del flujo biliar y de la motilidad gastrointestinal. Por lo tanto, está sujeta a una biodisponibilidad impredecible, con rangos que varían del 1 al 89%, con un promedio del 30%. La otra formulación, es de

aparición mas reciente. Son microemulsiones reconcentradas (Neoral, Gengraf), del medicamento con un disolvente lipofílico. Es más consistente en la biodisponibilidad y menos dependiente del flujo biliar.

La ciclosporina se metaboliza principalmente en el hígado, por la vía celular citocromo P450-3A, por lo que la interacción con otros medicamentos es frecuente, los cuales pueden incrementar o reducir su concentración en sangre (tabla 1.4).

**Tabla 1.4.-** Interacciones farmacológicas más frecuentes con los anticalcineurínicos <sup>21</sup>.

<b>Aumentan la concentración plasmática del anticalcineurínico</b>	
Antifúngicos	Fluconazol, ketoconazol, itraconazol
Antibióticos	Claritromicina, eritromicina
Glucocorticoides	Prednisona, 6-metil prednisolona, deflazacort
Bloqueadores de los canales del calcio	Nicardipino, diltiazem, verapamil
Otros	Zumo de uva, cisapride, alopurinol, metoclopramida
<b>Disminuyen la concentración plasmática del anticalcineurínico</b>	
Anticomiciales	Fenobarbital, fenitoína, carbamacepina
Antibióticos	Rifampicina, nafcilina
Otros	Octreótido, ticlopidina, inhibidores de proteasas

La nefrotoxicidad es uno de los principales efectos colaterales de la terapia con ciclosporina. Esta puede ser una complicación aguda o crónica, induciendo a una tasa de fallo renal postrasplante de hasta un 20%. También puede producir anomalías metabólicas que incluyen: hipercalcemia, hipomagnesemia, hiperlipidemia e hiperglucemia. Otras complicaciones como hipertensión arterial, hipertrofia gingival e hirsutismo, también suelen ocurrir. Entre un 10 y un 28% de los pacientes presentan manifestaciones neurológicas que van desde un temblor moderado y neuropatía periférica a psicosis, alucinaciones, debilidad motora y convulsiones (tabla 1.5)<sup>31</sup>.

La dosis inicial varía de 10 a 15 mg/Kg/día en 2 dosis. El ajuste de la dosis oral se basa en la medida de los niveles basales sanguíneos a las 24 horas de haber empezado con el medicamento <sup>10, 21, 23, 25, 26</sup>.

## TACROLIMUS

Se aísla en Japón en 1986, a partir de una muestra de tierra que contenía *Streptomyces Tsukubaensis*.

El tacrolimus es 100 veces más potente que la ciclosporina y ejerce su acción uniéndose a la proteína de unión FKBP12. Este complejo inhibe a la calcineurina que es responsable de la transcripción de IL-2, IL-3, IL-4, IL-8 y varios factores quimiotácticos.

La absorción del tacrolimus ocurre en el duodeno y yeyuno. A diferencia de la ciclosporina, la absorción del tacrolimus no se ve afectada por la presencia de bilis, lo cual resulta ventajoso en pacientes con colestasis, derivación biliar o íleo intestinal. La comida reduce su biodisponibilidad, por lo que debe tomarse con el estómago vacío. El metabolismo también es hepático por la vía del citocromo P450-3A, consecuencia de esto, también tiene interacciones con otros medicamentos expuestas en la tabla 1.4.

**Tabla 1.5.-** Efectos secundarios más frecuentes de los anticalcineurínicos <sup>21</sup>.

<b>Renales</b>	Insuficiencia renal aguda y crónica, hiperpotasemia, hipomagnesemia
<b>Cardiovasculares</b>	Hipertensión arterial, miocardiopatía hipertrófica
<b>Neurológicos</b>	Cefaleas, temblores distales, calambres, parestesias, confusión, convulsiones
<b>Gastrointestinales</b>	Diarrea, náuseas, vómitos, hiperplasia de las encías
<b>Hematológicos</b>	Síndrome hemolítico-urémico
<b>Metabólicos</b>	Diabetes mellitus, hiperlipemia
<b>Hepáticos</b>	Colestasis
<b>Cutáneos</b>	Hirsutismo, acné, alopecia, exantema

Sus efectos secundarios son similares a la ciclosporina, con menor incidencia de hipertensión arterial, hiperlipemia, hirsutismo e hiperplasia de las encías. Tiene algunos efectos secundarios más específicos y frecuentes que la ciclosporina: puede provocar alopecia, hipertrofia miocárdica izquierda parcialmente reversible y mayor incidencia de neurotoxicidad y diabetes mellitus (tabla 1.5).

Estudios multicéntricos han demostrado que la inmunosupresión basada en tacrolimus en comparación con la ciclosporina tienen tasas más bajas de rechazo en el primer año. En el caso de los pacientes con Hepatitis C, la supervivencia del injerto es más prolongada <sup>10, 21, 23, 25, 26</sup>.

## **SIROLIMUS Y EVEROLIMUS**

Son dos fármacos que comparten su mecanismo de acción. Son inhibidores del receptor de la rapamicina de los mamíferos (mTOR, en siglas inglesas), los cuales forman un complejo con el mismo receptor intracelular del tacrolimus (FKBP12). Bloquean la señal 3 de la respuesta inmunitaria, distalmente al receptor de la IL-2, evitando la progresión del LT hacia la fase S del ciclo celular. Tienen efectos inmunosupresores, antifúngicos y antiproliferativos. El sirolimus no produce nefrotoxicidad ni neurotoxicidad, por lo que su indicación fundamental es como sustituto del anticalcineurínico en monoterapia, cuando aparecen estos efectos secundarios. También como medicación concomitante para permitir dosis menores del anticalcineurínico o una retirada precoz de los esteroides, así como en el manejo del rechazo crónico y como tratamiento de rescate <sup>10, 25, 26, 32</sup>.

La dosis habitual es de 2 mg/día y se ajusta según los valores valle en la sangre; las concentraciones óptimas se sitúan entre 5 y 15 ng/ml. Sus efectos secundarios, dependientes de la dosis son: leucopenia, trombocitopenia e hiperlipidemia (tabla 1.6). Inhibe el metabolismo de la ciclosporina, aumentando su concentración, por lo que, en caso de asociarlo a un anticalcineurínico, es mejor hacerlo con tacrolimus. En estudios de control se observó que la incidencia de trombosis de la arteria hepática ha sido superior en el grupo de pacientes que reciben sirolimus, respecto a la inmunosupresión con anticalcineurínicos <sup>33</sup>. Aunque este hecho no ha sido corroborado por otros estudios

abiertos, la FDA ha prohibido su empleo precoz en el trasplante hepático. En España, el Ministerio de Sanidad tampoco permite su uso antes de pasados 6 meses postrasplante, como prevención de la aparición de esta grave complicación. Estos condicionantes han hecho que aún no se haya podido definir bien su papel en el campo de la inmunosupresión del TH.

El sirolimus tiene propiedades antifibróticas y antiproliferativas para las fibras musculares de la pared vascular. Por ello, se ha implicado en el retraso de la curación de las heridas quirúrgicas después del trasplante y la menor fibrosis del injerto. También se le han atribuido propiedades antineoplásicas por lo que se recomienda su empleo en los pacientes trasplantados por procesos tumorales, aunque esto no ha sido suficientemente documentado mediante estudios clínicos aleatorizados <sup>10, 21, 25, 26, 32</sup>.

Everolimus, por su parte, es un fármaco con un perfil similar y vida media más corta que el sirolimus. La dosis recomendada es de 1,5-3 mg/día. Sus indicaciones son similares al sirolimus y su farmacocinética se afecta menos que la de aquel, cuando se administra con ciclosporina <sup>10, 21, 23, 25, 26</sup>.

**Tabla 1.6.-** Efectos secundarios más frecuentes del sirolimus <sup>10</sup>.

<b>Efectos secundarios del Sirolimus</b>	
• Anemia	• Dislipemia
• Leucopenia	• Edema periférico
• Trombocitopenia	• Dehiscencia de heridas

## **MICOFENOLATO DE MOFETIL Y EL ACIDO MICOFENOLICO**

El micofenolato de mofetil (MMF, *CellCept*) fue aprobado en 2004 y el ácido micofenólico (MPA, *Myfortic*) en 1995. El MPA es un producto de liberación retardada, en contraste con el MMF, que se libera inmediatamente tras su administración. Ambos, inhiben la vía de síntesis de novo de nucleótidos de purina, inhibiendo la iosina monofosfato deshidrogenada y la producción de algunos nucleótidos. Esta acción

conlleva al bloqueo de la replicación del ADN en linfocitos T y B que son incapaces de usar los caminos alternativos de rescate. Varios estudios han demostrado que existe una amplia variación en la farmacocinética del MMF en el TH relacionado con fluctuaciones en la concentración de albúmina sérica, cambios no vistos en su uso en el trasplante renal. La disfunción hepática afecta la conjugación de MPA y prolonga la vida media de MPA. Sin embargo, el tacrolimus aumenta su biodisponibilidad <sup>34</sup>.

La incidencia de efectos adversos es alta, de un 24 a un 57% y requiere de una reducción de la dosis o de su retirada (tabla 1.7). Su uso aumentó en el 2005 en más de 50% de los centros de TH en EEUU en el primer año tras el TH. La dosis inicial tiene un rango de 2-3 g/día para el MMF y 720-1440 mg/día para el MPA dividido en dos dosis. Para retirarlos son comúnmente utilizadas las dosis de reducción. En algunos pacientes se retiran completamente, sobre todo cuando se combinan con otras medicaciones mielosupresoras, como el sirolimus <sup>10, 21, 23, 25, 26, 34</sup>.

**Tabla 1.7.-** Efectos secundarios más comunes del micofenolato de mofetil <sup>10</sup>.

<b>Efectos secundarios del micofenolato de mofetil</b>	
• Náuseas, vómitos y diarrea	• Trombocitopenia
• Anemia	• Pérdida de peso
• Leucopenia	

## AZATIOPRINA

Fue el primer antimetabolito usado en la inmunosupresión del TH, pero su uso ha disminuido dramáticamente a lo largo del tiempo. La azatioprina es un imidazol derivado de la mercaptopurina que antagoniza el metabolismo de las purinas. El resultado es una inhibición en la síntesis de ADN, ARN y proteínas. Durante mucho tiempo formó parte de la triple terapia con la ciclosporina y los esteroides, pero los resultados similares con la doble terapia tacrolimus y esteroides y la aparición del MMF, con propiedades semejantes y menor toxicidad, han propiciado que su uso se haya casi abandonado. En el año 2005 se usaba en menos del 5% de los centros de trasplante

hepático de EEUU. Ésto debido, principalmente, a sus efectos adversos, los cuales incluyen mielosupresión importante, hepatotoxicidad, pancreatitis, alopecia, neumonitis y reacciones de hipersensibilidad. La dosis estándar es de 1-2mg/Kg/día <sup>10, 21, 23, 25, 26</sup>.

### **GAMMAGLOBULINA POLICLONAL ANTI-TIMOCITICA Y ANTILINFOCITO**

Son preparaciones obtenidas a partir de los anticuerpos formados por animales (caballos o conejos) cuando se les inoculan LT y timocitos humanos. Este antisuero animal se purifica y se extrae la fracción con gammaglobulina antitimocitos, que reacciona frente a múltiples marcadores de la superficie de los LT (CD2, CD3, CD4, CD8, CD28, receptores del LT, CD20, CD40). El problema con estas preparaciones es la variabilidad de su potencia, el desencadenamiento de citopenias graves y la posibilidad de desarrollar la «enfermedad del suero». La enfermedad del suero ocurre al administrar sueros heterólogos y producirse inmunocomplejo a partir de un exceso de antígenos circulantes. Sus síntomas son similares a los presentados en una reacción anafiláctica.

Su mecanismo de acción se realiza a través de la apoptosis celular, la citólisis mediada por anticuerpos y la internalización de los receptores de la superficie celular. Su indicación habitual es como agente de inducción, para reducir o eliminar el empleo de esteroides o para retrasar la adición del anticalcineurínico en pacientes con insuficiencia renal postrasplante. La dosis intravenosa de timoglobulina es de 1,5 mg/kg/día, y en los ensayos en los que se ha combinado con el uso retardado del anticalcineurínico, la supervivencia del paciente y del injerto hepático y la incidencia de rechazo agudo fueron similares a las pautas tradicionales, sin mayor incidencia de infecciones <sup>10, 21, 23, 25, 26, 35</sup>.

### **MUROMONAB-CD3**

Se obtienen mediante los anticuerpos formados por animales de laboratorio y son anticuerpos monoclonales específicos frente a los receptores CD3, presentes en la superficie de todos los LT. Por ello, reaccionan con más del 95% de las células T tras su paso por el timo, sin afectar a los timocitos inmaduros. Sus indicaciones en el trasplante se limitan, fundamentalmente, al tratamiento del rechazo agudo celular



corticorresistente y, en algunas ocasiones, como tratamiento de inducción para retrasar el empleo del anticalcineurínico.

Su administración desencadena habitualmente el síndrome de liberación de citocinas, caracterizado por fiebre, diarrea, náuseas, vómitos, cefalea, mialgias y disnea, por lo que es necesario premedicar a los pacientes con esteroides, antiinflamatorios y antihistamínicos para amortiguar estos efectos. Los pacientes que lo reciben pueden desarrollar anticuerpos frente a estas sustancias de origen murino, lo que limita su empleo en más de una ocasión. Además, su uso se ha relacionado con la mayor incidencia de infecciones virales (citomegalovirus y virus de Epstein-Barr) y la aparición de neoplasias de novo postrasplante. Se han sintetizado anticuerpos anti-CD3 quiméricos y humanizados para evitar estos efectos secundarios <sup>10, 21, 23, 25, 26, 35</sup>.

## **DACLIZUMAB**

El daclizumab (*Zenapax*) es un producto humanizado que muestra propiedades quiméricas. Se une a la cadena alfa del receptor IL-2, la cual se sobreexpresa en la superficie de los linfocitos T activados, provocando anergia.

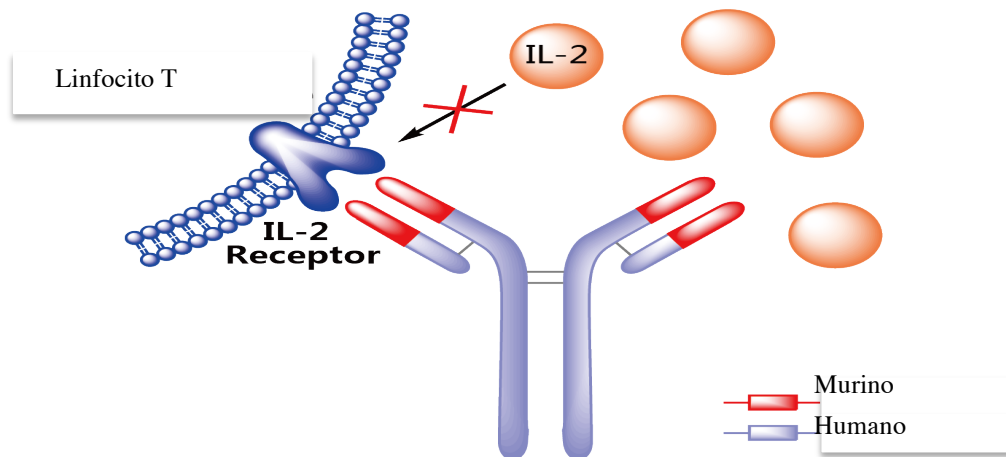
La inmunosupresión se consigue por el antagonismo competitivo de la proliferación de linfocitos T inducidos por IL-2. Su efecto inmunosupresor se mantiene hasta la décima semana postadministración. Los efectos adversos generalmente son moderados y comparables con el placebo. Se puede administrar en una dosis, dos dosis (día 0: 1 mg/kg; día 4: 0,5 mg/kg) y también en pautas de 5 dosis. Se tolera bien y reduce la incidencia de rechazo agudo hasta el 35% de los casos, sin aumentar la incidencia de infecciones ni otros efectos adversos <sup>10, 21, 23, 25, 26, 35</sup>.

## **BASILIXIMAB**

Fue autorizado por la Agencia Europea de Medicamentos en 1998, se utilizó, inicialmente, en el trasplante renal en asociación con otros inmunosupresores, como los anticalcineurínicos (ACNs) y corticosteroides <sup>10</sup>. El basiliximab (*Simulect; Novartis Pharma AG, Basel, Switzerland*) es un anticuerpo monoclonal quimérico (75% humano, 25%

murino), altamente específico, creado con tecnología de ADN recombinante. Las regiones variables de los genes de los anticuerpos murinos se fusionan con las regiones constantes de anticuerpos humanos (figura 1.5). Éste se une específicamente a la cadena alfa del receptor 2 de interleuquina, de los linfocitos T activados, y los bloquea. De esta manera, su mecanismo de acción se basa en la inhibición reversible de la activación de linfocitos T, una vía determinante en la respuesta inmune celular en el rechazo agudo del injerto. Su vida media es de unas 4 a 6 semanas, con lo cual se evita el riesgo de inmunosupresión prolongada<sup>21, 36</sup>.

Se utiliza como inmunosupresor de inducción, por lo que su efecto protector contra el rechazo celular agudo es más claro que en el trasplante renal. En el caso del trasplante hepático este efecto protector es menos significativo, debido a que el rechazo celular agudo en el TH es menos frecuente que en el renal. Sin embargo, su uso permite administrar más tardíamente, y en dosis más bajas, inmunosupresores de mantenimiento que tienen efecto nefrotóxico, como son los ACNs<sup>23, 36-38</sup>.



**Figura 1.5.-** Basiliximab. Anticuerpo monoclonal quimérico. Modificado de [http://www.pharmacodia.com/web/drug/1\\_571.html](http://www.pharmacodia.com/web/drug/1_571.html).

El régimen de administración recomendado consiste en dos dosis de 20 mg cada una. La primera debe ser administrada tras la reperusión durante el trasplante, mientras que la segunda se administra 4 días después del TH. Esta última dosis se debe evitar si se producen complicaciones graves, tales como: anafilaxia o pérdida del injerto.

Las máximas concentraciones de basiliximab después de una infusión intravenosa de 20 mg, en 30 minutos, son de  $7,1 \pm 5,1$  mg/mL. Se observó un aumento proporcional de las concentraciones máximas y de las áreas bajo la curva al aumentar la dosis hasta los 60 mg. En el estado de equilibrio, el volumen de distribución es de  $8,6 \pm 4,1$  L, si bien no se conoce con exactitud la distribución entre los distintos compartimentos corporales. La vida media de eliminación es de  $7,2 \pm 3,2$  días. No se han observado diferencias significativas entre géneros, edades (entre los 20 y 69 años) o razas. Con el régimen de tratamiento recomendado, la duración media de la saturación de los receptores para IL-2 por el basiliximab es de  $36 \pm 14$  días. Sin embargo, no se conoce la duración del bloqueo de estos receptores que sea clínicamente significativa. La administración de basiliximab no produce cambios en el número de linfocitos circulantes ni en sus fenotipos<sup>38-41</sup>.

El basiliximab se clasifica dentro de la categoría B de riesgo en el embarazo; es decir, no existen estudios con evidencia de riesgo en la especie humana. Dado que los IgG son capaces de atravesar la placenta y el receptor IL-2 puede jugar un papel importante en el desarrollo del sistema inmunológico del feto, no se recomienda administrar el basiliximab durante el embarazo, a menos que los beneficios para la madre superen el posible riesgo para el feto. Se desconoce si el basiliximab se excreta en la leche materna. Sin embargo, como muchos fármacos, incluyendo anticuerpos monoclonales se excretan en la leche humana y debido al riesgo que una inmunosupresión puede representar para el lactante, la lactancia debe ser interrumpida si se decide administrar el basiliximab<sup>39-41</sup>. La incidencia y tipos de reacciones adversas observados en los ensayos clínicos realizados con el basiliximab fueron similares en los pacientes tratados con el fármaco o con placebo. Los más frecuentes fueron<sup>21, 23, 35, 39-41</sup>:

- Sistema gastrointestinal: estreñimiento, náuseas, diarrea, dolor abdominal abdominal, vómitos, dispepsia, moniliasis.

- Alteraciones metabólicas y nutricionales: hiperkaliemia, hipokaliemia, hiperglucemia, hiperuricemia, hipofosfatemia, hipocalcemia, aumento de peso, hipercolesterolemia, acidosis.
- Efectos sobre el sistema nervioso central y periférico: cefaleas, temblor, mareos.
- Efectos sobre el sistema urinario: disuria, aumento del nitrógeno ureico, infecciones del tracto urinario.
- Efectos de tipo general: dolor, edema periférico, fiebre, infecciones virales, edema de las piernas, astenia.
- Sistema cardiovascular: hipertensión.
- Sistema respiratorio: disnea, infecciones del tracto respiratorio superior, tos, rinitis, faringitis.
- Sistema musculoesquelético: dolor de piernas, dolor de espalda.
- Piel y anexos: complicaciones de la herida quirúrgica, acné.
- Alteraciones hematológicas: anemia.

Se han observado reacciones graves de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, tanto después de la primera exposición al basiliximab como en la reexposición, después de varios meses. Estas reacciones incluyen hipotensión, taquicardia, insuficiencia cardíaca, disnea, broncoespasmo, edema pulmonar, insuficiencia respiratoria, rash, prurito.

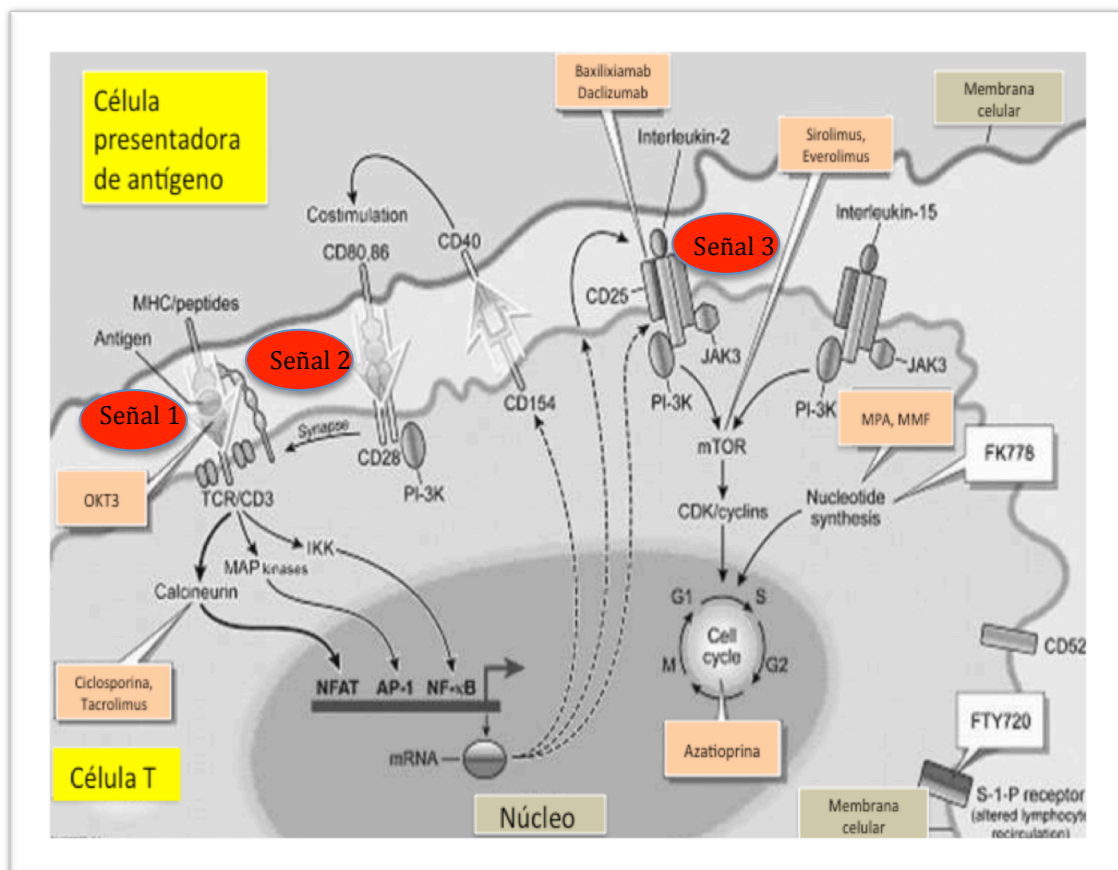
Varios estudios multicéntricos han evaluado la seguridad del uso del basiliximab junto con la ciclosporina, la conclusión de los mismos es que su uso potencia los efectos positivos de la inmunosupresión, reduciendo el número y la gravedad de los episodios de rechazo agudo en los primeros seis meses postrasplante, sin evidencia de sobreinmunosupresión <sup>42, 43</sup>. Igualmente, se iniciaron estudios, en este sentido, con una combinación de basiliximab y tacrolimus con similares resultados y otras variaciones del régimen inmunosupresor sin esteroides <sup>38, 44-46</sup>. En los estudios clínicos se ha administrado el basiliximab concomitantemente con azatioprina, ciclosporina, corticoides, micofenolato de mofetil y muromonab, sin que se observara un aumento de las reacciones adversas <sup>39-41</sup>.

En el año 2005 se publicó un ensayo clínico, llevado a cabo en el *Chang Gung Memorial Hospital*, en receptores de donantes vivos hepáticos. Se comparó la función renal en un grupo de pacientes que recibió un protocolo inmunosupresor con basiliximab e introducción tardía del tacrolimus, asociado a una dosis de mantenimiento del

tacrolimus más baja, frente a un grupo de pacientes que no recibió baxilisimab. En los resultados describen que la incidencia de insuficiencia renal, en el tercer mes postrasplante, fue significativamente menor en el grupo que recibió basiliximab (26% vs 67%, respectivamente). Mientras que la incidencia de rechazo celular agudo, bacteriemia e infección por citomegalovirus fue similar en ambos grupos <sup>45</sup>.

## Resumen de los inmunosupresores

A continuación, en la figura 1.6 y tabla 1.8, se resumen los mecanismos de acción de los inmunosupresores, descritos previamente, y sus efectos adversos más relevantes.



**Figura 1.6.-** Medicamentos inmunosupresores y su sitio de acción según el modelo de las tres señales (Tomado y modificado de la referencia 25).

**Tabla 1.8.-** Agentes inmunosupresores usados en el trasplante hepático, mecanismos de acción y efectos adversos <sup>23, 47</sup>.

Agente	Mecanismo de acción	Efectos adversos seleccionados*
Prednisona	Supresión de leucocitos, macrófagos y de la actividad celular citotóxica de células T.  Disminución de citoquinas, prostaglandinas y leucotrienos. (señal 2)	Hipertensión, dislipemia, intolerancia a la glucosa, anormalidades óseas, úlceras pépticas, alteraciones psiquiátricas.
Ciclosporina	Inactiva la calcineurina, disminuye la producción de IL-2, inhibe la activación de células T. (señal 2)	Hipertensión, insuficiencia renal, neuropatía, hiperlipemia, hiperplasia gingival, hirsutismo, resistencia a la insulina.
Tacrolimus	Inactiva la calcineurina, disminuye la producción de IL-2, inhibe la activación de células T. (señal 2)	Hipertensión, insuficiencia renal, resistencia a la insulina, neuropatía, hiperlipemia.
Azatioprina o 6-mercaptopurina	Inhibe la producción de adenosina y guanina. Inhibe la síntesis de ADN y ARN en las células T proliferativas. (señal 3)	Leucopenia, anemia, trombocitopenia, pancreatitis.
Sirolimus o everolimus	Inhibe mTOR (target of rapamicina). Evita la replicación de células T. (señal 3)	Leucopenia, trombocitopenia, anemia, hiperlipidemia, trombosis de la arteria hepática, retrasa la cicatrización de las heridas, edema periférico, toxicidad pulmonar.
Basiliximab	Se unen a los receptores IL-2. Bloquean su estimulación por IL-2, aboliendo la activación linfocitaria y la expansión clonal de los linfocitos activados. (señal 3)	Hipersensibilidad

\* No se detallan todos los efectos adversos de cada fármaco

## Tolerancia inmunitaria

La tolerancia en el trasplante se define como la ausencia de respuesta específica frente a los aloantígenos, sin la necesidad de tomar fármacos inmunosupresores de modo crónico. No significa que el sistema inmunitario (SI) no reconozca a los aloantígenos sino que, tras ser detectados en los órganos linfoides, no se dispara una respuesta

inmunitaria, la cual, en condiciones normales, hace que los linfocitos activados destruyan el órgano trasplantado.

La tolerancia puede ser central (destruyendo el clon de LT estimulado por los aloantígenos en el timo del receptor) o periférica (mediante múltiples mecanismos que bloquean la respuesta inmunitaria tras la estimulación de este clon, provocando respuestas como la ignorancia, la anergia, la apoptosis, el agotamiento o la regulación). Recientemente, se ha postulado la existencia de LT reguladores (LTR), derivados del timo, que constituyen el 5-10% de la población de linfocitos CD4. Actúan equilibrando la situación provocada por el estímulo del SI a través de la inhibición tanto de la proliferación celular como de la producción y liberación de citocinas y anticuerpos mediante una selección negativa, y parece que controlan fundamentalmente la vía indirecta de la respuesta inmunitaria. La administración de fármacos inmunosupresores bloquea la actuación de estos LTR, entorpeciendo de algún modo el desarrollo de esa respuesta encaminada a la tolerancia. Las células dendríticas, que constituyen la mayoría de las CPA, son cruciales para regular este balance entre la agresión y la tolerancia del SI y es posible que CPA inmaduras provoquen la tolerancia, al ser incapaces de desencadenar una respuesta inmunitaria normal. Durante mucho tiempo se pensó que el microquimerismo celular (intercambio de linfocitos y células dendríticas que se produce en el receptor entre sus propias células y las procedentes del injerto) era el que propiciaba esta tolerancia, al anularse los clones reactivos; pero experimentos en los que se aumentaba este quimerismo con la transfusión de células precursoras del SI del donante en el receptor, demostraron que un mayor quimerismo no facilitaba necesariamente la tolerancia. Probablemente, haya varios mecanismos implicados. En la actualidad, la mayoría de los estudios de tolerancia se dirigen al bloqueo de los mecanismos de coestimulación entre la CPA y el LT (señal 2).

El hígado es un órgano «privilegiado» en este sentido, ya que es de los pocos en los que es posible suspender el tratamiento inmunosupresor sin que se afecte su función y supervivencia. Esto se ha constatado en cerca del 25-30% de los pacientes que suspenden la medicación a largo plazo. En el resto no es posible y se desencadenan los mecanismos de rechazo. Actualmente no disponemos de marcadores inmunológicos que permitan predecir qué pacientes evolucionarán hacia la tolerancia, por lo que sólo se está intentando, de modo empírico y secuencial, en pacientes trasplantados de larga

evolución, con escasa cantidad de tratamiento inmunosupresor o con efectos secundarios graves causados por estos fármacos y sin antecedentes de reactividad inmunológica, como los episodios de rechazo agudo.

La evaluación clínica de la tolerancia en el TH se ha limitado a la valoración de laboratorio de la función del injerto. Existen diversos biomarcadores muy prometedores, como el estudio de los distintos subtipos de células dendríticas, el análisis funcional de células T, el estudio de HLA-G y de anticuerpos específicos de donante y estudios de expresión genética mediante microarray. Los resultados de estos biomarcadores están dando información importante que podría permitir la comprensión de algunos aspectos de la tolerancia en el ámbito del TH. Estos biomarcadores podrían ayudar a establecer algoritmos de decisión a la hora de plantear la retirada de inmunosupresores en el TH

21, 48.



## 1.3. La Insuficiencia Renal

---

### Insuficiencia renal aguda

La insuficiencia renal aguda (IRA) es un síndrome clínico, secundario a múltiples causas, que se caracteriza por un deterioro brusco de la función renal que altera la homeostasis del organismo, se asocia con frecuencia con un descenso de la diuresis y tiene como expresión común un aumento de la concentración de productos nitrogenados en sangre como la urea y la creatinina <sup>49</sup>.

Para el funcionamiento renal son necesarias tres premisas:

- 1) Una perfusión sanguínea adecuada.
- 2) La integridad del parénquima renal.
- 3) La permeabilidad de las vías excretoras.

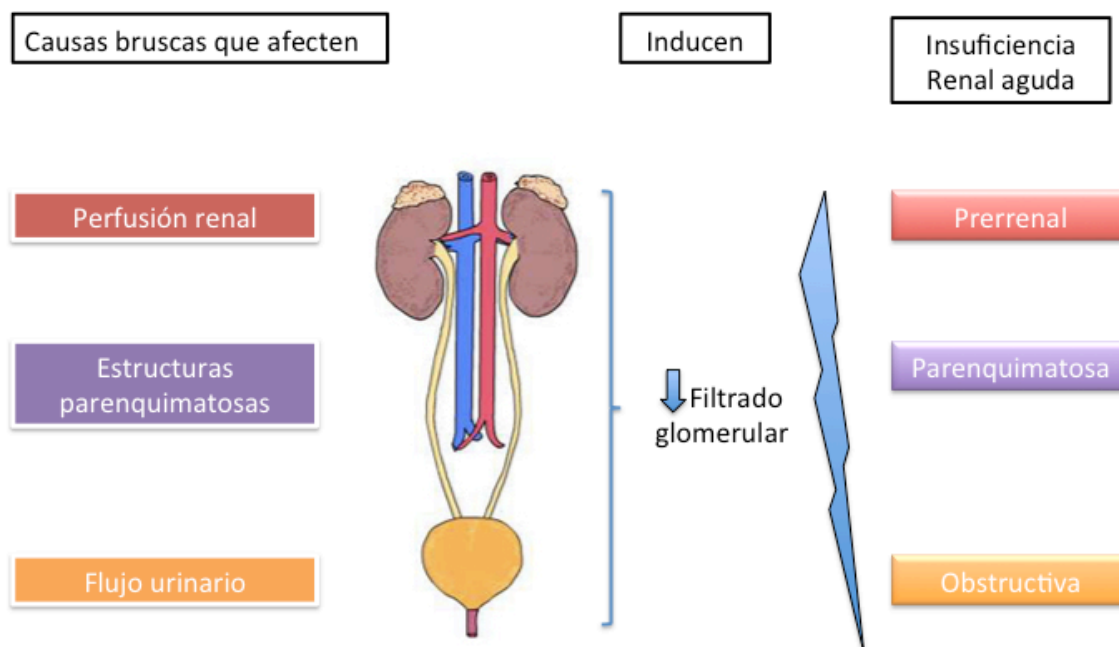
La alteración súbita de cualquiera de estos elementos puede ocasionar un deterioro de la función renal denominado insuficiencia renal aguda. En función del elemento funcional alterado, la IRA se etiquetará como IRA prerrenal, si lo que falla es la perfusión renal; como IRA parenquimatososa o intrínseca, si la alteración radica en las estructuras renales, y obstructiva si el flujo urinario está interrumpido (figura 1.7) <sup>50</sup>.

### Definición y Clasificación de la IRA

En medicina, definir implica imponer límites metodológicos al concepto. En la IRA, cada autor ha establecido su propia definición sobre la base de la concentración de productos nitrogenados, el volumen de la diuresis, la necesidad de terapia renal sustitutiva (TRS), el lugar donde se trataba o se producía la IRA u otros considerandos. Más de 35 definiciones estaban pues en uso simultáneamente, lo que hacía inviable la comparación entre diferentes estudios <sup>51</sup>. Tratando de estandarizar esta multitud de definiciones, se publicó en 2004 la iniciativa del grupo Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI), que propuso la clasificación funcional Risk Injury Failure Endstage (RIFLE) para la IRA <sup>52</sup>. Desde entonces han aparecido dos modificaciones importantes de esta clasificación: la de una red de trabajo, la Acute Kidney Injury Network (AKIN) en

2007 <sup>53</sup>, y la propuesta en 2012 por la Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) en su guía de práctica clínica de la IRA <sup>54</sup>.

Estos sistemas de clasificación facilitan información del deterioro funcional renal, no sobre el tipo de IRA del paciente.



**Figura 1.7.-** Tipos de insuficiencia renal aguda: prerrenal, parenquimatosa y obstructiva <sup>55</sup>.

## KDIGO

La organización Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO), publicó en 2012 una guía de práctica clínica para la IRA, donde ésta se define en función del nivel de aumento de la creatinina con relación al tiempo que tarda en producirse y/o al volumen de diuresis (tabla 1.9). También propone tres niveles de gravedad de deterioro funcional identificados por números <sup>54</sup>. Un avance importante de esta clasificación es la recuperación del concepto de síndrome, que se había perdido en los sistemas RIFLE y AKIN, recomendando determinar la causa y el tipo de IRA siempre que sea posible.

Además, se ha considerado un nuevo concepto, el de enfermedad renal aguda (ERA) que puede cursar con IRA o no. Los matices entre las definiciones de IRA, ERA, enfermedad renal crónica (ERC) y ausencia de enfermedad renal (AER), se muestran en

la tabla 1.10. En estos cuatro estados de función renal existe una compleja relación en el tiempo, pudiendo coexistir algunos de ellos.

**Tabla 1.9.-** Clasificación KDIGO para la IRA <sup>54</sup>.

Estadio	Incremento de Crs	Diuresis
1	1,5-1,9 veces la basal ó $\geq 0,3$ mg/dL	$<0,5$ ml/kg/h durante 6 horas
2	2,0-2,9 veces la basal	$<0,5$ ml/kg/h durante $\geq 12$ horas
3	$\geq 3$ veces la basal o aumento de la Crs $\geq 4$ mg/dL o inicio de TRS	$<0,3$ ml/kg/h durante $\geq 24$ horas o anuria durante $\geq 12$ horas

\*(Las variaciones pueden ocurrir en 48 horas o en 7 días). Crs: creatinina sérica.

**Tabla 1.10.-** Definiciones utilizadas en la Guía KDIGO de práctica clínica en la disfunción renal para identificar diferentes estados de salud renal <sup>54</sup>.

Término	Criterio funcional	Criterio estructural
Insuficiencia renal aguda (IRA)	Aumento de la Crs $\geq 50\%$ en 7 días o aumento de la Crs $\geq 0,3$ mg/dL en 2 días u oliguria	Sin criterio
Enfermedad renal crónica (ERC)	TFG $< 60$ mL/min/1,73m <sup>2</sup> durante $> 3$ meses	Daño renal durante $> 3$ meses
Enfermedad renal aguda (ERA)	Insuficiencia renal aguda o TFG $< 60$ mL/min/1,73m <sup>2</sup> durante $< 3$ meses o descenso del FG $\geq 35\%$ o aumento de la Crs $> 50\%$ durante $< 3$ meses	Daño renal durante $< 3$ meses
Ausencia de enfermedad renal (AER)	TFG $\geq 60$ mL/min/1,73m <sup>2</sup> . Crs estable	Ausencia de daño

## Enfermedad Renal Crónica

Independientemente del trastorno específico que ocasione la lesión, las guías NKF-KDOQI (National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) propusieron la siguiente definición en el año 2002:

- Disminución de la función renal con filtrado glomerular  $<60\text{mL}/\text{min}/1,73\text{ m}^2$ , durante al menos 3 meses, con daño renal o sin él (tabla 1.11) ó
- Daño renal durante al menos 3 meses, diagnosticado por métodos directos (alteraciones histológicas en la biopsia renal) o de forma indirecta por marcadores como la albuminuria o la proteinuria, alteraciones del sedimento urinario, alteraciones electrolíticas o alteraciones en pruebas de imagen <sup>56, 57</sup>.

**Tabla 1.11.-** Clasificación de los estadios de la enfermedad renal crónica según las guías NKF-KDOQI de 2002, con modificaciones en 2009 <sup>56</sup>.

Estadio	Filtrado glomerular (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	Descripción
1	$\geq 90$	Daño renal con filtrado glomerular normal
2	60-89	Daño renal, ligero descenso del filtrado glomerular
3	30-59	Descenso moderado del filtrado glomerular
4	15-29	Descenso grave del filtrado glomerular
5	$<15$ o diálisis	Pre-diálisis / diálisis

## La creatinina y sus limitaciones

Los cambios en la concentración de la creatinina sérica (Cr<sub>s</sub>) pueden producirse por diferentes factores, sin que exista realmente un daño renal.

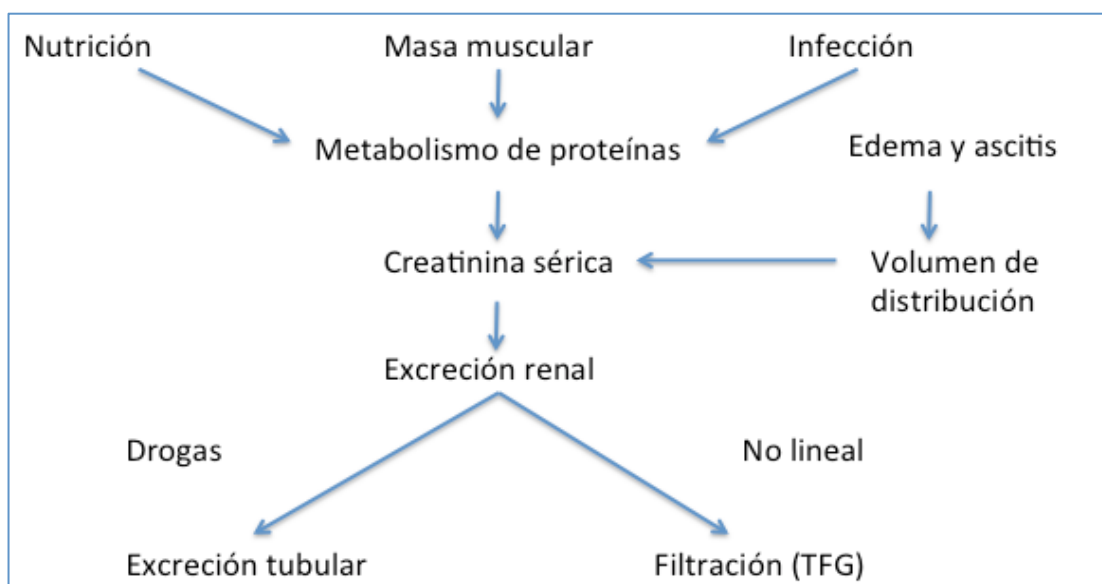
1. El estado hidratación del paciente.

2. La elevación de la bilirrubina sérica puede interferir en la medición de la creatinina sérica, mostrando valores más bajos, lo cual puede enmascarar la aparición de un empeoramiento de la función renal. Posteriormente, la caída de la bilirrubina post TH, puede llevar a un aparente aumento de la creatinina, debido a la pérdida de aquella interferencia que en la determinación colorimétrica de la creatinina
3. Los cambios en la perfusión intrarrenal asociados con las inmunofilinas, como el tacrolimus.

En el período preoperatorio es posible que se sobreestime la función renal. La creatinina se sintetiza principalmente en el hígado. Los pacientes en lista de espera para trasplante hepático tienen una síntesis de creatinina reducida por una dieta baja en proteínas, la pérdida de la masa muscular y/o la enfermedad hepática crónica. Los niveles de creatinina pueden reflejar el déficit de la función hepática, en lugar de mostrar el verdadero estatus funcional de los riñones <sup>49, 58, 59</sup>. Además, el edema y la ascitis que presentan estos pacientes, hacen que el volumen de distribución de la creatinina sea mayor, por lo que la Crs es menor (figura 1.8) <sup>60</sup>.

Mientras que, en el período postoperatorio, se puede infraestimar la función renal. La creatinina se excreta por filtración glomerular y también se secreta por los túbulos. En el postoperatorio se administran medicamentos que producen una disminución en la filtración glomerular que puede incrementar la Crs sin que necesariamente exista un daño renal <sup>61</sup>. Por otra parte, los niveles de Crs no suelen incrementar hasta que la TFG ha caído en más de un 50% y muchos pacientes con Crs normal tienen la TFG disminuída <sup>59</sup>.

Aún así, los cambios en los niveles de la Crs son utilizados para definir la IRA por diferentes clasificaciones y pequeñas variaciones de la creatinina se han asociado a un peor pronóstico. De hecho, la función renal, medida por la Crs es usada para calcular el MELD y está ampliamente reconocida como una importante variable que afecta la morbilidad y la mortalidad de los pacientes receptores de TH <sup>59</sup>.



**Figura 1.8.-** Factores que influyen en los niveles de creatinina sérica y la tasa de filtrado glomerular en la IRA <sup>62</sup>.

Se han buscado otras formas de medir la función renal, pero los otros métodos tienen un uso limitado en la práctica clínica, bien sea por su alto costo o dificultades técnicas en su aplicación (tabla 1.13) <sup>61, 64-66</sup>. También se han estudiado biomarcadores, moléculas que informan sobre la función o el daño renal y que están específicamente relacionadas con diferentes funciones biológicas renales. Algunos de estos biomarcadores son:

- N-acetil-B-d-glucosaminidasa,
- Cistatina C,
- Microalbúmina,
- Interleuquina 18 <sup>67</sup>,
- Micro RNAs <sup>68</sup>.

Antes de que estos biomarcadores puedan ser usados en la práctica clínica para medir la función renal, hay varias cuestiones que deben ser respondidas. Por ejemplo, ¿cuál es su sensibilidad o especificidad?, ¿podemos definir adecuadamente la sensibilidad o especificidad cuando hacemos las comparaciones con un gold estándar imperfecto como lo es la Crs?, ¿debemos utilizar un solo biomarcador o la combinación de varios? <sup>49</sup>

De estos biomarcadores, la cistatina C y su filtrado glomerular parecía tener un futuro prometedor. Sin embargo, no se han encontrado ventajas con respecto a las fórmulas de filtrado glomerular de la creatinina sérica y, además, la cistatina C se ve alterada en estados inflamatorios, con lo cual no sería adecuada para valorar la función renal en el periodo postoperatorio del trasplante hepático <sup>61, 63, 69, 70, 71</sup>.

**Tabla 1.13.-** Comparación entre los métodos existentes para medir la función renal en la práctica clínica <sup>61</sup>.

