

# **POSTOPERATORIO INMEDIATO DEL TRASPLANTE HEPÁTICO Y SUS POSIBLES COMPLICACIONES**

**\* *POSTOPERATIVE IMMEDIATE LIVER TRANSPLANT AND  
ITS COMPLICATIONS* \***



**Universidad  
Zaragoza**

---

**Autor: Dayron Silva Luaces.**

**Grado: 6º Medicina**

**Curso escolar: 2018-2019**

**Tutor: Beatriz Virgós Señor**

**Universidad de Zaragoza**

**Trabajo de Fin de Grado de Medicina**

---

## Índice de contenidos

1. Abstract.....	3
2. Introducción.....	5
2.1. Indicaciones de trasplante hepático.....	6
2.2. Tratamiento médico en el postoperatorio.....	10
2.3. Indicaciones de retrasplante en el postoperatorio.....	12
2.4. Contraindicaciones de trasplante hepático.....	16
2.5. Complicaciones agudas del postoperatorio durante la estancia en UCI.....	18
3. Estado actual del tema .....	22
4. Objetivos.....	23
5. Material y métodos.....	24
6. Resultados.....	26
7. Discusión.....	28
8. Conclusiones.....	29
9. Bibliografía