	Ventajas	Desventajas
Creatinina sérica	Disponible universalmente	Se ve alterada por varios factores tales como deshidratación, volumen de expansión, dieta proteica, masa muscular, actividad física, afectación de la secreción tubular por IRC, proteinuria y medicamentos.
Aclaramiento de un marcador exógeno	“Gold estándar”	Ausencia de estandarización en el laboratorio de métodos para pacientes ictericos. Dificultades técnicas, alto costo lo hace impráctico. Menos fiable en caso de edema, ascitis, pérdida de masa muscular.
Aclaramiento de creatinina en orina de 24 horas	Más preciso comparado con la Creatinina sérica	Problemas de sobreestimación de la TFG en la proteinuria de la IRC, varía con el metabolismo muscular y la dieta proteica, enfermedades inflamatorias y malnutrición.
Fórmulas matemáticas basadas en Creatinina	Método más fácil comparado con la recolección de orina en 24 horas	No es válido para pacientes con cambios en la función renal (IRA, pérdida de proteínas).
Fórmula C-G	Solo se necesita el sexo, la edad y el peso	Dificultad en determinar el peso en pacientes con ascitis y en el post TH.
Fórmula MDRD	No se necesita el peso corporal. Toma en cuenta la etnia, el sexo y la edad	No ha sido validado en pacientes con cirrosis. Únicamente validado en los pacientes con IRC estable.

TFG: tasa de filtración glomerular; C-G: Cockcroft-Gault; MDRD: Modification of Diet in Renal Disease.

## 1.4. La Insuficiencia Renal en el Trasplante Hepático

---

La insuficiencia renal aguda (IRA), es una complicación postoperatoria frecuente, presente hasta en el 94% de los pacientes <sup>49, 72-75</sup>, la mayoría de los cuales tendrá una normalización posterior de la función renal. Sin embargo, en algunos casos, la insuficiencia renal persiste, condicionando de forma significativa la evolución y la calidad de vida del paciente trasplantado <sup>17, 18, 76, 77</sup>. Entre las principales causas de la IRA destacan: el síndrome hepatorenal, la inestabilidad hemodinámica durante el período perioperatorio y la nefrotoxicidad por algunos fármacos <sup>78</sup>.

### Síndrome Hepatorrenal

#### Definición

El síndrome hepatorenal (SHR) es una insuficiencia renal de características funcionales que se desarrolla en los pacientes con cirrosis avanzada como consecuencia de una disminución importante de la perfusión renal <sup>79, 80</sup>. Su origen es funcional como muestra la histología renal, que es normal o presenta lesiones leves que no justifican la reducción de la TFG. Los riñones de los pacientes cirróticos con SHR funcionan normalmente cuando se trasplantan a pacientes con ERC y presentan una normalización de la función renal tras el TH <sup>59, 81-83</sup>.

El desarrollo de SHR se produce en el contexto de un deterioro grave de la función circulatoria, que se caracteriza por hipotensión arterial y activación homeostática del sistema renina-angiotensina-aldosterona, del sistema nervioso simpático y de la hormona antidiurética. En la circulación esplácnica hay una acusada vasodilatación, con reducción de la resistencia vascular arterial. En cambio, en la circulación extraesplácnica, incluyendo a los riñones, se observa vasoconstricción <sup>79, 80, 84-86</sup>.



## Tipos clínicos

- SHR Tipo 1: se caracteriza por una IRA rápidamente progresiva, el pico medio de la Crs es de 4mg/dL. La tasa de progresión de la insuficiencia renal utilizada para definir el SHR tipo 1 se ha establecido como un aumento del 100% de la Crs, que llega a un nivel >2,5mg/dL en 2 semanas. Sin tratamiento, la probabilidad de supervivencia es de 2 o 3 semanas. El desarrollo de SHR tipo 1 se produce frecuentemente asociado a un factor precipitante, principalmente infecciones, siendo la más frecuente la peritonitis bacteriana espontánea <sup>79, 87</sup>.
- SHR Tipo 2: se caracteriza por una insuficiencia renal estable y moderada (Crs media de 2mg/dL). La principal característica clínica es la ascitis refractaria debida a una baja o nula respuesta a los diuréticos. El tiempo medio de supervivencia es de 6 a 8 meses <sup>79, 87</sup>.

## Diagnóstico.

Los criterios más aceptados son los propuestos por el Club Internacional de Ascitis, que se basan en la exclusión de otros tipos de insuficiencia renal (tabla 1.12). El diagnóstico diferencial de esta entidad es mucho más complejo y tiene en cuenta no sólo las manifestaciones clínicas, sino también otros factores; en particular el curso, de la función renal tras el tratamiento del factor precipitante (p. ej. infección bacteriana) <sup>88</sup>.

## TRATAMIENTO.

- SHR Tipo 1:

La administración de agentes vasoconstrictores (terlipresina intravenosa, noradrenalina intravenosa o midodrina oral) junto con la administración de albúmina intravenosa es el tratamiento de elección. Este tratamiento induce a reversión del SHR en el 40-60% de los pacientes. La media de tiempo para la reversibilidad del SHR es de 7 días, y este tiempo depende del valor de Crs pretratamiento, siendo más corto en pacientes con niveles de Crs más bajos.

La derivación portosistémica intrahepática es un tratamiento alternativo en pacientes sin respuesta a la telipresina y albúmina que presenten una relativa buena función hepática.

Terapia renal sustitutiva. Tanto la hemodiálisis como la hemofiltración venovenosa continua se han utilizado. Así como también, el sistema de diálisis con albúmina, como el sistema de recirculación de adsorbentes moleculares (MARS), el cual podría tener efectos beneficiosos en pacientes con SHR tipo 1 <sup>79, 89</sup>.

**Tabla 1.12.-** Criterios diagnósticos del SHR <sup>88</sup>.

- 
- Cirrosis con ascitis
  - Creatinina sérica >1,5mg/dL
  - Falta de mejoría de la creatinina sérica (descenso a niveles <1,5mg/dL) tras 2 días, al menos, sin diuréticos y tras realizar una expansión plasmática con albúmina. La dosis recomendada de albúmina es de 1g/Kg/día hasta un máximo de 100g/día
  - Ausencia de shock
  - Ausencia de tratamientos recientes con fármacos nefrotóxicos
  - Ausencia de datos sugestivos de enfermedad renal orgánica: proteinuria >500mg/día, microhematuria (>50 hematíes por campo) y/o alteraciones ecosonográficas renales
- 

- SHR Tipo 2:

El tratamiento con vasoconstrictores y albúmina se asocia a una reversión del SHR en la mayoría de los casos. Sin embargo, estos pacientes presentan una alta prevalencia de recidiva tras la suspensión del tratamiento. Por lo tanto, parece que los vasoconstrictores en pacientes con SHR tipo 2 no son tan eficaces como en el tipo 1. Este tratamiento puede estar indicado en pacientes con SHR tipo 2 grave (Cr<sub>s</sub>>2mg/dL).

Derivación percutánea portosistémica intrahepática (TIPS). Es eficaz en la reversión del SHR tipo 2, aunque se requieren más datos sobre la tasa de complicaciones y la supervivencia tras el procedimiento <sup>79</sup>.

El trasplante hepático es el tratamiento definitivo de los pacientes con SHR tipo 1 y tipo 2. Las alteraciones hemodinámicas y neurohormonales asociadas con el SHR desaparecen dentro del primer mes después del TH <sup>79</sup>.

## **INSUFICIENCIA RENAL AGUDA PERIOPERATORIA**

La fisiopatología de la IRA perioperatoria es compleja, involucra la combinación de la isquemia por un lado y la inflamación por otro, como causas de IRA. En el período intraoperatorio se combinan la anestesia y la cirugía para afectar a la función renal.

Las causas de la IRA se han dividido tradicionalmente en prerrenal, renal y postrenal, como se ha mencionado anteriormente. Esta clasificación no siempre se ajusta a la enfermedad y la enfermedad no siempre obedece estrictamente a estas definiciones.

A parte de los mecanismos generales que son comunes a la IRA de varias causas, existen otras consideraciones específicas para la IRA perioperatoria. Durante la cirugía existe riesgo de reducción del volumen sanguíneo efectivo u obstrucción mecánica, incluso cortos períodos de tiempo de hipotensión ponen en riesgo la función renal. La hipovolemia, la baja resistencia vascular sistémica causada por la anestesia o por compresión de la cava y el daño directo al sistema renal son todos eventos comunes durante una cirugía, que pueden dañar el riñón <sup>49</sup>.

Sin embargo, la isquemia como modelo único no puede explicar la IRA asociada a cirugía mayor, en la que la hemodinámica está dominada por un estado hiperdinámico y, en términos generales, el flujo renal puede permanecer intacto. La disminución de la perfusión no debería ser la única razón para producir la IRA asociada a cirugía mayor, porque intervalos prolongados de oclusión parcial de la arteria renal son bien tolerados. La evidencia sugiere que la inflamación sistémica conlleva a un daño tubular y que esta es responsable de la IRA asociada a cirugía mayor, haya o no isquemia como factor precipitante <sup>49</sup>.

Para facilitar la integración de los procesos involucrados en esta fisiopatología debemos tener en cuenta la siguiente consideración: el daño renal puede desencadenarse por hipoperfusión o isquemia renal, nefrotoxinas u obstrucción tubular; aunque en la mayoría de las ocasiones el daño se produce por una combinación de estos mecanismos, o coexisten varias causas de daño (p. ej. hipovolemia, sepsis, nefrotóxicos).

## **Insuficiencia Renal Aguda por Nefrotóxicos**

Las sustancias con capacidad nefrotóxica pueden ser endógenas o exógenas y se detallan en la tabla 1.13. La exposición a tóxicos, tanto endógenos como exógenos, es un factor de riesgo para desarrollar un daño renal intraparenquimatoso por necrosis tubular aguda (NTA), especialmente en ancianos, pacientes con vasculopatía diabética, enfermedad renovascular o hepatorenal e hipovolemia.

Muchas de estas sustancias ejercen un efecto tóxico directo sobre las células tubulares, debido a que son filtradas y su concentración aumenta en el fluido tubular, alcanzando niveles tóxicos para las células tubulares renales. Además, estas células poseen transportadores más o menos específicos para estas sustancias, lo cual explicaría su toxicidad relativamente específica para ciertos segmentos tubulares. Los anticalcineurínicos (ciclosporina y tacrolimus) y los agentes de contraste causan vasoconstricción intrarrenal, además de inducir en casos más graves, procesos de muerte celular, preferentemente en las células del túbulo proximal <sup>90, 91</sup>.

La ciclosporina y el tacrolimus son fármacos estructuralmente diferentes, pero con un mecanismo de acción muy parecido. Ambos inhiben la calcineurina, lo que da lugar a una alteración en la expresión de varios genes críticos en la activación de los linfocitos T, incluidos los de la interleucina 2. Su eficacia y nefrotoxicidad probablemente radican en su efecto inhibitorio de la calcineurina.

**Tabla 1.13.-** Principales fármacos y sustancias nefrotóxicas <sup>90</sup>.

• Anticalcineurínicos (ciclosporina, tacrolimus)	• Foscarnet (foscavir)
• Aminoglucosidos	• Metales pesados
• Aciclovir	• Cadenas ligeras de mieloma
• Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina	• Ácido oxálico
• Antiinflamatorios no esteroideos	• Pigmentos: hemoglobina, mioglobina
• Anfotericina B	• Medios de contraste
• Quimioterápicos: cisplatino, ifosfamida	• Ácido úrico
• Cocaína	• Pentamidina (NebuPent, Pentam 300)

La patogenia de la IRA asociada a ciclosporina y tacrolimus parece estar en relación con su potente efecto vasoconstrictor renal agudo, sobre todo en la arteriola aferente, que provoca un aumento de la resistencia vascular renal y, en consecuencia, una disminución de la perfusión renal, acompañada de una disminución del filtrado glomerular.

Esta toxicidad renal de los ACNs tiene una serie de características. Depende de la dosis, por lo que la reducción de la dosis de ACNs suele acompañarse, generalmente, de una mejoría de la función renal. Debido a lo anterior, suele ser reversible, si bien, si no se corrige tempranamente, puede evolucionar hacia la ERC. La toxicidad por ciclosporina usualmente se resuelve en 24 a 48 horas tras la reducción de la dosis, mientras que la toxicidad por tacrolimus tarda más tiempo en resolverse <sup>92</sup>. Clínicamente se caracteriza por oliguria acompañada de una baja fracción de excreción de sodio en orina, en ausencia de diuréticos distales. El sedimento de orina suele ser normal <sup>92, 93</sup>.

Estudios clínicos que comparan el efecto nefrotóxico de la ciclosporina frente al del tacrolimus, en receptores de órganos, sugieren que la función renal se encuentra mejor preservada con el tacrolimus comparado con la ciclosporina. Pham et al <sup>94</sup>, han demostrado en un estudio con 5 años de seguimiento, que los pacientes receptores de TH, no diabéticos, tratados con tacrolimus, tuvieron una mejor función renal que

aquellos tratados con ciclosporina para el mismo período revisado ( $p < 0,01$ ). En otro estudio con una muestra de más de 32.000 receptores de hígado, el riesgo para ERC asociada con el uso de ACNs fue mayor entre los pacientes tratados con ciclosporina que entre los tratados con tacrolimus (riesgo relativo 1,25;  $p > 0,001$ )<sup>92, 93, 95, 96</sup>.

## 1.5. La Función Renal y la Priorización en las listas de espera del TH

---

La mayoría de los centros de trasplante utilizan la puntuación MELD (Modelo Predictivo de Mortalidad para los pacientes con Cirrosis) para priorizar las listas de espera. Creado para determinar el pronóstico a corto plazo de los pacientes con cirrosis que iban a ser tratados con shunt transyugular intrahepático portosistémico (TIPS)<sup>97</sup>, posteriormente se aplicó para regular el acceso al trasplante de los pacientes más graves y disminuir la mortalidad en las listas de espera<sup>98</sup>. Dicho sistema, implementado en los EEUU en 2002, persigue cumplir las premisas de transparencia, objetividad, justicia y beneficio con el trasplante en la asignación de órganos.

Antes de su implementación, se realizó un estudio retrospectivo sobre 19.261 pacientes que recibieron TH. Se estudió la influencia de la insuficiencia renal pretrasplante en la supervivencia. Se demostró que la insuficiencia renal preoperatoria era un predictor independiente de mortalidad a los 30 días postTH y de peor tasa de supervivencia a los 2 años. Además, se asoció la disfunción renal preoperatoria al fallo primario del injerto. Se concluyó que habría que darle prioridad en las listas de espera a los pacientes con deterioro de la función renal, factor no tenido en cuenta previamente (tabla 1.14)<sup>99</sup>.

Es un modelo imperfecto porque no registra la gravedad de algunos grupos de pacientes, como por ejemplo pacientes con: hepatocarcinoma, encefalopatía grave o síndrome hepatopulmonar, pero es objetivo y de fácil obtención. No obstante, predice de modo adecuado la mortalidad en lista de espera en la mayoría de los pacientes. Está en uso en España desde el año 2008 para el control y gestión de las listas de espera<sup>100, 103</sup>.

Ha demostrado, tras múltiples estudios estadísticos, que es aplicable a pacientes con enfermedad hepática de diferentes etiologías y rangos de gravedad, dando un peso específico a cada variable de acuerdo a su importancia relativa<sup>100, 101</sup>. Su cálculo se realiza a partir de tres variables: la bilirrubina sérica, el INR y la creatinina sérica. No

obstante, la asignación empírica de puntos a las llamadas excepciones del MELD, principalmente el hepatocarcinoma, puede condicionar que el acceso al trasplante de los pacientes con insuficiencia hepatocelular se retrase, con repercusión en una elevación de la puntuación MELD o una mayor mortalidad pretrasplante <sup>98</sup>.

En la tabla 1.14 se recoge la evolución cronológica acontecida en los criterios de priorización de los pacientes en lista de espera para TH, así como la relevancia adquirida por la disfunción renal.

**Tabla 1.14.-** Evolución cronológica de los criterios de priorización de listas de espera .

---

1.-	Según el tiempo en la lista de espera.
2.-	Según la escala Child-Turcotte-Pugh (CTP) <sup>102</sup> . Albúmina sérica, bilirrubina sérica, tiempo de protrombina, ascitis y encefalopatía hepática.
3.-	United Network for Organ Sharing (UNOS). Según el tipo de fallo hepático, la puntuación de CTP, síndrome hepatorenal. Estatus 1, Estatus 2a, Estatus 2b, Estatus 3
4.-	Según el Modelo Predictivo de Mortalidad para los pacientes con Cirrosis (MELD) <sup>99, 100, 102</sup> , Creatinina sérica, bilirrubina sérica, INR

---

Las variables incluidas en el sistema MELD son teóricamente objetivas. Sin embargo, en la práctica clínica, la bilirrubina y la creatinina pueden alterarse por determinados tratamientos, sepsis y diuréticos. La elección del cociente normalizado internacional (INR), en vez de otro parámetro de la coagulación, también ha sido motivo de controversia, ya que este parámetro puede variar de un laboratorio a otro, según el tipo de reactivo utilizado. Sin embargo, se ha demostrado que incluir datos sobre complicaciones de la hipertensión portal (encefalopatía hepática, ascitis, hemorragia digestiva), el índice de masa corporal y la etiología de la enfermedad hepática mejora solo mínimamente la predicción de este modelo, por lo que no incluirlos no implica una diferencia significativa en cuanto a la precisión de la predicción de mortalidad <sup>100, 102</sup>.



Una limitación importante del sistema MELD es su incapacidad para priorizar adecuadamente los pacientes con función hepática y renal conservadas; los ejemplos más claros de ello son los pacientes con cirrosis hepática compensada y carcinoma hepatocelular. En cambio, el sistema MELD sobrevalora los pacientes con enfermedad renal <sup>103</sup>.

## 1.6. Factores de riesgo para desarrollar IRA en el TH

---

Los factores de riesgo asociados a la IRA son múltiples y a veces difíciles de establecer. Varían de acuerdo al momento del TH y aparecen conforme avanza el proceso del trasplante <sup>104</sup>. En función del momento en que se realiza la intervención quirúrgica, se pueden en tres fases del trasplante: preoperatoria, intraoperatoria y postoperatoria (tabla 1.15 a 1.17).

**Tabla 1.15.-** Factores preoperatorios de riesgo de IRA postrasplante <sup>49, 74, 104-109</sup>.

---

Puntuación de MELD

Hipovolemia: hemorragia, pérdidas intestinales, tercer espacio.

Altos niveles de bilirrubina, sodio sérico <130mEq/l, hipoproteinemia

Sepsis: peritonitis bacteriana espontánea

Aumento de la presión intraabdominal: ascitis

Síndrome hepatorenal, cirrosis

Uso de fármacos nefrotóxicos

Cáncer: hepatocarcinoma

Comorbilidad: obesidad, ERC, DM, ECV, aterosclerosis, fallo cardíaco

---

**Tabla 1.16.-** Factores intraoperatorios de riesgo de IRA postrasplante <sup>49, 74, 104-108, 110</sup>.

---

Hipovolemia: pérdidas sanguíneas por hemorragia; pérdidas insensibles; sobre-diuresis
Politransfusión de hemoderivados
Hipotensión inducida por anestésicos
Aumento de la presión intraabdominal
Clampaje vascular
Síndrome de reperfusión
Uso de drogas vasoactivas
Factores de riesgo convencionales

---

**Tabla 1.17.-** Factores postoperatorios de riesgo de IRA postrasplante <sup>49,59, 74, 93, 104-108, 111, 112</sup>.

---

Hipovolemia: hemorragia postoperatoria
Politransfusión de hemoderivados
Ventilación mecánica prolongada
Aumento de la presión intraabdominal
Uso de medicamentos nefrotóxicos: ciclosporina o tacrolimus
Sepsis: colangitis, fuga biliar, neumonía, etc.
Uso de drogas vasoactivas
Reintervención quirúrgica

---

En la toxicidad por fármacos, merece especial mención el uso de inhibidores de la calcineurina (ciclosporina o tacrolimus), que son la piedra angular de la inmunodepresión de inducción y mantenimiento de los trasplantes de órganos <sup>93</sup>.

La exposición a altas dosis de ACNs es un factor predisponente para el desarrollo de insuficiencia renal. Si bien la nefrotoxicidad aguda suele ser reversible cuando se reducen los niveles séricos de ACNs, ocasionalmente puede ser progresiva. Aunque concentraciones séricas bajas de ACNs pueden ayudar a limitar el desarrollo de disfunción renal post TH, ésta puede ocurrir incluso con niveles séricos bajos de ACNs <sup>113</sup>.

Estas circunstancias han determinado la búsqueda de distintas pautas de inducción de la inmunosupresión, denominadas de “protección renal”, orientadas a la disminución de la dosis de estos fármacos, al retraso en su introducción e incluso su abolición <sup>93</sup>.

El enfoque más frecuentemente empleado para prevenir la disfunción renal postrasplante consiste en la introducción tardía de los ACNs o en la reducción de su dosis, en virtud de la asociación con esteroides, antimetabolitos y/o agentes biológicos según pautas de inmunodepresión triple (anticalcineurínicos + esteroides + micofenolato de mofetil) o cuádruple (anticalcineurínicos + esteroides + micofenolato de mofetil + basiliximab) <sup>22, 114-119</sup>.

## **Impacto de la IRA en la evolución del paciente trasplantado**

La IRA, clásicamente, ha sido considerada como una condición aguda, potencialmente reversible, con una recuperación completa si el paciente sobrevive a la fase aguda de la enfermedad. Sin embargo, estudios epidemiológicos y observacionales, muestran la asociación de un episodio de IRA con peores resultados a corto y a largo plazo. A corto plazo se ha observado que entre los pacientes con IRA la duración de la ventilación mecánica y de estancia en la UCI es mayor, las infecciones son más comunes y las tasas de mortalidad a los 30 días y al año son más altas <sup>74</sup>. A largo plazo son más frecuentes la enfermedad renal crónica, la enfermedad renal terminal, los eventos cardiovasculares y la muerte prematura <sup>49, 73, 120</sup>.

La IRA es potencialmente prevenible, convirtiéndola en un importante asunto de salud pública, de interés creciente en el campo de la investigación. Se persigue evitarla o evitar sus complicaciones <sup>73, 108</sup>. Su evolución, leve y reversible o grave y progresiva, determinará la calidad de vida del paciente, su longevidad, el gasto sanitario y la incorporación del paciente a una vida activa social y laboral (figura 1.9).



**Figura 1.9.-** La Insuficiencia Renal y su impacto.

La supervivencia, de los pacientes que siguen un TH, ha aumentado en los últimos años. Esto se debe a la mejora en factores técnicos propios del procedimiento quirúrgico, al manejo en las unidades de cuidados intensivos y a la implementación de regímenes de inmunosupresión más seguros. Sin embargo, la IRA es uno de los factores que impacta de manera negativa en ello, así como también la ERC <sup>59, 75, 108, 121</sup>. La supervivencia al año disminuye, según el estadio de IRA, así es del 85,5%, 84% o 45,3% en estadios 1, 2 ó 3, respectivamente <sup>18, 121</sup>.

Aproximadamente un 15-25% de pacientes pendientes de trasplante hepático tienen algún grado de disfunción renal y un 40-70% de los pacientes desarrollan IRA en el período postoperatorio de los cuales 8-35% van a requerir de terapia renal sustitutiva (TRS) <sup>104, 122</sup>.

En pacientes con insuficiencia renal severa después del TH, la TRS constituye parte de la estrategia integral de tratamiento dirigido a mantener las funciones vitales, eliminar los productos tóxicos de desecho nitrogenados, controlando el equilibrio hidroelectrolítico y el ácido base y aportando nutrición. También puede estar indicada por acidosis, o por alteraciones en el sodio y potasio sérico, o por hipervolemia con elevada presión intracraneal, que constituya un riesgo para herniación cerebral <sup>62, 122, 123</sup>. No obstante, es un procedimiento que implica riesgos, como la hemorragia por el sitio de acceso vascular y por el uso de anticoagulación continua, la cual incrementa el riesgo de sangrado y, más aún, cuando se asocia con la coagulopatía subyacente del paciente cirrótico <sup>104</sup>.

Otras complicaciones derivadas de este procedimiento son la inestabilidad térmica, pérdida de sustratos nutricionales y excesiva carga de glucosa, lactato o citrato del dializador. Asimismo, la hipotensión y arritmias, debidas a los rápidos cambios de volumen entre los compartimentos <sup>104, 123</sup>.

Algunos estudios encuentran una relación significativa entre la TRS en el período postoperatorio temprano del TH y mortalidad, con tasas de mortalidad de hasta un 90% entre los pacientes que requieren de este procedimiento <sup>17</sup>.

En pacientes con una función renal deteriorada en estadio terminal, el trasplante renal mejora la calidad de vida y aumenta la supervivencia cuando se comparan con pacientes que reciben TRS a largo plazo <sup>124-126</sup>.

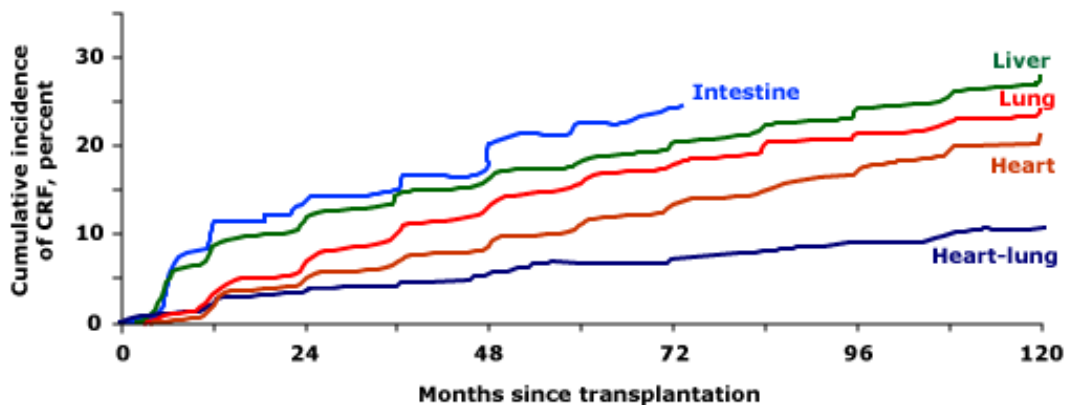
Del porcentaje de pacientes que desarrollan IRA y sobreviven, el 80 a 90% recupera en algún grado la función renal, mientras que el resto desarrolla una ERC. Ésta es una complicación cada vez más frecuente en los receptores de TH, debido a la mayor expectativa de vida alcanzada y de forma directamente proporcional a la longevidad <sup>127-129</sup>.

Algunos factores de riesgo independientes que se han asociado a ERC a los 2 años post trasplante son la pérdida intraoperatoria de mas de 300mL/Kg de sangre y una TFG<60mL/min en el primer mes postrasplante <sup>59</sup>. Aproximadamente 10 a 20% de los pacientes trasplantados hepáticos presentan ERC en los primeros 5 años del trasplante, pero puede alcanzar el 45% en el seguimiento a más largo plazo. En un estudio que incluía 36.849 TH de un total de 69.321 trasplantes de otros órganos (tales como, el

intestino, pulmón, corazón y cardiopulmonar simultáneo), el trasplante de hígado fue el segundo, tras el trasplante intestinal, en presentar mayor incidencia acumulada de ERC en los primeros 5 años postrasplante (figura 1.10) <sup>95</sup>.

El desarrollo de ERC posterior a un trasplante hepático tiene un gran impacto sobre la mortalidad, aumentando el riesgo en 4,5 veces <sup>72</sup>. También tiene un gran impacto económico con grandes gastos que, en Estados Unidos, se calcula en alrededor de los 13 billones de dólares anualmente <sup>95, 130</sup>.

La prevención de la insuficiencia renal debe comenzar por el control de los factores de riesgo, tales como la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y la IRA en el postoperatorio inmediato del TH <sup>131, 132</sup>.



**Figura 1.10.-** Incidencia acumulada de ERC entre 69.321 pacientes que recibieron un trasplante de órgano no renal (tomado de la referencia 95).

## 1.7. Factores involucrados en la mortalidad

---

Los avances en la inmunosupresión y en el manejo perioperatorio han revolucionado el pronóstico de los pacientes trasplantados hepáticos en los últimos 30 años. En los primeros 111 TH efectuados por Starlz entre 1963 y 1976, la supervivencia al año fue del 28% <sup>8</sup>.

La supervivencia actual ha alcanzado, en la mayoría de los centros de trasplante españoles, cifras del 70 y del 60% a los 5 y 10 años, respectivamente. Sin embargo, entre un 10 y un 20% de los pacientes fallecen en el primer año postrasplante debido a complicaciones relacionadas con un fallo del injerto hepático, complicaciones técnicas, infecciones o fallo multiorgánico <sup>16</sup>.

Una proporción elevada de la mortalidad se acumula en receptores con factores de riesgo o contraindicaciones relativas. No existe una definición bien establecida de lo que describimos como receptor de alto riesgo. Esta definición puede enfocarse en términos de supervivencia mínima esperada, del 50% a los 5 años, o de morbilidad y duración de la hospitalización <sup>131, 133</sup>. En los últimos años ha habido una expansión creciente de las indicaciones de trasplante, con receptores cada vez más complejos, más frecuentemente de edad avanzada, MELD elevado y estatus psicosocial comprometido.

La relación de factores de riesgo que pueden reducir la supervivencia postrasplante es cada vez mayor <sup>134</sup>, al añadirse de modo progresivo contraindicaciones antes consideradas absolutas y posteriormente relativas (tabla 1.18). No hay un límite absoluto de edad, la positividad de la serología VIH no es excluyente, se relativiza la duración del tiempo de abstinencia alcohólica, se buscan soluciones técnicas para la trombosis portal y se aceptan los riesgos de trasplantar pacientes con cirugía previa u obesidad. Solo la enfermedad cardiopulmonar muy grave o un estado de sepsis recabarían suficiente consenso para contraindicar de modo absoluto el TH. El acceso al trasplante de los pacientes más graves se asocia con una mayor probabilidad de muerte postrasplante <sup>131</sup>.



**Tabla 1.18.-** Factores de riesgo de mortalidad <sup>131</sup>.

MELD >30	Diabetes mellitus
Requerimientos de UCI	Malnutrición grave
Ventilación mecánica	Hipertensión portopulmonar
Disfunción renal	Síndrome hepatopulmonar
Trombosis portal	Retrasplante con MELD>25
Obesidad	

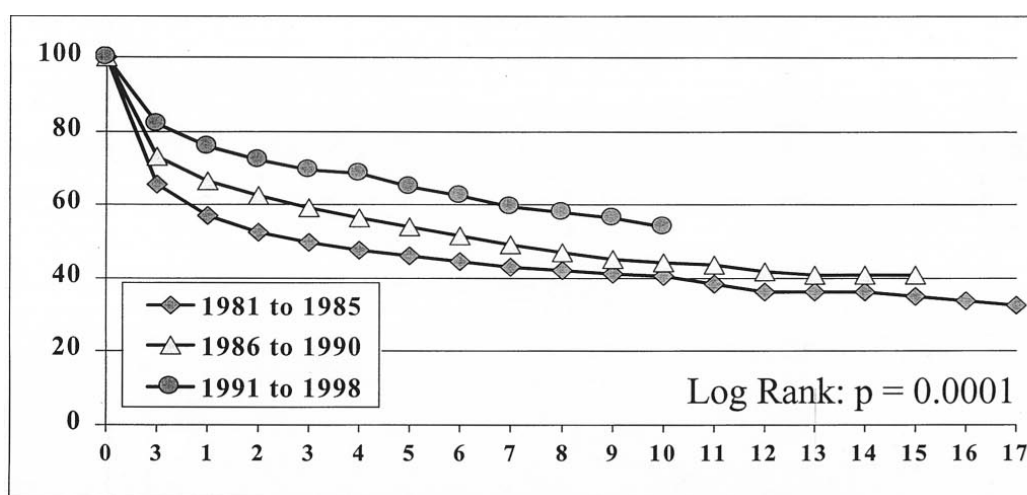
Con la introducción de los fármacos inmunosupresores, como ciclosporina y tacrolimus, la incidencia de rechazo agudo y crónico ha disminuido de forma considerable, lo que además ha permitido una disminución en la utilización de esteroides, con lo que se evitan sus efectos secundarios. Sin embargo, la toxicidad asociada con el uso crónico de estos fármacos anticalcineurínicos es importante, y condiciona la aparición de hipertensión arterial, hiperlipemia, diabetes mellitus, insuficiencia renal y tumores de novo en los pacientes trasplantados, factores que contribuyen de manera importante a la morbilidad y mortalidad <sup>48, 129, 130</sup>.

En un estudio de supervivencia a largo plazo de la Universidad de Pittsburgh y con un seguimiento de 18 años, se analizaron a 4000 pacientes trasplantados hepáticos, de los cuales murieron 1633 pacientes (48%). La infección fue la causa más común de muerte, representando el 24,8% de todas las muertes, seguida por la recidiva del cáncer o cáncer de novo (11,6%), enfermedad cardiovascular (8,3%) y enfermedad respiratoria (7%) (tabla 1.19). La mitad de las muertes se produjeron en el primer año postrasplante. La tasa de muerte después de 2 años del trasplante fue de 1 a 4% por año <sup>120</sup>.

**Tabla 1.19.-** Causas de muerte durante el período de seguimiento <sup>120</sup>.

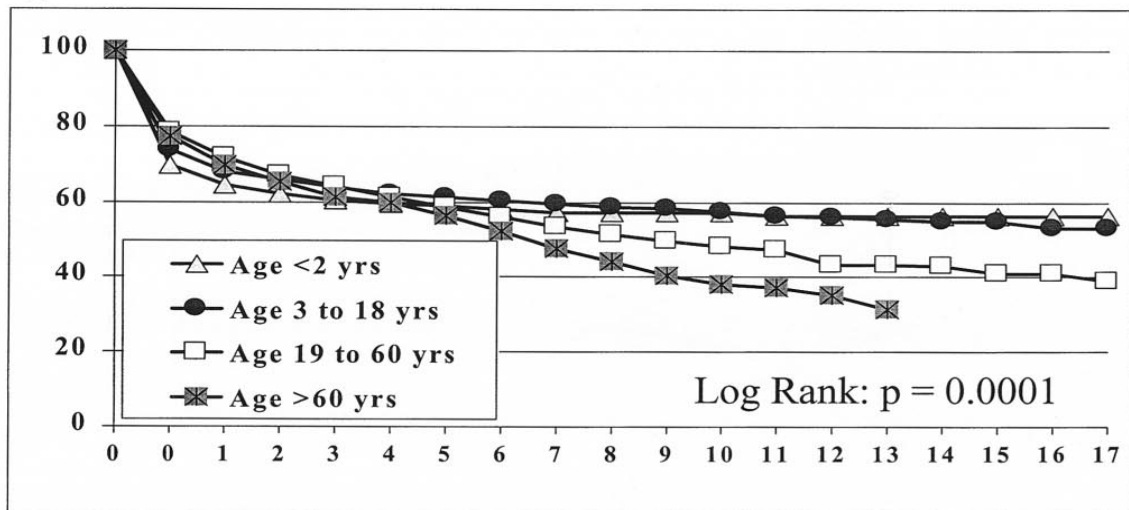
	Years After Transplant												Total n (%)
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	>10		
Patients at risk	4,000	2,940	2,685	2,478	2,261	2,018	1,732	1,511	1,238	958	735		
Causes of death													
Infection (bacterial + viral + fungal)	372	38	13	16	4	6	8	1	3	1	2	464 (28.4)	
Malignancy (recurrent + de novo)	42	45	28	18	11	19	12	6	3		6	190 (11.6)	
Cardiovascular	42	14	6	1	13	17	13	9	6	5	9	135 (8.3)	
Respiratory	37	20	14	7	8	3	3	4	5	4	9	114 (7.0)	
Intraoperative	99	4	1	2	4	2		1				113 (6.9)	
Multiorgan system failure	45	16	9	5	6	9	5	7	3	1	3	109 (6.7)	
Liver failure (recurrent disease)	21	15	15	7	10	6	3	2	1	2		82 (5.9)	
Gastrointestinal	31	6	2	4	5	1		1	1		1	52 (3.2)	
Central nervous system	20	2	2	4	1	5	3		1		4	42 (2.6)	
Posttransplant lymphoproliferative disorder	8		5	6	2	3	1	1	1		2	29 (1.8)	
Renal failure				8	5	1		3			1	18 (1.1)	
Rejection (acute + chronic)	4	2	1	1	1	2	2		1		4	18 (1.1)	
Primary nonfunction	13		1									14 (1.1)	
Miscellaneous	27	15	7	12	10	12	8	10	7	5	5	118 (6.1)	
Unknown	55	20	18	5	5	7	4	5	4	1	11	135 (8.3)	
Total (%)	816 (20.4)	197 (6.7)	122 (4.5)	96 (3.8)	85 (3.7)	93 (4.6)	62 (3.5)	50 (3.3)	36 (2.9)	19 (1.9)	57 (7.7)	1633	

La supervivencia de los pacientes trasplantados también se modificó según el período en el que se realizó el trasplante, siendo por progresivamente mejor (figura 1.11), lo cual podría obedecer a 4 hechos fundamentalmente: la depuración de los métodos de preservación, de la técnica quirúrgica, de los cuidados postoperatorios y de la inmunosupresión <sup>120, 135, 136</sup>.



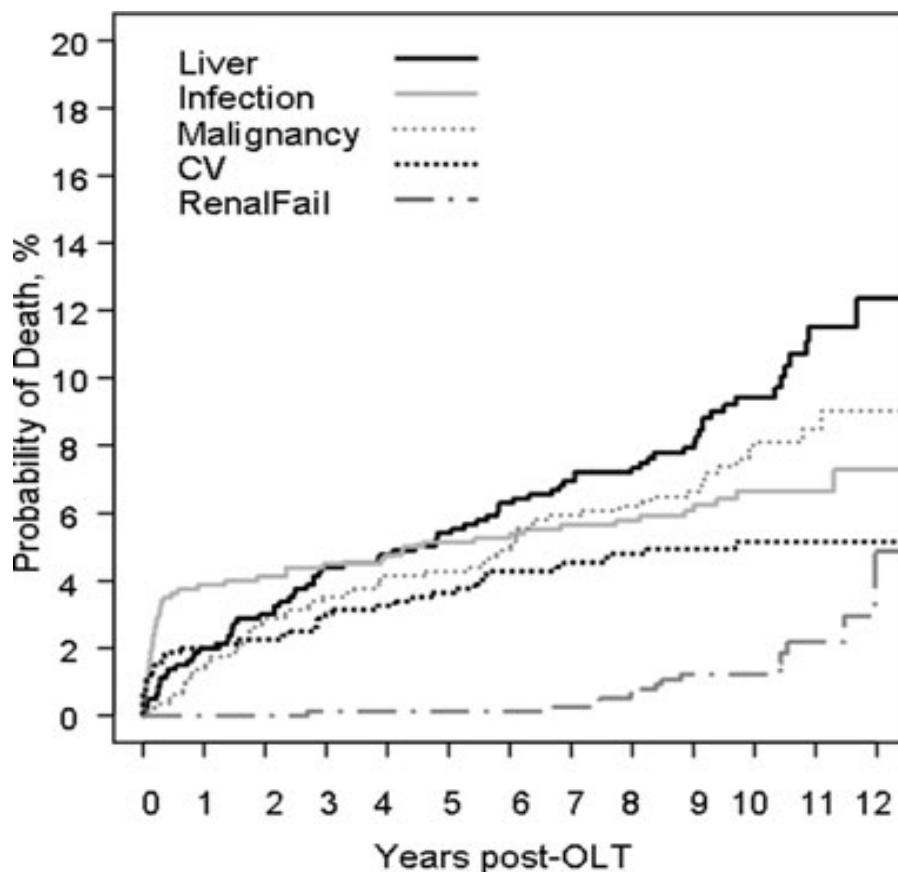
**Figura 1.11.-** Supervivencia en relación al momento del trasplante <sup>120</sup>.

Otro factor que influye en la mortalidad, es la edad del paciente trasplantado. En la figura 1.12 se puede observar como la supervivencia en pacientes mayores de 60 años es significativamente menor que en los grupos de pacientes más jóvenes, con una relación directamente proporcional, entre edad y mortalidad.



**Figura 1.12.-** Supervivencia según la edad del paciente trasplantado <sup>120</sup>.

La causa primaria de muerte varía a lo largo del tiempo postoperatorio. Así, como se puede observar en la figura 1.13, de una publicación de la Clínica Mayo, la infección es la causa primaria de muerte en los primeros 3 años, ocurriendo la mayoría en los primeros 6 meses. Más del 60% de los TH presenta alguna infección durante el primer año <sup>137</sup>. Las relacionadas con el hígado son las más comunes con posterioridad, especialmente a partir de los 8 años. Las muertes relacionadas con el deterioro de la función renal aumentan su probabilidad a partir de los 8 años de seguimiento, con un incremento exponencial a partir de los 10 años <sup>138</sup>.



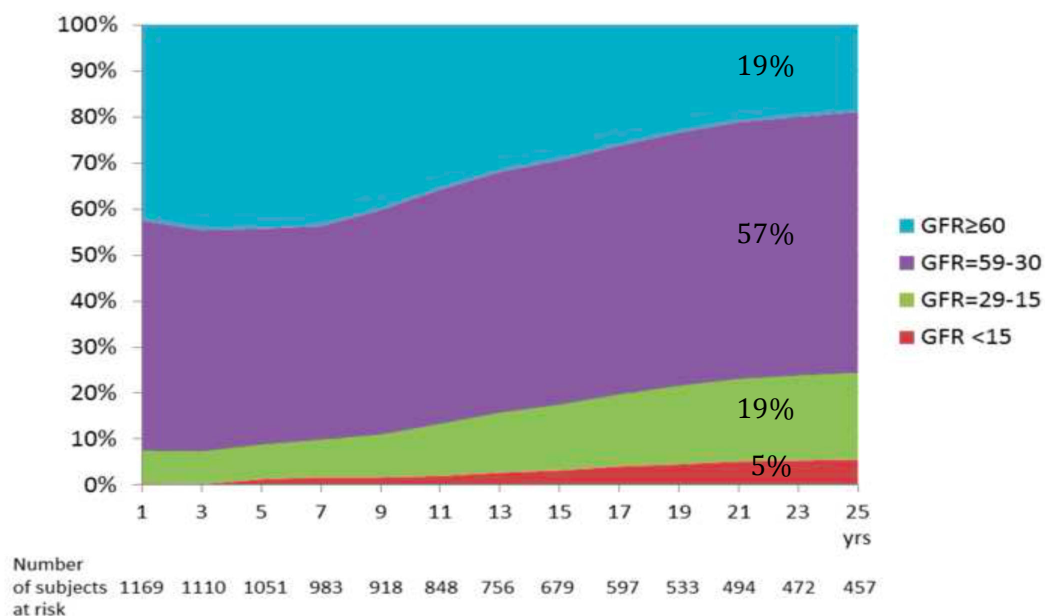
**Figura 1.13.-** Probabilidad de muerte por causa-específica a lo largo de un seguimiento de 10 años sobre una población de 798 pacientes trasplantados <sup>138</sup>.

Las infecciones no son fáciles de reconocer en esta población, debido a la inmunosupresión. Además, la fiebre puede no ser de causa infecciosa. Es conocida la distinta cronología de los eventos infecciosos en esta población, vinculada al hecho quirúrgico y a la distinta intensidad de la inmunosupresión (tabla 1.20) <sup>139</sup>.

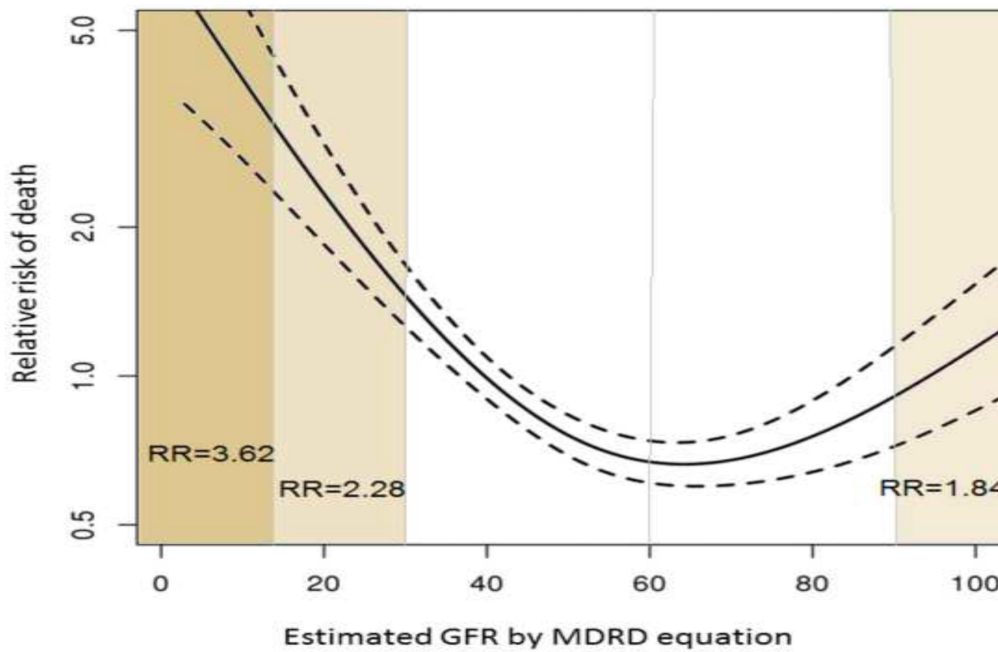
La función renal tiende a deteriorarse con el paso del tiempo, como se puede observar en la figura 1.14, donde la proporción de pacientes que presentan una TFG < 60ml/min/1,73m<sup>2</sup> a los 25 años postrasplante es del 81%. Esto tiene un importante impacto en la mortalidad, ya que el riesgo de muerte aumenta exponencialmente con el descenso de la TFG. Como se observa en la figura 1.15, la supervivencia empieza a comprometerse cuando la función renal se sitúa por debajo de 60ml/min/1,73m<sup>2</sup>, con un riesgo relativo de muerte de 2,28 y 3,62 para TFG de 29-15ml/min/1,73m<sup>2</sup> y <15ml/min/1,73m<sup>2</sup>, respectivamente <sup>129</sup>.

**Tabla 1.20.-** Riesgo de infecciones según el tiempo post TH.

<b>Tempranas</b>	<b>Intermedias</b>	<b>Tardías</b>
Primeros 30 días (Infecciones nosocomiales)	Entre 1 y 6 meses (Activación de infecciones latentes)	Más de 6 meses (Adquiridas en la comunidad)
Estafilococo aureus resistente	Infección por herpes virus: CMV, VEB, VHS, VVZ	Neumonía comunitaria, infecciones urinarias
Enterococo resistente	Reinfección por hepatitis B y C	Infecciones micóticas: criptococo, mohos atípicos y mucor
Bacilos gram negativos resistentes	Pneumocistis jirovecii	Infección por Nocardia y rhodococcus
Cándida albicans y no albicans	Listeria, nocardia, toxoplasma, leishmania, strongyloides	Infección por herpes virus: CMV, VEB, VHS, VVZ
Clostridium difficile	Mycobacterium tuberculosis	Infecciones virales comunitarias
Infecciones relacionadas con el donante	Infecciones micóticas: Aspergillus	
Colonización del receptor: pseudomona, aspergillus		



**Figura 1.14.-** Función renal postrasplante en pacientes que permanecen vivos, según la estimación de TFG por MDRD 4 <sup>129</sup>.



**Figura 1.15.-** Impacto de la TFG en la mortalidad <sup>129</sup>.

En resumen, las principales causas de muerte durante el seguimiento del trasplante hepático se relacionan con, infecciones, fallo del injerto, enfermedad maligna, enfermedad cardiovascular y fallo renal. La edad avanzada, la diabetes mellitus y la insuficiencia renal identifican a los pacientes con alto riesgo y peor pronóstico, con menores tasas de supervivencia. Un manejo postoperatorio adecuado de los factores de riesgo modificables incluyendo, la diabetes mellitus, la hipertensión arterial y la insuficiencia renal puede tener un alto impacto en la mortalidad a corto y a largo plazo <sup>120, 135, 138</sup>.

---

## **Hipótesis**





La insuficiencia renal aguda es una complicación frecuente en el postoperatorio inmediato del trasplante hepático, con relevantes repercusiones en la evolución del paciente, la estancia hospitalaria y el gasto sanitario. En su desarrollo se han implicado diversos factores, vinculados con la condición del paciente antes del trasplante, así como con aspectos perioperatorios, farmacológicos y complicaciones postoperatorias. Entre ellos, cada vez cobra más importancia el daño generado por algunos fármacos inmunosupresores, de uso frecuente en el trasplante hepático, como los anticalcineurínicos.

Una de las áreas de investigación actual más relevante, en el entorno del trasplante hepático, es el desarrollo de pautas inmunosupresoras que, sin perder su eficacia, resulten menos perjudiciales en términos de comorbilidad asociada.

El empleo de anticuerpos anti-CD25, como el basiliximab, ha sido postulado como una fórmula que, permitiendo aplazar la introducción de los anticalcineurínicos y en menores dosis, promueva una disminución en la nefrotoxicidad farmacológica y un efecto protector sobre la función renal postrasplante hepático.

La hipótesis de esta tesis es que la administración de una pauta inmunosupresora basada en basiliximab es eficaz en la disminución de la incidencia de insuficiencia renal aguda postoperatoria y de la mortalidad al año del trasplante hepático.

Para la demostración de esta tesis se ha planteado un estudio retrospectivo de casos consecutivos con dos grupos de tratamiento, en función de dicha pauta.



---

## **Objetivos**



### **Objetivo principal:**

Evaluar una población de pacientes sometidos a trasplante hepático, bajo dos protocolos inmunosupresores distintos y determinar si la administración intravenosa de basiliximab, como inmunosupresor de inducción, asociado al retraso en la introducción de anticalcineurínico (tacrolimus) y a dosis más bajas, disminuye la incidencia de insuficiencia renal aguda según la clasificación de KDIGO, en los primeros diez tras el trasplante hepático.

### **Objetivos secundarios:**

1. Evaluar los aspectos clínicos de la insuficiencia renal aguda precoz postrasplante hepático y su correlación con dos pautas distintas de inmunosupresión.
2. Analizar los factores de riesgo vinculados al desarrollo de la insuficiencia renal aguda precoz postrasplante hepático.
3. Determinar la posible influencia del empleo de basiliximab sobre la incidencia en el rechazo agudo y los episodios infecciosos, en el periodo postoperatorio precoz postrasplante hepático.
4. Determinar la tasa de mortalidad en el primer año postrasplante y la posible influencia que sobre la misma pudiese ejercer el empleo de basiliximab.

Analizar las causas de mortalidad postrasplante hepático y los factores de riesgo relacionados con su desarrollo.



---

## **Material y métodos**





## **4.1.- Diseño del estudio y población estudiada**

Se ha efectuado un estudio retrospectivo, longitudinal, no aleatorizado, sobre la población de pacientes objeto de trasplante hepático en el Hospital Universitario Ramón y Cajal, durante el periodo comprendido entre agosto de 2007 y diciembre de 2014. Se realizó una confrontación por subgrupos, en base a la pauta de inmunosupresión inicial recibida, tras la modificación introducida en Marzo de 2011.

En dicho período se efectuaron 270 trasplantes, en 265 pacientes.

La información clínica fue obtenida de la base de datos Excel del Servicio de Anestesia, los documentos del Registro oficial de Trasplante Hepático del Hospital Universitario Ramón y Cajal, la historia clínica electrónica de la unidad y la historia clínica convencional del archivo general del centro.

Para la valoración de la disfunción renal precoz, se consideraron los registros analíticos de los 10 primeros días postoperatorios. Caso de existir más de un valor analítico por día, se registró el de peor valor para cada variable y día. La creatinina sérica también se recogió al alta hospitalaria y al año del trasplante. Para el análisis de supervivencia, se consideraron todos los fallecimientos acontecidos durante el primer año postrasplante.

### **Criterio de inclusión:**

Todos los pacientes sometidos a trasplante hepático en el Hospital Universitario Ramón y Cajal durante el período de tiempo mencionado, tras haber otorgado su consentimiento, y que no ostentasen ninguno de los criterios de exclusión.

### **Criterios de exclusión:**

- Padecer enfermedad renal crónica con Crs basal  $\geq 3\text{mg/dL}$  o con necesidad de terapia renal sustitutiva.
- Ser monorreno u objeto de nefrectomía parcial durante el trasplante hepático.
- Haber sido objeto de trasplante hepatorenal simultáneo, o trasplante renal previo.
- Haber precisado un retrasplante agudo (en los 10 días posteriores al primer trasplante).
- Pacientes fallecidos en los primeros 10 días postrasplante.

## **4.2.- Estructuración de los grupos de estudio**

Los pacientes fueron distribuidos en dos grupos, consecutivos en el tiempo, no aleatorizados, en base al régimen inmunosupresor recibido en el postrasplante inmediato, de la manera que se cita:

Grupo A: pacientes en quienes se instauró terapia anticalcineurínica de inicio.

Grupo B: pacientes con terapia de inducción con Basiliximab e incorporación tardía (diferida) de los fármacos anticalcineurínicos.

Las pautas específicas son mostradas en el apartado correspondiente.

## **4.3.- Criterios de selección del candidato a trasplante hepático**

Las patologías constitutivas de posible consideración de TH se muestran en la tabla 4.1, si bien, el mero diagnóstico de las mismas no supuso la indicación del procedimiento.

**Tabla 4.1.-** Enfermedades susceptibles de trasplante hepático.

<b>COLESTASIS CRÓNICAS</b>	<b>TUMORES HEPÁTICOS</b>
- Cirrosis biliar primaria o secundaria	- Hepatocarcinoma
- Colangitis esclerosante primaria	- Hemangioendotelioma epitelioide, con ausencia de metástasis
- Atresia de la vía biliar	- Metástasis de tumores neuroendócrinos
- Síndromes colestásicos familiares	- Hepatoblastoma
<b>CIRROSIS DE ORIGEN NO BILIAR</b>	<b>OTRAS ENFERMEDADES</b>
- Secundaria a hepatitis C	- Hemocromatosis
- Secundaria a hepatitis B	- Enfermedad de Wilson
- Alcohólica	- Polineuropatía amiloidótica familiar
- Autoinmune	- Hiperoxaluria primaria tipo I
- Esteatohepatitis no alcohólica	- Déficit de alfa 1 antitripsina
- Criptogénica	- Fibrosis quística
	- Síndrome de Budd-Chiari
<b>INSUF. HEPÁTICA AGUDA GRAVE</b>	- Protoporfiria
- Hepatitis vírica	- Poliquistosis hepática
- Hepatitis toxicomedicamentosa	- Enfermedad de Caroli
- Hepatitis autoinmune	
- Traumatismo hepático masivo	

Para indicar la realización del TH (y la inclusión del paciente en lista de espera para tal fin) hubo de confirmarse el deterioro clínico grave e irreversible a tenor de complicaciones clínicas (encefalopatía recidivante; ascitis de difícil control; hidrotórax recidivante; episodios de hemorragia digestiva con mala respuesta a otras alternativas terapéuticas; síndrome hepatorenal; hipoxia en el contexto de síndrome hepatopulmonar; hepatocarcinoma; etc), así como signos de malnutrición. Junto a ello, datos analíticos de disfunción hepática y su ponderación mediante el sistema de MELD

En los pacientes afectos de insuficiencia hepática aguda grave y en los comprometidos por hepatocarcinoma, los criterios se muestran en las tablas 4.2 y 4.3.

En todos los pacientes se efectuó una minuciosa evaluación para confirmar los criterios citados, así como para descartar la existencia de cualquier contraindicación al procedimiento. Éstas se muestran en la tabla 4.4.

**Tabla 4.2.-** Criterios de indicación de TH en la Insuficiencia Hepática aguda grave. (Basado en los Criterios del King's College <sup>141</sup>).

---

-	Encefalopatía hepática grave (III-IV)
-	Tiempo de protrombina expresado como razón > 7 (ó < 10%, cuando expresado en %)
-	Factor V < 20% en pacientes < 30 años; < 30% en pacientes > 30 años, siempre que vaya asociado a encefalopatía hepática de cualquier grado
-	Ausencia de mejora evidente con tratamiento convencional, en las formas subfulminantes o subagudas
-	En intoxicación por paracetamol, pH < 7.3 con independencia del grado de encefalopatía o los tres criterios siguientes: <ul style="list-style-type: none"><li>• Encefalopatía grado III o IV</li><li>• Tiempo de protrombina &gt; 100 segundos (INR &gt; 6,5)</li><li>• Creatinina &gt; 300 mmol/l (3,4 mg/dl)</li></ul>

---

**Tabla 4.3.-** Criterios de indicación de TH en el Hepatocarcinoma. (Basados en los Criterios de Milan <sup>142</sup>).

---

-	Nódulos: <ul style="list-style-type: none"><li>• Nódulo único: diámetro <math>\leq</math> 5 cm</li><li>• Multinodular: 2 ó 3 nódulos, diámetro del nódulo mayor &lt; 3 cm</li></ul>
-	Ausencia de invasión tumoral de grandes vasos hepáticos
-	Ausencia de metástasis extrahepáticas
-	Tumor no tributario de resección quirúrgica u otro tratamiento que se considere curativo en ese paciente.

---

**Tabla 4.4.-** Contraindicaciones del trasplante hepático.

<b>ABSOLUTAS</b>	<b>TRANSITORIAS</b>
Enfermedades extrahepáticas graves.	Infecciones extrahepáticas graves.
Enfermedad renal avanzada excluyendo el Síndrome hepatorenal <sup>(a)</sup> .	Pacientes con antecedentes de neoplasia extrahepática (excepto cáncer cutáneo, no melanoma) con periodo libre de enfermedad < 5 años y/o probabilidad de recidiva alta.
Hipertensión portopulmonar: Presión pulmonar media > 45 mmHg (determinado por cateterismo) sin respuesta a vasodilatadores y con índice cardiaco < 3 l/min/m <sup>2</sup> .	Drogadicción o alcoholismo activo.
En pacientes con insuficiencia hepática aguda: Edema cerebral incontrolable o fallo multiorgánico.	Infección por virus de la hepatitis B en fase de replicación activa y resistente a tratamiento.
Hepatopatía extremadamente avanzada que comporte un riesgo quirúrgico inaceptable.	Incapacidad psicosocial del paciente para enfrentar los requerimientos del trasplante.
Hepatocarcinoma que excede los criterios de Milán.	Infección por VIH con alta carga viral o CD4 <100.
Diseminación tumoral extrahepática.	<b>RELATIVAS</b>
Denegación del consentimiento.	Edad superior a 68 años.
	Obesidad mórbida (IMC>35kg/m <sup>2</sup> ).
	Trombosis espleno-mesenterico-portal.
	En pacientes con síndrome hepatopulmonar: pO <sub>2</sub> basal < 50 mmHg.

(a): salvo consideración de trasplante hepatorenal.

Una vez incluido en lista, se estableció un criterio de prioridad de acuerdo al valor del MELD. En aquellos pacientes cuya gravedad clínica no era adecuadamente reflejada por dicho parámetro, situaciones conocidas como “excepciones del MELD”<sup>140</sup>, como por ejemplo: padecer hepatocarcinoma, encefalopatía o síndrome hepatopulmonar, se efectuó una ponderación específica acorde al problema.

Para el cálculo del MELD se utilizó como referencia la página web de la Clínica Mayo (dirección electrónica: [www://mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel6.html](http://www://mayoclinic.org/gi-rst/mayomodel6.html)) de la que existen diversas aplicaciones para dispositivos móviles, donde<sup>100</sup>:

$$\text{MELD} = 10(0,957 \ln(\text{creatinina}) + 0,378 \ln(\text{bilirrubina}) + 1,12 \ln(\text{INR}) + 0.643)$$

Los valores de bilirrubina, creatinina e INR inferiores a 1, son considerados iguales a 1 (modificación UNOS).

Se denominó MELD clínico (MELDc) al obtenido exclusivamente de los componentes de la fórmula, y MELD ponderado (MELDp) al obtenido mediante adjudicación de puntos adicionales, en los casos constitutivos de “excepciones al MELD”.

Aunque en la práctica se utilizó el MELDp para priorizar a los pacientes en la lista de espera, para el análisis de los datos de esta tesis, se utilizó el MELDc. La periodicidad con la que se valoró al paciente para actualizar la puntuación de MELD se detalla en la tabla 4.5.

Si el valor de MELD resultó superior a 24 puntos, con deterioro clínico agudo, y en ausencia de contraindicación al trasplante, el equipo evaluó la necesidad de solicitar prioridad autonómica, contactando con la Organización Nacional de Trasplante (ONT) y las unidades de TH de Madrid, para la cesión de un órgano.

**Tabla 4.5.-** Periodicidad para la actualización de los valores del MELD.

---

Paciente hospitalizado: semanal.

Paciente con MELD >22: quincenal

Pacientes con MELD > 17: mensual

Paciente con MELD entre 15 y 17: cada 2 meses

En caso de hepatocarcinoma, el MELD ponderado cada mes, y el MELD clínico, si fuese superior, como en los demás casos

Pacientes con MELD>15: cada 3 -6 meses

Pacientes con Síndrome hepatorenal: Si se produjo un descenso del valor de MELD, se mantuvo siempre asignado el valor anterior más alto. Sólo se modificó en caso de aumento de dicho valor.

---

#### 4.4.- Criterios de selección del candidato a donante hepático

Se llevó a cabo una valoración clínica de todos los donantes ofertados, con independencia de su edad, constituyendo causas de exclusión para su aceptación las reflejadas en la tabla 4.6.

**Tabla 4.6.-** Criterios de exclusión de donante hepático <sup>143, 144</sup>.

---

Infección grave abdominal o sistémica

Neoplasias malignas

Donante en asistolia

Serología VHBs Ag positivo

Serología VIH positiva

Serología VHC positiva (excepto para receptores VHC y sin datos histológicos de daño hepático)

Hepatopatía (excepto esteatosis <30%)

Traumatismo hepático

---

#### 4.5.- Actuación frente a una oferta hepática potencial

Ante la oferta de donación, la selección del receptor fue efectuada por el cirujano de acuerdo a los siguientes parámetros: grupo sanguíneo (idéntico o compatible), talla y peso (disparidad inferior a 20-30%), gravedad (MELD) y antigüedad en lista. Comunicándolo al gastroenterólogo, éste contactó con el paciente y efectuó su evaluación tras el ingreso hospitalario.

Se descartó la presencia de motivos de contraindicación y se efectuaron los estudios que se muestran en el Anexo N° 1.

Se prescribieron las órdenes de tratamiento pretrasplante (hoja de protocolo adjunta, Anexo N°2).

## 4.6.- Protocolo de anestesia

En las tablas 4.7 y 4.8 se resumen la premedicación anestésica, la profilaxias antibiótica, la pauta de inducción y la monitorización intraoperatoria.

**Tabla 4.7.-** Protocolo de anestesia: premedicación, profilaxis antibiótica e inducción.

<b>PREMEDICACION</b>	<b>PROFILAXIS ANTIBIOTICA*</b>
Se administró por vía oral:	Cefotaxima 2 g iv
Mycostatin 10 ml, enjuagar y tragar.	Ampicilina 2 g iv
Fluconazol 1 comprimido de 50 mg.	En alérgicos a penicilinas:
Paramomicina (humatin®) 30 ml, enjuagar y tragar.	Vancomicina 500 mg iv
Oraldine o similar, enjuagar sin tragar.	Aztreonam 1 gr iv o Ciprofloxacino 400 mg
Por vía intravenosa (al momento de la llamada para bajar al quirófano):	<b>INDUCCION</b>
Ranitidina 50 mg	Preoxigenación durante 5 minutos con FiO <sub>2</sub> = 1
Polaramine 5 mg	Fentanilo, 3-5 mcg/Kg y/o Midazolam 1-3 mg
Metoclopramida 10 mg	Inductores: Propofol 1-2 mg/kg, Etomidato 0.2-0.3 mg/kg
	Relajación muscular: Succinilcolina o relajantes no despolarizantes, según dosis habitual.

\* La profilaxis antibacteriana se prolongó a 5 días en pacientes con mayor riesgo de infección (procedimientos quirúrgicos y postoperatorios complicados, sospecha de infección previa al trasplante en donante ó receptor). En receptores con infecciones activas (en tratamiento antibiótico y/o con aislamientos microbiológicos) antes del trasplante, o en pacientes con antecedentes de colonización bacteriana por microorganismos resistentes (SAMR, BLEE+) se solicitó valoración al Servicio de Enfermedades Infecciosas.

### Canulaciones

En la planta se canalizó una vía venosa periférica 18G ó 16G en miembros superiores, a través de la cual se procedió a la inducción. Posteriormente, se procedió a canalizar la arteria radial izquierda. Igualmente, se insertó un introductor y catéter de Swan-Ganz en la vena yugular interna derecha, catéter de 3 vías en vena yugular interna o externa derecha. Se canalizaron 2 venas de grueso calibre a nivel de flexura de codo o superior en miembro superior izquierdo (sistema de infusión rápida) y en miembro superior



derecho (sistema de bombeo) con catéteres de 6-8 french (Vygon®). De forma alternativa se canalizó una vía venosa periférica de grueso calibre (14G o 16G) para el sistema de bombeo. Las vías venosas alternativas, por orden de preferencia, consistieron en: la vena yugular externa, la yugular interna y la subclavia.

Se colocó sonda vesical conectada a un sistema de diuresis horaria y una sonda nasogástrica.

**Tabla 4.8.-** Monitorización Intraoperatoria.

<b>MONITORIZACION HEMODINAMICA</b>	<b>MONITORIZACION BIOLOGICA</b>
. ECG continuo de 2 derivaciones: II y V <sub>5</sub>	Analítica completa (Bioquímica, hemograma, coagulación y gases arteriales):
. Presión arterial invasiva: arteria radial izquierda	Al inicio de la intervención (durante la hepatectomía). Al final de la hepatectomía (fase anhepática)
. Presión arterial no invasiva	5 minutos antes del desclampaje de la vena porta
. Presión venosa central	A los 5 minutos del desclampaje de porta y cavas
. Gasto cardíaco continuo	Al final de la intervención (fase de vía biliar)
. Valores calculados: RVS, RVP, DO <sub>2</sub> , VO <sub>2</sub>	Además se realizaron analíticas cuando la situación clínica lo justificaba.
<b>MONITORIZACION RESPIRATORIA</b>	<b>MONITORIZACION DE ENTRADAS Y SALIDAS; RECOGIDA DE DATOS</b>
. Pulsioximetría (un pulsioxímetro en cada mano)	Cada media hora se efectuó registro de:
. Capnografía telerespiratoria	Entradas: aporte por sistema de infusión rápida, hemoderivados, coloides y PlasmaLyte A, por vías periféricas.
. Saturación de oxígeno venosa mixta	Pérdidas: diuresis, gases y compresas (estimado), pérdidas insensibles (unos 10 ml/kg/h), ascitis, drenaje pleural.
Monitorización del SNC y de la relajación muscular:	Parámetros de monitorización hemodinámica, respiratoria, neurológica, temperatura cada media hora. Registros analíticos.
. Índice biespectral (BIS) o Entropía	
. TNM	
<b>MONITORIZACION DE LA TEMPERATURA</b>	
Temperatura de arteria pulmonar mediante el catéter de Swan-Ganz; opcionalmente temperatura esofágica.	

Mantenimiento. Objetivos respiratorios: PaO<sub>2</sub>>100 mmHg y PaCO<sub>2</sub><35 mmHg

Ventilación mecánica: O<sub>2</sub>/Aire 50-80% según datos gasométricos.

Volumen corriente 6-8 ml/kg

PEEP 5 mmHg para evitar atelectasias y disminuir riesgo de embolismo aéreo en la reperfusión.

Se mantuvo con una perfusión continua de propofol a 3-4 mg/kg/h o Sevoflurano, ajustando la dosis al Índice Bispectral, para la hipnosis.

Se procuró una relajación muscular mediante una perfusión continua de cis-atracurio (2 mg/ml) 1-2 µ/kg/min.

La analgesia se basó en una perfusión continua de remifentanilo (100 µ/ml) a dosis de 0.2-0.5 µ/kg/min.

Se ajustó la fluidoterapia, con los siguientes objetivos: presión venosa central (PVC) 10-12 cm de H<sub>2</sub>O; PCP 12-16 mmHg; diuresis 0,5-1 ml/kg/h. Los fluidos empleados fueron principalmente PlasmaLyte-A, guiado por la situación electrolítica del paciente (concentraciones de Na y K); en la fase pre-anhepática, se administró 1 vial de 50 ml de albúmina 20% por cada litro de líquido ascítico encontrado; inmediatamente tras la reperfusión, se administró Manitol 20% 0,25-1 mg/Kg, para forzar la diuresis. También se recurrió al empleo de furosemida para tal fin. En caso de insuficiencia renal o síndrome hepatorenal previo, pudo ser necesaria la hemodiafiltración previa o intraoperatoria.

Se emplearon los siguientes fármacos vasoactivos en perfusión continua: Dopamina, 200 mg en 50 ml; Noradrenalina, 10 mg en 50 ml. Pudo ser necesaria la administración de Adrenalina, 1 mg diluido en 20 cc; Efedrina, 50 mg diluidos en 10 cc; cloruro cálcico, 1 gr 10cc; Atropina, 1 mg; agua, 20 cc.

Una vez descartadas contraindicaciones para su empleo, se utilizó ácido tranexámico (Amchafibrin®), para evitar la fibrinólisis. En caso de alergia o sospecha de la misma, se empleó ácido aminocaproico. Dosis de carga de ácido tranexámico: 10 mg/kg, en perfusión continua a 1 mg/kg/h. La dosis de carga del ácido épsilon-aminocaproico fue de 4-5 gr diluidos en perfusión continua de 1 gr/h; amp. de 4 gr/10 ml.

La indicación habitual para la trasfusión fue: Hb<8 gr/dl ( Hcto< 24%) y recuento plaquetario inferior a 50.000 (en presencia de sangrado activo).

En quirófano se administró una dosis de Metilprednisolona (Solu Moderín®), 5 mg/kg diluidos en 50-100cc, tras la reperfusion del injerto. Los fármacos restantes se administraron según el protocolo (recogidos en el apartado correspondiente).

Al final de la fase anhepática se corrigieron las alteraciones gasométricas, el equilibrio ácido-base, calcemia y kaliemia.

El síndrome de reperfusion (SRP) se previno reajustando el volumen de sangre central y total, corrigiendo el estado ácido-base y equilibrio iónico durante la fase anhepática, para lo cual se administró de forma sistemática 1 gr de cloruro cálcico antes del desclampaje. La hipotensión y bradicardia asociadas con el SPR, se trataron con pequeñas dosis de adrenalina (en incrementos de 100 µg), seguido de dopamina, adrenalina o, si fue necesario, noradrenalina en infusión. Se administró cloruro cálcico (10 mg/kg) y bicarbonato sódico (0,5-1 mmol/kg) para tratar la hiperpotasemia sintomática (ondas T altas y picudas y ensanchamiento del QRS con bradicardia). El edema pulmonar se trató con PEEP y soporte inotrópico.

La acidosis metabólica se corrigió con bicarbonato sódico cuando el pH fue inferior a 7,25, o el exceso de bases superior a 5. En la fase neohepática si el pH<7,20 o exceso de bases > 8. En caso de un paciente diabético, se descartó un cuadro de cetoacidosis diabética. Se utilizó bicarbonato 1M (8,4%, Venofusín®) (para la mitad del déficit, durante 20-30 minutos, y gasometría de control).

La alcalosis metabólica no se trató.

Si los valores de calcio iónico fueron inferiores a 0,75 mmol/l (2,8 mg/dl) y hubo prolongación del QT o si fue menor de 0,6 mmol/l (2,3 mg/dl), se corrigió para mantener la calcemia por encima de 0,8 mmol/l (3 mg/dl), con bolos lentos de cloruro cálcico a 10 mg/kg.

La hipopotasemia severa ( K< 2,5 meq/l) se trató con una pequeña cantidad de potasio para elevarlo a 3 meq/l.

La hiperpotasemia leve se trató con insulina(10 UI) y glucosa (12,5 gr). La hiperpotasemia aguda de reperfusión ( $K > 8$  meq/l) se trató con cloruro cálcico 0,5-1 gr y bicarbonato sódico 1 meq/kg. En caso de existir una insuficiencia renal concomitante o bien la falta de respuesta con las maniobras previas, se planteó hemodiálisis o hemodiafiltración.

La hiponatremia dilucional no se trató.

En caso de hipomagnesemia se corrigió con Sulmetín® (ampollas de 10 ml con 1,5 gr, 12 meq de Mg) a 0,5 meq/kg en administración iv mediante tres ampollas disueltas en 100 cc de SSF en 20 min (para un peso de 70 kg).

Se trató la hiperglucemia cuando las cifras fueran superiores a 250mg/dL, mediante un bolo inicial de 0,1 UI/kg de insulina. Con glucemias entre 140 y 250mg/dL, o bien después del bolo inicial, se administró una perfusión a 1-2 UI/h.

## **4.7.- Técnica quirúrgica**

### **Cirugía en el donante**

Se inició con una apertura xifopubiana. La primera actuación consistió en una exploración minuciosa de la cavidad torácica y abdominal, por si hubiese hallazgos que supusiesen una contraindicación para la cirugía de donación. Seguidamente se realizó una exploración para valorar el aspecto, textura, color y bordes del hígado, así como la presencia o ausencia de lesiones en el mismo. Ante la duda, antecedentes de patología, edad avanzada del donante o parada cardíaca previa, se realizó una biopsia hepática para procesar en fresco.

Acto seguido se evaluó la distribución anatómica vascular hepática, para conocer posibles variantes arteriales.

La cirugía propiamente dicha se inició con una decolación del colon derecho, para movilizarlo totalmente a la izquierda de la línea media. Igualmente, se levantó el paquete de intestino delgado, desde la raíz mesentérica, al objeto de dejar expuestos la aorta abdominal y la cava infrahepática y los vasos ilíacos.

Se efectuó una disección de la vena mesentérica inferior en su origen, a nivel del ángulo de Treitz. Tras ello, apertura del ligamento gastrohepático; identificación de la arteria hepática y sus tributarias; disección de la aorta supracelíaca y aislamiento de la misma.

Se canuló de la aorta infrarrenal, próxima a la bifurcación iliaca, o a través de una de las arterias ilíacas. Canulación de la vena mesentérica superior y de la vena cava. Clampaje aórtico a nivel subfrénico de manera coordinada con los restantes equipos extractores, junto con apertura simultánea de la vena cava inferior intrapericárdica. Perfusión de la solución de preservación y adición de suero frío y pilé al campo para un rápido enfriamiento de los órganos a extraer. El sistema de perfusión habría sido previamente purgado y puesto a punto por la instrumentista, con la colaboración de la ATS circulante, durante las fases preliminares.

Una vez constatado que el efluente hepático y renal era claro (sin restos sanguíneos), se procedió a la sección de los ligamentos de fijación hepáticos, disección del diafragma, sección de la vena cava infrahepática, apertura de la vesícula biliar y del colédoco intrapancreático (salvo extracción simultánea del páncreas), lavado de la vía biliar con suero salino, disección de la arteria hepática, tronco celíaco y aorta abdominal. Sección aórtica incluyendo el origen del tronco celíaco y la arteria mesentérica superior, por encima de las arterias renales.

El órgano fué extraído con sus pedículos vasculares e introducido en una bolsa hermética estéril, con solución de preservación en su interior. Se introdujo en dos bolsas más para protección de la esterilidad y se conservó en la nevera con hielo.

Por último se disecaron los vasos ilíacos (arterias y venas ilíacas propias y primitivas) para su utilización como injertos vasculares si fuese necesario.

### **Cirugía de “banco”**

En batea con pilé se llevó a cabo la disección de la vena cava suprahepática, extrayendo el tejido circundante (peritoneo, diafragma, pericardio). Identificación y ligadura de las venas diafragmáticas. Disección de la vena cava infrahepática, extrayendo el tejido sobrante (peritoneo, restos de glándula adrenal, etc), identificando y ligando los vasos que se dirigían desde la cava hacia estas estructuras.

Dissección del hilio hepático para exponer la vena porta y la arteria hepática, siguiendo esta desde el origen en el tronco celíaco hasta el hígado.

En el caso de apreciarse algún tipo de anomalía anatómica vascular, se actuó de acuerdo al tipo de la misma y a los calibres vasculares constatados. En la medida de lo posible, la reconstrucción persiguió la menor redundancia de longitud de los vasos remanentes.

Finalizada la cirugía de banco, el órgano fué depositado nuevamente en la nevera, con hielo, dentro de las correspondientes bolsas de preservación.

Los injertos vasculares extraídos en el donante quedarían almacenados en la nevera del área adyacente al quirófano, identificados mediante la fecha de la donación y el nombre del donante / receptor.

### **Cirugía en el receptor**

Tras preparar el campo quirúrgico, se efectuó una incisión subcostal bilateral, sección del ligamento redondo hepático y del ligamento falciforme.

La primera fase comprendió una exploración minuciosa de la cavidad abdominal, con objeto de valorar las características de la enfermedad de base, el grado de hipertensión portal y la presencia de hallazgos que pudiesen determinar una contraindicación para el trasplante.

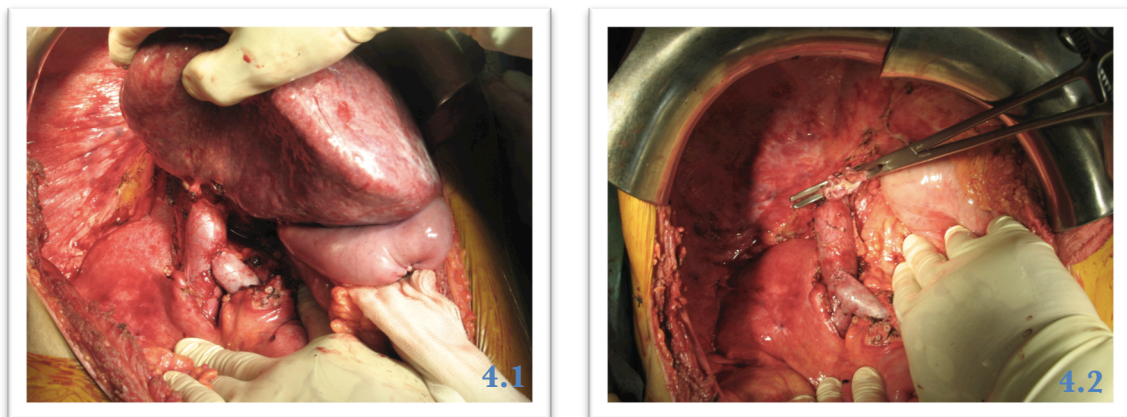
Seguidamente, se inició la hepatectomía, comenzando por la dissección de los elementos del hilio hepático, con ligadura y sección de la vía biliar, y de la arteria hepática. Toda la dissección hilar se hizo lo más próxima posible al parénquima hepático.

Acto seguido se efectuó la sección de los ligamentos triangulares del hígado y se realizó la dissección del espacio retroperitoneal hepático, rodeando la vena cava infrahepática con una cinta y posteriormente y de manera similar, la vena cava suprahepática, lo más próximo posible al parénquima hepático.

En algunos casos, se asoció una anastomosis porto-cava temporal (figura 4.1). En dicho caso, se disecó la vena cava infrahepática suprarrenal; se aisló la vena porta hasta el

límite duodeno-pancreático; se clampó parcial y longitudinalmente la vena cava; se clampó la vena porta junto al duodeno, se aplicó suturadora mecánica TEA vascular V30 en el extremo de la misma adyacente al parénquima hepático, se seccionó y, tras incidir la vena cava, se realizó una anastomosis porto-cava término lateral, con sutura continua de polipropileno 5/0. A continuación se procedió con la maniobra de “piggy-back”.

En el caso de que se fuese a efectuar una hepatectomía con preservación de la vena cava (“piggy-back”), se disecaron todas las tributarias venosas que discurrieron directamente del hígado a la vena cava, hasta que el único drenaje venoso hepático remanente fueran las venas hepáticas (figura 4.2).



**Figuras 4.1 y 4.2.-** Derivación portocava temporal, durante la preservación de la vena cava; fase de hepatectomía, visión general del campo quirúrgico en la hepatectomía con preservación de la vena cava (técnica de “piggy-back”), respectivamente.

Una vez totalmente disecado el hígado, se procedió a realizar una maniobra de clampaje de prueba, cuyo objeto fue la valoración por los anestesiistas de la tolerancia a la misma por el paciente, a fin de realizar los ajustes oportunos en la reposición de volumen, o indicar la realización del piggy-back.

Seguidamente se clampó y seccionó la vena porta y la vena cava (infra y suprahepática), o las venas hepáticas en su confluente cavo (en el caso de la técnica del piggy-back).

Tras completar la hepatectomía y revisar la hemostasia del retroperitoneo, se inició el implante del injerto mientras éste era perfundido con una solución de ringer-lactato a 4°C, de manera continua (hasta un total de 1500 cc, según las dimensiones del órgano y el aspecto del efluente del lavado) (figura 4.3).



**Figura 4.3.-** Injerto hepático antes de su implantación.

La reconstrucción se inició mediante la anastomosis cavo-cava suprahepática (sutura continua con polipropileno 4/0) o en el confluente de las venas hepáticas (en el caso del piggy-back).

Acto seguido se realizó la anastomosis cavo-cava infrahepática (con técnica y materiales idénticos). En el caso de haber llevado a cabo la técnica de piggy-back, esta anastomosis fue obviada y la cava infrahepática del injerto fue cerrada mediante autograpadora vascular. Entonces se interrumpió la perfusión del suero lavador.



Concluidas las anteriores, se realizó la anastomosis porto-portal mediante sutura continua de polipropileno 5/0, dejando al anudar un factor de crecimiento para evitar su estenosis. Previamente se había infundido suero en su luz para evacuar el aire de su interior.

Durante todo el procedimiento se mantuvo la irrigación del injerto con suero frío.

Pudo ser necesario recurrir a la colocación de compresas bajo el injerto, para que éste quedara mejor afrontado a los vasos del paciente y evitar redundancias y acodamientos en las anastomosis.

Una vez concluida la reconstrucción portal y tras notificación y autorización por parte de los responsables de anestesia, se procedió a la retirada de los clones vasculares en el orden siguiente: suprahepático, infrahepático y portal. En esta fase de reperfusión, se administró suero caliente, tanto sobre el injerto, como sobre las vísceras abdominales, para favorecer la revascularización y combatir la hipotermia.

Tras comprobar la hemostasia, se continuó con la anastomosis arterial (término-terminal, habitualmente sutura continua de polipropileno 7/0). Fue oportuno evitar, también en ésta, el acodamiento, la torsión o una excesiva redundancia. Antes de completar la misma se irrigó el interior de la luz con suero heparinizado.

El nivel arterial sobre el que llevar a cabo la anastomosis en el receptor estuvo determinado por el flujo de prueba obtenido, el calibre del vaso, la calidad de su pared y la existencia o no de anomalías vasculares.

En el caso de una longitud muy redundante (casi siempre ligada a la necesidad de reconstrucción vascular en “banco” por variaciones anatómicas en las arterias del injerto) o flujo pobre, se optó por la realización de una anastomosis arterial a la aorta infrarrenal del receptor. Para ello se disecó y expuso este vaso, se creó un túnel retrogástrico y se montó un puente con los vasos ilíacos del donante entre la arteria hepática del mismo y la aorta del receptor (habitualmente con sutura continua de polipropileno 5/0).

Una vez finalizada la anastomosis arterial, tras una nueva verificación de la hemostasia del campo, se procedió a realizar un control de la revascularización mediante ecografía

doppler. Tras ello, se llevó a cabo la reconstrucción biliar. Antes de ello se llevó a cabo una colecistectomía.

Siempre que fuera factible, se practicó una coledoco-coledocostomía término-terminal, con cabos no redundantes, bien irrigados y, en la medida de lo posible, adaptando el calibre entre ambos con las técnicas pertinentes. Ante la imposibilidad de recurrir al empleo del colédoco del receptor, se efectuó una hepaticoyeyunostomía en Y de Roux.

Se confeccionó mediante una sutura continua de polipropileno 5/0. Antes de su conclusión se emplazó un tubo de Kehr de calibre 9 F en el interior de la vía, exteriorizado por medio de una contraincisión en el colédoco receptor.

Finalizada la anastomosis y tras fruncir el orificio del colédoco en torno al tubo de Kehr que lo atravesaba, con sutura entrecortada de maxon 5/0, se realizó una comprobación de la estanqueidad anastomótica con perfusión de suero salino a través de dicho tubo.

Tras una nueva revisión de la hemostasia, se cerró la laparotomía, mediante sutura continua monopiano, con polipropileno del número 0 ó 1, dejando uno ó dos drenajes aspirativos siliconados en el interior de la cavidad (espacio subfrénico derecho y retrohiliar).

Los drenajes se fijaron con sutura de seda 2/0 y el tubo de Kehr fue fijado mediante 4 puntos entrecortados de polipropileno 3/0.

Al concluir, se redactó el protocolo quirúrgico para registro de las actuaciones acometidas.

#### 4.8.- Manejo postoperatorio

El paciente continuó con la monitorización invasiva llevada a cabo en quirófano (tabla 4.9).

Los objetivos inmediatos consistieron en la valoración de la función inicial del injerto, el control hemodinámico y de temperatura. Se persiguió mantener TAS mayor de 100 mmHg, la PCP en torno a 10-12 mmHg y la normotermia. Se procuró la reducción progresiva de los fármacos vasoactivos, así como el destete respiratorio y la extubación lo más precoz posible, caso de no haber sido efectuado en quirófano. Asimismo, se realizó vigilancia del sangrado postquirúrgico manteniendo cifras de Hb > 8 mg/dl y de plaquetas > 20.000/ml. En ausencia de sangrado, se evitó el uso de PFC. Si era necesario, se transfundió PFC, complejo protrombinico o fibrinógeno en función de las necesidades clínicas.

Otro de los objetivos fue mantener un gasto urinario adecuado (0,5 ml/Kg/hora), preferentemente manteniendo precargas adecuadas. El uso de diuréticos se realizó con precaución. También se monitorizó el aspecto y la calidad de la bilis.

El paciente se levantó al sillón a las 24 horas si factible. La fisioterapia respiratoria e incentivador espirométrico se inició cuanto antes. La tolerancia oral se inició a las 24-36 horas (3 ó 4 días en el caso de Y de Roux). Se continuó con la inmunosupresión, según el protocolo. Se siguieron controles estrictos de la glucemia para mantenerla por debajo de 180 mg/dL; de ser necesario, se corrigió mediante perfusión continua de insulina. Se realizó la retirada precoz de drenajes, catéteres y sondas una vez que el paciente no los precisaba. Por último, se realizó una vigilancia estrecha en la aparición de posibles focos infecciosos

**Tabla 4.9.-** Monitorización invasiva en UCI.

Gasto cardíaco continuo y Saturación venosa mixta	Presión venosa central
Presión arterial invasiva	Diuresis
Presión de arteria pulmonar	Monitorización de mecánica respiratoria

Los controles analíticos y radiológicos llevados a cabo se detallan en las tablas 4.10. y 4.11. Durante las primeras 24 horas el control analítico se realizó cada seis u ocho horas; posteriormente, se realizaron al menos una vez al día. En la tabla 4.12 se refleja el tratamiento inicial realizado. Los controles analíticos, en días sucesivos, se detallan en la tabla 4.13.

**Tabla 4.10.-** Controles analíticos realizados en la UCI.

- 
- Hemograma, leucocitos y fórmula y plaquetas
  - Hemostasia (Act. protrombina, T.Cefalina, INR y Fibrinógeno)
  - Perfil renal (creatinina, BUN, Urea). TFG.
  - Bioquímica básica (Sodio, potasio, cloro, calcio). Fósforo y magnesio, una vez al día o si la situación clínica hacía sospechar déficit de éstos.
  - Perfil hepático: GOT, GPT, LDH, FA, BT, GGT
  - Proteínas totales y albúmina
  - Amilasa

Frotis faríngeo, rectal y BAS para cultivo de hongos al ingreso en UCI y, posteriormente, una vez a la semana.

Todos los lunes serología CMV y Aspergillus.

A partir de las 48 horas del inicio de tacrólimus, niveles sanguíneos.

---

**Tabla 4.11.-** Controles radiológicos realizados en la UCI.

- 
- Radiografía de tórax al ingreso y diario hasta el alta de UCI.
  - Ecografía de control a las 24 horas y días +3, +5, +7 la primera semana, o con mayor frecuencia si la clínica o las características de la reconstrucción vascular así lo ameritaban.
  - Control Colangiografico trans-Kehr (si lo tenía) a los cinco o siete días. Antes si la condición clínica lo indicaba.
  - AngioTAC o Arteriografía según indicación clínica.
-

**Tabla 4.12.-** Tratamiento inicial en la UCI del paciente trasplantado.

Inmunosupresión (según protocolo de Inmunosupresión, descrito en el apartado posterior).	Septim simple 2 comprimidos tres veces por semana, según protocolo de infecciosas.
Ranitidina o pantoprazol.	Profilaxis de VHB, según protocolo de S. Infecciosas.
Dopamina, noradrenalina u otros vasopresores según necesidades.	Profilaxis CMV (donante CMV positivo y receptor CMV negativo): ganciclovir i.v. según protocolo de S. Infecciosas.
Insulina regular en perfusión continua para mantener glucemias menores de 180 mg/dl.	Profilaxis antifúngica, según protocolo de S. Infecciosas.
Vitamina K hasta tener una Actividad de Protrombina adecuada.	Tratamiento antihipertensivo. Se intentó evitar betabloqueantes. De elección se usaron medicamentos calcioantagonistas.
Analgesia: Metamizol y bolos aislados de morfina. Se intentó evitar el uso de otros antiinflamatorios no esteroideos.	
Ampicilina 2gr cada 6 horas junto con cefotaxima 2gr cada 8 horas, según el protocolo de infecciosas durante 2 ó 5 días.	

Se realizó ecografía-doppler hepático los días 1º, 3º, 7º y, posteriormente, antes del alta, o cada 15 días si permaneció más tiempo ingresado. Radiografía de tórax diariamente en la UCI y cada semana en planta, salvo normalidad de la anterior. Colangiografía trans-kehr, el séptimo día postoperatorio.

Los cuidados de enfermería fueron semejantes a cualquier otro paciente quirúrgico, con las particularidades de cuidados de la vía central, los drenajes abdominales y el tubo de Kehr. Se tomaron las constantes cada 8 horas, salvo situaciones clínicas específicas. Se efectuó un registro del balance por turno, incluyendo el débito de los drenajes y del tubo de Kehr. Diariamente, se pesó al paciente, se le realizó la cura de la herida y las instrucciones sobre fisioterapia la respiratoria. De manera progresiva, y según su tolerancia, se instauró una dieta normal, salvo caso de diabetes, HTA (dieta sin sal) o hipercolesterolemia. Se estimuló la deambulacion precoz.

**Tabla 4.13.-** Controles analíticos postoperatorios.

Diariamente (durante la primera semana en planta)	Creatinina sérica y albúmina
Tres veces por semana	Perfil de TH: Coagulación, Hemograma y Bioquímica (Glucosa, creatinina, TFG, Urea, Na, K, Cl, bilirrubina total y fraccionada, GOT, GPT, GGT, FA, LDH, TGD )  Niveles del inmunosupresor (diariamente si necesario)
Semanalmente	Proteínas totales, colesterol, TGD y sistemático de orina.
A las dos semanas y al mes	Cuantificación del VHC en caso de pacientes VHC positivo pretrasplante. PCR de CMV y serología de Aspergillus según el protocolo de Enfermedades infecciosas

Se realizaron cultivos al retirar catéteres, sondas y drenajes

El resto de analítica se solicitó a demanda, en función del estado del paciente.

## 4.9.- Inmunosupresión y rechazo inmunológico

### Protocolo de Inmunosupresión

La población de pacientes objeto de estudio fue clasificada en 2 grupos (A y B), de acuerdo al protocolo de inmunosupresión establecido. Las pautas específicas aplicadas en cada grupo, aparecen reflejadas en las tablas 4.14 y 4.15.

**Tabla 4.14.-** Pauta de inmunosupresión del Grupo A.

Metilprednisolona	<p>Se administró metil-prednisolona iv, en dosis de 5 mg / Kg, tras la revascularización del injerto. Posteriormente, 20 mg/día de metil-prednisolona iv u oral, dependiendo de la tolerancia; esta dosis se mantuvo 3 semanas. Tras ello, 16 mg/día durante 2 semanas, seguido de 12 mg/día, 2 semanas. Tras ello, 8 mg/día durante 2 semanas. Seguido de 4 mg/día desde el día 50 hasta el 90 día. Por último, 4 mg a días alternos y suprimir en 2 semanas. En pacientes con hepatitis C, la pauta descendente fue la misma durante las primeras 5 semanas, pero se mantuvo una dosis de 8 mg/día durante 2 meses y después, 4/mg durante 9 - 12 meses.</p> <p>Ante cualquier alteración de la bioquímica se valoró la posibilidad de rechazo. Fue necesario descartar este supuesto antes de disminuir la dosis. Si un paciente presentó rechazo, al suprimir los esteroides, no se retiraron hasta pasados doce meses. Una vez suprimidos, se hizo un control cada 2 semanas durante 2 meses, y se reintrodujeron o mantuvieron en caso de una nueva alteración de las pruebas de función hepática.</p>	
Tacrolimus	Pacientes con Crs preoperatora y/o posterior al TH <1,5mg/dL	Pacientes con Crs pre y/o posterior al TH ≥1,5mg/dL
	Se inició el 1º día postrasplante a dosis de 0,10 mg/kg/día repartido en dos dosis (cada 12 horas) desde la llegada a UCI, separadas de la ingesta de alimento o, si no tolerase ingesta oral todavía, iv a 0,02 mg/k/día en infusión continua, con el objetivo de conseguir niveles de 15ng/ml desde el inicio.	Se inició el 2º día postrasplante a dosis de 0,10 mg/kg/día repartido en dos dosis (cada 12 horas) desde la llegada a UCI, separadas de la ingesta de alimento o, si no tolera ingesta oral todavía, iv a 0,02 mg/k/día en infusión continua, con el objetivo de conseguir niveles de 6-8ng/ml desde el inicio.
Micofenolato de mofetil	En caso de insuficiencia renal pretrasplante mantenida tras el mismo, o su aparición inmediata postrasplante, se pospuso el uso del anticalcineurínico, al menos 48 horas, manteniendo dosis entre 6 y 8 ng/ml y se usó MMF y esteroides.	

**Tabla 4.15.-** Pauta de inmunosupresión del grupo B.

	Pacientes con Crs preoperatoria y/o posterior al TH <1,5mg/dL	Pacientes con Crs preoperatoria y/o posterior al TH ≥1,5mg/dL
Basiliximab	20 mg tras la reperfusión (dosis única)	20 mg tras la reperfusión y el 4º día tras TH (2 dosis)
Metilprednisolona	5mg/Kg iv tras la revascularización del injerto. Posteriormente, 20 mg/día de IV u oral. Esta dosis se mantuvo 3 semanas; tras ello, 16 mg/d semanas 4ª y 5ª semanas, luego 12 mg/d las semanas 6ª y 7ª, 8 mg/d semanas 8ª y 9ª, 4 mg/d semanas 11ª y 12ª, 4 mg a días alternos semanas 13ª y 14ª.  En pacientes con hepatitis C la pauta descendente fué la misma durante las primeras 12 semanas, pero se mantuvo una dosis de 4 mg a días alternos durante 9-12 meses.	
Tacrolimus	Se inició el 2º día postrasplante a dosis de 0,10 mg/kg/día divididos en dos tomas (cada 12 horas), separadas de la ingesta de alimento o, si no tolerase la ingesta oral todavía, iv a 0,02 mg/k/día en infusión continua, con el objetivo de conseguir niveles de 8±2 ng/ml.	Se inició el 3º día postrasplante a dosis de 0,10 mg/kg/día divididos en dos tomas (cada 12 horas), separadas de la ingesta de alimento ó, si no tolerase la ingesta oral todavía, iv a 0,02 mg/k/día en infusión continua, con el objetivo de conseguir niveles de 7±2 ng/ml.
Micofenolato de mofetil	Se comenzó el 1º-2º día con 1000 mg cada 12 horas. A partir de la 3º -4º semana se disminuyó a la mitad la dosis, pudiéndose retirar el fármaco a partir del 2º-3º mes o manteniéndolo como complemento al tacrólimus si la situación clínica así lo aconsejaba. En caso de mantener el MMF de manera indefinida, los niveles de Tacrólimus se fijaron entre 4 y 6 ng/ml.	

Cuando, por las características del paciente o por toxicidad al tacrolimus, se utilizó ciclosporina (Sadimmun Neoral) como inmunosupresor anticalcineurínico, la pauta de uso fue: dosis inicial de 10-15 mg /k/día en dos tomas cada 12 horas. Posteriormente, según niveles. Niveles iniciales 200-250 ng/ml, el primer mes (uso concomitante con MMF). Posteriormente : 175-200 ng/ml, hasta el tercer mes y 125-175 ng/ml después.

En pacientes que desarrollaron IR postrasplante, se mantuvo el MMF y se persiguieron niveles de FK cercanos a 5 ng/ml. Si el anticalcineurínico fue la ciclosporina, los niveles oscilaron entre 125 y 150 ng/ml a partir del 6 mes.



Se indicó el empleo de mTOR ante un trasplante por hepatocarcinoma con datos anatómicos e histológicos de riesgo de recidiva en la pieza de explante (tumor mayor de 5 cms, situación fuera de los criterios de Milan, satelitosis, macro o microinvasión vascular, alto grado histológico); así como en casos de recidiva de hepatocarcinoma postrasplante; desarrollo tumores de órgano sólido ó enfermedad linfoproliferativa postrasplante; toxicidad por anticalcineurínicos; disminución de dosis de anticalcineurínicos sin posibilidad de uso de micofenolato; protección de la función renal, por toxicidad de otros fármacos, insuficiencia renal atribuida a anticalcineurínicos o necesidad de reducción de su dosis.

Su uso se inició, a partir del primer mes postrasplante, si las circunstancias del paciente lo permitieron, siempre acompañado de otro inmunosupresor, normalmente anticalcineurínico, y en caso de toxicidad a los anticalcineurínicos , junto con MMF.

La inmunosupresión de mantenimiento en pacientes estables, a partir del tercer mes, consistió en monoterapia con tacrolimus, en niveles cercanos a 5-6 ng/ml o doble terapia con tacrolimus y MMF o everolimus, en las indicaciones previamente comentadas. En este caso los niveles diana de tacrolimus fueron 4-6 ng/ml el primer año, MMF 1g/12 horas o everolimus en niveles de 5-7 ng/ml. Si se utilizó la ciclosporina, se mantuvo doble terapia con MMF o everolimus, según indicación, al menos los 12 primeros meses.

### **Diagnóstico del rechazo del injerto**

El diagnóstico de sospecha se basó en la clínica y en las alteraciones analíticas de las pruebas de función hepática.

En caso de disfunción del injerto, sospechosa de rechazo agudo, se realizó ecografía hepática con doppler y colangiografía trans-Kehr. Descartadas otras posibles causas de disfunción, se optimizaron los niveles de inmunosupresores mediante el incremento de la dosis de anticalcineurínico y la adición de MMF.

Si no hubo respuesta, se realizó una biopsia hepática para confirmar el diagnóstico de rechazo y excluir otros diagnósticos (recidiva VHC, CMV, daño de preservación, hígado séptico, etc).

El rechazo agudo se graduó en leve, moderado o grave, según la escala de Banff<sup>20, 24</sup> (tabla 4.16)

**Tabla 4.16.-** Escala de Banff para el rechazo agudo celular<sup>20, 24</sup>.

Evaluación global	Criterios
No rechazo (puntuación 0-1): Indeterminado o <i>borderline</i> (puntuación 2-3)	Inflamación portal de linfocitos mínima que no cumple criterios para el diagnóstico.
Leve (puntuación 3-4): grado I	Infiltrado característico de rechazo agudo celular (heterogéneo) en la minoría de las triadas portales, confinado al espacio portal.
Moderado (puntuación 5-7): grado II	Infiltrado característico de rechazo agudo celular en la mayoría de las triadas portales.
Grave (puntuación 8-9): grado III	Infiltrado característico de rechazo agudo celular en casi todas las triadas portales, de densidad celular moderada a severa, que se extiende a la región periportal, se extiende al parénquima hepático y con necrosis perivenular.

### Tratamiento del rechazo

Ante la sospecha de rechazo agudo leve, se incrementó la dosis de anticalcineurínicos o se asoció MMF.

En caso de rechazo agudo moderado o grave, o en ausencia de respuesta del rechazo leve a las medidas anteriores y previa confirmación por biopsia, se pautaron bolos de esteroides, según el esquema recogido en la tabla 4.17.

**Tabla 4.17.-** Pauta de tratamiento esteroideo del rechazo agudo.

<b>Día</b>	<b>Dosis de esteroides</b>
<b>1</b>	Solumoderin, 1000 mg IV en 1 hora
<b>2</b>	Solumoderin, 1000 mg IV en 1 hora
<b>3</b>	Solumoderin, 1000 mg IV en 1 hora
<b>4</b>	Urbason 200 mg IV
<b>5</b>	Urbason 160 mg IV
<b>6</b>	Urbason, 120 mg IV
<b>7</b>	Urbason, 80 mg IV
<b>8</b>	Urbason, 40 mg VO
<b>9</b>	Urbason 20 mg /día VO y mantener.

En ausencia de respuesta, se repitió la biopsia hepática para poder ser confirmado como rechazo cortico-resistente. En dicho caso, la pauta terapéutica consistió en cambiar al esquema tacrolimus y MMF (dosis de 1g/12h), si el paciente se encontraba bajo tratamiento con ciclosporina. En ausencia de respuesta, tratamiento con basiliximab, OKT3 o retrasplante.

## 4.10.- Evaluación de la función renal

### Diagnóstico de disfunción renal preoperatoria

Se consideró que existía disfunción renal previa ante una tasa de filtración glomerular inferior a 60 mL/min/1,73m<sup>2</sup> en la analítica basal, previa al trasplante. Fueron englobados aquí tanto los pacientes con insuficiencia renal aguda, como crónica, y de acuerdo a las definiciones de KDIGO. La gravedad de la disfunción se ajustó a los parámetros recogidos en las tablas 1.3.2 y 1.3.3, del apartado de Introducción, de esta tesis.

Fueron, por tanto, incluidos dentro de esta consideración todos aquellos con creatinina pretrasplante superior a 1,5mg/dL . Sin embargo, no fueron incluidos en este grupo a quienes, habiendo tenido un síndrome hepatorenal, habían corregido sus tasas de filtración glomerular y creatinina en el momento del TH.

### Diagnóstico de insuficiencia renal aguda en el período postoperatorio

Se consideró que existía insuficiencia renal aguda cuando, de acuerdo a la clasificación KDIGO, basada en la valoración de la creatinina sérica (Crs) respecto a la basal, se objetivó un incremento de la misma en el transcurso de los 10 primeros días postrasplante, en los términos recogidos en la tabla 1.3.1 (véase en el capítulo de “Introducción”). La Crs se determinó por protocolo antes de la cirugía y a partir de las 24 horas de la misma, al menos una vez al día durante los siguientes 10 días postoperatorios, al alta y al año del trasplante hepático. Cuando existió más de un valor de Crs por día, se recogió la determinación con el valor más elevado. Para definir la IRA, se tomó en cuenta el mayor valor de Crs presentado en esos 10 días postrasplante. También se valoró la necesidad de TRS postoperatoria.

Igualmente, fue efectuado un seguimiento de la función renal al alta hospitalaria y al año del trasplante, a partir del valor de la Crs. Paralelamente, se registraron los pacientes que requirieron TRS durante el período de estudio y al alta domiciliaria.

## Factores de riesgo relacionados con la IRA

En el análisis de los posibles factores que pudiesen estar relacionados con la existencia de IRA, se contemplaron variables clínicas y analíticas del período estudiado. Estas fueron encuadradas en diferentes fases: preoperatoria, intraoperatoria y postoperatoria. En cada paciente se evaluaron un total de 77 variables, como se refleja en las tablas 4.18 a 4.22.

**Tabla 4.18.-** Evaluación del riesgo de IRA. Variables preoperatorias analizadas.

Variables preoperatorias		
• Edad	• EX – ADVP	• Síndrome hepatorenal
• Sexo	• Ascitis	• Creatinina sérica
• Procedencia del paciente pre-TH*	• Encefalopatía hepática	• Bilirrubina total
• Causa del trasplante	• Hemorragia digestiva alta	• INR
• Puntuación de MELD	• Peritonitis bacteriana espontánea	• Sodio sérico
• Diabetes mellitus	• Cirugía abdominal previa	• Serología Virus hepatitis B y C, citomegalovirus, Epstein Barr e inmunodeficiencia humana
• Hipertensión arterial	• Disfunción renal previa	
• Tabaquismo	• Tratamiento diurético previo	

\* Lugar de la procedencia del paciente en el momento del TH: su domicilio, la planta de hospitalización o UCI hospitalaria.

**Tabla 4.19.-** Evaluación del riesgo de IRA. Variables preoperatorias analizadas en el donante.

Variables del Donante		
• Sexo	• Causa de muerte encefálica*	• Horas en la UCI**
• Edad	• Uso de drogas vasoactivas en el donante	

\* Causa de muerte encefálica: si la causa de muerte fue por TCE, ACV agudo o anoxia.

\*\* Horas en la UCI: duración de la estancia en UCI del donante, con antelación a la donación.

**Tabla 4.20.-** Evaluación del riesgo de IRA. Variables intraoperatorias analizadas.

Variables intra-operatorias		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Necesidad de fármacos vasoactivos</li> <li>• Empleo de ácido tranexámico</li> <li>• Consumo de hemoderivados *</li> <li>• Empleo de fibrinógeno</li> <li>• Empleo de factor VII</li> <li>• Modalidad del injerto **</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trombosis portal intraoperatoria</li> <li>• Presencia de ascitis</li> <li>• Síndrome de reperfusión ***</li> <li>• Preservación de vena cava</li> <li>• Derivación porto cava</li> <li>• Empleo de injerto arterial</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tipo de reconstrucción de la vía biliar ****</li> <li>• Duración de la isquemia fría</li> <li>• Duración de la isquemia caliente</li> <li>• Duración de la fase anhepática</li> <li>• Duración de la cirugía</li> </ul>
<p>* Consumo de hemoderivados: hace referencia a la transfusión de concentrado de hematíes y/o plasma fresco congelado y/o plaquetas. También al número total de hemoderivados transfundidos.</p> <p>** Modalidad del injerto: completo o segmentario.</p> <p>*** Síndrome de reperfusión: Caída de más del 30% de la presión arterial, o una presión arterial media menor a 60mmHg, durante más de un minuto, en los cinco minutos que siguen la reperfusión.</p> <p>**** Tipo de reconstrucción de la vía biliar: colédoco-coledocostomía o derivación de la vía digestiva.</p>		

**Tabla 4.21.-** Evaluación del riesgo de IRA. Variables postoperatorias analizadas.

Variables postoperatorias		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• N° de inmunosupresores utilizados</li> <li>• Empleo de tacrolimus</li> <li>• Empleo de esteroides</li> <li>• Empleo de basiliximab*</li> <li>• Empleo de MMF</li> <li>• Rechazo**</li> <li>• Días de ingreso en la UCI ***</li> <li>• Empleo de fármacos vasoactivos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Duración de la ventilación mecánica</li> <li>• Trombosis de la porta</li> <li>• Trombosis arterial</li> <li>• Complicación de la vía biliar</li> <li>• Necesidad de reintubación orotraqueal</li> <li>• Realización de traqueostomía</li> <li>• Hemorragia postoperatoria</li> <li>• Consumo de hemoderivados****</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reintervención quirúrgica</li> <li>• Complicación del SNC</li> <li>• Presencia de infección *****</li> <li>• Necesidad de reingreso en la UCI</li> <li>• Destino al alta de la UCI: planta, éxitus</li> <li>• Estancia hospitalaria postoperatoria</li> <li>• Mortalidad hospitalaria</li> <li>• Supervivencia al año</li> </ul>
<p>* De acuerdo a los grupos preestablecidos (A y B)</p> <p>** Rechazo: se especifica si el diagnóstico fue clínico o anatomopatológico.</p> <p>*** Se refiere al primer ingreso posterior al TH.</p> <p>**** Trasfusión de hemoconcentrados y/o plasma fresco congelado y/o plaquetas.</p> <p>***** Se refiere la presencia de algún episodio de bacteriemia, neumonía, colección intraabdominal, colangitis y otras tales como: neumonitis, herida, TBC.</p>		

#### **4.11.- Análisis de la mortalidad**

Se recogieron todos los fallecimientos durante el primer año postrasplante. Se consideró como causa de muerte la enfermedad desencadenante más importante, o la de mayor representatividad clínica en el momento del fallecimiento, o la consignada en el registro de autopsia. La coexistencia de patología multifactorial y multisistémica se conceptuó como fallo multiorgánico.

#### **Factores de riesgo relacionados con la mortalidad**

Para el análisis de los factores que pudieron correlacionarse con el fallecimiento, se analizaron las variables ya expuestas en relación al desarrollo de IRA, incluida ésta.

#### **4.12.- Tamaño muestral**

En base a la literatura y la experiencia previa, se estimó una incidencia de insuficiencia renal aguda, para el grupo de pacientes con la terapia inmunosupresora clásica, próximo al 60%. Por ello, considerando un riesgo alfa del 5% (confianza 95%), un riesgo beta del 10% (potencia 90%) y una proporción entre grupos independientes de 1:1, se determinó un tamaño muestral de 222 casos.

#### **4.13.- Métodos estadísticos**

La descripción de variables cuantitativas se realizó con índices de tendencia central y de dispersión, basadas en valores (media y desviación estándar). La descripción de variables categóricas se realizó con frecuencias absolutas y relativas (en porcentajes).

Las relaciones entre variables categóricas se analizaron mediante la comparación de proporciones con la prueba de Chi-cuadrado de Pearson, siempre que existiesen menos del 20% de casillas de la tabla de contingencia con frecuencias esperadas menor de 5.

En el caso de que hubiera más del 20% de casillas con frecuencias esperadas menor de 5, se utilizó la prueba exacta de Fisher bilateral.

En las comparaciones múltiples posibles dos a dos, el valor  $p$  de significación estadística se ha corregido por el procedimiento de Holm. La magnitud de efecto de la relación entre dos variables binarias se ha analizado con la Razón de Odds y su intervalo de confianza del 95%.

La relación entre una variable cuantitativa en dos grupos se analizó con la prueba t de Student-Fisher para muestras independientes, si se cumplía la condición de normalidad. Según cumplieren o no la igualdad de varianzas, se empleó la prueba t de Student-Fisher para grupos independientes, para varianzas homogéneas o para varianzas no homogéneas, respectivamente. En caso de no cumplir la condición de normalidad, la comparación de dos medias se realizó con la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney.

La normalidad se evaluó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, con la corrección de significación de Lilliefors para muestras grandes, o mediante la prueba de Shapiro-Wilks para muestras pequeñas. La igualdad de varianzas se analizó con la prueba de homogeneidad de varianzas de Levene.

La representación de la evolución de la creatinina plasmática en los días posteriores al trasplante hepático para los grupos con y sin Basiliximab se ha realizado con un gráfico de líneas múltiples.

La representación de la evolución de las proporciones de “insuficiencia renal aguda” y de los “estadios de insuficiencia renal aguda” en los días posteriores al trasplante hepático para los grupos con y sin basiliximab se ha realizado con un diagramas de barras apiladas múltiples.

Se han realizado análisis multivariante de Regresión Logística Binaria estimativo, partiendo de modelos máximos iniciales compuestos por un número de predictoras, determinadas por el número de respuestas positivas o negativas (una predictora por cada diez respuestas positivas o negativas), el menor de ellas. El nivel de significación global de los modelos de regresión Logística Binaria se midió por la prueba de la razón de verosimilitud. El nivel de significación individual de las predictoras de los modelos de regresión Logística Binaria se estableció por la prueba de Wald.



Se ha realizado un análisis multivariante de Regresión Logística Binaria estimativo del efecto del basiliximab sobre la respuesta “insuficiencia renal aguda” en toda la muestra y otros dos estimativos del efecto de basiliximab sobre las respuestas “insuficiencia renal aguda” y “mortalidad al año”; éstos dos últimos, solo en el grupo sin disfunción renal previa al TH. Estos modelo estimativos se han realizado con el procedimiento hacia atrás (backward), paso a paso manual, utilizando el criterio del valor de  $p$  de significación estadística de cada variable de mayor a menor para establecer el orden para evaluar la retirada o permanencia de cada predictora. Se ha utilizado el criterio de significación clínica para decidir el mantenimiento o retirada de las predictoras en los modelos estimativos. Se mantuvieron en el modelo si producían un cambio mayor del 10% en el exponencial del coeficiente (razón de odds) de la predictora de interés (presencia de sesgo de confusión) y se retiraron si el cambio fué menor del 10% (ausencia de sesgo de confusión).

Se consideraron significativos valores de  $p < 0,05$ . El tratamiento estadístico se ha realizado con el paquete estadístico SPSS, versión 18 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).



---

## **Resultados**



Durante el período de estudio se efectuaron 270 trasplantes en 265 pacientes y fueron excluidos 39 TH en 34 pacientes. De este modo, la población final estuvo constituida por 231 pacientes. Las causas de exclusión se muestran en la tabla 5.1. Varios pacientes compartieron más de un criterio.

**Tabla 5.1.-** Pacientes excluidos del estudio.

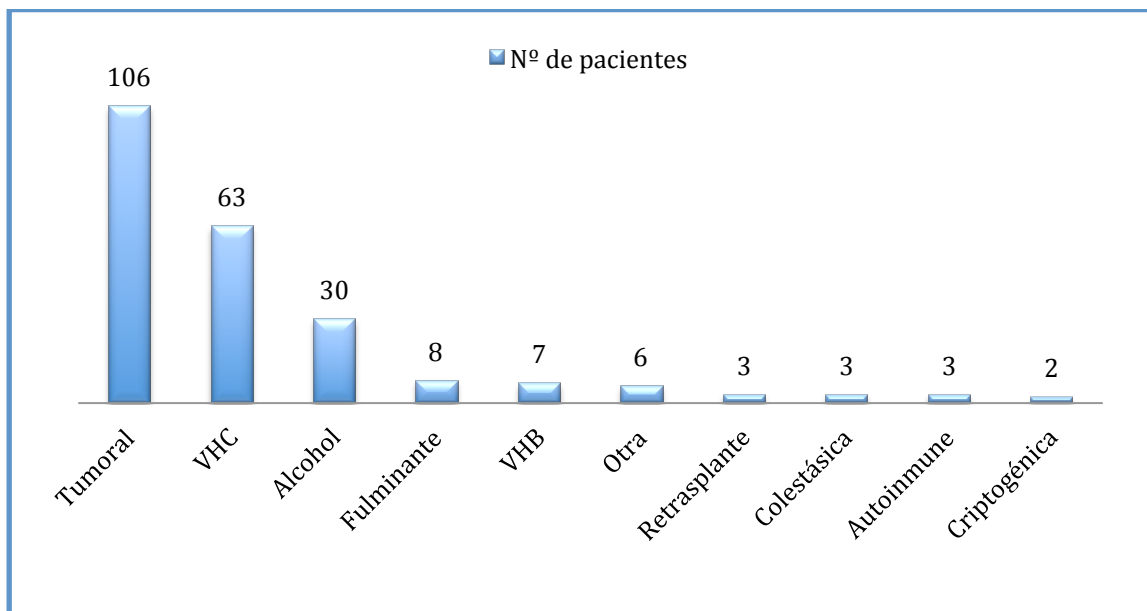
<b>Criterio de exclusión</b>	<b>N° de pacientes que lo cumplían</b>
Enfermedad renal crónica con Crs basal $\geq 3$ mg/dL	8 (6)*
Necesidad de terapia renal sustitutiva pretrasplante	10 (5)*
Monorreno o nefrectomía durante el TH	7
Trasplante hepatorenal simultáneo, o trasplante renal previo	2 (1)*
Pacientes que precisaron retrasplante agudo (en los 10 días posteriores al primer trasplante)	10 (2)*
Fallecimiento los primeros 10 días postrasplante	11 (4)*

\* número de pacientes que compartieron más de un criterio de exclusión.

## 5.1.- Descripción de la población

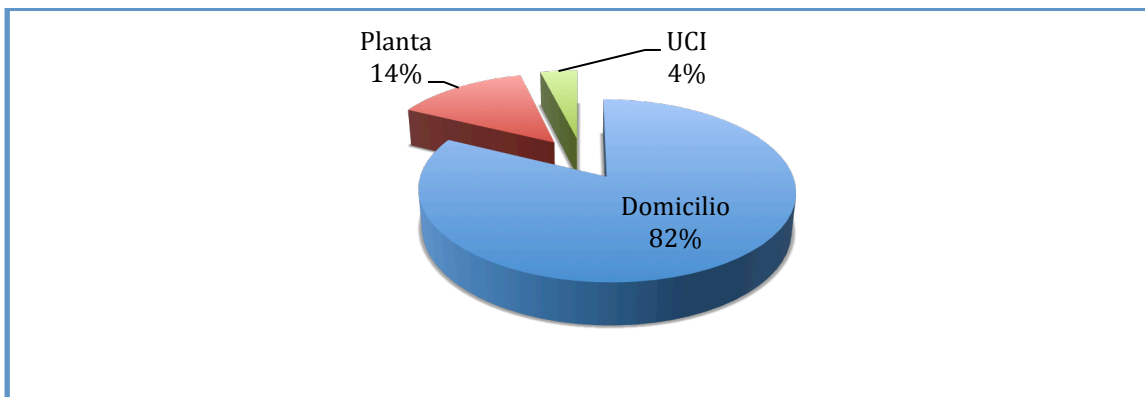
De los 231 pacientes estudiados, 179 fueron varones y 52 mujeres, con edades comprendidas entre 27 y 68 años, siendo la edad media de  $53,3 \pm 8,7$  años. Las distintas indicaciones del trasplante son expuestas en la figura 5.1. La hepatopatía crónica de predominio hepatocelular constituyó la indicación más frecuente (n: 211, 91,4%) fundamentalmente por hepatocarcinoma asociado o no a hepatitis vírica (45,9%, 106 pacientes). En el 71,3% (n: 76) el hepatocarcinoma estuvo asociado a VHC. Siguió en frecuencia la cirrosis asociada a VHC sin tumor (27,3%), la cirrosis de etiología etílica (13,3%) y de manera menos representativa, la cirrosis por virus hepatitis B (n: 7), autoinmune (n: 3) o criptogénica (n: 2). Otras causas infrecuentes motivaron la indicación en 6 pacientes: poliquistosis hepatorenal, ductopenia idiopática del adulto,

hemangioendotelioma, cirrosis secundaria a enfermedad de Wilson, enfermedad metabólica y esteatohepatitis no alcohólica.



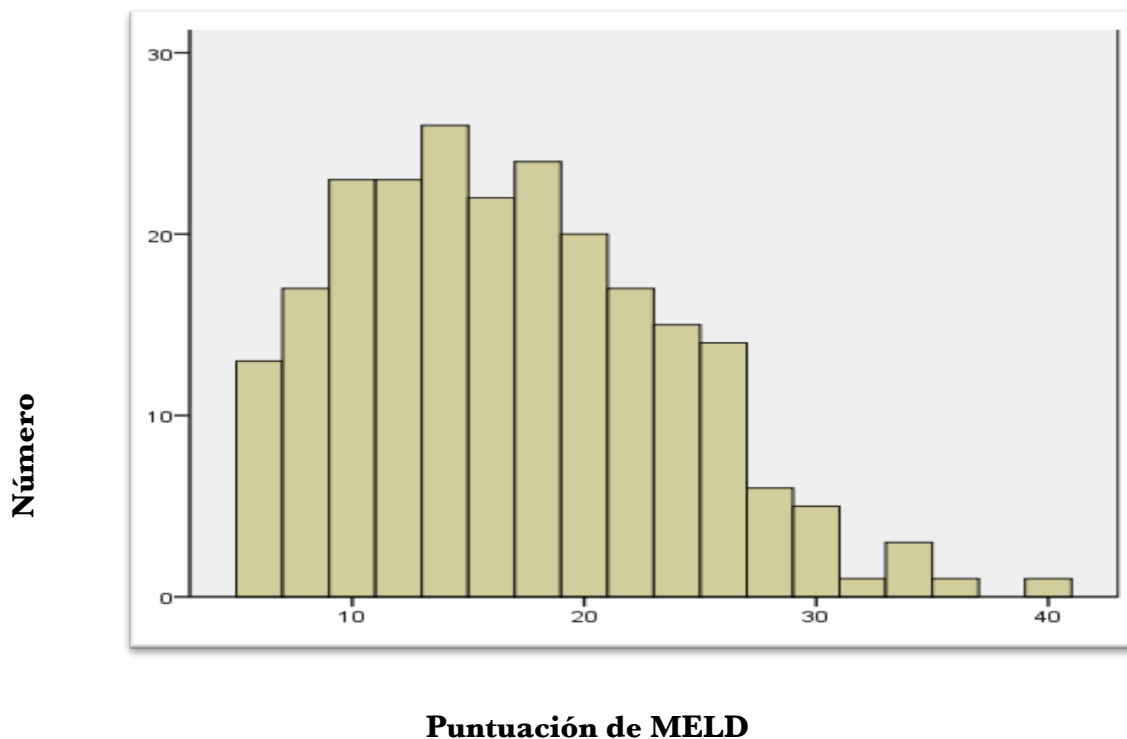
**Figura 5.1.-** Indicaciones para la realización del TH en 231 pacientes.

A consecuencia de su enfermedad, 41 pacientes (17,7%) requerían hospitalización continuada para su asistencia antes del trasplante, habiendo permanecido ingresados hasta el momento del mismo. En 9 de éstos existía un compromiso vital grave pretrasplante, motivando el trasplante con carácter de urgencia o semiurgencia. En los 190 restantes (82,3%), su patología les permitió mantener un régimen de vida extrahospitalario (figura 5.2).



**Figura 5.2.-** Procedencia del paciente antes del trasplante.

La puntuación de MELD, estuvo comprendida entre 6 y 40, con una media de  $16,39 \pm 6,9$ . Estos datos son mostrados en la figura 5.3.

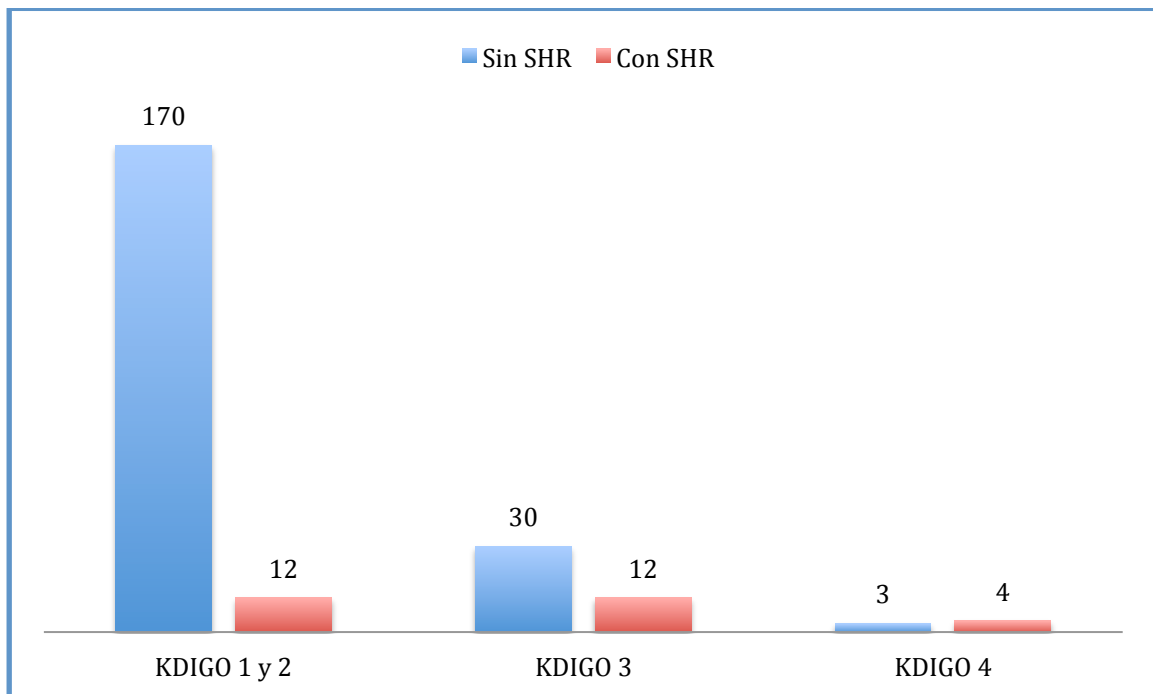


**Figura 5.3.-** Situación funcional de la hepatopatía , conforme a la puntuación de MELD.

## Resultados

Los principales datos clínicos y analíticos de los pacientes, con anterioridad al trasplante, son mostrados en las tablas 5.2. y 5.3. El 21,2% de los pacientes (n: 49) presentaban disfunción renal pretrasplante, de los que 16 padecían un síndrome hepatorenal en el momento del TH. Hubo otros 12 pacientes que, habiendo presentado dicho síndrome, habían normalizado la función renal cuando el TH tuvo lugar. De modo que el número total de pacientes con síndrome hepatorenal ascendió a 28.

En la figura 5.4 se muestra la distribución de la población antes del trasplante, con arreglo a los datos de función renal.



**Figura 5.4.-** Pacientes con disfunción renal pretrasplante y su gravedad (clasificación KDIGO).



**Tabla 5.2.-** Situación clínica previa al trasplante.

<b>Antecedentes médicos y quirúrgicos</b>	<b>N (%)</b>
Diabetes Mellitus	43 (18,6)
Hipertensión arterial	34 (14,7)
Tabaquismo	86 (37,2)
Ex – ADVP	20 (8,7)
Cirugía abdominal previa	73 (31,6)
<b>Uso de diuréticos</b>	
Tratamiento diurético	138 (57,7)
• Furosemida y espironolactona	74 (32)
• Espironolactona	36 (15,6)
• Otros diuréticos	28 (12,1)
<b>Complicaciones de la hepatopatía</b>	
Síndrome hepatorenal	28 (12,1)
Ascitis	132 (57,1)
Encefalopatía hepática	96 (41,6)
Hemorragia digestiva alta	64 (27,7)
Peritonitis bacteriana espontánea	42 (18,2)
<b>Situación renal previa</b>	
Disfunción renal preoperatoria:	49 (21,2)
KDIGO 3	42 (18,2)
KDIGO 4	7 (3,0)

**Tabla 5.3.-** Situación analítica y serológica antes de la realización del trasplante.

<b>Datos analíticos</b>	<b>M ±DE</b>
Creatinina sérica (mg/dL)	0,99 ±0,41
Bilirrubina total (mg/dL)	6,0 ±7,9
INR	1,63 ±0,68
Sodio sérico (mEq/L)	134,5 ±4,9
<b>Serología</b>	<b>N (%)</b>
Virus hepatitis B	31 (13,5)
Virus hepatitis C	142 (61,5)
Virus hepatitis D	14 (6,2)
Citomegalovirus	204 (89,5)
Virus de inmunodeficiencia humana	29 (12,6)
Virus de Epstein Barr	198 (87,2)

El 61,5% de la población ostentaba el antecedente de infección por VHC, siendo mayor la prevalencia de serología positiva frente a CMV y VEB.

Las características generales de los donantes, se muestran en la tabla 5.4. La causa más frecuente de muerte fue el accidente cerebrovascular agudo (n: 168; 75%), seguida por el TCE en 38 (17%), anoxia 17 (7,6%). Un donante había fallecido por intoxicación por metanol.

En la mayoría de las cirugías de donación se requirió el empleo de fármacos vasoactivos durante el procedimiento quirúrgico.

**Tabla 5.4.-** Características de los donantes.

<b>Características generales</b>	N (%) / M $\pm$ DE
Sexo (masculino)	135 (60)
Edad (años)	61,8 $\pm$ 18,3
<b>Causa de muerte encefálica</b>	
Accidente cerebrovascular agudo	168 (75)
Traumatismo cráneoencefálico	38 (17)
Anoxia	17 (7,6)
Otra	1 (0,4)
<b>Empleo de fármacos vasoactivos</b>	
Ninguno	41 (18,2)
Una droga	155 (68,9)
Dos o más drogas	29 (12,9)
Estancia en UCI (horas)	69,7 $\pm$ 135,4

Los datos relativos a los distintos aspectos quirúrgicos se muestran en las tablas 5.5 y 5.6.

**Tabla 5.5.-** Aspectos relacionados con el soporte anestésico.

<b>Empleo de fármacos vasoactivos y hematológicos</b>	<b>N (%) / M ±DE</b>
Ninguna	42 (18,6)
Noradrenalina	142 (62,8)
Dopamina+Noradrenalina	30 (13,3)
Otras combinaciones	12 (5,3)
Acido tranexámico	138 (60,3)
Fibrinógeno (si/no)	92 (39,8)
Factor VII (si/no)	6 (2,6)
<b>Consumo de hemoderivados</b>	
Transfusión de cualquier hemoderivado	177 (76,6)
Nº total de hemoderivados transfundidos	13,3 ±15,6
Trasfusión de concentrado de hematíes	173 (74,8)
Transfusión de concentrado de hematíes (Nº)	5,8 ±6,7
Transfusión de plasma fresco congelado	126 (54,5)
Transfusión de plasma fresco congelado (Nº)	4,9 ±6,3
Transfusión de plaquetas	90 (38,9)
Transfusión de plaquetas (Nº)	2,6 ±4,0
<b>Alteraciones hemodinámicas</b>	
Síndrome de Reperfusión	68 (29,4)

**Tabla 5.6.-** Aspectos quirúrgicos y relacionados con el injerto.

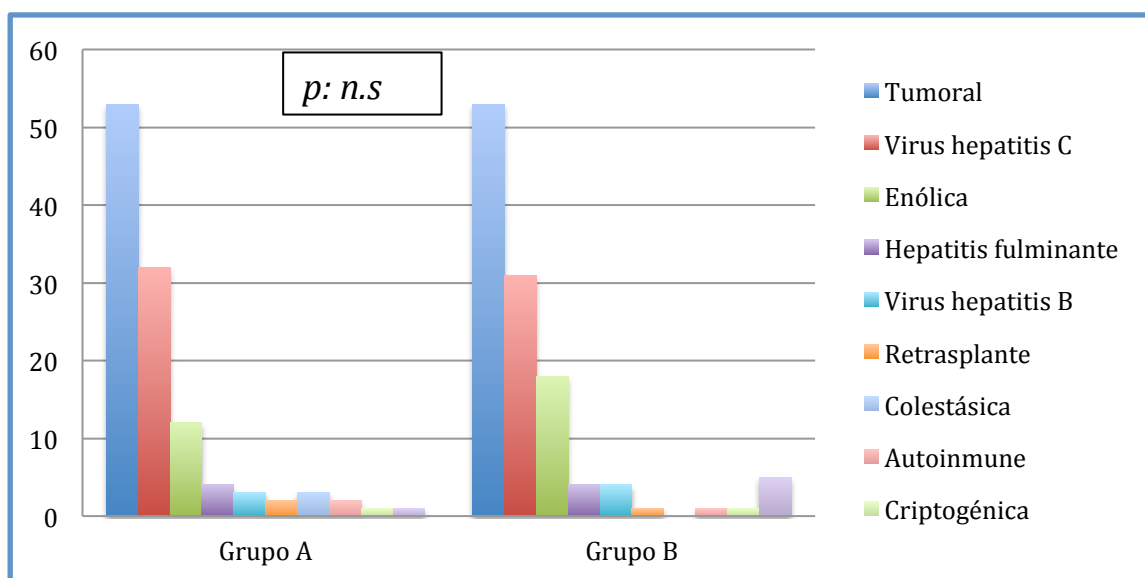
<b>Modalidad del injerto</b>	<b>N (%)</b>
Completo	230 (99,6)
Split derecho	1 (0,4)
<b>Aspectos técnicos quirúrgicos</b>	
Preservación de la cava	185 (80,1)
Derivación portocava	79 (36,1)
Hallazgo de trombosis portal	20 (8,7)
<b>Reconstrucción arterial</b>	
Estándar	223 (96,5)
Con injertos vasculares	8 (3,5)
<b>Reconstrucción de la vía biliar</b>	
Colédoco-coledocostomía	226 (97,8)
Derivación bilio digestiva	5 (2,2)
<b>Duración</b>	
	<b>M ±DE</b>
Intervención quirúrgica (minutos)	395,8 ±91,8
Tiempo isquemia fría (minutos)	462,1 ±122,7
Isquemia caliente (minutos)	67,8 ±34,2

## 5.2.- Descripción de los grupos de población en función de la pauta inmunosupresora

De acuerdo a la pauta inmunosupresora empleada, ya descrita, el grupo A (esteroides y tacrolimus de inicio) estuvo constituido por 113 pacientes. El grupo B (inducción con basiliximab) aglutinó a 118. Los distintos aspectos de la población son mostrados, de manera comparativa, dentro de cada grupo de estudio, al objeto de facilitar un análisis sobre la homogeneidad de los mismos.

### Características preoperatorias por grupos de estudio

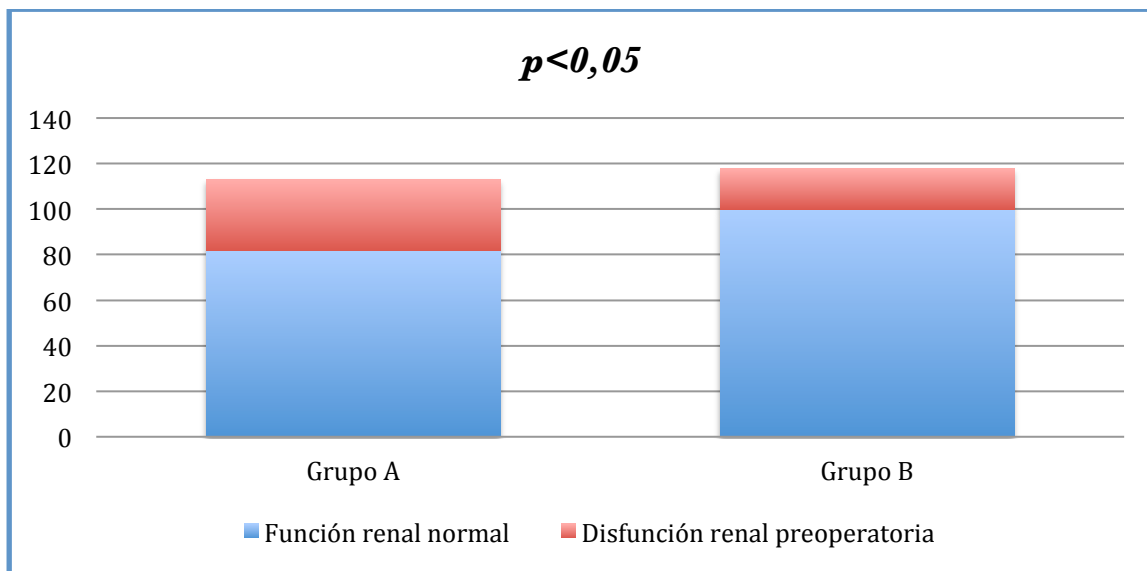
No se objetivaron diferencias significativas en lo relativo a las distintas características epidemiológicas de la población, indicaciones de trasplante (figura 5.5), antecedentes clínicos, situación funcional hepática o complicaciones pretrasplante, con excepción de la tasa de disfunción renal preoperatoria, que resultó significativamente superior en el grupo A (27,4% vs 15,3%); con cifras de creatinina sérica discretamente mayores respecto del grupo B ( $1,07 \pm 0,47$  vs  $0,91 \pm 0,32$  mg/dL) (figura 5.6, tabla 5.7).



**Figura 5.5.-** Indicaciones para la realización del TH por grupos.

**Tabla 5.7.-** Datos epidemiológicos y antecedentes en ambos grupos de población.

	Grupo A (n=113)	Grupo B (n=118)	p
Sexo receptor (Masculino)	85 (75,2)	94 (79,7)	n.s
Edad receptor (años)	53,7 ±9,0	52,9 ±8,4	n.s
<b>Indicación del trasplante</b>			
Tumoral	53 (46,9)	53 (44,9)	n.s
Cirrosis asociada a VHC (no tumoral)	32 (28,3)	31 (26,3)	n.s
Alcohólica	12 (10,6)	18 (15,3)	n.s
Hepatitis fulminante	4 (3,5)	4 (3,4)	n.s
Cirrosis asociada a VHB (no tumoral)	3 (2,7)	4 (3,4)	n.s
Retrasplante	2 (1,8)	1 (0,8)	n.s
Colestásica	3 (2,7)	0 (0,0)	n.s
Autoinmune	2 (1,8)	1 (0,8)	n.s
Criptogénica	1 (0,9)	1 (0,8)	n.s
Otras	1 (0,9)	5 (4,2)	n.s
<b>Otras características</b>			
Puntuación de MELD	16,3 ±6,3	16,5 ±7,5	n.s
Síndrome Hepatorrenal	17 (15,0)	11 (9,3)	n.s
Diabetes Mellitus	16 (14,2)	27 (22,9)	n.s
Hipertensión arterial	15 (13,3)	19 (16,1)	n.s
Fumador	46 (40,7)	40 (33,9)	n.s
Ex – ADVP	9 (8,0)	11 (9,3)	n.s
Ascitis	63 (55,8)	69 (58,5)	n.s
Encefalopatía hepática	44 (38,9)	52 (44,1)	n.s
Hemorragia digestiva alta	35 (31,0)	29 (24,6)	n.s
Peritonitis bacteriana espontánea	23 (20,4)	19 (16,1)	n.s
Cirugía abdominal previa	42 (37,2)	31 (26,3)	n.s
Disfunción renal preoperatoria	31 (27,4)	18 (15,3)	<0,05



**Figura 5.6.-** Distribución de los pacientes según su función renal preoperatoria.

En la tabla 5.8 se muestra la disfunción renal, según los estadios KDIGO. No se registró ningún caso KDIGO 5, ya que dicha circunstancia constituyó una causa de exclusión del paciente. En la tabla 5.9 se exponen los datos analíticos, serológicos, tratamiento diurético y la localización de los pacientes de ambos grupos antes del trasplante.

**Tabla 5.8.-** Clasificación por estadios KDIGO preoperatorios para enfermedad renal crónica, en base a la TFG.

<i>Estadios KDIGO</i>	<i>Grupo A (n=113) N (%)</i>	<i>Grupo B (n=118) N (%)</i>	<i>p</i>
KDIGO 1 y 2	82 (72,6)	100 (84,7)	n.s
KDIGO 3	26 (23,0)	16 (13,6)	n.s
KDIGO 4	5 (4,4)	2 (1,7)	n.s



**Tabla 5.9.-** Situación analítica, serológica, tratamiento diurético y ubicación de los pacientes antes de la realización del trasplante.

	<b>Grupo A</b>	<b>Grupo B</b>	<b>p</b>
	<i>N (%) / M ±DE</i>	<i>N (%) / M ±DE</i>	
Creatinina sérica (mg/dL)	1,07 ±0,47	0,91 ±0,32	0,001
Bilirrubina total (mg/dL)	5,9 ±8,2	6,0 ±7,7	n.s
INR	1,60 ±0,71	1,65 ±0,65	n.s
Sodio sérico (mEq/L)	134,8 ±4,9	134,3 ±5,0	n.s
<b>Serología</b>			
Virus hepatitis B	17 (15,0)	14 (12,0)	n.s
Virus hepatitis C	72 (63,7)	70 (59,3)	n.s
Virus hepatitis D	7 (6,2)	7 (6,3)	n.s
Citomegalovirus	101 (89,4)	103 (89,6)	n.s
Virus de inmunodeficiencia humana	12 (10,6)	17 (14,5)	n.s
Virus de Epstein Barr	103 (91,2)	95 (83,3)	n.s
<b>Tratamiento con diuréticos</b>			
No	50 (44,2)	43 (36,8)	n.s
Furosemida y espironolactona	30 (26,5)	44 (37,6)	n.s
Espironolactona	20 (17,7)	16 (13,7)	n.s
Furosemida	10 (8,8)	9 (7,7)	n.s
Ameride	3 (2,7)	5 (4,3)	n.s
<b>Procedencia del paciente</b>			
Domicilio	91 (80,5)	99 (93,9)	n.s
Planta	18 (15,9)	14 (11,9)	n.s
UCI	4 (3,5)	5 (4,2)	n.s

Para obviar una interferencia en el análisis de los resultados entre grupos se efectuó una evaluación ulterior entre ambos, excluidos aquellos pacientes con función renal preoperatoria alterada, al estimar que la disfunción podría constituir por sí misma un elemento de riesgo sobreañadido. Posteriormente, confrontamos dichos resultados con

los obtenidos en el global de la muestra, para evaluar si existían diferencias entre ambos planteamientos. También se analizaron por separado el uso del basiliximab y la IRA.

### Características de los donantes por grupos de estudio.

La comparación de los datos relativos a las características de los donantes no mostró diferencias entre grupos (tabla 5.10), con excepción de la edad media y el empleo de fármacos vasoactivos, siendo aquella significativamente mayor en el grupo B. Probablemente, dicha diferencia en la edad guarde relación con la cronología del trasplante, ya que el grupo B fue posterior al A y, con el transcurso del tiempo, algunas características de aceptación de los donantes fueron objeto de modificación, como su límite de edad, ampliado a lo largo de la temporalidad del estudio.

**Tabla 5.10.-** Datos comparativos de las características de los donantes entre los grupos de estudio.

	<b>Grupo A (N (%) / M ±DE)</b>	<b>Grupo B (N (%) / M ±DE)</b>	<b>p</b>
Sexo (masculino)	64 (56,6)	71 (63,4)	n.s
Edad (años)	59,7 ±18,0	64,0 ±18,4	<0,05
<b>Causa de muerte encefálica</b>			
Accidente cerebro vascular agudo	82(72,6)	82 (73,9)	n.s
Traumatismo cráneo encefálico	20 (17,7)	18 (16,2)	n.s
Anoxia	10 (8,8)	7 (6,3)	n.s
Tumor	1 (0,9)	3 (2,7)	n.s
Otra	0 (0,0)	1 (0,9)	n.s
<b>Nº de fármacos vasoactivos</b>			
Una droga	78 (69,0)	77 (68,8)	n.s
Dos o más drogas	20 (17,7)	9 (8,0)	n.s
Estancia en UCI (horas)	67,6 ±82,4	72,2 ±173,6	n.s

### Características perioperatorias por grupos de estudio

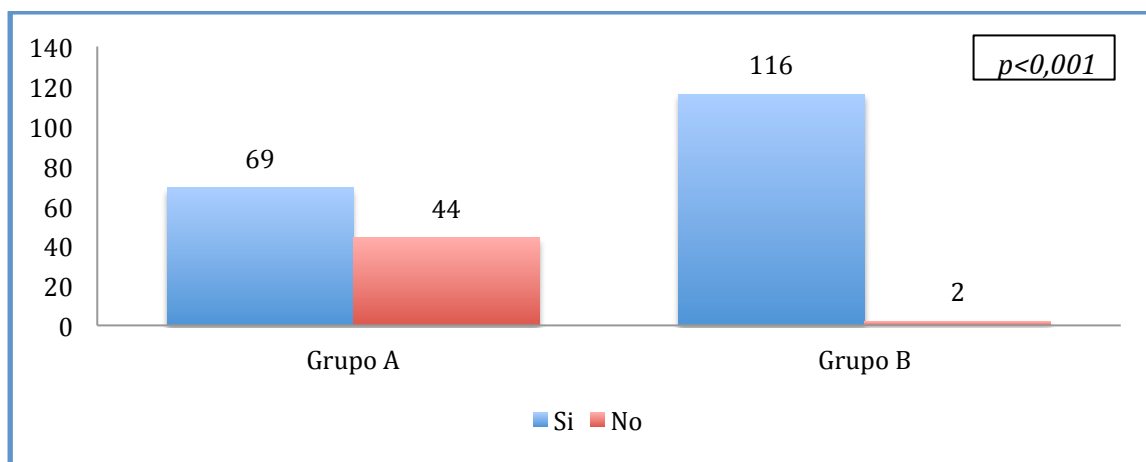
El análisis comparativo de las variables relativas a la intervención quirúrgica no mostró diferencias relevantes, con la excepción de la administración de ácido tranexámico, más frecuente en el grupo B (tabla 5.11a y 5.11b). El consumo de hemoderivados fue significativamente mayor en el grupo A (con transfusión de al menos un CH a 91 pacientes del grupo A y a 82 del grupo B), también el tiempo quirúrgico mostró diferencias significativas con intervenciones más prolongadas en el grupo B, no siendo así para los tiempos de isquemia caliente. Hay que reseñar que en los primeros años del estudio fue más frecuente la realización de hepatectomía con técnica clásica, frente a la preservación de vena cava o a la realización de anastomosis portocava, tal y como se muestra en la figuras 5.7 y 5.8 y tabla 5.12.

**Tabla 5.11a.-** Aspectos quirúrgicos, uso de fármacos vasoactivos y ácido tranexámico, consumo de hemoderivados y tiempos quirúrgicos por grupos.

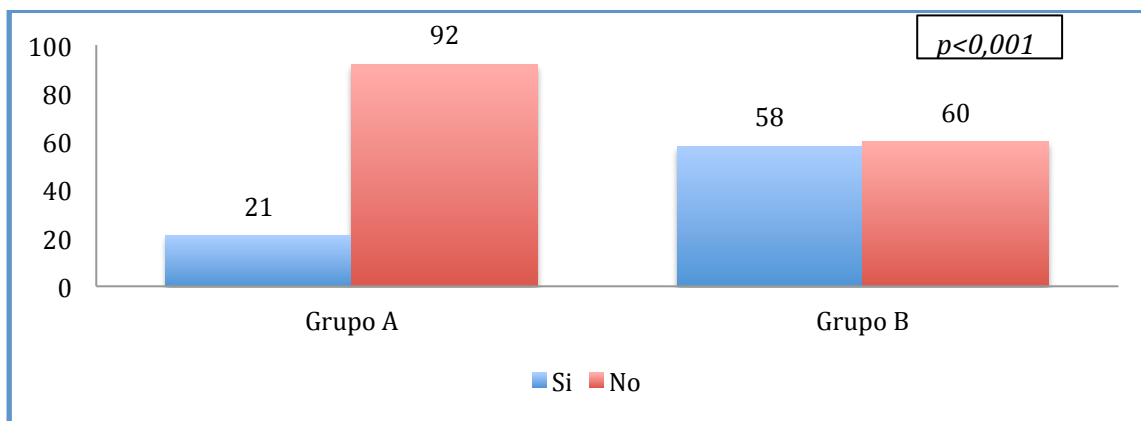
	<b>Grupo A</b>	<b>Grupo B</b>	<b>p</b>
	<b>N (%) / M ±DE</b>	<b>N (%) / M ±DE</b>	
<b>Empleo de fármacos vasoactivos y hematológicos</b>			n.s
Ninguno	18 (16,1)	24 (21,1)	
Noradrenalina	66 (58,9)	76 (66,7)	
Dopamina+Noradrenalina	22 (19,6)	8 (7,0)	
Otras combinaciones	6 (5,4)	6 (5,3)	
Tranexámico	60 (53,1)	78 (67,2)	<0,05
Fibrinógeno (si/no)	32 (28,3)	60 (50,8)	0,0005
Factor VII (si/no)	5 (4,4)	1 (0,9)	n.s
<b>Alteraciones hemodinámicas</b>			
Síndrome de reperfusión	34 (30,1)	34 (28,8)	n.s

**Tabla 5.11b.-** Aspectos quirúrgicos, uso de fármacos vasoactivos y ácido tranexámico, consumo de hemoderivados y tiempos quirúrgicos por grupos.

	<b>Grupo A</b>	<b>Grupo B</b>	<b>p</b>
	<b>N (%) / M ±DE</b>	<b>N (%) / M ±DE</b>	
<b>Consumo de hemoderivados</b>			
Trasfusión de hemoderivados (si/no)	94 (83,2)	83 (70,3)	<0,05
Nº total de hemoderivados transfundidos	16,0 ±17,1	10,6 ±13,6	0,005
Trasfusión de concentrado de hematóes	91 (80,5)	82 (69,5)	
Trasfusión de concentrado de hematóes (Nº)	7,3 ±7,5	4,4 ±5,6	0,002
Trasfusión de plasma fresco congelado	65 (57,5)	61 (51,6)	
Trasfusión de plasma fresco congelado (Nº)	5,9 ±7,2	3,9 ±5,2	n.s
Trasfusión de plaquetas	43 (38)	47 (39,8)	
Trasfusión de plaquetas (Nº)	2,8 ±4,4	2,3 ±3,6	n.s
<b>Duración de</b>			
Intervención quirúrgica (minutos)	387,2 ±94,7	404,0 ±88,7	<0,05
Tiempo isquemia fría (minutos)	451,6 ±121,7	472,5 ±123,3	n.s
Isquemia caliente (minutos)	70,4 ±40,0	65,9 ±27,1	n.s



**Figura 5.7.-** Preservación de la cava por grupos de tratamiento.



**Figura 5.8.-** Derivación portocava por grupos de tratamiento.

**Tabla 5.12.-** Aspectos quirúrgicos y modalidad del injerto.

	<b>Grupo A</b>	<b>Grupo B</b>	<b>p</b>
	<b>N (%) / M ±DE</b>	<b>N (%) / M ±DE</b>	
<b>Modalidad del injerto</b>			
Completo	113 (100,0)	117 (99,2)	n.s
Split derecho	0 (0,0)	1 (0,8)	n.s
<b>Hallazgo intraoperatorio</b>			
Trombosis Portal intraoperatoria	12 (10,7)	8 (6,8)	n.s
<b>Aspectos técnicos quirúrgicos</b>			
Preservación de la Cava	69 (61,1)	116 (98,3)	<0,001
Derivación portocava	21 (18,6)	58 (54,7)	<0,001
Trombosis portal intraoperatoria	12(10,7)	8 (6,8)	n.s
<b>Reconstrucción arterial</b>			
Estándar	107 (94,7)	116 (98,3)	n.s
Con injertos vasculares	6 (5,3)	2 (1,7)	n.s
<b>Reconstrucción de la vía biliar</b>			
Colédoco-coledocostomía	109 (96,5)	117 (99,2)	n.s
Derivación bilio-digestiva	4 (3,5)	1 (0,8)	n.s

No se objetivaron diferencias en los tiempos de isquemia ni en las modalidades de reconstrucción arterial o biliar.

Los hallazgos referidos muestran la similitud entre numerosas variables de ambos grupos, si bien éstos no son totalmente homogéneos. Esto se explica por tratarse de un estudio no aleatorizado, con modificaciones relativas a consideración de los donantes, técnica anestésica y quirúrgicas a lo largo del tiempo.

### **Características postoperatorias por grupos de estudio**

Los datos referentes a la evolución postoperatoria de ambos grupos se muestran en las tablas 5.13 a 5.15. Se apreció una diferencia significativa en la duración horaria de la ventilación mecánica entre los grupos A y B ( $25,6 \pm 105,1h$  *vs*  $19,8 \pm 79h$ , respectivamente), así como la necesidad de reintubación orotraqueal. Por otra parte, la transfusión de concentrados de hematíes y de plasma fresco congelado fue significativamente menor en el grupo B, al compararlo con el grupo A.

La duración media global del ingreso en la UCI fue de  $6,6 \pm 8,7$  días, siendo significativamente menor en el grupo B ( $3,8 \pm 3,5$  días *vs*  $8,6 \pm 10,7$  días). No obstante, los datos relativos a la duración de la hospitalización en UCI no son totalmente representativos de su auténtica necesidad, dado que hasta fechas avanzadas en el período de estudio, no se alcanzó el compromiso con la dirección médica para disponer siempre de una habitación vacante para cursar el alta del paciente hospitalizado en la UCI (tabla 5.13).

**Tabla 5.13.-** Evolución postoperatoria en UCI. Comparación entre grupos.

	<b>Grupo A</b>	<b>Grupo B</b>	<b>p</b>
	<i>N (%) / M ±DE</i>	<i>N (%) / M ±DE</i>	
<b>Empleo de fármacos vasoactivos</b>			
Ninguno	33 (29,2)	35 (30,4)	n.s
Noradrenalina	66 (58,4)	72 (62,6)	n.s
Noradrenalina+Dopamina	12 (10,6)	5 (4,3)	n.s
Otras combinaciones	2 (1,8)	3 (2,6)	n.s
<b>Vía respiratoria</b>			
Duración de la ventilación mecánica (horas)	25,6 ±105,1	19,8 ±79,0	0,001
Reintubación orotraqueal	22 (19,8)	6 (5,1)	0,001
Traqueotomía	6 (5,3)	3 (2,5)	n.s
<b>Consumo de hemoderivados</b>			
Transfusión de concentrado de hematíes las primeras 24 horas (N°)	2,0 ±2,9	0,8 ±1,3	0,004
Transfusión de plasma fresco congelado las primeras 24 horas (N°)	2,0 ±3,5	0,4 ±2,0	0,001
Transfusión de plaquetas las primeras 24 horas (N°)	1,1 ±2,9	0,6 ±1,8	n.s
<b>Otros aspectos de UCI</b>			
Duración de estancia (días)	8,6 ±10,7	3,8 ±3,5	<0,001
Reingreso	13 (11,9)	10 (8,5)	n.s

En lo relativo a las complicaciones postoperatorias, encontramos diferencias significativas en los aspectos siguientes: incidencia de rechazo, complicación del sistema nervioso central (SNC) y hemorragia, siendo significativamente mayor en todos los casos en el grupo A (tabla 5.14).

**Tabla 5.14.-** Complicaciones no renales en el postoperatorio precoz, estancia hospitalaria y mortalidad.

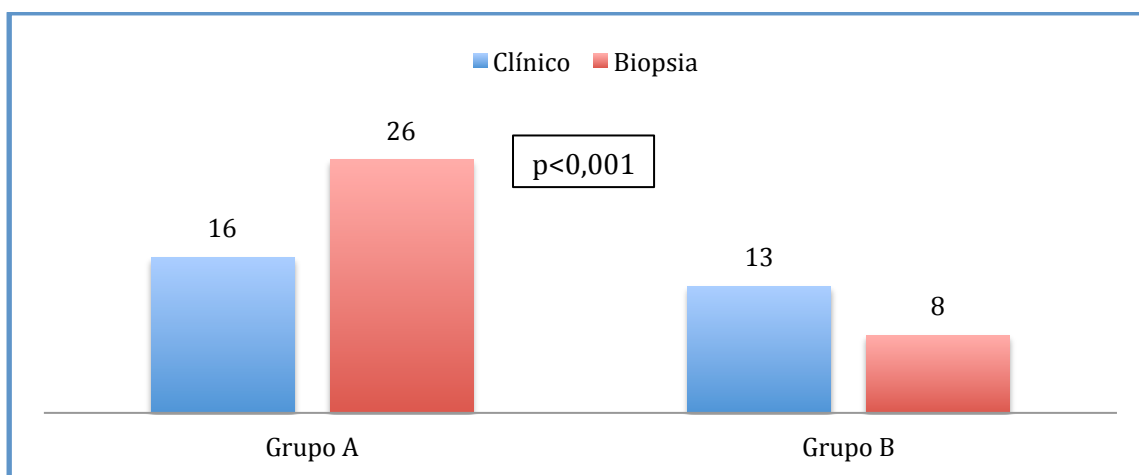
	<b>Grupo A</b>	<b>Grupo B</b>	<b>p</b>
	<b>N (%)</b>	<b>N (%)</b>	
<b>Complicaciones quirúrgicas</b>			
Trombosis portal	1 (0,9)	0 (0,0)	n.s
Trombosis arterial	4 (3,5)	1 (0,8)	n.s
Fístula biliar	2 (1,8)	5 (4,2)	n.s
Reintervención quirúrgica	15 (13,4)	8 (6,8)	n.s
<b>Infecciones no víricas</b>			
Cualquier modalidad	44 (38,9)	35 (29,7)	n.s
Bacteriemia	10 (29,4)	8 (24,2)	n.s
Colangitis	23 (20,4)	7 (5,9)	≈0,003
Neumonía	17 (50,0)	10 (30,3)	n.s
Abdominal	4 (11,8)	3 (9,1)	n.s
Otras	3 (8,8)	12 (36,4)	≈0,003
<b>Otras</b>			
Rechazo	42 (37,2)	21 (17,9)	0,001
Hemorragia	21 (18,6)	7 (5,9)	0,003
Complicaciones del SNC	22 (19,5)	11 (9,3)	<0,05
Estancia postoperatoria (días)	32,9 ±26,7	24,5 ±28,8	<0,001
<b>Mortalidad</b>			
Mortalidad hospitalaria	11 (9,7)	4 (3,4)	0,05
Mortalidad al año	19 (16,8)	15 (12,7)	n.s

Las complicaciones del SNC estuvieron constituidas por un amplio grupo de patologías. Algunos pacientes presentaban más de una complicación neurológica de forma concomitante. En la tabla 5.15 se detallan las complicaciones. Cuando un paciente presentó más de una complicación, se registró solo la de mayor gravedad. Por otra



parte, la causa de la hemorragia fue la propia cirugía en 14 pacientes del grupo A y en 7 del grupo B, requiriendo reintervención quirúrgica en el 50% y 42,8%, respectivamente y el resto se subsanó con un tratamiento conservador. Otra causa de hemorragia fue la digestiva en 7 pacientes del grupo A, por úlcera o varices .

En la figura 5.9 se expone, comparativamente, la incidencia del rechazo agudo, según su diagnóstico clínico o anatomopatológico.



**Figura 5.9.-** Diagnóstico del rechazo.

La estancia hospitalaria postoperatoria, fue significativamente mayor en los pacientes del grupo A ( $32,9 \pm 26,7$  días *vs*  $24,5 \pm 28,8$  días). Por último, la mortalidad durante el ingreso fue, también, significativamente mayor en los pacientes del grupo A (n: 11; 9,7% grupo A *vs* n: 4; 3,4%, grupo B). En la mortalidad al año no se observaron diferencias significativas aunque fue mayor en el grupo A (n: 19; 16,8% grupo A *vs* n: 15; 12,7% grupo B) (tabla 5.14).

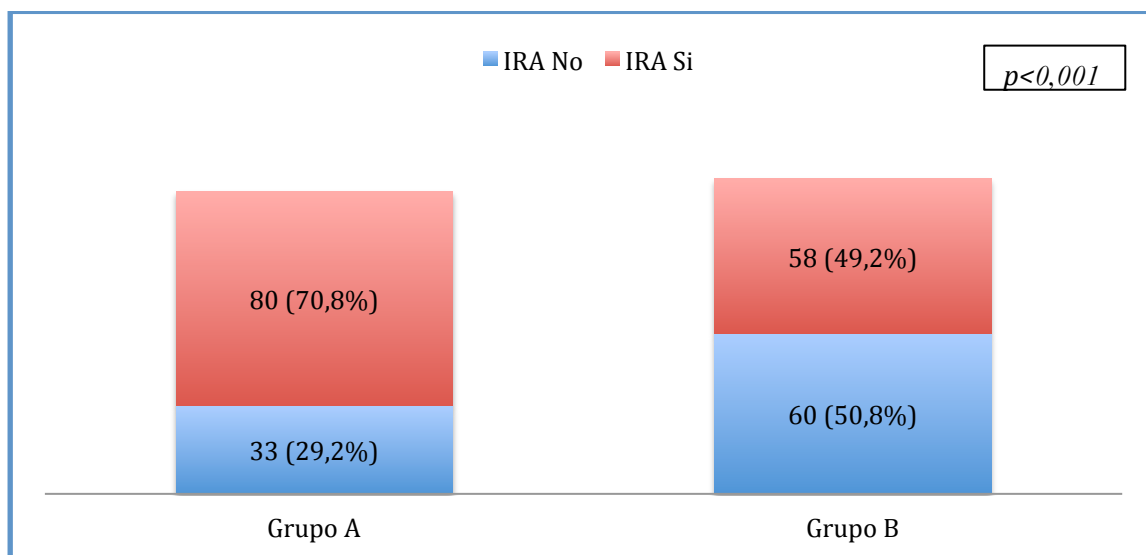
**Tabla 5.15.-** Complicaciones del SNC.

<b>Presentación</b>	<b>Grupo A</b>	<b>Grupo B</b>
Bajo nivel de consciencia	7	1
Cuadro confusional	3	2
Encefalopatía	1	3
Convulsiones	3	0
Temblor	0	2
Disartria	1	1
Mioclónías	1	0
Hemiparesia transitoria	1	0
Polineuropatía del paciente crítico	1	0
Agitación	0	1
Ictus parietal derecho, frontal izquierdo	1	0
Hemorragia cerebelosa y de ganglios basales	1	0
Anormalidad del comportamiento	1	0
Mielinosis central pontina	1	0
Hematoma subdural	0	1
<b>Total</b>	<b>22 (19,5%)</b>	<b>11 (9,3%)</b>

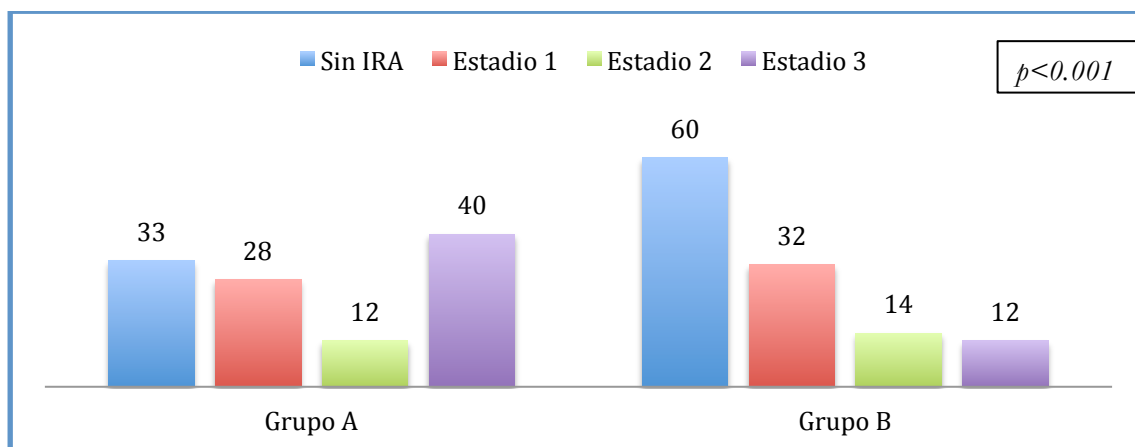
### 5.3.- Análisis específico de la función renal

La incidencia global de insuficiencia renal aguda, en los primeros 10 días postoperatorios, fue del 59,8% (138 pacientes), presente en el 70,8% de los pacientes del grupo A (n: 80) y en el 49,2% del grupo B (n: 58); esta diferencia mostró significación estadística (figura 5.10). Su clasificación KDIGO, según estadios funcionales se expone en la figura 5.11. La mitad de los pacientes del grupo A que mostraron IRA, lo hicieron con un estadio grave (KDIGO 3), a diferencia de lo acontecido en el grupo B, donde aquello aconteció en el 20,7% (n: 40 vs n: 12;  $p: 0,002$ ).

Requirieron TRS el 30,1% de los pacientes del grupo A (n: 34), frente al 5,1% (n: 6) del grupo B, siendo esta una diferencia significativa (figura 5.12). Las diferencias de la creatinina sérica durante los primeros 10 días postrasplate, al alta y al año, también fueron significativas, entre ambos grupos resultando todas superiores en el grupo A. Solamente un paciente, perteneciente al grupo A, precisó TRS al alta (figura 5.13).



**Figura 5.10.-** Insuficiencia renal aguda postoperatoria por grupos.

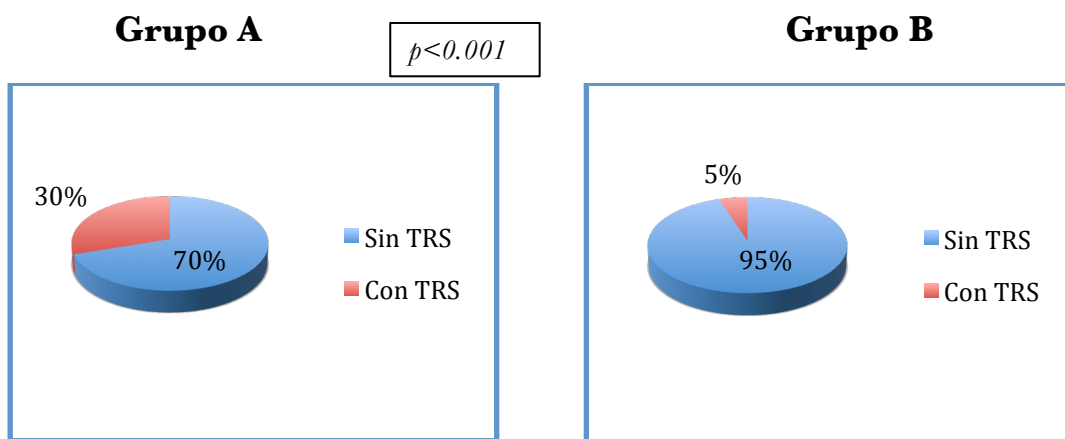


**Figura 5.11.-** Clasificación KDIGO para la IRA en ambos grupos.

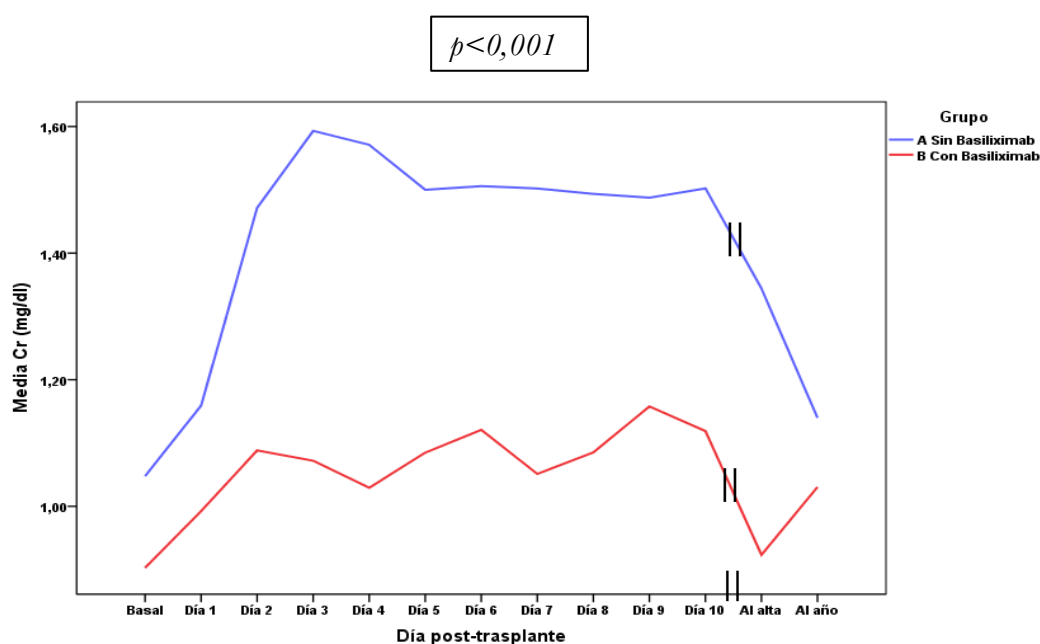
Los distintos aspectos relacionados con las complicaciones renales en el período postoperatorio se muestran en la tabla 5.16.

**Tabla 5.16.-** Complicaciones renales en el postoperatorio precoz, durante los primeros 10 días y otros datos de la estancia hospitalaria y función renal al alta y al año.

	<b>Grupo A</b>	<b>Grupo B</b>	<b>p</b>
	<b>N (%) / M ±DE</b>	<b>N (%) / M ±DE</b>	
Insuficiencia renal aguda post-TH	80 (70,8)	58 (49,2)	0,001
Necesidad de TRS postoperatoria	34 (30,1)	6 (5,1)	<0,001
Tiempo de TRS (días)	4,8 ±5,9	3,0 ±3,9	n.s
<b>Al alta y al año:</b>			
Cr sérica al alta (mg/dL)	1,34 ±0,77	0,92 ±0,46	<0,001
Urea sérica al alta (mg/dL)	74,9 ±52,4	49,9 ±33,4	<0,001
TRS al alta	1 (1,0)	0 (0,0)	n.s
Cr sérica al año (mg/dL)	1,14 ±0,36	1,03 ±0,56	<0,001



**Figura 5.12.-** Necesidad de TRS por grupos.



**Figura 5.13.-** Curva de las medias de creatinina sérica en ambos grupos.

### Factores de riesgo para el desarrollo de IRA.

En la evaluación inicial de los factores de riesgo para el desarrollo de IRA, fueron incluidos la totalidad de los pacientes. Sus resultados se muestran en las tablas 5.18, 5.19 y 5.20. Múltiples variables se asociaron a un incremento del riesgo de IRA, y otras dos resultaron protectoras: la derivación portocava y el uso del basiliximab.

**Tabla 5.18.-** Factores relacionados con el desarrollo de IRA. Análisis univariante de las variables cualitativas pre e intraoperatorias.

<b>Factores de riesgo</b>	<b>Presente</b>	<b>Ausente</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>IC95%</b>
	<b>n / N</b>	<b>n / N</b>			
<b>Variables preoperatorias</b>					
Indicación del trasplante (tumoral+VHC/otras)	91/169	47/62	0,004	0,4	0,2 - 0,7
Síndrome Hepatorrenal	21/28	117/203	n.s	2,2	0,9 - 5,4
Ascitis	93/132	45/99	<0,001	2,9	1,7 - 4,9
Encefalopatía hepática	73/96	65/135	<0,001	3,4	1,9 - 6,1
Hemorragia digestiva alta	54/64	84/167	<0,001	5,3	2,5 - 11,2
Disfunción renal previa	34/49	104/182	n.s	1,7	0,9 - 3,3
Tratamiento con diurético (si/no)	94/137	43/93	0,001	2,5	1,5 - 4,4
Procedencia del paciente (hospital/domicilio)	32/41	106/190	0,008	2,8	1,3 - 6,2
<b>Variables del Donante</b>					
Uso de fármacos vasoactivos	117/84	19/41	<0,05	2,0	1-4
<b>Variables intraoperatorias</b>					
Uso de fármacos vasoactivos	124/184	13/42	<0,001	4,6	2,2 - 9,5
Acido tranexámico	96/138	41/91	<0,001	2,8	1,6 - 4,8
Transfusión de hemoderivados	118/177	20/54	<0,001	3,4	1,8 - 6,4
Fibrinógeno	65/92	73/139	0,006	2,2	1,2 - 3,8
Síndrome de Reperfusión	52/68	86/163	0,001	2,9	1,5 - 5,5
Hallazgo de trombosis portal	17/20	120/210	<0,05	4,3	1,2 - 15
Preservación de vena cava	106/185	32/46	n.s	0,6	0,3 - 1,2
Derivación portocava	40/79	93/140	<0,05	0,5	0,3 - 0,9

**Tabla 5.19.-** Factores relacionados con el desarrollo de IRA. Análisis univariante de las variables cualitativas postoperatorias.

<i>Factores de riesgo</i>	<i>Presente</i>	<i>Ausente</i>	<i>p</i>	<i>OR</i>	<i>IC95%</i>
	<i>n / N</i>	<i>n / N</i>			
<b>Variables postoperatorias</b>					
Basiliximab	58/118	80/113	0,001	0,4	0,2 - 0,7
Reintubación orotraqueal	26/28	109/200	<0,001	10,9	2,5 - 47,0
Reingreso UCI	18/23	115/203	<0,05	2,8	1,0 - 7,7
Hemorragia (si / no)	26/28	112/203	<0,001	10,6	2,4 - 45,7
Reintervención quirúrgica	20/23	117/206	0,005	5,1	1,5 - 17,6
Infección	56/79	82/152	0,013	2,1	1,2 - 3,7
Complicación del SNC	27/33	111/198	0,005	3,5	1,4 - 8,9

La estancia postoperatoria fue significativamente mayor en los pacientes con IRA que en los pacientes que no presentaron dicha complicación ( $32 \pm 24,7$  días *vs*  $23,4 \pm 32$  días).

**Tabla 5.20.-** Factores relacionados con el desarrollo de IRA. Análisis univariante de las variables cuantitativas pre, intra y postoperatorias.

<i>Factores de riesgo</i>	<i>Presente</i>	<i>Ausente</i>	<i>p</i>
	<i>M ±DE</i>	<i>M ±DE</i>	
<b>Variables preoperatorias</b>			
Puntuación de MELD	18,2 ±6,3	13,7 ±7,0	<0,001
Creatinina sérica (mg/dL)	1,0 ±0,4	1,0 ±0,4	n.s
Bilirrubina total (mg/dL)	7,1 ±8,5	4,2 ±6,6	<0,001
INR	1,8 ±0,7	1,4 ±0,5	<0,001
Sodio sérico (mEq/L)	133,8 ±5,1	135,6 ±4,3	0,003
<b>Variables intraoperatorias</b>			
Transfusión de concentrado de hematíes	7,5 ±7,6	3,4 ±4,2	<0,001
Transfusión de plasma fresco congelado	6,6 ±7,0	2,4 ±4,1	<0,001
Transfusión de plaquetas	3,4 ±4,6	1,3 ±2,6	<0,001
Nº total de hemoderivados transfundidos	17,4 ±17,3	7,2 ±10,0	<0,001
Duración de la intervención quirúrgica (minutos)	407,0 ±95,7	379,3 ±83,7	<0,05
<b>Variables postoperatorias</b>			
Días de ingreso en UCI	8,6 ±10,4	3,5 ±3,2	<0,001
Duración de la ventilación mecánica (horas)	32,4 ±117,5	7,4 ±4,2	0,007
Transfusión de concentrado de hematíes las primeras 24 horas	2,2 ±2,8	0,5 ±1,2	<0,001
Transfusión de plasma fresco congelado las primeras 24 horas	2,1 ±3,6	0,4 ±1,6	<0,001
Transfusión de plaquetas las primeras 24 horas	1,4 ±3,0	0,3 ±1,4	0,002

El resultado del análisis multivariante efectuado se recoge en la tabla 5.21, en la que se muestran los factores que tuvieron significación e independencia. Cabe destacar que el



de Basiliximab resultó ser un factor de protección frente a la IRA, susceptible de reducir su aparición hasta en un 78%. Por otra parte, el riesgo de IRA aumentó en promedio un 11% por cada punto de aumento del MELD.

**Tabla 5.21.-** Factores relacionados con el desarrollo de IRA postoperatoria. Análisis multivariante.

<i>Factores</i>	<i>p</i>	<i>OR</i>	<i>IC95%</i>
Basiliximab	0,001	0,22	0,09 - 0,55
Puntuación de MELD	0,002	1,11	1,04 - 1,18
Uso de fármacos vasoactivos en quirófano	0,015	3,94	1,30 - 11,88
Transfusión de hematíes en las primeras 24 horas	0,039	1,34	1,02 - 1,78

Al objeto de reducir el sesgo que pudiera derivarse de la mayor incidencia de disfunción renal pretrasplante entre los pacientes del grupo A, tal y como quedó de manifiesto en el análisis de homogeneidad de la muestra (tabla 5.7), y a pesar de que tanto la creatinina sérica pretrasplante, como el síndrome hepatorenal y la disfunción renal preoperatoria carecieron de significación para el desarrollo de IRA en el análisis uni y multivariante, se realizó una segunda evaluación comparativa entre ambos grupos, omitidos todos los pacientes con disfunción renal preoperatoria (n: 42) (tabla 5.22).

Coincidiendo con los previos, incluso al excluir a quienes ya presentaban disfunción renal preoperatoria, se pudo constatar que la incidencia de IRA resultó, también, significativamente menor cuando se llevó a cabo una terapia de inducción con basiliximab (46% grupo B vs 70,7% grupo A,  $p: 0.001$ ). Además, el basiliximab resultó ser un factor de protección frente a la necesidad de TRS, disminuyendo en promedio en un 90% la necesidad de TRS .

En las tablas 5.22 se muestran los datos relativos a dicho análisis. También se llevó a cabo un análisis multivariante (tabla 5.23), donde la variable Basiliximab mantuvo,

igualmente, efecto protector frente a la IRA, incluso tras excluir los pacientes con disfunción renal preoperatoria, Éste redujo el riesgo de IRA en un 62% de promedio.

**Tabla 5.22.-** Análisis univariante de la IRA, TRS y mortalidad en relación con el empleo de basiliximab tras la exclusión de los pacientes con disfunción renal preoperatoria.

<i><b>Factores</b></i>	<i><b>Presente</b></i> <i><b>n / N</b></i>	<i><b>Ausente</b></i> <i><b>n / N</b></i>	<i><b>p</b></i>	<i><b>OR</b></i>	<i><b>IC95%</b></i>
Basiliximab – IRA	46/100 (46%)	58/82 (70,7%)	0,001	0,4	0,2 - 0,7
Basiliximab – TRS postoperatoria	4/100 (4%)	23/82 (28%)	<0,001	0,1	0,0 - 0,3

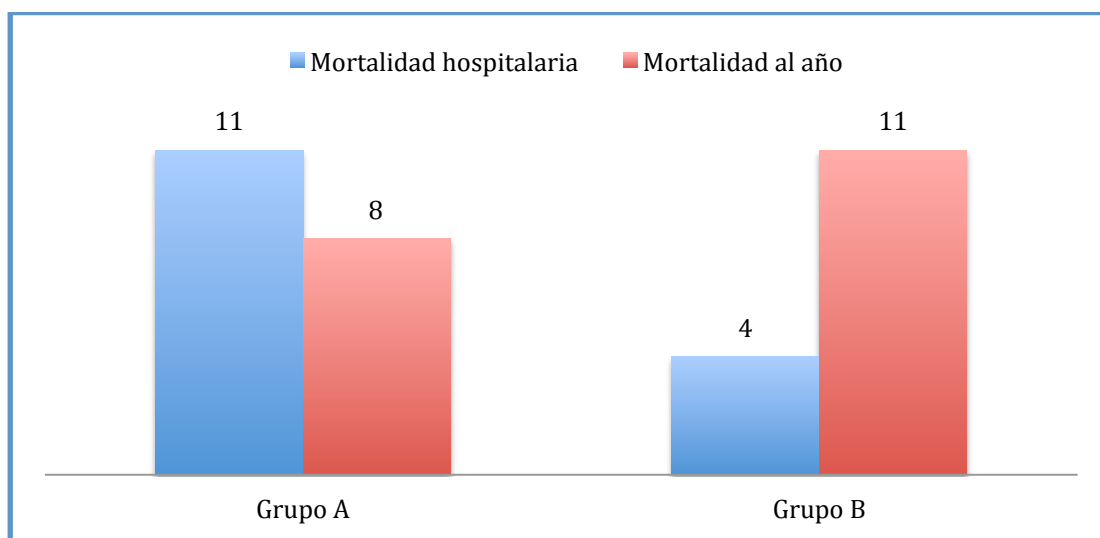
**Tabla 5.23.-** Análisis multivariante estimativo de IRA tras excluir los pacientes con disfunción renal preoperatoria.

<i><b>Factores</b></i>	<i><b>p</b></i>	<i><b>OR</b></i>	<i><b>IC95%</b></i>
Basiliximab	0,020	0,38	0,17 - 0,86
Puntuación MELD	<0,001	1,15	1,07 - 1,22
Uso de fármacos vasoactivos en quirófano	0,024	3,06	1,16 - 8,05
Nº total de hemoderivados trasfundidos	0,036	1,03	1,00 - 1,06

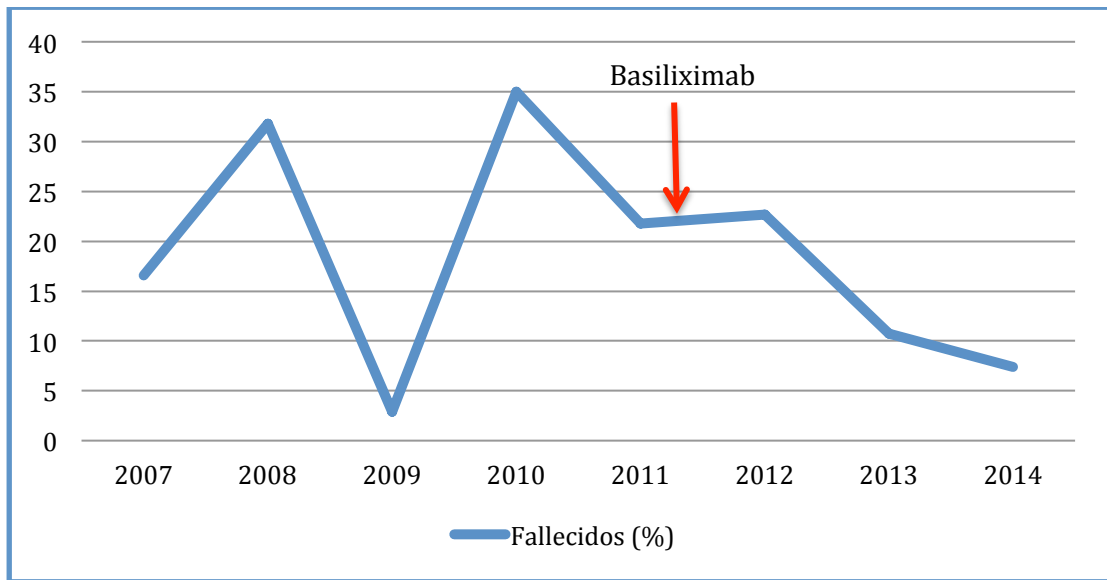
## 5.4.- Análisis de la mortalidad

La supervivencia anual global del trasplante fue del 85,2% (197 pacientes). Entre los 34 fallecidos, 19 pertenecieron al grupo A (16,8%) y 15 al grupo B (12,7%). El 44,1% tuvo lugar durante la hospitalización postrasplante, no siendo significativas las diferencias entre grupos (11 pacientes del grupo A *vs* 4 pacientes del grupo B) (figura 5.15). Sobre la cronología de la mortalidad, se puede observar una tendencia hacia una mayor supervivencia con el paso del tiempo, sobre todo a partir del año 2011, fecha que coincide con el cambio en la pauta inmunosupresora (marzo del 2011) (figura 5.16).

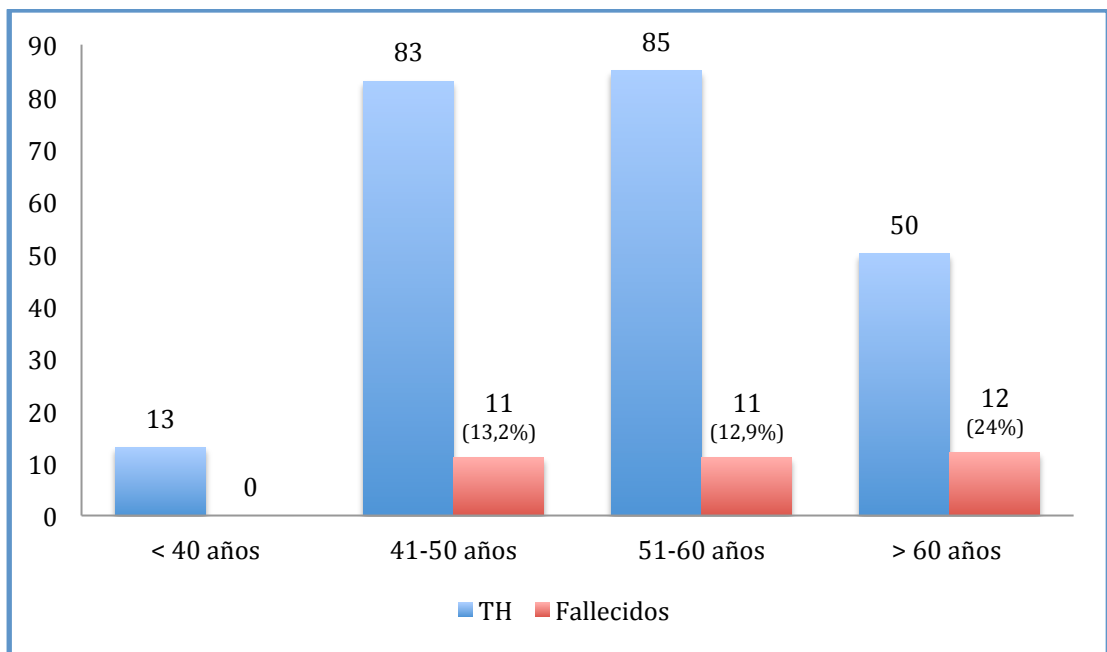
Al analizar los fallecimientos por grupos etarios se pudo constatar, que la mortalidad entre los pacientes mayores de 60 años casi duplicó a la de los restantes grupos (24% *vs* 12,9%) (figura 5.17).



**Figura 5.15.-** Mortalidad hospitalaria y al año por grupos de tratamiento.



**Figura 5.16.-** Cronología de la mortalidad.



**Figura 5.17.-** Fallecimientos según grupos etarios.

Las causas de muerte aparecen reflejadas en la tabla 5.24. La infección fue la más relevante (38,2%), seguida por el fallo multiorgánico de etiología múltiple (8 pacientes, 23,5%).

Las complicaciones vasculares del injerto motivaron, directamente, el fallecimiento de 2 pacientes debido a trombosis de la arteria hepática. Un paciente falleció a consecuencia de un gran hematoma hepático secundario a la rotura de un pseudoaneurisma intrahepático tras biopsia.

Tres pacientes desarrollaron recidiva del hepatocarcinoma; un caso presentó metástasis en el injerto y 2 metástasis en otra localización.

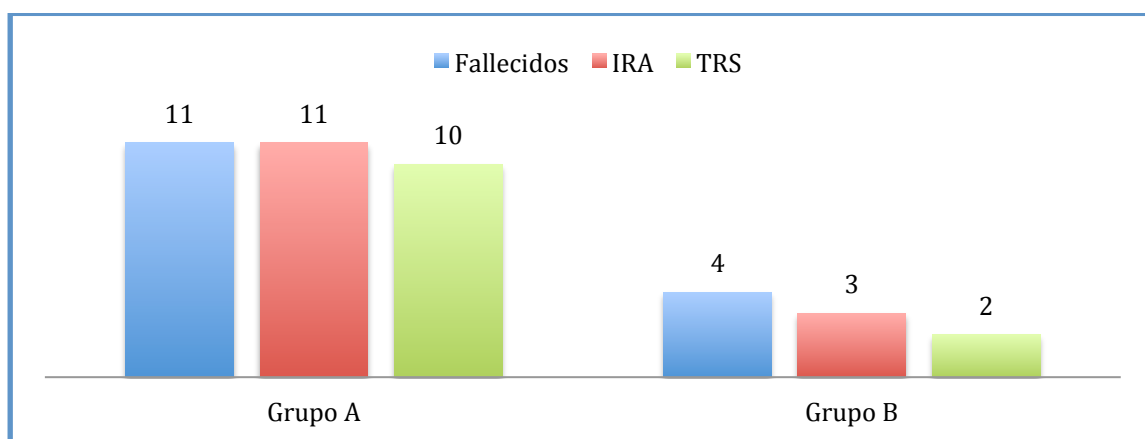
**Tabla 5.24.-** Causas de mortalidad postrasplante hepático.

Causas de muerte	Grupo A		Grupo B		Total N (%)
	Ingreso	Año	Ingreso	Año	
Infección	6	3	2	2	13 (38,2)
Fallo multiorgánico	2	-	2	4	8 (23,5)
Recidiva grave de VHC. Hepatitis colestásica fibrosante	-	2	-	1	3 (8,8)
Complicación vascular del injerto	2	1	-	-	3 (8,8)
Recidiva de la enfermedad tumoral	-	1	-	2	3 (8,8)
Vascular SNC	1	-	-	1	2 (5,8)
Neoplasia de novo	-	1	-	1	2 (5,8)
<b>Total</b>	<b>11</b>	<b>8</b>	<b>4</b>	<b>11</b>	<b>34</b>

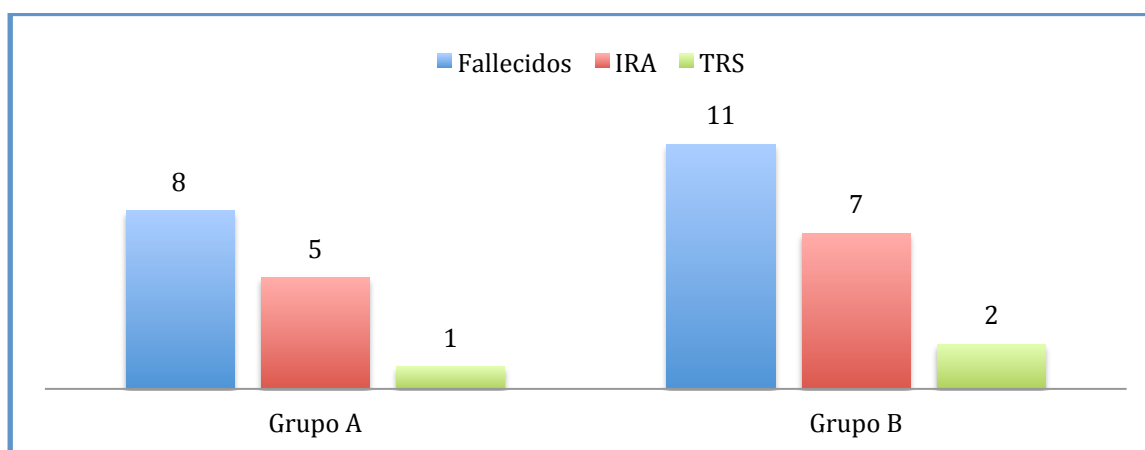
Tres pacientes fallecieron por recidiva grave de VHC (hepatitis colestásica fibrosante). Dos pacientes fallecieron como consecuencia de hemorragia intracraneal e, igualmente, dos lo hicieron como consecuencia de neoplasia de novo (cáncer pulmonar microcítico y

no microcítico, respectivamente); ambos con metástasis a distancia en el momento del diagnóstico.

Todos los pacientes del grupo A, fallecidos durante el ingreso, presentaron IRA (n: 11); el 90,9% de los cuales requirió TRS. Esta correlación resultó inferior en el grupo B, donde el 75% de los fallecidos había desarrollado IRA (3 pacientes de 4) y de éstos solo el 66,6% había requerido TRS (figuras 5.18 y 5.19).



**Figura 5.18.-** Insuficiencia renal aguda (IRA) y Terapia renal sustitutiva (TRS) en los pacientes del Grupo A y B que fallecieron durante el primer ingreso postrasplante.



**Figura 5.19.-** Insuficiencia renal aguda (IRA) y Terapia renal sustitutiva (TRS) en los pacientes del Grupo A y B que fallecieron tras el alta, durante el primer año postrasplante.

## **Análisis de los factores de riesgo asociados con la mortalidad.**

Los resultados del análisis de los factores que pudiesen vincularse con el fallecimiento de los pacientes, se muestran en las tablas 5.25 y 5.26.

La mayoría de los factores vinculados a la mortalidad corresponden a variables del período postoperatorio. Como variables preoperatorias destacaron la edad del receptor, la presencia de síndrome hepatorenal y el nivel de la creatinina sérica basal. Del mismo modo, se mostraron vinculados a un índice más elevado de fallecimientos la necesidad de transfusión de concentrados de hematíes intraoperatoria y la presencia del síndrome de reperfusión. Por el contrario, la derivación portocava se mostró como un factor protector, al igual que lo hizo el uso del basiliximab, como medicamento inmunosupresor.

Dentro de las variables del período postoperatorio, la reintervención (tabla 5.28) y la presencia de complicación del SNC, resultaron ser un factor de riesgo significativo de mortalidad. Algunas de las complicaciones del SNC fueron dosis-dependiente del tacrolimus y, como se presentó previamente en el análisis por grupos de tratamiento, estuvieron presentes con mayor frecuencia en los pacientes del grupo A.

Carecieron de significación estadística para la mortalidad: el sexo del receptor, la puntuación de MELD, la indicación del trasplante, la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, los antecedentes de hábito tabáquico o adicción a drogas por vía endovenosa, los antecedentes de ascitis, encefalopatía hepática, hemorragia digestiva o peritonitis bacteriana espontánea, la disfunción renal previa, la procedencia del paciente, ni la cirugía abdominal previa. Con respecto al donante, carecieron de significación en la mortalidad: el sexo, su edad, la causa de muerte encefálica, la duración de su estancia en la UCI y la duración de la isquemia fría.

Entre los parámetros intraoperatorios, no mostraron vinculación con la mortalidad los siguientes: el uso de fármacos vasoactivos, o de ácido tranexámico, la transfusión de hemoderivados, de plasma fresco congelado, de plaquetas, fibrinógeno, o factor VII. Tampoco tuvieron significación la presencia de trombosis portal intraoperatoria, la preservación de la vena cava, el tipo de reconstrucción arterial, el tipo reconstrucción de

la vía biliar, la duración de la isquemia caliente, la de la fase anhepática ni de la intervención quirúrgica.

Entre los parámetros postoperatorios; carecieron de significación los siguientes: el empleo de basiliximab, el uso de fármacos vasoactivos en la UCI, la complicación de la vía biliar, la duración de la ventilación mecánica, la transfusión de hemoderivados las primeras 24 horas post quirúrgicas, la trombosis portal, la insuficiencia renal aguda o la duración de la TRS.

Aunque el desarrollo de insuficiencia renal aguda no se correlacionó con la mortalidad estuvo presente en mayor proporción entre los fallecidos (41,6% vs 27,7%).

La puntuación de MELD, como se ha comentado, tampoco tuvo una relación significativa con la mortalidad, siendo similar entre los fallecidos y los supervivientes al año del trasplante. Sin embargo, a medida que la puntuación MELD fue mayor, se incrementó la tasa de fallecimiento. Los datos se muestran en la figura 5.20.

**Tabla 5.25.-** Factores relacionados con la mortalidad. Análisis univariante de las variables continuas.

<i>Factores</i>	<i>Presente</i> <i>X±D.E.</i>	<i>Ausente</i> <i>X±D.E.</i>	<i>p</i>
<b>Variables preoperatorias</b>			
Edad (años)	56,1 ±8,2	52,9 ±8,7	<0,05
Creatinina sérica (mg/dL)	1,1 ±0,4	1,0 ±0,4	<0,05
<b>Variables intraoperatorias</b>			
Transfusión de concentrado de hemáties (N°)	7,9 ±8,3	5,5 ±6,4	<0,05

Los pacientes fallecidos tuvieron una estancia en UCI y hospitalaria significativamente mayor que los pacientes que no fallecieron, 13,7±16,1 vs 5,2±5,6 y 49,4±56,1 vs 25,9±17,4, lo cual parece razonable, puesto que las complicaciones postoperatorias determinantes del fallecimiento, condicionan aquellas circunstancias.

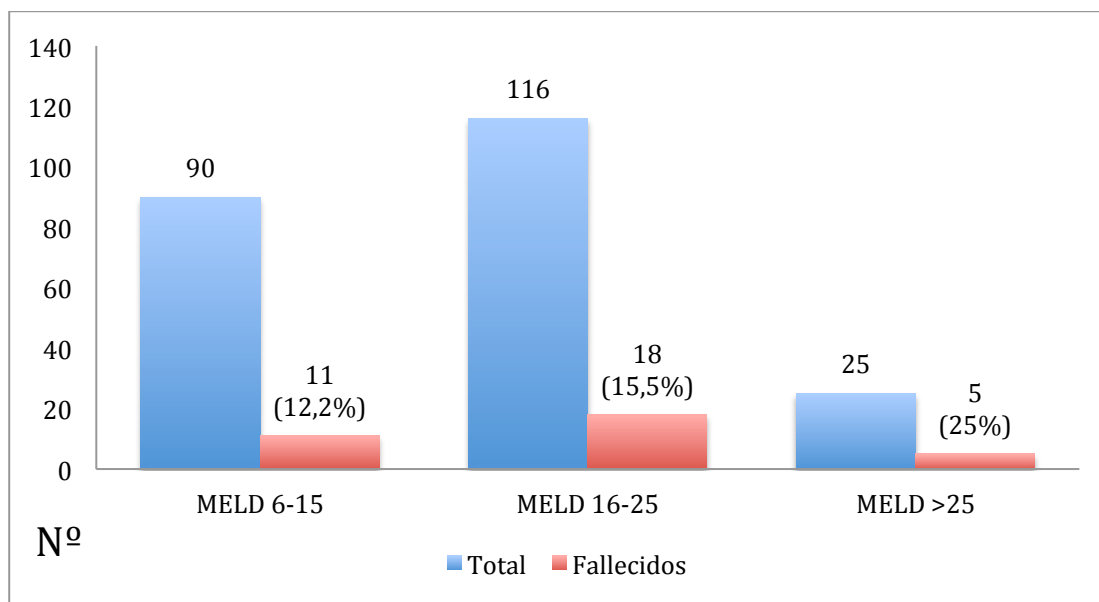


**Tabla 5.26.-** Factores relacionados con la mortalidad. Análisis univariante de las variables cualitativas.

<b>Factores</b>	<b>Presente</b>	<b>Ausente</b>	<b>p</b>	<b>OR</b>	<b>IC95%</b>
	<b>n° / N (%)</b>	<b>n° / N (%)</b>			
<b>Variables preoperatorias</b>					
Síndrome Hepatorrenal	9/28	25/203	<0,05	3,4	1,4 - 8,3
<b>Variables intraoperatorias</b>					
Síndrome de reperfusión	15/68	19/163	<0,05	2,1	1,0-4,5
Derivación portocava	6/79	28/141	<0,05	0,3	0,1 - 0,8
<b>Variables postoperatorias</b>					
Basiliximab	15/118	19/113	n.s	0,7	0,3 - 1,5
Reintubación orotraqueal	10/28*	21/200*	0,001	4,7	1,9-11,6
Traqueotomía	8/9	26/222	<0,001	60,3	7,2-501,8
Reingreso UCI	9/23**	20/203**	0,001	5,9	2,3-15,3
Reintervención quirúrgica	8/23	26/208	<0,05	3,7	1,4 - 9,6
Trombosis arterial	4/5	30/226	0,002	26,1	2,8 - 241,8
Infección	18/79	16/152	<0,05	2,5	1,2 - 5,2
IRA post-TH estadios 1, 2 y 3	23/138	11/93	n.s	1,5	0,7-3,2
IRA post-TH estadios 2 y 3	18/78	11/93	0,051	2,2	1-5,1
Necesidad de terapia renal sustitutiva postoperatoria	15/40	19/191	<0,001	5,4	2,4-12,0

\* 3 pacientes no se llegan a extubar nunca

\*\* 5 pacientes no llegan a irse de alta de la UCI



**Figura 5.20.-** Tasa de mortalidad según la puntuación de MELD.

El análisis multivariante efectuado proporcionó los resultados expuestos en la tabla 5.27, alcanzaron significancia en sentido negativo la existencia de complicaciones quirúrgicas y la necesidad de TRS. Por contra, la DPC ejerció un efecto beneficioso, disminuyendo la probabilidad de muerte en un 70%. El empleo de basiliximab no se correlacionó con un devenir determinado, en este sentido. Aún cuando, la proporción de pacientes que fallecieron en el grupo A fue mayor a los que fallecieron en el grupo B, 16,8% frente al 12,7%.

**Tabla 5.27.-** Factores relacionados con la mortalidad al año. Análisis multivariante.

<i>Factores</i>	<i>p</i>	<i>OR</i>	<i>IC95%</i>
Derivación portocava	0,018	0,30	0,11 – 0,81
Complicación quirúrgica	0,030	7,29	1,21-43,85
Necesidad de terapia renal sustitutiva	<0,001	6,91	2,7-17,7

---

## **Discusión**



Los progresos recientes en las distintas áreas del trasplante hepático han permitido alcanzar unos resultados insospechables hace 35 años, otorgando al procedimiento una cualificación terapéutica plenamente válida en la asistencia de enfermos con distintas hepatopatías <sup>5, 7-8</sup>. Guardan relación la técnica quirúrgica, el manejo anestésico perioperatorio, la inmunosupresión y el control de las complicaciones relacionadas con ésta; también, con la adecuada selección del receptor y la priorización en la lista de espera.

El éxito obtenido en los resultados a corto y a largo plazo en el TH, ha supuesto un creciente aumento en las listas de espera, con una desproporción entre la demanda y la oferta de órganos <sup>19, 145</sup>. El proceso de distribución de los órganos de donantes fallecidos ha sido uno de los más controvertidos en el TH. Inicialmente se tenía en cuenta la puntuación de Child y el tiempo de permanencia en la lista de espera. La subjetividad en la evaluación de los síntomas, la falta de consideración de la disfunción renal y el gran peso otorgado al tiempo de permanencia en lista de espera, determinaban una mayor mortalidad en la misma <sup>146</sup>. Esa fue la razón para incorporar escalas más objetivas a la hora de ponderar el riesgo de muerte pretrasplante, entre las que ha prevalecido el MELD, no sin controversia. En nuestro estudio, este fue el sistema empleado para otorgar la priorización.

La principal indicación para el TH es la cirrosis hepática. En el mundo occidental se vincula a la infección crónica por el virus de la hepatitis C, seguida por la hepatopatía alcohólica; mientras que en Asia y África la principal causa de cirrosis es la infección crónica por el virus de la hepatitis B <sup>145, 147, 148</sup>. En nuestra serie, los datos han sido coincidentes, ya que la infección por VHC estuvo presente en el 61,5% de la población, si bien, mayoritariamente entre los pacientes afectos de hepatocarcinoma (n: 106) fue la principal indicación para el procedimiento puesto que en el 71,6% de ellos la cirrosis estaba vinculada al VHC.

La disfunción renal ha ostentado siempre un papel relevante en el TH, habiéndose asociado a tasas mayores de mortalidad postoperatoria y al desarrollo de ERC <sup>149</sup>. Recientemente, y fuera del entorno del TH, la IRA reversible se ha identificado como un importante factor de riesgo para el desarrollo de ERC de novo, a largo plazo, en pacientes sin enfermedad renal pre-existente <sup>150</sup>.

## 6.1. LA INSUFICIENCIA RENAL EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO

La insuficiencia renal aguda (IRA) es una complicación frecuente en los pacientes graves y en estado crítico <sup>151, 152</sup>; consecuentemente, es mas habitual en el postoperatorio del TH que en el de otro tipo de intervenciones quirúrgicas. El riesgo de IRA es del 7,5% en las intervenciones quirúrgicas en general <sup>105, 153-155</sup>, en la cirugía cardiovascular es del 25%<sup>156</sup>. En la literatura, la incidencia de la IRA postrasplante hepático varía entre el 12% y el 94,2% <sup>17, 45, 49, 74, 76, 77, 92, 93, 104, 105, 121, 122, 157-163</sup>. Esta amplia variabilidad obedece a los criterios utilizados para su definición, así como en los distintos puntos de corte, a las diferentes pautas de terapia inmunosupresora utilizadas (nefroprotectoras o no) y a los diversos criterios de inclusión de los estudios. Dentro de los pacientes que desarrollan IRA, un 5-35% requiere TRS, siendo éste un factor de riesgo independiente asociado a la mortalidad <sup>76, 77, 104, 122, 159, 163, 339</sup>.

La creatinina se sintetiza principalmente en el hígado. Los pacientes cirróticos tienen una síntesis reducida por una combinación de baja ingesta proteica y cirrosis. Además, el edema y la ascitis aumentan el volumen de distribución de la creatinina en el cuerpo, disminuyendo su concentración. Por otra parte, la bilirrubina sérica directa o indirecta, tan frecuentemente elevada en los pacientes cirróticos en espera de un TH, es un cromógeno que interfiere en la estimación de la creatinina sérica. La consecuencia de esto es una sobreestimación preoperatoria de la función renal <sup>61</sup>. A ello sumamos que la secreción tubular renal de creatinina está relativamente aumentada en los pacientes cirróticos cuando se compara con la creatinina filtrada <sup>87</sup>.

En un intento de superar la limitaciones de la Crs se han estudiado otros métodos de medición de la función renal, como el uso de la técnica de aclaramiento de Cr-EDTA. Pero, se ha visto que éste tiende a sobreestimar la verdadera función renal de los pacientes cirróticos con sobrecarga de volumen y ascitis, debido a la redistribución del trazador en el líquido ascítico y a los fluidos intersticiales <sup>164</sup>. La cistatina C ha sido un marcador biológico prometedor en la medición de la función renal en los pacientes cirróticos, debido a que es independiente de la masa muscular, pero varía con la edad, sexo, inflamación, sepsis, tratamiento esteroideo y no ha sido validado en pacientes con enfermedad hepática terminal <sup>87, 159</sup>. Por lo tanto, hasta que se encuentre un método más adecuado para la medición de la función renal, la creatinina sérica, permanece

como el marcador universal para estimar la función renal en los pacientes cirróticos y las variaciones de la Crs con respecto a la basal es la mejor forma de medir la función renal en los pacientes con disfunción hepática terminal <sup>86, 87, 164</sup>.

En el contexto del TH, un estudio comparativo entre varias clasificaciones de la IRA como RIFLE, AKIN y KDIGO (basadas en las variaciones de la creatinina sérica), demuestra que el sistema KDIGO es mejor que las restantes, en términos de sensibilidad y especificidad, para diagnosticar la IRA <sup>165</sup>. Esta ha sido la empleada en nuestro estudio para definir y estadificar la IRA, en donde su incidencia global fue del 59,8% (138 pacientes), acorde con la mayoría de los estudios, al igual que la necesidad de TRS que fue del 17,3% (40 pacientes) <sup>17, 45, 49, 74, 76, 77, 92, 93, 104, 105, 121, 122, 157-163</sup>.

La IRA aumenta la mortalidad postoperatoria y los gastos sanitarios relacionados con el TH. De hecho, ha sido considerada como uno de los factores más relacionados con el fallecimiento de los pacientes <sup>166</sup>. Entre otros motivos, esto podría vincularse a las alteraciones en el sistema inmunitario inducidas por la uremia, como la acumulación de citoquinas proinflamatorias consecuencia de la disminución en su eliminación; o por el aumento en su producción, el estrés oxidativo, la sobrecarga de volumen, etc <sup>167-174</sup>. Estas alteraciones, presentes en la IRA, contribuyen a un mayor riesgo de infección que es la principal causa de muerte en los pacientes sometidos a un TH. Un mejor conocimiento de los factores determinantes de la IRA podría contribuir a su prevención y el consiguiente beneficio en términos de supervivencia, calidad de vida y costes sanitarios.

En nuestra experiencia, la incidencia de IRA, fué significativamente menor entre los pacientes que recibieron la pauta inmunosupresora de inducción con Basilixiamb (49,2% vs 70,8%). Distintos autores refieren hechos similares, cuando se aplican terapias inmunosupresoras nefroprotectoras basadas en el retraso de la administración de los anticalcineurínicos y la disminución de su dosis, sustentándose en la inmunosupresión de inducción con este fármaco <sup>10, 21, 22, 26, 35, 36, 44, 45, 93, 117-119, 175</sup>. En nuestro estudio, Basiliximab resultó ser un factor de protección frente a la IRA disminuyendo el promedio de su aparición en un 78%. Este resultado fue significativo en el análisis multivariante, incluso cuando se analizaron los grupos excluyendo a los pacientes que presentaban una disfunción renal preoperatoria. Igualmente, esta pauta

inmunosupresora se asoció, significativamente, a la disminución en los requerimientos de TRS (5,1% vs 30,1%).

Varios factores pueden intervenir, con diferente grado de importancia, en el desarrollo de la IRA posterior al TH. Algunos dependen de la condición del paciente antes del trasplante; otros pueden tener su origen en los cambios hemodinámicos intraoperatorios, las complicaciones postoperatorias, o la terapia inmunosupresora <sup>77, 176-178</sup>. Entre los más representativos figuran los siguientes:

### **1) *Disfunción renal preoperatoria y síndrome hepatorenal***

La prevalencia de la disfunción renal pretrasplante descrita por varios autores, varía del 10 al 39,1% <sup>99, 179-181</sup>. En nuestra serie, correspondió al 21,2% de la muestra (n: 49). Existen numerosos factores que predisponen a los pacientes cirróticos a padecer disfunción renal y síndrome hepatorenal, tales como: el aumento de los ácidos biliares, las endotoxinas, los complejos inmunes circulantes, las citoquinas, los medicamentos nefrotóxicos, las alteraciones hemodinámicas, etc <sup>59, 182-189</sup>. En nuestra población, el 57,14% (n: 28) de los pacientes con disfunción renal preoperatoria, tenían como antecedente un síndrome hepatorenal, obedeciendo en los restantes a causas no especificadas.

Es conocido que la disfunción renal preoperatoria es un indicador de gravedad de la enfermedad hepática subyacente, y ésta se asocia a mayores tasas de complicaciones en el TH, con mayor hemorragia intraoperatoria <sup>190</sup>, infección postoperatoria <sup>191</sup>, necesidad de TRS <sup>191-193</sup>, disfunción primaria del injerto <sup>194</sup> y mayor mortalidad precoz y al año del TH <sup>77, 179, 181, 195-197</sup>. Aunque el mecanismo por el cual la disfunción renal preoperatoria empeora el pronóstico de los pacientes con TH no está bien dilucidado, su importancia ha hecho que se tome en cuenta la función renal medida por la creatinina sérica en la puntuación de MELD, para dar prioridad en los trasplantes y disminuir la mortalidad en las listas de espera <sup>198, 199</sup>. En nuestro estudio pudimos corroborar que la tasa de infección, la necesidad de TRS, la mortalidad durante el ingreso y al año del trasplante fueron mayores en el grupo de pacientes que presentaban disfunción renal pretrasplante (67,34% vs 24,17%; 26,5% vs 13,18%; 10,2% vs 5,49%; y 22,4% vs 12,63%, respectivamente).



Aún cuando la IRA postrasplante resultó más frecuente entre quienes padecían una disfunción renal preoperatoria (67,38% vs 57,14%), ésta no constituyó un factor de riesgo significativo en el análisis univariante, para su desarrollo, coincidiendo con lo hallado por algunos autores <sup>17</sup>. Sin embargo, otros autores <sup>74, 108</sup>, si han encontrado una asociación significativa.

La ERC es una complicación relativamente frecuente en el postoperatorio tardío del TH, afectando aproximadamente al 4 - 80% de los pacientes <sup>17, 95, 127</sup>. En un estudio con un seguimiento a largo plazo y una muestra amplia (36.849 pacientes trasplantados hepáticos), el 53,7% tenían una disfunción renal previa y dicho factor se asoció a un riesgo de desarrollo de ERC en una proporción de 9% por cada descenso de 10ml / min x 1,73m<sup>2</sup> de la TFG pretrasplante <sup>95</sup>. Otros estudios también avalan estos resultados <sup>72, 74, 96, 106, 108, 200, 201</sup>. En nuestro estudio, no se llevó a cabo un seguimiento de la función renal a largo plazo, ni de la incidencia de ERC, si bien la creatinina global al año del TH fue mayor a la creatinina global preoperatoria (1,13 ± 0,66ml/dL vs al 0,99 ± 0,41ml/dL, respectivamente). Otros factores de riesgo, descritos para el desarrollo de ERC, son: el síndrome hepatorenal, la diabetes mellitus, la IRA en la primera semana postoperatoria y el tratamiento inmunosupresor con anticalcineurínicos <sup>95, 108, 202-204</sup>. Así como también, la edad, la infección por el virus de la hepatitis C y la necesidad de TRS postoperatoria <sup>95, 96, 205, 206</sup>.

Las alteraciones hemodinámicas y neurohormonales asociadas con el SHR desaparecen dentro del primer mes después del TH. Sin embargo, se ha descrito que los pacientes que se trasplantan con SHR tienen más complicaciones, pasan más días en la UCI y tienen una mayor mortalidad hospitalaria en comparación con los pacientes trasplantados sin SHR <sup>17, 207, 208</sup>. También se ha descrito que el SHR es un factor de riesgo significativo para el desarrollo de IRA <sup>17, 159, 162</sup>. Sin embargo, en nuestro estudio el SHR no fue un factor de riesgo significativo.

Se ha observado en los pacientes trasplantados con SHR, un mayor deterioro de la TFG en el período del postrasplante inmediato, requiriendo tratamiento con TRS un porcentaje significativo de pacientes (35% en pacientes con SHR, en comparación con el 5% de los pacientes sin SHR) <sup>209, 210</sup>. En nuestra población encontramos hechos similares: la necesidad de TRS en pacientes con SHR fue del 42% (12 de 28 pacientes), mientras que fue del 13,8% para los pacientes sin SHR (28 de 203 pacientes).

En nuestro estudio, al igual que lo reportan algunos autores <sup>74, 105</sup>, y a diferencia de otros <sup>121</sup>, el nivel de creatinina sérica preoperatoria no fue un factor de riesgo para el desarrollo de IRA postoperatoria. Si bien es cierto que al haber sido excluidos de nuestro estudio los pacientes con una disfunción renal pretrasplante importante (creatinina sérica >3mg/dL o necesidad de TRS), podría determinar limitaciones en el análisis de este resultado.

## **2) Puntuación de MELD**

La priorización del TH basada en el sistema MELD, ha hecho que la indicación se realice en pacientes con hepatopatía evolucionada, y por tanto, con mayor inmunocompromiso, mayor necesidad de transfusión de hemoderivados, mayor duración de la cirugía y estancia en UCI. A todo esto se le añade posteriormente, la administración de inmunosupresores. De manera que se favorece la aparición de complicaciones en el postoperatorio del TH, incluyendo la IRA postoperatoria y la disminución de la supervivencia <sup>163, 211</sup>. En nuestro estudio, la mayor puntuación de MELD fue un factor de riesgo significativo, en el análisis multivariante, para el desarrollo de IRA postrasplante si bien no para la mortalidad.

## **3) Niveles séricos pretrasplante de bilirrubina y sodio**

Los niveles de bilirrubina sérica elevados, han sido descritos como factor predisponente en el desarrollo de IRA en el postoperatorio del trasplante hepático <sup>108, 202, 212, 213</sup>, siendo ésta una expresión de la funcionalidad hepática. En nuestra muestra encontramos resultados similares: la bilirrubina sérica fue significativamente mayor en los pacientes que desarrollaron IRA frente a los que no la presentaron ( $7,1 \pm 8,5$  mg/dL *vs*  $4,2 \pm 6,6$  mg/dL).

Por otra parte, se ha relacionado el sodio sérico <130mEq/L con la aparición de mayor tasa de complicaciones postoperatorias, incluyendo complicaciones neurológicas, infecciosas y fallo renal. La hiponatremia, básicamente identifica a un grupo de pacientes cirróticos con una disfunción circulatoria grave, en los que cualquier alteración hemodinámica intra o postoperatoria, puede aumentar el riesgo de IRA

postoperatoria <sup>104, 109</sup>. En nuestro estudio, coincidimos con estos hallazgos, ya que el sodio sérico fue significativamente menor en los pacientes que desarrollaron IRA frente a los que no lo hicieron.

#### **4) Técnica quirúrgica**

La introducción de la técnica de “piggy-back” supuso una mejoría en términos de facilitar el implante, reducir el tiempo de isquemia caliente, con fase anhepática más corta, disminuir las pérdidas sanguíneas, sin necesidad del uso del bypass veno-venoso y, reduciendo el tiempo quirúrgico, así como la disminución de algunas complicaciones y costos. Por ello, se ha considerado la técnica de elección <sup>145, 214</sup>.

Una de las razones descritas para limitar la técnica clásica frente a la de “piggy-back”, es un mayor riesgo de desarrollo de IRA en aquella <sup>215</sup>. Sin embargo, otros autores no han encontrado diferencias significativas al respecto <sup>161, 204, 216-221</sup>. En nuestro estudio, aunque hubo una mayor proporción de pacientes que desarrollaron IRA con la técnica clásica (69,6% vs 57,3%), tampoco encontramos diferencias significativas.

El clampaje y la sección de la vena porta nativa induce a hipertensión portal y congestión venosa esplácnica, con el consiguiente edema intestinal y disfunción de la barrera mucosa. Esto conllevará a translocaciones bacterianas, endotoxemia y producción de citoquinas proinflamatorias (interleuquina 6, factor de necrosis tumoral alfa). La acumulación de productos tóxicos tiene lugar en el injerto, tras la revascularización, con la activación de las células de Kupffer y la exacerbación de las lesiones por reperfusión <sup>222-226</sup>. Al realizar la derivación porto-cava (DPC) se podría reducir la producción de elementos citotóxicos y proporcionar una mayor estabilidad hemodinámica tras la revascularización <sup>227</sup>. Algunos autores refieren que la DPC permite evitar la hipertensión portal y disminuir de forma significativa la necesidad de transfusión sanguínea y la incidencia de síndrome de reperfusión, con la consecuente mejora de la función hepática post TH <sup>227-231</sup>. También se ha descrito un aumento en la duración de la intervención quirúrgica, por el tiempo adicional empleado en la realización de la derivación <sup>232</sup>. No obstante, también se ha descrito que la DPC podría permitir una hepatectomía mas sencilla que reduciría aquel tiempo quirúrgico <sup>228</sup>. En nuestra serie, la realización de DPC resultó ser un factor protector para el desarrollo de

IRA, reduciendo su aparición en un promedio del 50%. Sin embargo, estos resultados deben ser interpretados con precaución debido a que éste es un estudio retrospectivo con sesgos potenciales. De hecho, la decisión de realizar o no, la DPC, fue dependiente del cirujano como también lo refieren otros autores <sup>232</sup>. Dado que la realización de la DPC fue significativamente mayor en el grupo en el que se empleó Basiliximab, resulta difícil determinar la aportación de cada uno de esos factores a la disminución de la IRA objetivada en dicho grupo. De hecho, esta variable fue significativa en el análisis univariante, más no en el multivariante.

Por otra parte en nuestro estudio, el grupo de pacientes con DPC presentó una menor tasa de síndrome de reperfusión, menor necesidad de transfusión de concentrado de hemáties durante la cirugía y un mayor tiempo de intervención quirúrgica, si bien dichas diferencias carecieron de significación.

### **5) Síndrome de reperfusión (SRP)**

El daño por la isquemia y reperfusión que ocurren en la fase intraoperatoria, induce a IRA por mecanismos que aún no están completamente claros. Tal vez debido a la activación de mecanismos hemodinámicos, o inflamatorios o por un daño directo sobre las células tubulares renales. Son conocidas las implicaciones sobre el injerto y la supervivencia del paciente <sup>233-236</sup>.

En nuestra serie, donde no hubo diferencias significativas en la incidencia de SRP entre los grupos de tratamiento, fue un factor de riesgo asociado a IRA, aumentando su riesgo de aparición 2,9 veces.

### **6) Estabilidad hemodinámica intraoperatoria**

Los episodios prolongados de inestabilidad hemodinámica o hipotensión, una fase anhepática prolongada y la depleción severa del volumen intravascular por sangrado durante la hepatectomía y el consiguiente aumento de la necesidad de transfusión intraoperatoria, se han relacionado con un mayor riesgo de IRA postoperatoria <sup>76, 77, 104, 162, 237</sup>, coincidentemente con nuestros resultados. El uso de medicamentos vasoactivos fue un factor de riesgo significativo, en nuestra población aumentando el riesgo de

desarrollo de IRA en 4,6 veces, con respecto a quienes no lo precisaron. No encontramos diferencias significativas como factor de riesgo para IRA en la duración de la fase anhepática, si bien, si las hubo en la duración de la intervención quirúrgica.

Los pacientes que desarrollaron IRA habían necesitado la transfusión de un mayor número de hemoderivados, siendo esta diferencia significativa. De hecho, aquella aumentó el riesgo para IRA en 3,4 veces. Aunque la media del número de concentrado de hematíes en los pacientes que desarrollaron IRA fue significativamente mayor que en los pacientes que no lo hicieron ( $7,5 \pm 7,6$  vs  $3,4 \pm 4,2$ ), ésta fue menor que la establecida como riesgo por algunos autores, cifrada en más de 15 o 20 concentrados de hematíes<sup>106, 112</sup>. Sin embargo, en otro estudio, el riesgo surge a partir de la transfusión de tan solo 2,36 concentrados de hematíes<sup>162</sup>.

Probablemente, la mayor necesidad de transfusión de hemoderivados y una duración más prolongada de la intervención quirúrgica, sean el reflejo de una mayor complejidad quirúrgica o de un paciente en peor situación clínica, lo que condicionaría un riesgo mayor de compromiso en la función renal. De modo semejante, algunos estudios han demostrado como la politransfusión de hemoderivados, secundaria a hemorragia durante la cirugía, produce una alteración inmunológica y favorece la aparición de complicaciones infecciosas, mediante la reducción de la actividad de las células natural killer y la alteración de los linfocitos T; así como un incremento en la translocación bacteriana y bacteriemia, ya favorecida por la propia hepatopatía; factores que también pueden empeorar la función renal<sup>238, 239</sup>.

### **7) Necesidad de reintervención quirúrgica**

Las complicaciones postoperatorias son frecuentes en el TH; se ha descrito que durante el ingreso hospitalario un 27 a un 55% de los pacientes requieren al menos una reintervención quirúrgica<sup>237, 240-245</sup>. En nuestra serie, la tasa global de reintervención fue del 10% (n: 23), inferior a la descrita por otros autores. Este hecho podría explicarse por el período de tiempo en el que documentamos dicha complicación en nuestro estudio, restringido al primer ingreso postoperatorio en la UCI y no durante la totalidad de la hospitalización, como lo referido por otros autores. No existieron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento; aunque, porcentualmente, fue mayor en el

grupo A (13,4% vs 6,8%). La reintervención representó un factor de riesgo significativo para el desarrollo de IRA, la cual resultó 5 veces más probable entre quienes fueron reintervenidos. Una de las principales causas de reintervención es el hemoperitoneo postoperatorio, como también aconteció en nuestra población, lo que se asoció a inestabilidad hemodinámica e hipoperfusión renal <sup>246</sup>, así como a mayor probabilidad de complicaciones infecciosas y antibioterapia.

### **8) Cuidados perioperatorios**

Se han demostrado mejores resultados en los parámetros de función renal con el empleo de protocolos racionales de transfusión, corrección de la coagulopatía, de la acidosis, el mantenimiento de la normotermia y de una presión venosa central baja. Todos estos cambios han permitido la extubación temprana en un importante porcentaje de pacientes, lo que se asocia a la disminución de las complicaciones infecciosas, el daño renal y una reducción en la estancia hospitalaria y en el empleo de recursos <sup>237, 247, 248</sup>.

### **9) Terapia inmunosupresora**

Los anticalcineurínicos son medicamentos que producen nefrotoxicidad, dependiente de su dosis y del tiempo de utilización <sup>14, 59</sup>. La disfunción renal inducida por los anticalcineurínicos suele ser reversible, pero ocasionalmente puede ser progresiva <sup>249-251</sup>. Aunque tanto la ciclosporina como el tacrolimus son nefrotóxicos, algunos estudios revelan que con el uso del tacrolimus, la función renal a largo plazo se conserva mejor que con el uso de la ciclosporina <sup>94</sup>. Otros estudios, no encuentran diferencias en la función renal con el uso de estos medicamentos <sup>203</sup>. Esta circunstancia no pudo ser analizada en nuestro estudio, ya que el 100% de los pacientes recibieron inmunosupresión con tacrolimus.

La estrategia inmunosupresora para minimizar el daño renal postoperatorio, con el uso retardado del anticalcineurínico, mediante la inducción inmunosupresora con fármacos anti-CD25, como el Basiliximab, aporta una mejora del filtrado glomerular y una reducción de la disfunción renal postoperatoria (26% vs 67% del grupo control) en ensayos clínicos controlados <sup>252, 253</sup>. Nosotros hemos corroborado este hecho. La

incidencia de IRA en el grupo B fue significativamente menor que en el grupo A (49,2% vs 70,8%). Estos resultados se mantuvieron, incluso, al excluir los pacientes con disfunción renal preoperatoria (46% grupo B vs 70,7% grupo A,  $p$ : 0.001). Por otra parte, el Basiliximab fue un factor de protección frente a la IRA postoperatoria en el análisis multivariante, previniendo el desarrollo de IRA en un promedio de 78%. La necesidad de TRS también fue significativamente menor en el grupo B que en el grupo A (5,1% vs 30,1%).

En nuestro estudio no encontramos diferencias significativas en cuanto a la incidencia de infecciones entre los distintos grupos de tratamiento inmunosupresor (30,1% grupo A, vs 33% grupo B), pero sí con respecto a la aparición del rechazo agudo, mayor en el grupo A (37,2% vs 17,9%), hallazgos descritos por otros autores <sup>42-44, 46</sup>. Podría ser debida a un efecto inmunosupresor aditivo entre el Basiliximab y el anticalcineurínico <sup>43, 44</sup>, o al hecho de la triple terapia que mantienen los pacientes que reciben basiliximab (corticoesteroides, micofenolato de mofetil y tacrolimus) <sup>46, 254</sup>. En nuestra serie, así ocurrió en el 100% de los pacientes del grupo B, frente a sólo el 26,5% del grupo A. No obstante, otros autores no han encontrado diferencias significativas en la incidencia de rechazo agudo <sup>45</sup>.

## 6.2. FACTORES INVOLUCRADOS EN LA MORTALIDAD

Dado que no existen técnicas artificiales para sustituir las funciones hepáticas, como puente al trasplante hepático, el receptor hepático depende del funcionamiento inmediato del injerto para su supervivencia <sup>255</sup>.

A pesar de las mejoras en la terapia inmunosupresora y la profilaxis contra gérmenes oportunistas, la causa más frecuente de muerte postrasplante hepático, sigue siendo la infecciosa <sup>120, 137, 138, 160, 256, 257</sup>, al igual que aconteció en nuestra serie. Le siguieron en frecuencia las complicaciones vasculares del injerto y la recidiva grave del VHC y de la enfermedad tumoral.

Las complicaciones en el funcionamiento del injerto son causa frecuente de mortalidad. En una serie de la Clínica Mayo de 327 pacientes fallecidos postrasplante hepático, el

23,9% lo hizo por causas asociadas a deterioro del funcionamiento del injerto. Además, su incidencia se incrementó con el tiempo, fundamentalmente después de 8 años de seguimiento <sup>138</sup>.

Las complicaciones vasculares arteriales se presentan en un pequeño porcentaje de pacientes <sup>145, 258</sup>, pero es un evento catastrófico, asociado a altas tasas de mortalidad <sup>259</sup>. En nuestra serie, la trombosis arterial estuvo presente en 2,16% de los pacientes (n: 5), de los cuales fallecieron el 80%.

La recidiva de la enfermedad de base es un problema importante en el seguimiento a largo plazo post TH. En el caso de la cirrosis hepática por VHC la recidiva es temprana y universal en aquellos pacientes con carga viral detectable al momento del trasplante. Sin embargo, existen varios patrones de recidiva. El más común es una hepatitis crónica, indistinguible de la de los pacientes no trasplantados, pero con mayor viremia y una rápida progresión a cirrosis en 5 a 10 años. Menos común (<10%), es una forma grave de hepatitis colestásica fibrosante, relacionada con altas cargas virales, donde el virus ejerce un efecto citopático directo en ausencia de respuesta inmune. Tiene lugar durante los primeros meses del TH <sup>260</sup>. Este tipo de recidiva grave, se presentó en dos de nuestros pacientes, ocasionándoles la muerte en el tercer y cuarto meses postrasplante, respectivamente.

Los nuevos antivirales de elevada eficacia, han revolucionado el escenario de tratamiento de los pacientes con infección por VHC. En los pacientes con infección crónica por VHC permiten reducir la progresión de la enfermedad hepática a un estadio terminal y, consecuentemente, reducir la indicación de TH. En los pacientes pretrasplante con cirrosis e infección por VHC permite reducir la recidiva post TH de VHC y por lo tanto, mejora la morbilidad. Por último, en los pacientes post TH con recidiva del VHC y en los pacientes con co-infección VHC-VIH permite incrementar la supervivencia del injerto y del paciente. No obstante, su limitada disponibilidad y elevado coste son problemas que aún no se han superado <sup>261-263</sup>.

A más largo plazo, otras causas de muerte cobran mayor importancia, como lo son, los fallecimientos de origen cardiovascular, el deterioro de la función renal y las neoplasias malignas <sup>138, 120, 136, 264-268</sup>. El período de seguimiento aplicado en nuestro estudio nos impide pronunciarnos al respecto, si bien, pudimos constatar recidiva de hepatocarcinoma y neoplasia pulmonar *de novo* en 3 y 2 pacientes, respectivamente.



Se ha descrito que la incidencia de neoplasias malignas está aumentada en los pacientes que afrontan un trasplante hepático <sup>27, 269</sup> y el cáncer de pulmón resulta mas frecuente que en la población general (1,2% *vs* 0,06%) <sup>270</sup>. La mayoría de los estudios concuerdan en que el mayor riesgo se debe a la medicación inmunosupresora <sup>28, 271</sup>. Sin embargo, no todos los estudios han demostrado que la inmunosupresión sea un factor de riesgo independiente, ya que otro puede ser el hábito tabáquico previo <sup>272, 273</sup>, presente en uno de los dos pacientes de nuestra serie. En un estudio, Jiménez et al <sup>270</sup>, demuestran que los pacientes trasplantados por cirrosis alcohólica tienen mayores tasas de cáncer de pulmón que los trasplantados por otras causas, circunstancia en la que coinciden otros autores <sup>272, 274</sup>. Uno de los dos pacientes de nuestra serie tenía dicho antecedente, igualmente. Algunas series describen la aparición de esta neoplasia a los 42 -50 meses del trasplante <sup>275</sup>, no siendo así en nuestra caso, ya que fallecieron por esta causa en el primer año postrasplante. No obstante, en esta y otras series, la mayoría de los pacientes se diagnosticaron en un estadio avanzado de la enfermedad <sup>29, 30, 275</sup>.

Son varios los factores de riesgo más frecuentemente vinculados a la mortalidad, entre los que destacan los siguientes:

### **1) Edad del receptor**

El TH, en pacientes con edad mayor de 60 años, ha sido un tema controvertido a lo largo de varios años, demostrándose en este grupo etario peores tasas de supervivencia en diversos estudios <sup>276-278</sup>, aunque no de manera unánime <sup>279-285</sup>. Pese a las numerosas desventajas relativas a la morbilidad de estos pacientes, una potencial ventaja descrita podría ser el envejecimiento del sistema inmunitario, que determinaría una disminución en la respuesta inmune y la disminución de los episodios de rechazo del injerto y su gravedad <sup>286, 287</sup>. No obstante, el envejecimiento del sistema inmune también trae consigo una mayor incidencia de infecciones y aumento del riesgo de aparición de neoplasias malignas. Las cuales son dos de las principales causas de muerte en este grupo de pacientes <sup>267, 279, 278, 288, 289</sup>. En nuestra serie, la edad del receptor fue un factor de riesgo de muerte y el grupo etario con mayor porcentaje de fallecidos fue el correspondiente a los mayores de 60 años. La principal causa de muerte fue la infecciosa, seguida por el FMO asociado a sepsis y la neoplasia de novo en 1 paciente, siendo la tasa de rechazo similar a la global 32% frente al 27,4%.

## **2) Síndrome Hepatorrenal**

En nuestro estudio el SHR fue un factor de riesgo significativo asociado a la mortalidad y su presencia aumentó el riesgo de fallecimiento en 3,4 veces. De los 34 pacientes fallecidos, el 26,4% tenían antecedente de SHR. No obstante, se ha descrito que la supervivencia a largo plazo de los pacientes con SHR que se someten a un TH es buena, con una probabilidad de supervivencia del 60% a los 3 años <sup>209, 210</sup>. En nuestra serie, los pacientes con SHR tuvieron una tasa de supervivencia al año inferior a la tasa de supervivencia global (67,85% vs 85,3%).

La respuesta al tratamiento del SHR, con vasoconstrictores y albúmina, mejora la supervivencia del cirrótico, e incrementa el número de pacientes que pueden alcanzar el TH. Además, cuando logra revertirse el SHR antes del TH, disminuye la morbilidad y la mortalidad precoz tras el mismo y prolonga la supervivencia a corto plazo <sup>207, 208</sup>. Así ocurrió en nuestra serie, donde la tasa de mortalidad entre quienes habían normalizado su función renal, con posterioridad a un SHR pretrasplante, fue menor con respecto a quienes no la habían revertido (25% vs 37,5%).

## **3) Puntuación de MELD**

Algunos estudios muestran que existe una correlación inversamente proporcional entre el MELD pretrasplante y la supervivencia tras el mismo, en particular durante el primer año posterior al TH <sup>121, 290-295</sup>. Otros, no encuentran relación entre la puntuación de MELD y la mortalidad <sup>74, 105, 296-300</sup>. En nuestro estudio, la puntuación de MELD no fue significativamente mayor en el grupo de pacientes que fallecieron en el primer año comparados con los que sobrevivieron ( $17,4 \pm 7,3$  vs  $16,2 \pm 6,7$ ). Si bien, el porcentaje de pacientes fallecidos fue mayor en el grupo con MELD mayor de 25, respecto de los restantes grupos (20% vs 12,2% y 15,5%).

#### **4) Aspectos quirúrgicos**

La derivación porto-cava (DPC) se ha relacionado con mejores tasas de supervivencia, especialmente en pacientes con injertos provenientes de donantes con criterios extendidos <sup>301, 302</sup>. Los motivos coinciden con lo ya comentado en la exposición acerca de DPC e IRA. A pesar de los buenos resultados obtenidos en varios estudios, aún existe debate en cuanto al beneficio de su realización <sup>303, 305</sup>. En nuestra población, la derivación portocava fue un factor protector para la mortalidad al año en el análisis multivariante, previniendo su aparición en promedio un 70%. No obstante, coincidimos con otros autores en que son necesarios estudios prospectivos y aleatorizados con una amplia muestra de pacientes, para valorar la reproductibilidad de tales resultados <sup>262</sup>.

Al igual que lo describen otros autores <sup>233, 234, 246</sup>, en nuestro estudio, el síndrome de reperfusión (SRP) fue un factor de riesgo asociado a la mortalidad. De hecho, el 44% de los pacientes que fallecieron en el primer año postrasplante, presentaron SRP y éste aumentó dos veces el riesgo de muerte. Se han descrito estrategias para intentar minimizar el impacto de la isquemia-reperfusión en determinadas cirugías fuera del entorno del TH, donde la isquemia está “programada”. Una de ellas consiste en mejorar la tolerancia de los tejidos a la isquemia por medios farmacológicos, como con el empleo de anestésicos halogenados, que parecen preservar la función mitocondrial y la reducción de la producción de radicales libres de oxígeno. Este preacondicionamiento por anestésicos volátiles pueden proteger a los órganos no cardíacos contra la isquemia-reperfusión <sup>246, 341, 342</sup>.

La reintervención quirúrgica posterior al TH ha sido descrita por varios autores como un factor de riesgo asociado a la mortalidad <sup>237</sup>, algo en lo que coincidimos ya que en nuestro estudio la reintervención fue un factor de riesgo significativo asociado a la mortalidad, aumentando su riesgo en 3,7 veces.

En nuestra población, las complicaciones quirúrgicas (la trombosis de la arteria hepática, la trombosis de la vena porta y/o la fuga biliar) fueron un factor de riesgo significativo de mortalidad al año, en el análisis multivariante, su presencia aumentó el riesgo de muerte en 7,29 veces.

La trombosis de la arteria hepática es un evento catastrófico que se relaciona con una pérdida del injerto en el 53% de los pacientes y una mortalidad del 30% <sup>145, 259</sup>. En

nuestra serie tuvo lugar en 5 pacientes y se asoció a una mortalidad del 80%. Esto aumentó el riesgo de muerte 26 veces con respecto a los pacientes que no la presentaron. Además, las complicaciones arteriales como la trombosis, la estenosis, el síndrome de robo de la arteria esplénica y de la gastroduodenal pueden llevar a disfunción del injerto y complicaciones del árbol biliar, ya que éste depende exclusivamente del flujo arterial para su irrigación <sup>144, 306, 307</sup>.

### **5) Cuidados perioperatorios**

La evidencia respalda que la experiencia anestésica juega un papel importante en los resultados del TH <sup>120</sup>. De hecho, un estudio reciente muestra una asociación entre la experiencia de los anestesiólogos y la mortalidad posterior al TH <sup>308</sup>. Sin embargo, aunque la experiencia parece ser un factor importante, no existe un acuerdo general en cuanto a protocolos de manejo anestésico en el TH. El manejo, suele estar conducido por los protocolos institucionales que van evolucionando a lo largo del tiempo <sup>248, 309, 310</sup>.

La mayor necesidad de transfusión sanguínea puede ser el reflejo de un peor estado funcional del receptor que condiciona una coagulopatía, o de un procedimiento quirúrgico técnicamente más difícil. Un estudio muestra que la necesidad de transfusión de concentrados de hematíes intraoperatorios fue la única variable que se asoció, de forma significativa, con la reintervención y con mayor mortalidad <sup>237</sup>. Sin embargo, existen otras explicaciones que pueden explicar cómo el efecto de la transfusión de concentrado de hematíes, per se, puede condicionar una mayor morbimortalidad, como su posible merma sobre el sistema inmune del receptor <sup>311</sup>. La inmunomodulación asociada a la transfusión se ha asociado a una disminución de las tasas de rechazo en el trasplante renal <sup>312</sup>, pero también se han descritos otros efectos deletéreos como el aumento de las infecciones y la recidiva del cáncer <sup>311, 313</sup>. La transfusión de concentrados de hematíes leucoreducidos se ha asociado a un descenso de episodios de fiebre y de la mortalidad en pacientes de alto riesgo <sup>314</sup>. En cualquier caso, en nuestro estudio encontramos que el número de concentrado de hematíes transfundidos intraoperatoriamente fue un factor de riesgo significativo asociado a la mortalidad.

### **6) Insuficiencia renal aguda postoperatoria**

Algunos estudios han mostrado una relación significativa entre mayor mortalidad, perioperatoria y al año, y el desarrollo de IRA en el postoperatorio inmediato del TH, con tasas del 44-50%<sup>61, 75, 161, 192</sup>. Otros autores<sup>135</sup>, no han encontrado esta asociación. Nuestro estudio, no permitió apreciar una correlación entre IRA postoperatoria y mortalidad en el primer año postrasplante. Si bien, al analizar la IRA más grave, en estadios 2 y 3, esta sí se vinculó a un riesgo mayor de muerte con una *p* “casi” significativa (*p*: 0,051). Varios autores han demostrado que el riesgo de muerte aumenta de forma directamente proporcional a la gravedad de la IRA<sup>18, 121</sup>. Otros estudios muestran que la mortalidad asociada a la IRA aumenta exponencialmente con el número de órganos que fracasan, incluido el fallo renal<sup>315</sup>.

Muchos autores coinciden en que la diálisis en la IRA del postoperatorio del TH, no ha demostrado beneficios en términos de supervivencia al año y que la necesidad de TRS postrasplante se vincula a una probabilidad mayor de fallecimiento<sup>17, 316-319</sup>. Ha sido descrito que entre los pacientes que desarrollan IRA y que requieren de alguna modalidad de TRS la mortalidad puede alcanzar el 40-90%<sup>18, 75, 157, 192</sup>.

Además, algunos estudios sugieren que la TRS per se, puede retrasar la recuperación del riñón en la IRA, debido a que durante los episodios de hipotensión, se activan las cascadas de la inflamación entre la interfase de la sangre y el dializador. La hipotensión recurrente también ocasiona daños renales isquémicos<sup>62</sup>.

Aunque la TRS no reemplaza las funciones reabsortivas, homeostáticas, metabólicas y endocrinas del túbulo renal es uno de los tratamientos clásicamente aceptados para la insuficiencia renal.

En nuestro estudio, la necesidad de TRS fue un factor de riesgo significativo para la mortalidad en el primer año postrasplante. En presencia de necesidad de TRS, el riesgo de muerte en el análisis multivariante, aumentó en promedio de 6,91 veces con respecto a los pacientes que no la necesitaron. Algunos autores sugieren que la TRS, por sí misma, aumenta el riesgo de muerte, debido a las complicaciones hemorrágicas relacionadas con la heparina y al riesgo de hipotensión<sup>104, 316</sup>. En este estudio no hemos demostrado este hecho. Sin embargo, de los 14 pacientes fallecidos, 12 requirieron TRS en el postoperatorio inmediato. De ellos, 1 paciente falleció a causa de una hemorragia

intracraneal, 3 pacientes presentaban coagulopatía irreversible y fallecieron por fallo multiorgánico y, por último, 2 pacientes asociaron hemorragia digestiva alta como causa contribuyente de la muerte, en el contexto de sepsis.

La hemodiálisis con membrana sintética ha sido estudiada, en el contexto de pacientes con fallo multiorgánico por sepsis, como modo de eliminar sustancias inmunomoduladoras de la sepsis, al margen de su función depurativa renal. Los resultados concluyen que la hemofiltración tiene un beneficio potencial para pacientes con FMO mediante la liberación de TNF alfa monocíticos, estimulación del funcionamiento de los linfocitos y aclaramiento de factores del complemento <sup>320</sup>. Todo esto podría tener trascendencia clínica, ya que algunos de estos componentes están, frecuentemente, implicados en el desarrollo de complicaciones sépticas graves <sup>321-322</sup>. Se ha realizado investigación en este sentido, sobre modelos animales sépticos, consiguiéndose un aumento de su supervivencia <sup>323-326</sup>, pero es un tema controvertido, pues también, el uso de membranas de hemofiltración de celulosa se ha asociado al efecto contrario, con activación de mediadores inflamatorios y tasas de mortalidad mayores relacionadas con complicaciones infecciosas <sup>327</sup>.

## **7) Complicaciones neurológicas**

Las complicaciones neurológicas postrasplante tienen etiología múltiple, y clínicamente varían desde síntomas leves hasta potencialmente mortales. Su incidencia no está bien establecida, dada la amplia variedad de patologías que abarcan. Se ha descrito que aproximadamente del 13 al 43% de los pacientes trasplantados hepáticos sufren trastornos neurológicos <sup>328-332</sup>. Algunos estudios sugieren que las complicaciones neurológicas pueden estar en relación con la alta tasa de encefalopatía hepática preoperatoria asociada a una condición clínica desfavorable (desnutrición, disfunción renal pretrasplante, hiponatremia, coagulopatía, etc) motivo por el cual es una complicación frecuente en la era del MELD <sup>332, 333</sup>. Resulta interesante reseñar que los pacientes trasplantados a partir de un hígado de donante vivo presentan una menor incidencia de complicaciones neurológicas, que los pacientes trasplantados con donante cadáver <sup>334</sup>.

Una de las causas descritas en su aparición es el uso de anticalcineurínicos. Su mecanismo parece guardar relación con trastornos del control de la natremia en el postoperatorio inmediato, por un mecanismo metabólico poco conocido. Se presenta como un trastorno motor generalizado que afecta casi siempre al área del lenguaje, en forma de afasia motora, pudiendo incluso dejar secuelas motoras y del lenguaje. La retirada o la disminución del anticalcineurínico mejora el cuadro clínico. Por otra parte, el temblor por inhibidores de la calcineurina es frecuente, sobre todo con tacrolimus, pero no es grave y suele revertir con el tiempo y la reducción de la dosis <sup>31, 163</sup>. En nuestra serie, las complicaciones neurológicas se presentaron en el 14,3% (n: 33) y, en algunos casos con más de una complicación por paciente. Su incidencia fue significativamente mayor en el grupo A que en el grupo B (19,5% *vs* 9,3%). Fue un factor de riesgo independiente asociado a la mortalidad, incrementando su riesgo en 3,4 veces. Estos hallazgos coinciden con algunos autores <sup>330</sup>, si bien no de manera unánime <sup>335</sup>.

El empleo de Basiliximab no mostró, en nuestra población, relación con el riesgo de fallecimiento. Otros autores han reportado hechos similares tanto en el trasplante hepático como en el trasplante renal. No se ha demostrado que el Basiliximab aumente ni disminuya la supervivencia de los pacientes y tampoco que empeore los resultados a largo plazo <sup>336-338</sup>.

## Comentario final

El conjunto de las actuaciones médico-quirúrgicas implicadas en la realización del trasplante hepático ha estado en continua evolución desde sus inicios. Múltiples obstáculos se han ido superando a lo largo de la historia y el progreso ha sido exponencial en el tiempo. La aparición de los fármacos inmunosupresores, desde los anticalcineurínicos, hasta los anticuerpos monoclonales, ha estado estrechamente relacionada con la mejor evolución y supervivencia del paciente trasplantado.

La insuficiencia renal aguda como factor empobrecedor del pronóstico, a corto y largo plazo, es otro obstáculo parcialmente subsanado gracias al equilibrio inmunosupresor conseguido, entre la toxicidad y el rechazo, con terapias de inmunosupresión menos

tóxicas y nefroprotectoras pero dista mucho de haber sido resuelto. En este sentido, el Basiliximab juega un papel fundamental, siendo un factor de protección frente a la IRA. Corroborar este hecho es una pequeña contribución al amplio bagaje de conocimientos necesarios para seguir evolucionando.

La nefrotoxicidad y los efectos secundarios de la terapia con inmunosupresores a largo plazo, como la hipertensión arterial, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica, enfermedad cardiovascular, constituyen áreas de mejora para el futuro. La situación ideal sería poder prescindir de la terapia inmunosupresora, sin que por ello se produjeren mayores tasas de rechazo, algo en lo que actualmente están trabajando distintas líneas de investigación: la tolerancia inmunitaria <sup>48</sup>, el trasplante de órganos bioartificiales y la regeneración de tejidos <sup>340</sup>.



---

## **Conclusiones**



De los resultados del presente trabajo de Tesis Doctoral se extraen las siguientes conclusiones, expuestas de acuerdo al orden formulado en el planteamiento de los objetivos.

1. La insuficiencia renal aguda precoz postrasplante es una complicación muy frecuente en los pacientes sometidos a trasplante hepático, alcanzando una incidencia global del 59,8%. Esta incidencia fue significativamente menor en el grupo tratado con basiliximab (49,2% vs 70,8%;  $p: 0,001$ ), cuyo empleo logró disminuir aquella complicación en un promedio del 78%. La necesidad de terapia renal sustitutiva resultó, también, significativamente menor en este grupo de tratamiento (5,1% vs 30,1%,  $p < 0,001$ ).
2. Son factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia renal aguda precoz postrasplante: la puntuación de MELD preoperatoria, con incremento del riesgo de insuficiencia renal aguda en 2,8 veces por cada aumento en 10 puntos del MELD; el uso perioperatorio de fármacos vasoactivos, que incrementa la probabilidad de insuficiencia renal aguda 3,94 veces, y la transfusión de concentrado de hematíes en las primeras 24 horas postrasplante.
3. La tasa de infección fue similar en ambos grupos de tratamiento. La tasa de rechazo agudo fue significativamente menor en el grupo tratado con basiliximab (17,9% vs 37,2%,  $p: 0,001$ ).
4. La tasa global de fallecimiento anual fue del 14,7%, sin diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento.
5. La infección constituye la causa más importante de fallecimiento en los pacientes sometidos a trasplante hepático. Otras causas destacables son: el fracaso multiorgánico, la recidiva grave del virus de hepatitis C, las complicaciones vasculares del injerto y la recidiva de la enfermedad tumoral.

Las complicaciones quirúrgicas postoperatorias, junto con la necesidad de terapia renal sustitutiva, resultan factores de riesgo vinculados con la mortalidad. El riesgo de fallecimiento se incrementa en 7,29 y 6,91 veces, respectivamente, en aquellas circunstancias. Por el contrario, la derivación portocava fue un factor de protección en dicho sentido.



---

## **Bibliografia**



- 1.- Welch Cs. A note on transplantation of the whole liver in dogs. *Transplantation bull.* 1955; 2:54-55.
  
- 2.- Moore FD, Wheeler HB, Demissianos HV, Smith LL, Banlankura O, Abel K et al. Experimental whole-organ transplantation of the liver and of the spleen. *Ann Surg.* 1960; 111:733-743.
  
- 3.- Starzl TE, Marchioro TL, Porter KA, Taylor PD, Faris TD, Herrmann TJ et al. Factors determining short-and long-term survival after orthotopic liver homotransplantation in the dog. *Surgery.* 1965; 58: 131-155.
  
- 4.- Calne RY, White HJO, Yoffa DR, Binns RM, Maginn RR, Herbertson RM et al. Prolonged survival of liver transplants in the pig. *Br Med J.* 1967; 4: 645-648.
  
- 5.- Starzl TE, Marchioro TL, von Kaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet.* 1963; 117: 659-676.
  
- 6.- Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, Penn I, Fulginiti V, Moon J et al. Orthotopic Homotransplantation of the Human Liver. *Ann Surg.* 1968; 168: 392-414.
  
- 7.- Starzl TE, Koep LJ, Halgrimson CG, Hood J, Schroter GPJ, Porter K et al. Fifteen Years of Clinical Liver Transplantation. *Gastroenterology.* 1979; 77(2): 375-388.
  
- 8.- Starzl TE, Iwatzuki S, Van Thiel H, Gartner JC, Zitelli J, Malatak JJ et al. Evolution of Liver Transplantation. *Hepatology.* 1982; 2(5): 614-636.
  
- 9.- Borel JF, Feurer C, Gubler HA, Stahelin H. Biological effects of cyclosporin A: a new antilymphocytic agent. *Agents Actions.* 1976; 6: 468-475.
  
- 10.- Post DJ, Douglas DD, Mulligan DC. Immunosuppression in Liver Transplantation. *Liver Transpl.* 2005; 11(11): 1307-1314.

- 11.- Consensus Panel of the consensus development conference on liver transplantation: National Institutes of Health Consensus Development Statement: liver transplantation June 20-23, 1983. *Hepatology*. 1984; 4 (Suppl): S107-110.
- 12.- Kim WR, Lake JR, Smith JM, Skeans MA, Schladt DP, Edwards EB et al. OPTN/SRTR 2013 Annual Data: Liver. *Am J Transplant*. 2015; 15(Suppl2): 1-28.
- 13.- European Liver Transplant Registry. [base de datos de internet]. Paris: Karam V. [acceso el 26 de marzo de 2017]. Disponible en: <http://www.eltr.org/Recipient-data.html>.
- 14.- Margarit C, Jaurrieta E, Casais L, et al. Trasplante hepático ortotópico: primer año de experiencia. *Med Clin (Barc)*. 1986; 87: 397-402.
- 15.- Organización Nacional de Trasplantes. Donación y Trasplante. España 2016. Informe presentado en la Reunión Anual de la ONT en Madrid el 2 de marzo de 2017.
- 16.- Registro Español De Trasplante Hepático. Memoria de Resultados 2014. [base de datos de Internet]. España: De la Rosa G. [consultado el 8 de septiembre de 2015]. Disponible en: <http://www.sethepatico.org>
- 17.- Mc Cauley J, Van Thiel DH, Starzl TE, Puschett JB. Acute and Chronic Renal Failure in Liver Transplantation. *Nephron*. 1990; 55(2): 121-128.
- 18.- Afonso RC, Hidalgo R, Zurstrassen M, Fonseca L, Pandullo FL, Rezende MB et al. Impact of Renal Failure on Liver Transplantation Survival. *Transplant Proc*. 2008; 40: 808-810.
- 19.- Bilbao I, Ramírez P, Berenguer M, Herrero I. El futuro del trasplante hepático. Elsevier. Madrid: Vilardell; 2013.
- 20.- Gómez R, Loinaz C, González-Pinto I, García I, Moreno E. Rechazo Agudo, Hiperagudo y Crónico En El Trasplante Hepático. En: Vicente E y Loinaz C editores. *El Trasplante Hepático En El Comienzo Del Milenio*. Sao Paulo: Atheneu Hispânica; 2006. p. 677-688.



- 21.- Fraga E, Barrera P, de la Mata M. Inmunosupresión en el trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol*. 2007; 30(1): 70-77.
- 22.- Turner A, Knechtle S. Induction immunosuppression in liver transplantation: a review. *Transplant Int*. 2013; 26: 673-683.
- 23.- Uptodate. Sussman N, Vierling J. Liver transplantation: Overview of immunosuppression [sede Web]. [abril 2016; 19 noviembre 2016]. Waltham, Massachusetts. Disponible en: <http://www.uptodate.com>.
- 24.- López R. Biopsia hepática en la patología del trasplante, período postrasplante temprano, enfoque dirigido al diagnóstico histopatológico y su correlación clínico-patológica. *Rev Col Gastroenterol*. 2016; 31(2): 169-179.
- 25.- Halloran PF. Immunosuppressive Drugs for Kidney Transplantation. *N Engl J Med*. 2004; 351(26): 2715-2729.
- 26.- Fung J, Kelly D, Kadry Z, Patel-Tom K, Eghtesad B. Immunosuppression in Liver Transplantation beyond Calcineurin Inhibitors. *Liver Transpl*. 2005; 11(3): 267-280.
- 27.- Chak E, Saab S. Risk factors and incidence of de novo malignancy in liver transplant recipients: a systematic review. *Liver Int*. 2010; 1247-1258.
- 28.- Haagsma E, Hagens V, Schaapveld M, Van den Berg A, de Vries E, Klompmaker I et al. Increased cancer risk after liver transplantation: a population-based study. *J Hepatol*. 2001; 34: 84-91.
- 29.- Jain A, Reyes J, Kashyap R. Liver transplantation under tacrolimus in infants, children, adults, and seniors: long term results, survival, and adverse events in 1000 consecutive patients. *Transplant Proc*. 1998; 30: 1403-4.
- 30.- Sanchez E, Marubashi S, Jung G, Levy M, Goldstein R, Molmenti E et al. De novo tumors after liver transplantation: a single-institution experience. *Liver Transpl*. 2002; 8: 285-91.

- 31.- Gonzalez-Pinto I, Loinaz C, Gómez R, Jiménez C, Lumbreras C, Aguado J et al. Perspectivas Futuras en la Inmunosupresión del Trasplante Hepático. En: Vicente E y Loinaz C editores. El Trasplante Hepático En El Comienzo Del Milenio. Sao Paulo: Atheneu Hispánica; 2006. p. 973-984.
- 32.- Charlton M. Sirolimus as a Calcineurin Inhibitor- and Renal-Sparing Agent: All Good Things Come to Those Who Wait Versus Spare the Nephron, Spoil the Patient. *Liver Transpl.* 2013; 19: 787-789.
- 33.- Montalbano M, Neff G, Yamashiki N, Meyer D, Bettiol M, Slapak-Green M et al. A retrospective review of liver transplant patients treated with sirolimus from a single center: an analysis of sirolimus-related complications. *Transplantation.* 2004; 78(2): 264-268.
- 34.- Yoshida E, Marotta P, Greig P, Kneteman N, Marleau D, Cantarovich M et al. Evaluation of Renal Function in Liver Transplant Recipients Receiving Daclizumab (Zenapax), Mycophenolato Mofetil Regimen: A Multicenter Randomized Clinical Trial. *Liver Transpl.* 2005; 11(9): 1064-1072.
- 35.- Gil M, Quintero P. Investigación de la inmunosupresión en trasplantes. Anticuerpos policlonales y monoclonales. *Actualizaciones en Trasplante (Sevilla).* 2007:134-141.
- 36.- Ramirez C, Bozdin A, Frank A, Maley W, Doria C. Optimazing use of basiliximab in liver transplantation. *Transplant Research and Risk Management.* 2010; 2: 1-10.
- 37.- Turner AP, Knechtle SJ. Induction immunosuppression in liver transplantation: a review. *Transplant International.* 2013; 26: 673-683.
- 38.- Goralczik A, Hauke N, Bari N, Tsui T, Lorf T, Obed A. Interleukin 2 Receptor Antagonist for Liver Transplant Reciepients: A Systematic Review and Meta-Analysis of Controlled Studies. *Hepatology.* 2011; 54(2): 541-553.
- 39.- Onrust SV, Wiseman LR. Basiliximab. *Drugs.* 1999; 57(2): 207-13.

40.- Rengel M , Fernandez A , Gomez E , Plaza JJ , Ruiz JC , Oppenheimer F et al. Immunoprophylaxis with Simulect (basiliximab) in kidney transplantation: results from routine clinical practice at 18 kidney transplant units. *Transplant Proc.* 2003; 35(5): 1691-3.

41.- Mocarquer A , Pinto V , Buckel E , Lagos E , Pefaur J , Ramirez K et al. Simulect Multicenter Study Group of Chile Collective Name Basiliximab: efficacy and tolerability in adults and children. *Transplant Proc.* 2003; 35(7): 2518-9.

42.- Neuhaus P, Clavien P, Kittur D, Salizzoni M, Rimola A, Abeywickrama K et al. Improved Treatment Response With Basiliximab Immunoprophylaxis After Liver Transplantation: Results From a Double-Blind Randomized Placebo-Controlled Trial. *Liver Transpl.* 2002; 8(2): 132-142.

43.- Calmus Y, Scheele R, Gonzalez-Pinto I, Jaurrieta E, Klar E, Pageaux G et al. Immunoprophylaxis With Basiliximab, a Chimeric Anti-Interleukin-2 Receptor Monoclonal Antibody, in Combination With Azathioprine-Containing Triple Therapy in Liver Transplantation Recipients. *Liver Transpl.* 2002; 8(2): 123-131.

44.- Liu ChL, Fan ShT, Lo ChM, Chan SC, Ng IO, Lai ChL et al. Interleukin-2 receptor antibody (basiliximab) for immunosuppressive induction therapy after liver transplantation: A protocol with early elimination of steroids and reduction of tacrolimus dosage. *Liver Transpl.* 2004;10(6): 728–733.

45.- Lin Ch-Ch, Chuang F-R, Lee Ch-H, Wang Ch-Ch, Chen Y-S, Liu Y-W et al. The renal-sparing efficacy of basiliximab in adult living donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2005; 11(10): 1258–1264.

46.- Ramirez CB, Doria C, di Francesco F, Iaria M, Kang Y, Marino IR. Anti-il2 induction in liver transplantation with 93% rejection-free patient and graft survival at 18 months. *J Sur Res* 2007; 138(2): 198–204.

47.- Uptodate. Gaglio PJ, Cotler SJ. Liver transplantation in adults: Long-term management of transplant recipients [sede Web]. [febrero 2016; 19 noviembre 2016]. Waltham, Massachusetts. Disponible en: <http://www.uptodate.com>.

48.- Pons J, Revilla-Nuin B, Ramírez P, Baroja-Mazo A, Parrilla P. Biomarcadores y tolerancia. *Med Cli Monogr.* 2013; 14(1): 34-37.

49.- Goren O, Matot I. Perioperative acute kidney injury. *Br J Anaesth.* 2015; 115(Suppl2): ii3-ii4.

50.- Liaño F, Cañamás T, Candela-Toha A, Gainza FJ. Conceptos y epidemiología. En: Hernando L, editor. *Nefrología Clínica.* Tercera edición. Madrid: Media-Panamericana; 2008. p. 799-805.

51.- Kellum J, Levin N, Bouman C, Lameire N. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care.* 2002; 8: 509-14.

52.- Bellomo R, Ronco C, Kellum J, Mehta R, Palevsky P. ADQI Workgroup. Acute renal failure – definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Secund International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care.* 2004; 8(4): R204-212.

53.- Mehta R, Kellum J, Shah S, Molitoris B, Ronco C, Warnock D et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care.* 2007; 11(2): 1-8.

54.- Fliser D, Laville M, Covic A, Fouque D, Vanholder R, Juillard L et al. An european renal best practice (ERBP) position statement on the kidney disease improving global outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27: 4263-4272.

55.- Liaño F, Pascual J. Acute renal failure: causes and prognosis. En: Schier RW, Besl T y V. Bonventre, editores. *Atlas of diseases of the kidney.* Philadelphia: J Blacwell science; 1998. p. 8-16.

56.- Soriano S, Luño J. Valoración clínica diagnóstica del enfermo con insuficiencia renal crónica. En: Hernando L et al, editores *Nefrología Clínica.* Tercera edición. Madrid: Media-Panamericana; 2008. p. 855-865.

57.- Levey A, Coresh J, Balk E, Kausz A, Levin A, Steffes M et al. National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. *Ann Intern Med.* 2003; 139(2): 137-147.

58.- Distant D, Gonwa T. The Kidney in Liver Transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 1993; 4: 129-136.

59.- Sato K, Kawagishi N, Fujimori K, Ohuchi N, Satomi S. Renal function status in liver transplant patients in the first month post-transplant is associated with progressive chronic kidney disease. *Hepatology Research.* 2015; 45: 220-227.

60.- Solá E, Gevara M, Jinés P. Papel del riñón en los edemas y en la ascitis de los enfermos hepáticos. En: Arias M, editor. *Nefrología Clínica.* Cuarta edición. Madrid: Media-Panamericana; 2014. p. 745-755.

61.- Agarwal B, Davenport A. Difficulties in diagnosing acute kidney injury post liver transplantation using serum creatinine based diagnostic criteria. *World Hepatol.* 2014; 6(10): 696-703.

62.- Star R. Treatment of acute renal failure. *Kidney Int.* 1998; 54: 1817-1831.

63.- Ling Q, Xu X, Li J, Chen J, Shen J, Zheng S. Alternative Definition of Acute Kidney Injury Following Liver Transplantation: Based on Serum Creatinine and Cystatin C Levels. *Transplant Proc.* 2007; 39: 3257-3260.

64.- Rognant N, Bacchetta J, Dubourg L, Ahmed S, Radenne S, Dumortier J et al. What is the best alternative to inulin clearance to estimate GFR in patients with decompensated alcoholic cirrhosis?. *Nephrol Dial Transplant.* 2010; 25: 3569-3575.

65.- Lameire N, Hoste E. Reflections on the definition, classification, and diagnostic evaluation of acute renal failure. *Curr Opin Crit Care.* 2004; 10: 468-475.

66.- Gonwa T, Jennings L, Mai M, Stark P, Levey A, Klintmalm G. Estimation of Glomerular Filtration Rates Before and After Orthotopic Liver Transplantations: Evaluation of Current Equations. *Liver Transpl.* 2004; 10(2): 301-309.

67.- Ortiz A, Rodríguez D. Biomarcadores de la insuficiencia renal aguda. En: Hernando L et al, editores *Nefrología Clínica*. Tercera edición. Madrid: Media-Panamericana; 2008. p. 817-826.

68.- Aguado-Fraile E, Ramos E, Conde E, Rodríguez M, Liaño F, García-Bermejo M. microRNAs in the kidney: Novel biomarkers of Acute Kidney Injury. *Nefrología*. 2013; 33(6): 826-834.

69.- Wagner D, Kniepeiss D, Stiegler P, Zitta S, Bradatsch A, Robatscher M, Müller H et al. The assessment of GFR after orthotopic liver transplantation using cystatin C and creatinine-based equations. *Transplant Int*. 2012; 25: 527-536.

70.- Xirouchakis E, Marelli L, Choongitas E, Manousou P, Calvaruso V, Pleguezuelo M et al. Comparison of Cystatin C and creatinine-based glomerular filtration rate formulas with <sup>51</sup>Cr-EDTA clearance in patients with cirrhosis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011; 6(84): 84-92.

71.- Evangelopoulos A, Vallianou N, Bountziouka V, Katsagoni C, Bathrellou E, Vogiatzakis E et al. Association between serumcystatin C, monocytes and other inflammatory markers. *Intern Med J*. 2012; 42: 517-522.

72.- Fabrizi F, Dixit V, Martin P, Messa P. Pre-transplant Kidney Function Predicts Chronic Kidney Disease After Liver Transplant: Meta-Analysis of Observational Studies. *Dig Dis Sci*. 2011; 56: 1282-1289.

73.- Lombardi R, Burdmann E, Ferreiro A, Liaño F. Acute Kidney Injury. *BioMed Research International* 2015, Article ID595947, 2 páginas.

74.- Karapanagiotou A, Kydona C, Dimitriadis C, Giasnetsova T, Fouzas I, Imvrios G et al. Acute Kidney Injury After Orthotopic Liver Transplantation. *Transplant Proc*. 2012; 44: 2727-2729.

75.- Biagioni E, Cavazzuti I, Busani S, Trevisan D, Zavatti L, Ferrari E et al. Acute Renal Failure and Renal Replacement Therapy in the Postoperative Period of

Orthotopic Liver Transplant Patients Versus Nonelective abdominal Surgery Patients. *Transplant Proc.* 2011; 43: 1145-1147.

76.- Lebrón M, Herrera M, Seller G, Curiel E, Fernández J, Quesada G. Risk Factors for Renal Dysfunction in the Postoperative Course of Liver Transplant. *Liver Transpl.* 2004; 10(11): 1379-1385.

77.- Cabezuelo J, Ramírez P, Acosta F, Torres D, Sansano T, Pons J et al. Risk factors of acute renal failure after liver transplantation. *Kidney international.* 2006; 69: 1073-1080.

78.- Xingxing Ch, Tan J, Ray K. Management of Renal Failure in End-Stage Liver Disease: A Critical Appraisal. *Liver Transpl.* 2016; 22: 1710-1719.

79.- Guevara M, Arroyo V. Insuficiencia renal aguda en la insuficiencia hepática: síndrome hepatorenal. En: Hernando L, editor. *Nefrología Clínica.* Tercera edición. Madrid: Media-Panamericana; 2008. p. 757-766.

80.- Wadei H, Mai M, Ahsan N, Gonwa T. Hepatorenal Syndrome: Pathophysiology and Management. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006; 1: 1066-1079.

81.- Koppel M, Coburn J, Mims M, Goldstein H, Boyle J, Rubini M. Transplantation of cadaveric kidneys from patients with hepatorenal syndrome. Evidence for the functional nature of renal failure in advanced liver disease. *N Engl J Med.* 1969; 280: 1367-1371.

82.- Iwatsuki S, Popovtzer M, Corman J, Ishikawa M, Putnam C, Katz F et al. Recovery from "hepatorenal syndrome" after orthotopic liver transplantation. *N Engl J Med.* 1973; 289: 1155-1159.

83.- Ostermann M, Joannidis M. Acute kidney injury 2016: Diagnosis and diagnostic workup. *Critical Care.* 2016; 20: 1-13.

84.- Hecker R, Sherlock S. Electrolyte and circulatory changes in terminal liver failure. *Lancet.* 1956; 271: 1121-1125.

85.- Navasa M, Follo A, Filella X, Jimenez W, Francitorra A, Planas R et al. Tumor necrosis factor and interleukin-6 in spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: Relationship with the development of renal impairment and mortality. *Hepatology*. 1998; 27: 1227-1232.

86.- Francoz C, Glotz D, Moreau R, Durand F. The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2010; 52: 605-613.

87.- Wong F, Nadim M, Kellum J, Salerno F, Bellomo R, Gerbes A et al. Working Party proposal for a revised classification system of renal dysfunction in patients with cirrhosis. *Gut*. 2011; 60: 702-709.

88.- Arroyo V, Gines P, Gerbes A, Dudley F, Gentilini P, Laffi G et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology*. 1996; 23: 164-176.

89.- Mitzner S, Stange J, Klammt S, Risler T, Erley C, Bader B et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl*. 2000; 6: 277-286.

90.- López JM, Meseguer A. Fisiopatología de la insuficiencia renal aguda. En: Hernando L, editor. *Nefrología Clínica*. Tercera edición. Madrid: Media-Panamericana; 2008. p. 807-817.

91.- López J, Meseguer A. Fisiopatología de la Insuficiencia Renal Aguda. En: Arias M, editor. *Nefrología Clínica*. Cuarta edición. Madrid: Media-Panamericana; 2014. p. 807-813.

92.- Wilkinson A, Phuong-Thu Ph. Kidney Dysfunction in the Recipients of Liver Transplants. *Liver Transpl*. 2005; 11(11): S47-S51.

93.- Varo E, Bustamante M, Fernández J. Inmunodepresión en el perioperatorio inmediato del trasplante hepático en pacientes con insuficiencia renal. *Gastroenterol Hepatol*. 2004; 27(4): 87-90.



94.- Pham P, Wilkinson A, Danovitch G, Pham P. The effect of cyclosporine versus tacrolimus on long-term renal function in liver transplant recipients. Presentado en el Annual Meeting of the American Society of Nephrology, 17 November 2003.

95.- Ojo A, Held P, Port F, Wolfe R, Leichman A, Young E et al. Chronic Renal Failure after Transplantation of a Nonrenal Organ. *N Engl J Med.* 2003; 69(11): 745-749.

96.- Gonwa T, Mai M, Melton L. End-stage renal disease (ESRD) after orthotopic liver transplantation (OLT) using calcineurin-based immunotherapy. *Transplantation.* 2001; 72: 1934-1939.

97.- Malinchoc M, Karmath P, Gordon F, Peine C, Rank J, Borg P. A model to predict poor survival in patients undergoing tranjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology.* 2000; 31(4): 864-871.

98.- De la Mata M, Cuende N, Huet J, Bernardos A, Ferrón JA, Santoyo J et al. Model for end-stage liver disease score-based allocation of donors for liver transplantation: A Spanish multicenter experience. *Transplantation.* 2006; 82: 1429-35.

99.- Nair S, Verma S, Thuluvath P. Pretransplant Renal Function Predicts Survival in Patients Undergoing Orthotopic Liver Transplantation. *Hepatology.* 2002; 35(5): 1179-1185.

100.- Kamath P, Wiesner R, Malinchoc M, Kremers W, Therneau T, Kosberg C et al. A Model to Predict Survival in Patients With End-Stage Liver Disease. *Hepatology.* 2001; 33: 464-470.

101.- Mindikoglu A, Regev A, Seliger S, Magder L. Gender Disparity in Liver Transplant Waiting-List Mortality: The Importance of Kidney Function. *Liver Transpl.* 2010; 16: 1147-1157.

102.- Verma R, Keeffe E, Ahmed A. MELD Score: The Implementation of Evidence-based Selection Criteria for Allocation of Donor Livers. *Practical Gastroenterology* 2003;13-21.

103.- Documento de consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático. Acceso al trasplante hepático, indicaciones controvertidas, priorización de la lista de espera e indicadores de calidad. *Cir Esp.* 2008; 83(6): 290-300.

104.- Pham Ph, Wilkinson A, Pham Ph, Pham Ph. Acute Kidney Injury After Non-renal Organ Transplantation. *US Nephrology.* 2010; 5(1): 65-70.

105.- Hilmi I, Daminan D, Al-Khafaji A, Planinsic R, Boucek C, Sakai T et al. Acute kidney injury following orthotopic liver transplantation: incidence, risk factors, and effects on patient and graft outcomes. *Br J Anaesth.* 2015; 114: 919-26.

106.- Cabezuelo J, Ramirez P, Acosta F, Sanchez B, Robles R, Pons J et al. Prognostic Factors of Early Acute Renal Failure in Liver Transplantation. *Transplant Proc.* 2002; 34(1): 254-255.

107.- Wang J, Du Z, Zhang W. Post liver transplantation acute kidney injury in a rat model of syngeneic orthotopic liver transplantation. *Lab Invest.* 2011; 91: 1158.

108.- Paworode A, Fine D, Thuluvath J. Independent Risk Factors and Natural History of Renal Dysfunction in Liver Transplant Recipients. *Liver Transpl.* 2003; 9(7): 741-747.

109.- Londono M, Guevara M, Rimola A. Hyponatremia impairs early posttransplant outcome in patients with cirrhosis undergoing liver transplantation. *Gastroenterology.* 2006; 130: 1135-46.

110.- Kim M, Brady J, Li G. Variations in the risk of acute kidney injury across intraabdominal surgery procedures. *Anesth Analg.* 2014; 119: 1121-32.

111.- Lapi F, Azoulay L, Yin H, Nessim S, Suissa S. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *Br Med J.* 2013; 346: e8525.

112.- Biancofiore G, Bindi M, Romanelli A, Bisa M, Boldrini A, Consani G et al. Postoperative Intra-abdominal Pressure and Renal Function After Liver Transplantation. *Arch Surg.* 2003; 138: 703-706.

113.- Persson H, Nordén G, Kalberg I, Friman S. Glomerular filtration rate after liver transplantation with a low-dose cyclosporin protocol. *Transpl Int.* 1994; 7: 172-176.

114.- Chang GJ, Mahanty HD, Quan D, Freise CE, Ascher NL, Roberts JP et al. Experience with the use of sirolimus in liver transplantation—use in patients for whom calcineurin inhibitors are contraindicated. *Liver Transpl.* 2000; 6(6): 734–740.

115.- Hirose R, Roberts JP, Quan D, Osorio RW, Freise C, Ascher NL et al. Experience with daclizumab in liver transplantation. *Transplantation.* 2000; 69(2): 307–311.

116.- De Simone P. Prevención de la disfunción renal después de un trasplante hepático. *Med Cli Monogr.* 2013; 14(1): 38-42.

117.- Serrano M, Parra E, Lorente S. Inmunosupresión en el trasplante hepático: pautas renoprotectoras. *Gastroenterol Hepatol.* 2011; 34(6): 422-427.

118.- Beckebaum S, Cicinnati V, Radtke A, Kabar I. Calcineurin inhibitors in liver transplantation –still champions threatened by serious competitors?. *Liver Int.* 2013; 33: 656-665.

119.- Flechner S, Kobashigawa J, Klintmalm G. Calcineurin inhibitor – sparing regimens in solid organ transplantation: focus on improving renal function and nephrotoxicity. *Clin Transplnt.* 2008; 22: 1-15.

120.- Jain A, Reyes J, Kashyap R, Didson F, Demetris A, Ruppert K et al. Long-Term Survival After Liver Transplantation in 4,000 Consecutive Patients at a Single Center. *Ann Surg.* 2000; 232(4): 490-500.

121.- Zhu M, Li Y, Xia Q, Wang S, Qiu Y, Che M et al. Strong Impact of Acute Kidney Injury on Survival After Liver Transplantation. *Transplant Proc.* 2010; 42: 3634-3638.

122.- Matuszkiewicz-Rowinska J, Wieliczko M, Malyszko J. Renal replacement therapy before, during, and after orthotopic liver transplantation. *Ann Transplant.* 2013; 18: 248-255.

123.- Kellum J, Mehta R, Angus D, Palavsky P, Ronco C. ADQI Workgroup. The first international consensus conference on continuous renal replacement therapy. *Kidney Int.* 2002; 62: 1855-1863.

124.- Evans R, Manninen D, Garrison L, Hart L, Blagg C, Gutman R et al. The quality of life of patients with end-stage renal disease. *N Engl J Med.* 1985; 312: 553-559.

125.- Laupacis A, Keown P, Pus N, Krueger H, Ferguson B, Wong C et al. A study of the quality of life and cost-utility of renal transplantation. *Kidney Int.* 1996; 50: 235-242.

126.- Russell J, Beecroft M, Ludwin D, Churchill D. The quality of life in renal transplantation – a prospective study. *Transplantation.* 1992; 54: 656-660.

127.- Fisher N, Nightingale PG, Gunson BK, Robbins RC, Theodore J. Chronic renal failure following liver transplantation: a retrospective analysis. *Transplantation.* 1998; 66(59): 59-66.

128.- Wilkinson AH, Cohen DJ. Renal failure in the recipients of nonrenal solid organ transplants. *J Am Soc Nephrol.* 1999; 10: 1136-44.

129.- Allen A, Kim W, Therneau T, Larson J, Heimbach J, Rule A. Chronic Kidney Disease and Associated Mortality after Liver Transplantation -a Time- Dependent Analysis Using Measured Glomerular Filtration Rate. *J Hepatol.* 2014; 61(2): 286-292.

130.- Moreno J, Cuervas-Mons V, Rubio E, Pons F, Herreros A, Turrión V et al. Chronic Renal Dysfunction After Liver Transplantation in Adult Patients: Prevalence, Risk Factors, and Impact on Mortality. *Transplant Proc.* 2003; 35: 1907-1908.

131.- Pardo F, Pons J, Briceño J. V Reunión de Consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático sobre receptores de riesgo elevado, escenarios actuales de inmunosupresión y manejo del hepatocarcinoma en espera de trasplante. *Gastroenterol Hepatol.* 2015; 915: 1-19.

132.- Herrero J, Quiroga J, Sangro B, Giralá M, Gómez-Manero N, Pardo F, et al. Conversion of liver transplant recipients on cyclosporine with renal impairment to mycophenolate mofetil. *Liver Transpl Surg.* 1999; 5: 414.

133.- Nachmany I, Dvorchik I, de Vera M, Fontes P, Demetris A, Humar A et al. A validated model for predicting outcome after liver transplantation: Implications on transplanting the extremely sick. *Transplant Int.* 2013; 26: 1108-15.

134.- Cuervas-Mons V. Receptores de trasplante hepático de alto riesgo. *Gastroenterol Hepatol.* 2006; 29: 65-9.

135.- Seller-Pérez G, Herrera-Gutiérrez M, Aragonés-Manzanares R, Muñoz-López A, Lebrón-Gallardo M, González-Correa J. Complicaciones postoperatorias en el trasplante hepático. Relación con la mortalidad. *Med Clin.* 2004; 123(9): 321-327.

136.- Pruthi J, Medkiff K, Esrason K, Donovan J, Yoshida E, Erb S et al. Analysis of Causes of Death in Liver Transplant Recipients Who Survived More Than 3 Years. *Liver Transpl.* 2001; 7(9): 811-815.

137.- Salizzoni M, Cerutti E, Romagnoli R, Lupo F, Franchello A, Zamboni F et al. The first one thousand liver transplants in Turin: a single-center experience in Italy. *Transpl Int.* 2005; 184: 1328-1335.

138.- Watt K, Pedersen R, Kremers W, Heimbach J, Charlton M. Evolution of Causes and Risk Factors for Mortality Post-Liver Transplant: Results of the NIDDK Long-Term Follow-Up Study. *Am J Transplant.* 2010; 10: 1420-1427.

139.- Fishman J. Infection in Solid-Organ Transplant Recipients. *N Engl J Med.* 2007; 357: 2601-2614.

140.- Freeman RB. MELD exception guidelines: Result and recommendations from the MELD exception Study Group and Conference (MESSAGE) for the approval of patients who need liver transplantation with diseases not considered by the standard MELD formula. *Liver transplantation.* 2006; 12: S128-136.

141.- Polson J, Lee W. AASLD Position Paper: The Management of Acute Liver Failure. *Hepatology* 2005; 41: 1179-1197.

142.- Mazaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrosis. *N Engl J Med.* 1996; 334: 693-699.

143.- Organización Nacional de Trasplantes [sede Web]. Documento de consenso de la ONT; Mayo de 2006. [Acceso el 20 de Diciembre de 2015] Criterios para prevenir la transmisión de enfermedades neoplásicas en la donación de órganos. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/DocumentosDeConsenso/tumores.pdf>.

144.- Organización Nacional de Trasplantes [sede Web]. Documento de consenso de la ONT; Noviembre de 2004. [Acceso 20 de Diciembre de 2015] Criterios de selección del donante de órganos respecto a la transmisión de infecciones. 2ª edición. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/DocumentosDeConsenso/infecciondonante.pdf>.

145.- Santos O, Marín J, Muñoz O, Mena A, Guzmán C, Hoyos S et al. Trasplante hepático en adultos: Estado del arte. *Rev Col Gastroenterol.* 2012; 27(1): 21-31.

146.- Trotter J. Impact of the model for endstage liver disease score on liver transplantation. *Curr Opinion Organ Transplant.* 2007; 12: 294-297.

147.- Casanovas T. Trasplante hepático en el adulto: indicaciones, técnicas y resultados. *Jano.* 2009. p. 20-24.

148.- Fan S, Cheung S, Lo C. Indications for liver transplantation in patients with chronic hepatitis B and C virus infection and hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol.* 2000; 15(Suppl): E181-E186.

149.- Velidedeoglu E, Bloom R, Crawford M, Deasi N, Campos L, Abt P et al. Early kidney dysfunction post liver transplantation predicts late chronic kidney disease. *Transplantation.* 2004; 77: 553-556.

150.- Chawla L, Eggers P, Star R, Kimmel P. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected síndromes. *N Engl J Med.* 2014; 371: 58-66.

151.- Brivet F, Kleinknecht D, Loirat P, Landais P. Acute renal failure in intensive care units-Causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality: a prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. *Crit Care Med.* 1996; 24: 192-198.

152.- Liaño F, Junco E, Pascual J, Madero R, Verde E. The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other settings. The Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int.* 1998; (S66): S16-24.

153.- Barri Y, Sanchez E, Jennings L, Melton L, Hays S, Levy M. Acute kidney injury after liver transplantation: definition and outcome. *Liver Transpl.* 2009; 15: 475-483.

154.- Abelha F, Botelho M, Fernandes V, Barros H. Determinations of postoperative acute kidney injury. *Crit Care.* 2009; 13: R79.

155.- Thakar C, Perioperative acute kidney injury. *Adv Chronic Kidney Dis.* 2013; 20: 67-75.

156.- Godet G, Fléron M, Vicaud E, Zubicki A, Bertrand M, Riou B et al. Risk factors for acute postoperative renal failure in thoracic or thoracoabdominal aortic surgery: a prospective study. *Anesth Analg.* 1997; 85: 1227-1232.

157.- Gainza F, Valdivieso A, Quintanilla N, Errazti G, Gastaca M, Campo M et al. Evaluation of Acute Renal Failure in The Liver Transplantation Perioperative Period: Incidence and Impact. *Transplant Proc.* 2002; 34: 250-251.

158.- Nieto JF, Serna LM, Vélez JD, Giraldo HA, Vélez JF, Pérez V et al. Enfermedad renal crónica en pacientes trasplantados en el Hospital Pablo Tobón Uribe 2005-2013. *Rev Col Gastroenterol.* 2015; 30(4): 399-406.

159.- Pham Ph, Parke Ch, Allamezadeh R, Pham Ph, Danovitch D. Renal Failure in Adults. En: Busuttil R. *Transplantation of the Liver.* Tercera edición. Philadelphia: Elsevier;2015. p.934-959.

160.- Nuño J. Implicaciones de la infección bacteriana y fúngica en el trasplante hepático [tesis doctoral]. Madrid: Universidad de Alcalá de Henares; 1995.

161.- Gajate L, Martín A, Elías E, Tenorio M, de Pablo A, Carrasco C et al. Analysis of Renal Function in the Immediate Postoperative Period After Partial Liver Transplantation. *Liver Transpl.* 2006; 12: 1371-1380.

162.- Koo M, Sabate A, Ramos E, Dalmau A, León E, Fabregat J et al. Factors related to renal dysfunction after liver transplantation in patients with normal preoperative function. *Rev Esp Anestiol Renim.* 2006; 53: 538-544.

163.- Clemente G, Díaz A. Complicaciones precoces tras el trasplante hepático. ¿Podemos llegar a predecirlas?. *Rev Esp Enferm Dig (Madrid).* 2008; 100(3): 121-128.

164.- Davenport A. Difficulties in assessing renal function in patients with cirrhosis: potencial impact on patient treatment. *Intensive Care Med.* 2011; 37(6): 930-932.

165.- Erdost H, Ozkardesler S, Akan M, Lyilikci L, Unek T, Ocmen E et al. Comparison of the RIFLE, AKIN, and KDIGO Diagnostic Classifications for Acute Renal Injury in Patients Undergoing Liver Transplantation. *Transplant Proc.* 2016; 48: 2112-2118.



166.- Cuervas-Mons V, Martínez J, Dekker A, Starlz T, Van Thiel D. Adult liver transplantation: analysis of the early causes of death in 40 consecutive cases. *Hepatology*. 1986; 6: 495-501.

167.- Sawako K, Chmielewski M, Honda H, Pecoits-Filho R, Matsuo S, Yuzawa Y et al. Aspects of Immune Dysfunction in End-stage Renal Disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008; 3: 1526-1533.

168.- Kimmel P, Phillips T, Simmens S, Peterson R, Weihs K, Alleyne S et al. Immunologic function and survival in hemodialysis patients. *Kidney Int*. 1998; 54: 236-244.

169.- Stenvinkel P, Ketteler M, Johnson R, Lindholm B, Pecoits-Filho R, Riella M et al. IL-10, IL-6 and TNF-alpha: central factors in the altered cytokine network of uremia – the good, the bad, and the ugly. *Kidney Int*. 2005; 67: 1216-1233.

170.- Meuer S, Hauer M, Kurz P, Meyer K, Kholer H. Selective blockade of the antigen-receptor-mediated pathway of T cell activation in patients with impaired primary immune responses. *J Clin Invest*. 1987; 80: 743-749.

171.- Stachowski J, Pollok M, Burrichter H, Spithaler C, Baldamus C. Signalling via the TCR/CD3 antigen receptor complex in uremia is limited by the receptors number. *Nephron*. 1993; 64: 369-375.

172.- Ando M, Lundkvist I, Bergstrom J, Lindholm B. Enhanced scavenger receptor expression in monocyte-macrophages in dialysis patients. *Kidney Int*. 1996; 49: 773-780.

173.- Ando M, Gafvels M, Bergstrom J, Lindholm B, Lundkvist I. Uremic serum enhances scavenger receptor expression and activity in human monocytic cell line U937. *Kidney Int*. 1997; 51: 785-792.

174.- Chmielewski M, Bryl E, Marzec L, Aleksanrowicz E, Witwowski J, Rutkowski B. Expression of scavenger receptor CD36 in chronic renal failure patients. *Artif Organs*. 2005; 29: 608-614.

175.- Cantarovch M, Metrakos P, Giannetti N, Cecere R, Barkun J, Tchervencov J. Anti-CD25 monoclonal antibody coverage allows CNI “holiday” in solid organ transplant patients with acute renal dysfunction. *Transplantation*. 2002; 73: 1169-1172.

176.- Bilbao I, Charco R, Balsells J, Lazaro J, Hidalgo E, Llopart L et al. Risk factors for acute renal failure requiring dialysis after liver transplantation. *Cli Transplant*. 1998; 12: 123-129.

177.- Nuño J, Cuervas-Mons V, Vicente E, Turrión V, Pereira F, Mora N et al. Renal failure after liver transplantation: analysis of risk factors in 139 liver transplant recipients. *Transplant Proc*. 1995; 27: 2319-2320.

178.- Contreras G, Garces G, Quartín A, Cely C, LaGatta M, Barreto G et al. An epidemiologic study of early renal replacement therapy after orthotopic liver transplantation. *J Am Soc Nephrol*. 2002; 13: 228-233.

179.- Gonwa Th, Klintmalm G, Levy M, Jennings L, Goldstein R, Husberg B. Impact of pretransplant renal function on survival after liver transplantation. *Transplantation*. 1995; 59: 361-365.

180.- Rimola A, Gavaler J, Schade R, El-Lankany S, Starlz T, Van Theil D. Effects of renal impairment on liver transplantation. *Gastroenterology*. 1987; 93: 148-156.

181.- Brown R, Lobardero M, Lake J. Outcome of patients with renal insufficiency undergoing liver or liver kidney transplantation. *Transplantation*. 1996; 62: 1788-1793.

182.- Davis C, Gonwa T, Wilkinson A. Pathophysiology of renal disease associated with liver disorder: Implications for liver transplantation: Part I. *Liver Transpl*. 2002; 8: 91-109.

183.- Sakisaka S, Koga H, Sasatomi K, Mimura Y, Kawaguchi T, Tanikawa K. Biliary secretion of endotoxin and pathogenesis of primary biliary cirrosis. *Yale J Biol Med*. 1997; 70: 403-408.

184.- Yokoyama I, Gavalier J, Todo S, Mitaya T, Van Thiel D, Starlz T. Endotoxemia is associated with renal dysfunction in liver transplantation recipients during the first postoperative week. *Hepatogastroenterology*. 1995; 42: 205-208.

185.- Ding J, Andersson R, Soltesz V, Willen R, Bengmark S. Obstructive jaundice impairs reticuloendothelial function and promotes bacterial translocation in the rat. *J Surg Res*. 1994; 57: 238-245.

186.- Milner L, Houser ;, Kolbeck P, Antonson D, McDonald T, Markin R, Shaw B. Glomerular injury in end-stage liver disease- Role of circulating IgG and IgM immune complexes. *Pediatr Nephrol*. 1993; 7: 6-10.

187.- Triger D, Wright R. Hyperglobulinemia in liver disease. *Lancet*. 1973; 1: 1494-1496.

188.- Feizi T. Immunoglobulins in chronic liver disease. *Gut*. 1968; 9: 193-198.

189.- Thompson R, Carter R, Stokes R, Geddes A, Goodall J. Serum immunoglobulins, complement component levels and autoantibodies in liver disease. *Clin Exp Immunol*. 1973; 14: 335-346.

190.- Mor E, Jennings L, Gonwa T, Holman M, Gibbs I, Solomon H et al. The impact of operative bleeding on outcome in transplantation of the liver. *Surg Gynecol Obstet*. 1993; 176: 219-227.

191.- Lafayette R, Paré G, Schmid Ch, King A, Rohrer R, Nasraway S. Pretransplant renal dysfunction predicts poorer outcome in liver transplantation. *Clin Nephrol*. 1997; 48: 159-164.

192.- McCauley J, Jain A, Hamad I, Fung J. Acute renal failure requiring dialysis in liver transplant recipients under tacrolimus, prednisone versus tacrolimus, prednisone and cellcept. *Transplantation*. 1999; 67: 201.

193.- Baliga P, Merion R, Turcotte J, Ham J, Henley K, Lucey M et al. Preoperative risk factor assessment in liver transplantation. *Surgery*. 1992; 112: 704-711.

194.- Ploeg R, D'Alessandro A, Knechtle S, Stegall M, Pirsch J, Hoffmann R et al. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation. A multivariate analysis. *Transplantation*. 1993; 55: 807-813.

195.- Mendoza A, Fernandez F, Mutimer D. Liver transplantation for fulminant hepatic failure: importance of renal failure. *Transplant Int*. 1997; 10: 55-60.

196.- Cuervas-Mons V, Millan I, Gavaler J, Starlz T, Van Thiel D. Prognostic value of preoperatively obtained clinical and laboratory data in predicting survival following orthotopic liver transplantation. *Hepatology*. 1986; 6: 922-927.

197.- Fraley D, Burr R, Benardini J, Angus D, Kramer D, Johnson J. Impact of acute renal failure on mortality in end-stage liver disease with or without transplantation. *Kidney Int*. 1998; 54: 518.

198.- Narayanan K, Nyberg S, Harmsen W, DeSouza N, Rosen Ch, Krom R et al. MELD and other factors associated with survival after liver transplantation. *Am J Transplant*. 2004; 4: 819-825.

199.- Kremers W, Ijperen M, Kim W, Freeman R, Harper A, Kamath P et al. MELD score as a predictor of pretransplant and posttransplant survival in OPTN/UNOS status 1 patients. *Hepatology*. 2004; 39: 764-769.

200.- De Boccardo G, Kim J, Schian T, Maurette R, Gagliardi R, Murphy B et al. The burden of chronic kidney disease in long-term liver transplant recipients. *Transplant Proc*. 2008; 40: 1498-1503.

201.- Herlenius G, Fistouris J, Olausson M, Felldin M, Backman L, Friman S. Early renal function post-liver transplantation is predictive of progressive chronic kidney disease. *Scand J Gastroenterol*. 2008; 43: 344-349.

202.- Davis C, Gonwa T, Wilkinson A. Identification of patients best suited for combined liver-kidney transplantation: Part II. *Liver Transpl*. 2002; 8:193-211.

203.- Platz K, Mueller A, Blumhardt G, Bachmann S, Bechstein W. Nephrotoxicity following orthotopic liver transplantation. A comparison between cyclosporine and FK506. *Transplantation* 1994; 58: 170-178.

204.- Velidedeoglu E, Bloom R, Crawford M, Desai N, Campos L, Abta P et al. Early kidney dysfunction post liver transplantation predicts late chronic kidney disease. *Transplantation*. 2004; 77(4): 553-556.

205.- Velidedeoglu E, Desai C, Campos L, Abta P, Markmann J, Mange K, et al. Predictors of late kidney dysfunction post-liver transplantation. *Transplant Proc.* 2002; 34: 3315-3316.

206.- Gayowski T, Singh N, Keyes I, Wannstedt C, Wagener M, Vargas H et al. Late-onset renal failure after liver transplantation: Role of posttransplant alcohol use. *Transplantation*. 2000; 3: 383-388.

207.- Modi R, Patel N, Metwally S, Mumtaz K. Outcomes of liver transplantation in patients with hepatorenal syndrome. *World Hepatol.* 2016; 8(24): 999-1011.

208.- Lafayette R, Paré G, Schmid C, King A, Rohrer R, Nasraway S. Pretransplant renal dysfunction predicts poorer outcome in liver transplantation. *Clin Nephrol.* 1997; 48: 159-164.

209.- Gonwa T, McBride M, Anderson K, Mai M, Wadei H, Ahsan N. Continued influence of preoperative renal function on outcome of orthotopic liver transplant (OLT<sub>X</sub>) in the US: where will MELD lead us? *Am Jtransp.* 2006; 6: 2651-2659.

210.- Gonwa T, Morris C, Goldstein R, Husberg B, Klintmalm. Long-Term survival and renal function following liver transplantation in patients with and without hepatorenal syndrome -- experience in 300 patients. *Transplantation*. 1991; 51: 428-430.

211.- Guías de practica Clínica EASL: Trasplante hepático. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol.* 2016; 64: 433-85.

212.- Lima E, Zanetta D, Castro I, Massarollo P, Mies S, Machado M et al. Risk factors for development of acute renal failure after liver transplantation. *Ren Fail.* 2003; 25: 553-560.

213.- Pham P, Pham P, Wilkinson A. Management of renal dysfunction in the liver transplant recipients. *Curr Opin Organ Transplant.* 2009; 14: 231-239.

214.- Hosein M, Osama G, Bagous W, Grewal H, Hathaway D, Vera S et al. Choice of surgical technique influences perioperative outcomes in liver transplantation. *Ann Surg.* 2002; 231: 814.

215.- Cabezuelo J, Ramirez P, Acosta F, Torres D, Sansano T, Pons J et al. Does the standard vs piggyback surgical technique affect the development of early acute renal failure after orthotopic liver transplantation?. *Transplant Proc.* 2003; 35: 1913-1914.

216.- Nikeghbalian S, Toutouni M, Heshmatollah S, Aliakbarian M, Malekhosseini S. A comparative study of the classic and piggyback techniques for orthotopic liver transplantation. *Electron Physician.* 2014; (6)1: 741-746.

217.- Khan S, Silva MA, Tan YM, John A, Gunson B, Buckels JA, Mayer D et al. Conventional versus piggyback technique of caval implantation; without extra-corporeal veno-venous bypass. A comparative study. *Transpl Int.* 2006;19:795-801.

218.- Salizzoni M, Andorno E, Bossuto E, Cerutti E, Livigni S, Lupo F, et al. Piggyback techniques versus classical technique in orthotopic liver transplantation: a review of 75 cases. *Transplant Proc.* 1994;26:3552-3.

219.- Miyamoto S, Polak WG, Geuken E, Peeters PM, de Jong KP, Porte RJ, et al. Liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. A comparison of conventional and piggyback techniques in adults. *Clin Transplant.* 2004;18:686-93.

220.- Reddy KS, Johnston TD, Putnam LA, Isley M, Ranjan D. Piggyback technique and selective use of venovenous bypass in adult orthotopic liver transplantation. *Clin Transplant.* 2000;14:370-4.

221.- Vieira de Melo PS, Miranda LE, Batista LL, Neto OC, Amorim AG, Sabat BD, et al. Orthotopic liver transplantation without venovenous bypass using the conventional and piggyback techniques. *Transplant Proc.* 2011;43:1327-33.

222.- Filos K, Kirkilesis I, Spiliopoulou I, Scopa C, Nikolopoulou V, Kouraklis G, Vagianos C. Bacterial translocation, endotoxaemia and apoptosis following Pringle manoeuvre in rats. *Injury.* 2004; 35: 35-43.

223.- Unno N, Uchiyama T, Yamamoto N, Inuzuka K, Sagara D, Konno H. Portal triad occlusion induces endotoxin tolerance: role of portal congestion. *J Sur Res.* 2006; 135: 213-217.

224.- Tzakis A, Reyes J, Nour B, Marino I, Todo S, Starlz T. Temporary end to side portocaval shunt in orthotopic hepatic transplantation in humans. *Surg Gynecol Obstet.* 1993; 176: 180-182.

225.- Bilzer M, Roggel F, Gerbes A. Role of Kupffer cells in host defense and liver disease. *Liver Int.* 2006; 26: 1175-1186.

226.- Abdala E, Baía C, Mies S, Massarollo P, de Paula N, Baía V et al. Bacterial translocation during liver transplantation: a randomized trial comparing conventional with venovenous bypass vs. Piggyback methods. *Liver Transpl.* 2007; 13: 488-496.

227.- Paugam-Burtz C, Kavafyan J, Merckx P, Dahmani S, Sommacale D, Ramsay M et al. Postreperfusion syndrome during liver transplantation for cirrhosis: outcome and predictors. *Liver Transpl.* 2009; 15: 522-529.

228.- Suárez-Muñoz M, Santoyo J, Fernández-Aguilar J, Sánchez-Pérez B, Pérez-Daga J, Ramírez-Plaza C et al. Transfusion requirements during liver transplantation: impact of a temporary portocaval shunt. *Transplant Proc.* 2006; 38: 2486-2487.

229.- Margarit C, de Cenarruzabeitia I, Lázaro J, Cancino J, Rojas L, Escartín A et al. Portocaval shunt and inferior vena cava preservation in orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc.* 2005; 37: 3896-3898.

230.- Hesse U, Berrevoet F, Troisi R, Mortier E, Pattyn P, de Hemptinne B. Liver transplantation by preservation of the caval flow with temporary porto-caval shunt or veno-venous bypass. *Transplant Proc.* 1997; 29: 3609-3610.

231.- Davila D, Bartlett A, Heaton N. Temporary portocaval shunt in orthotopic liver transplantation: need for a standardized approach?. *Liver Transpl.* 2008; 14: 1414-1419.

232.- Rayar M, Levi G, Cusumano C, Locher C, Houssel-Debry P, Camus C. Benefits of Temporary Portocaval Shunt During Orthotopic Liver Transplantation With Vena Cava Preservation: A propensity Score Analysis. *Liver Transpl.* 2017; 23: 174-183.

233.- Umbro I, Tinti F, Scalera I, Evison F, Gunson B, Sharif A et al. Acute kidney injury and post-reperfusion syndrome in liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(42): 9314-9323.

234.- Siniscalchi A, Gamberini L, Laici C, Bardi T, Ercolani G, Lorenzini L et al. Post reperfusion syndrome during liver transplantation: From pathophysiology to therapy and preventive strategies. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(4): 1551-1569.

235.- Casilla-Ramírez A, Ben I, Franco-Gou R, Rimola A, Roselló-Catafau J, Peralta C. Síndrome de isquemia-reperusión asociado al trasplante hepático: una visión actualizada. *Gastroenterol Hepatol.* 2006; 29(5): 306-313.

236.- Casillas-Ramírez A, Cavazos-Velázquez J, Meza-Martínez D, De la Garza-De León J. Implicaciones de la lesión por isquemia-reperusión en el trasplante de órganos. *Evid Med Invest Salud.* 2013; 6(S1): S5-S11.

237.- Hendriks H, van der Meer J, de Wolf J, Peeters P, Porte R, de Jong K et al. Intraoperative blood transfusion requirement is the main determinant of early surgical re-intervention after orthotopic liver transplantation. *Transpl Int.* 2005; 17: 673-679.

238.- Gascon P, Zoumbos N, Young N. Immunologic abnormalities in patients receiving multiple blood transfusions. *Ann Intern Med.* 1984; 100: 173-177.



239.- Rush B, Sori A, Murphy T, Smith S, Flanagan J, Machiedo G. Endotoxemia and bacteriemia during haemorrhagic shock. *Ann Surg.* 1988; 207: 549-554.

240.- Brown R, Asher N, Lake J, Emond J, Bacchetti P, Randall H et al. The impact of surgical complications after liver transplantation on resource utilisation. *Arch Surg.* 1997; 132: 1098-1103.

241.- Lebeau G, Yanaga K, Marsh J, Tzakis A, Makowka L, Gordon R et al. Analysis of surgical complications after 397 hepatic transplantations. *Surg Gynecol Obstet.* 1990; 170: 317-321.

242.- Lyass S, Venturero M, Ilan Y, Safadi R, Zamir E, Jurim O et al. Reoperation after liver transplantation. *Transplant Proc.* 1999; 31: 1901-1902.

243.- Nemeč P, Ondrašec J, Studeník P, Hokl J, Černý J. Biliary complications in liver transplantation. *Ann Transplant.* 2001; 6: 24.

244.- Sánchez-Bueno F, Hernández Q, Ramírez P, Robles R, Acosta F, Rodríguez J et al. Vascular complications in a series of 300 orthotopic liver transplants. *Transplant Proc.* 1999; 31: 2409-2410.

245.- Testa G, Goldstein R, Toughanipour A, Abbasoglu O, Jeyarajad R, Levy M et al. Guidelines for surgical procedure after liver transplantation. *Ann Surg.* 1998; 227: 590-599.

246.- Wiwsen P, Massion P, Joris J, Detry O, Damas P. Incidence and risk factors for renal dysfunction after liver transplantation. *World J Transplant.* 2016; 6(1): 220-232.

247.- Mandell M, Lezotte D, Zamudio S. Reduced use of Intensive care after liver transplantation: influence of early extubation. *Liver transpl.* 2002; 8(8): 776-781.

248.- Eilers H. Advances in Anesthesia and Critical Care. *Liver Transpl.* 2016; 22(S1): S20-S24.

249.- Pageaux G, Rostaing L, Calmus Y, Dovoux C, Vanlemmens C, Hargwissen J. et al. Mycophenolate mofetil in combination with reduction of calcineurin inhibitors for chronic renal dysfunction after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2006; 12: 1755-1760.

250.- Schlitt H, Barkmann A, Böker K, Schmidt H, Emmanuellidis N, Rosenau J et al. Replacement of calcineurin inhibitors with mycophenolate mofetil in liver-transplant patient with dysfunction: a randomised controlled study. *Lancet.* 2001; 357: 587-591.

251.- Reich D, Clavien P, Hodge E. Mycophenolate mofetil for renal dysfunction in liver transplant recipients on cyclosporine or tacrolimus: randomized prospective, multi-center pilot study results. *Transplantation.* 2005; 80: 18-25.

252.- Neuberger J, Mamelok R, Neuhaus P. Delayed introduction of reduced-dose tacrolimus, and renal function in liver transplantation: the “ReSpECT” study. *Am J Transplant.* 2009; 9: 327-336.

253.- Lladó L, Álamo J, Abradelo M, Bustamante J. Estrategias inmunodepresoras en situaciones especiales. *Med Clin Monogr (Barc).* 2013; 14(1): 30-33.

254.- Jain A, Kashyap R, Dodson F, Kramer D, Hamad I, Khan A et al. A prospective randomized trial of tacrolimus and prednisone versus tacrolimus, prednisone, mycophenolate mofetil in primary adult liver transplantation: a single center report. *Transplantation.* 2001; 72: 1091.

255.- Béchir M, Schadde E, Dutkowski P. Critical care of the liver transplant recipient. En: Clavien P, Trotter J, editores. *Medical Care of the Liver Transplant Patients.* 4<sup>o</sup> edición. Blackwell publishing Ltd; 2012. p. 286-294.

256.- Fulginti V, Scribner R, Groth C, Putnam C, Brettschneider L, Gilbert S et al. Infections in recipients of liver homografts. *N Eng J Med.* 1968; 279: 619-626.

257.- Schroter G, Hoelscher M, Putnam C, Infection complicating orthotopic liver transplantation. A study emphasizing graft-related septicemia. *Arch Surg.* 1976; 111: 1337-1347.

258.- Orons P, Sheng R, Zajko A. Hepatic artery stenosis: prevalence and cholangiographic appearance of associated biliary complications. *Am J Roentgenol.* 1995; 165: 1145-1149.

259.- Stange B, Glanemann M, Nuessler N, Sttmacher U, Neuhaus P. Hepatic artery thrombosis after adult liver transplantation. *Liver Transpl.* 2003; 9: 612-620.

260.- Gane E. The natural history and outcome of liver transplantation in hepatitis C virus infected recipients. *Liver Transpl.* 2003; 9: S28-34.

261.- European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2015. *J Hepatol.* 2015; 63: 199-236.

262.- Righi E, Londero A, Carnelutti A, Baccarani U, Bassetti M. Impact of new treatment options for hepatitis C virus infection in liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2015; 21(38): 10760-10765.

263.- Younossi Z, Henry L. The impact of new antiviral regimens on patient report outcomes and health economics of patients with chronic hepatitis C. *Dig Liver Dis.* 2014; 46: S186-S196.

264.- Pfitzmann R, Nüssler N, Hippler-Benscheidt M, Neuhaus R, Neuhaus P. Long-Term results after liver transplantation. *Transpl Int.* 2008; 21: 234-246.

265.- Lukes D, Herlenius G, Rizell M, Mjörnstedt L, Bäckman L, Olausson M et al. Late mortality in 679 consecutive liver transplant recipients: The Gothenburg liver transplant experience. *Transplant Proc.* 2006; 38: 2671-2672.

266.- Brown R, Lombardero M, Lake J. Outcome of patients with renal insufficiency undergoing liver or liver-kidney transplantation. *Transplantation.* 1996; 62(12): 1788-1793.

267.- Herrero J, Lorenzo M, Quiroga J, Sangro B, Pardo F, Rotellar F et al. De novo neoplasia after liver transplantation: an analysis of risk factors and influence on survival. *Liver Transpl.* 2005; 11: 89-97.

268.- John P, Thuluvath P. Outcome of patients with new onset diabetes mellitus after liver transplantation compared with those without diabetes mellitus. *Liver Transpl.* 2002; 8: 708-713.

269.- Haagsma E, Hagens V, Shaapveld M, van der Berg A, de Vries E, Klompaker I et al. Increased cancer risk after liver transplantation: a population-based study. *J Hepatol.* 2001; 34: 84-91.

270.- Jimenez C, Rodriguez D, Marques E, et al. De novo tumors after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc.* 2002; 34: 297-8.

271.- Jain A, Yee L, Nalesnik M, Youk A, Marsh G, Reyes J, Zak M et al. Comparative incidence of de novo nonlymphoid malignancies after liver transplantation under tacrolimus using surveillance epidemiologic end result data. *Transplantation.* 1998; 66: 1193-200.

272.- Saigal S, Norris S, Muiesan P, Rela M, Heaton N, O'Grady J. Evidence of differential risk for posttransplantation malignancy base don pretransplantation cause in patients undergoing liver transplantation. *Liver Transpl.* 2002; 8: 482-7.

273.- Van der Heide F, Dijkstra G, Porte R, Kleibeuker J, Haagsma E. Smoking behavior in liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2009; 15: 648-55.

274.- Jimenez C, Marques E, Loinaz C, Romano D, Gómez R, Meneu J et al. Upper aerodigestive tract and lung tumors after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2003; 35: 1900-1.

275.- Jimenez C, Manrique A, Marques E, Ortega P, Moreno A, López A et al. Incidence and risk factors for the development of lung tumors after liver transplantation. *Transpl Int.* 2007; 20: 57-63.

276.- Collins B, Pirsch J, Becker Y, Hanaway M, van der Werf W, D'Alessandro A et al. Long-term results of liver transplantation in patients 60 years of age and older. *Transplantation* 2000; 70: 780-783.

277.- Levy M, Ponnadai S, Jennings L. The elderly transplant recipient: a call for caution. *Ann Surg.* 2001; 233: 107-113.

278.- Herrero J, Lorenzo M, Quiroga J, Sangro B, Pardo F, Rotellar F et al. Liver transplant recipients older than 60 years have lower survival and higher incidence of malignancy. *Am J Transplant* 2003; 3: 1407-1412.

279.- Cross T, Antoniadis C, Muiesan P, Al-Chaiabi T, Aluvihare V, Agarwal K et al. Liver Transplantation in Patients Over 60 and 65 Years: an Evaluation of Long-Term Outcomes and Survival. *Liver Transpl.* 2007; 13: 1382-1388.

280.- Zetterman R, Belle S, Hoofnagle J, Lawlor S, Wei Y, Everhart J et al. Age and liver transplantation: a report of the liver transplant database. *Transplantation.* 1998; 66: 500-506.

281.- Stieber A, Gordon R, Todo S, Tzakis A, Fung J, Casavilla A et al. Liver transplantation in patients over sixty years of age. *Transplantation.* 1991; 51: 271-273.

282.- Bromley P, Hilmi I, Tan K, Williams R, Potter D. Orthotopic liver transplantation in patients over 60 years of age. *Transplantation.* 1994; 58: 800-803.

283.- Pirsch J, Kalayoglu M, D'Alessandro A, Voss B, Armbrust M, Reed A et al. Orthotopic liver transplantation in patients 60 years of age and older. *Transplantation.* 1991; 51: 431-433.

284.- Rudich S, Busuttil R. Similar outcomes, morbidity, and mortality for orthotopic liver transplantation between the very elderly and the Young. *Transpl Proc.* 1999; 31: 523-525.

285.- García C, García R, Mayer A, Neuberger J. Liver transplantation in patients over sixty years of age. *Transplantation*. 2001; 72: 679-684.

286.- Emre S, Mor E, Schwartz M, Katz E, Acarli K, Kukuzawa K et al. Liver transplantation in patients beyond age 60. *Transplant Proc*. 1993; 25: 1075-1076.

287.- Filipponi F, Roncella M, Boggi U, Pietabissa A, Romagnoli J, Urbani L et al. Liver transplantation in patients over 60. *Transplant Proc*. 2001; 33: 1465-1466.

288.- Ershler W. Biomarkers of aging: immunological events. *Exp Gerontol*. 1988; 23: 387-389.

289.- Weigle W. Effects of aging on the immune system. *Hosp Pract*. 1989; 24: 112-119.

290.- Habib S, Berk B, Chang C, Demetris A, Fontes P, Dvorchik I et al. MELD and Prediction of Post-Liver Transplantation Survival. *Liver Transpl*. 2006; 12: 440-447.

291.- Onaca N, Levy M, Netto G, Thomas M, Sanchez E, Chinnakotla S et al. Pretransplant MELD score as a predictor of outcome after liver transplantation for chronic hepatitis C. *Am J Transplant*. 2003; 3: 626-630.

292.- Onaca N, Levy M, Sanchez E, Chinnakotla S, Fasola C, Thomas M et al. A correlation MELD score and mortality in the first two years after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2003; 9: 117-123.

293.- Saab S, Wang V, Ibrahim A, Durazo F, Han S, Farmer D et al. MELD score predicts 1-year patient survival post-orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl*. 2003; 9: 473-476.

294.- Jacob M, Copley L, Lewsey J, Gimson A, Toogood G, Rela M et al. Pretransplant MELD score and post liver transplantation survival in the UK and Ireland. *Liver Transpl*. 2004; 10: 903-907.

295.- Oberkofler C, Dutkowski P, Stocker R, Schuepbach R, Stover J, Clavien P et al. Model of End-Stage Liver Disease (MELD) score greater than 23 predicts length of stay in the ICU but no mortality in liver transplant recipients. *Crit Care*. 2010; 14: R117.

296.- Brown R, Kumar K, Russo M, Kinkjabwala M, Rudow D, Harren P et al. Model for end-stage liver disease and Child-Turcotte-Pugh score as predictors of pretransplantation disease severity, posttransplantation outcome, and resource utilization in United Network for Organ Sharing status 2A patients. *Liver Transpl*. 2002; 8: 278-284.

297.- Hayashi P, Forman L, Steinberg T, Bak T, Wachs M, Kugelmas M et al. Model for end-stage liver disease score does not predict patient or graft survival in living donor liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2003; 9: 737-740.

298.- Desai N, Mange K, Craford M, Abt P, Frank A, Markmann J et al. Predicting outcome after liver transplantation: Utility of the model for end-stage liver disease and a newly derived discrimination function. *Transplantation*. 2004; 77: 99-106.

299.- Nicolas C, Nyberg S, Heimbach J, Watt K, Chen H, Hathcock M et al. Liver Transplantation After Share 35: Impact on Pretransplant and Posttransplant Costs and Mortality. *Liver Transpl*. 2017; 23: 11-18.

300.- Northup P, Berg C. Preoperative delta-MELD score does not independently predict mortality after liver transplantation. *Am J Transplant*. 2004; 4: 1643-1649.

301.- Audet M, Piardi T, Panaro F, Cag M, Habibeh H, Gheza F et al. Four hundred and twenty-three consecutive adults piggy-back liver transplantation with the three suprahepatic veins: was the portal systemic shunt required?. *J Gastroenterol Hepatol*. 2010; 25: 591-596.

302.- Muscari F, Suc B, Aguirre J, Di Mauro G, Bloom E, Duffas J et al. Othotopic liver transplantation with vena cava preservation in cirrhotic patients: is systematic temporary portocaval anastomosis a justified procedure?. *Transpl Proc*. 2005; 37: 2159-2162.

303.- Figueras J, Llado L, Ramos E, Jurrieta E, Rafecas A, Fabregat J et al. Temporary portocaval shunt during liver transplantation with vena cava preservation. Results of a prospective randomized study. *Liver Transpl.* 2001; 7: 904-911.

304.- Ghinolfi D, Matí J, Rodríguez-Laiz G, Sturdevant M, Iyer K, Bassi D et al. The beneficial impact of temporary porto-caval shunt in orthotopic liver transplantation: a single center analysis. *Transpl Int.* 2011; 24: 243-250.

305.- Pratschke S, Meimarakis G, Bruns C, Kaspar M, Prix N, Zachoval R et al. Temporary intraoperative porto-caval shunt: useless or beneficial in piggy back liver transplantation?. *Transpl Int.* 2012; 26: 90-98.

306.- Warner P, Fusai G, Glantzounis G, Sabin C, Rolando N, Patch D. Risk factors associated with early hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation – univariable and multivariable analysis. *Transplant Int.* 2011; 24: 401-408.

307.- Bekker J, Ploem S, de Jong K. Early Hepatic Artery Thrombosis after liver Transplantation: A Systematic Review of the Incidence, Outcome and Risk Factors.

308.- Hofer I, Spivack J, Yapor M, Zerillo J, Reich D, Wax D, DeMaria S. Association between anesthesiologist experience and mortality after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl.* 2015; 21: 89-95.

309.- Perilli V, Aceto P, Sacco T, Modesti C, Ciocchetti P, Vitale F et al. Anaesthesiological strategies to improve outcome in liver transplantation recipients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016; 20: 3172-3177.

310.- Spiro M, Eilers H. Intraoperative care of the transplant patient. *Anesthesiol Clin.* 2013; 31: 705-721.

311.- Brand A. Immunological aspects of blood transfusions. *Transpl Immunology.* 2002; 10: 183-190.

312.- Opelz G, Sengar D, Mikey M, Terasaki P. Effect of blood transfusions on subsequent kidney transplants. *Transplant Proc.* 1973; 5: 253-259.



313.- Vamvakas E. Transfusion related immunomodulation: a debate over possible deleterious clinical effects of allogeneic blood transfusion. *TATM*. 2002; 4: 48-52.

314.- Héber P, Fergusson D, Blajchman M, Welles G, Kmetz A, Coyle D et al. Clinical outcomes following institution of the Canadian universal leukoreduction program for red blood cell transfusions. *Jama*. 2003; 289: 1941.

315.- Liaño F, Junco E, Pascual J, Madero R, Verde E, Madrid Acute Renal Failure Study Group: The spectrum of acute renal failure in the intensive care unit compared with that seen in other settings. *Kidney Int* 53(Suppl 66): S16-S24, 1998.

316.- Ellis D, Avner E, Starzl T. Renal failure in children with hepatic failure undergoing liver transplantation. *J Pediatr*. 1986; 108: 393-398.

317.- Iwatsuki S, Esquivel C, Klintmalm G, Gordon R, Shaw B, Starzl T. Nephrotoxicity of cyclosporine in liver transplantation. *Transplant Proc*. 1985; 17: 191.

318.- Powell-Jackson P, Young B, Calne R, Williams R. Nephrotoxicity of parenterally administered cyclosporine after orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 1985; 36: 505-508.

319.- Danovitch G, Wilkinson A, Colonna J, Busuttill R. Determinants of renal failure in patients receiving orthotopic liver transplants. *Kidney Int*. 1987; 31: 195.

320.- Hoffmann J, Hartl W, Deppisch R, Faist E, Jochum M, Inthorn D. Hemofiltration in human sepsis: Evidence for elimination of immunomodulatory substances. *Kidney Int*. 1995; 48: 1563-1570.

321.- Heidemann S, Ofenstein J, Sarnaik A. Efficacy of continuous arterio-venous hemofiltration (CAVH) in endotoxic shock. (abstract). *Crit Care Med*. 1993; (S21): S159.

322.- Hörlo W, Haag-Weber M, Georgopoulos A, Block L. Physicochemical characterization of a polypeptide present in uremic serum that inhibits the biological activity of polymorphonuclear cells. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1990; 87: 6353-6357.

323.- Grootendorst A, Van Bommel E, Van der Hoven B, Van Leengoed L, Van Osta A. High volume hemofiltration improves right ventricular function in endotoxin-induced shock in the pig. *Intensive Care Med*. 1992; 18: 235-240.

324.- Stein B, Pfenninger E, Grünert A, Schmitz J, Hudde M. Influence of continuous haemofiltration on haemodynamics and central blood volume in experimental endotoxic shock. *Intensive Care Med*. 1990; 16: 494-499.

325.- Stein B, Pfenninger E, Grünert A, Schmitz J, Deller A, Kocher F. The consequences of continuous hemofiltration on lung mechanic and extravascular lung water in a porcine endotoxin shock model. *Intensive Care Med*. 1991; 17: 293-298.

326.- Storck M, Hartl W, Zimmerer E, Inthorn D. Comparison of pump-driven and spontaneous continuous haemofiltration in postoperative acute renal failure. *Lancet*. 1991; 337: 452-455.

327.- Schiffh H, Lang S, König A, Strasser T, Haider M, Held E. Biocompatible membranes in acute renal failure: prospective case controlled-study. *Lancet*. 1994; 344: 570-572.

328.- Neuhaus P, McMaster P, Calne R, Pichlmayr R, Otto G, Williams R et al. Neurological complications in THO European multicentre study of FK 506 and cyclosporin in primary liver transplantation. *Transpl Int*. 1994; 7 (Supl. 1): S27-31.

329.- Pujol A, Graus F, Rimola A, Beltrán J, García J, Navasa M et al. Predictive factors of in-hospital CNS complications following liver transplantation. *Neurology*. 1994; 44: 1226-1230.

330.- Lewis M, Howle P. Neurologic complications of liver transplantations in adults. *Neurology*. 2003; 61: 1174-1178.

331.- Rodríguez-Ariza A, Monrobel A, Martínez-Galisteo E, Padilla A, Bárcena J, Fraga E et al. Factores pronósticos de complicaciones postoperatorias en el trasplante hepático. *Rev Esp Enferm Dig.* 2008; 100(3): 129-138.

332.- Fu K, DiNorcia J, Sher L, Velani S, Akhtar S, Kalayjian L et al. Predictive factors of neurological complications and one-month mortality after liver transplantation. *Front Neurol.* 2014; 275(5): 1-6.

333.- Bronster D, Emre S, Boccagni P, Sheiner P, Schwartz M, Miller C. Central nervous system complications in liver transplant recipients –incidence, timing, and long-term follow-up. *Clin Transplant.* 2000; 14(1): 1-7.

334.- Saner F, Gu Y, Minouchehr S, Ilker K, Fruhauf N, Paul A et al. Neurological complications after cadaveric and living donor liver transplantation. *J Neurol.* 2006; 253: 612-617.

335.- Saner F, Sotiropoulos G, Gu Y, Paul A, Radke A, Gensicke J et al. Sever neurological events following liver transplantation. *Arch Med Res.* 2007; 38: 75-79.

336.- Bakr M, Rashad R, Ismail A, Sobh M, Ghoneim M. Ten-year follow-up of basiliximab induction therapy for live-donor kidney transplant: a prospective randomized controlled study. *Exp Clin Transplant.* 2011; 9(4): 247-251.

337.- Ganschow R, Grabhorn E, Schulz A, Von Hugo A, Rogiers X, Burdelski M. Long-term results of basiliximab induction immunosuppression in pediatric liver transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2005; 9(6): 741-745.

338.- Schmeding M, Sauer I, Kiessling A, Pratschke J, Neuhaus R, Neuhaus P et al. Influence of basiliximab induction therapy on long term outcome after liver transplantation, a prospectively randomised trial. *Ann Transplant.* 2007; 12(3): 15-21.

339.- Phan P, Nast C, Pham P, Diagnosis and therapy of graft dysfunction. En: Sayegh M, Pereira M, Blake P, editores. *Chronic Kidney Disease: Dialysis and Transplantation*, segunda edición. Philadelphia, PA: W.B. Saunders, 2005. In press.

*Bibliografía*

340.- Caralt M, Velasco E. Organos bioartificiales y regeneración de tejidos. ¿Dónde estamos ahora? ¿Dónde podemos estar en el futuro? *Med Clin Monogr (Barc)*. 2013; 14(1): 7-10.

341.- Minguet G, Joris J, Lamy M. Preconditioning and protection against ischaemia-reperfusion in non cardiac organs: a place for volatile anaesthetics? *Eur J Anaesthesiol*. 2007; 24: 733-745.

342.- Beck-Schimmer B, Breitenstein S, Urech S, De Conno E, Wittlinger M, Puhan M et al. A randomized controlled trial on pharmacological preconditioning in liver surgery using volatile anesthetic. *Ann Surg*. 2008; 248: 909-918.

---

## **Anexos**



**Anexo N°1:** Relación de estudios efectuados inmediatamente antes del procedimiento quirúrgico del TH.

1. Radiografía de tórax
2. ECG
3. Bioquímica renal y hepática que (creatinina, Urea, BUN, Na, K, Bilirrubina, GOT, GPT; GGT; FA, albúmina y colesterol)
4. Hemograma
5. Pruebas de coagulación con INR
6. Orina elemental
7. Pruebas cruzadas y verificación de disponibilidad de hemoderivados en Banco de Sangre (20 unidades de concentrado de hematíes, 20 unidades de plasma fresco congelado y 4 pool de plaquetas)
8. Dos hemocultivos
9. Urocultivo
10. Suero de archivo
11. Test de embarazo, si indicado
12. Si el paciente era portador de un hepatocarcinoma, con riesgo de extensión hepática o extrahepática que contraindicase el TH, se realizó un TAC craneal, torácico y abdominal en el mismo departamento de Urgencias.

**Anexo N° 2:** Normas para preparación del receptor de TH. Hospitalización previa al TH.

<p><b>1.- En dieta ABSOLUTA salvo medicación _____</b></p> <p><b>2.- Contactar con Banco de Sangre ( ITT 1270) y notificar que se va a realizar un TH y se les va a enviar muestra para cruzar 20 Unidades de Concentrados, 20 Unidades de Plaquetas y 20 Unidades de Plasma</b></p> <p><b>3.- Peso _____; Talla _____; Temp _____; FCM _____ Frec Resp _____;TA _____</b></p> <p><b>4.- Valorar el ECG y la Radiografía de Torax hecha en Urgencias _____</b></p> <p><b>5.- Preguntar por Alergias</b></p> <p><b>5.- Obtener las siguientes muestras y enviar urgentemente a Laboratorio.</b> <b>(No usar nunca venas de las flexuras)</b></p> <p><b>1. Hemograma urgente _____</b></p> <p><b>2. Bioquímica Urgente con Glucosa, BUN, Creatinina, Urea; Na, K; Proteinas totales, albúmina, Bilirrubina, GOT, GPT, GGT,FA; Amilas y Calcio. _____</b></p> <p><b>3. Hemostasia Urgente _____</b></p> <p><b>4. Suero de archivo _____</b></p> <p><b>5. 2 parejas de Hemocultivos _____</b></p> <p><b>6. Si es mujer Test de Embarzo, si necesario _____</b></p> <p><b>7. Muestra para análisis de ORINA _____</b></p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------



## 6.- PREMEDICACIÓN

### - por vía oral:

- . MYCOSTATIN 10 ml, enjuagar y tragar.
- . FLUCONAZOL 1 comp. de 50 mg
- . PARAMOMICINA (humatin®) 30 ml, enjuagar y tragar.
- . ORALDINE o similar, enjuagar sin tragar.

### - por vía iv: ( Cuando le llamen para bajar a quirófano)

- . RANITIDINA 50 mg iv
- . POLARAMINE 5 mg iv
- . METOCLOPRAMIDA 10 mg iv
- . Profilaxis antibiótica: . CEFOTAXIMA 2 gr iv  
. AMPICILINA 2 gr iv

- .En alergias a penicilinas: . LEVOFLOXACINO 200 mg iv  
. VANCOMICINA 500 mg iv

1. **Muestra para UROCULTIVO**\_\_\_\_\_
2. **Muestras para cruzar sangre**\_\_\_\_\_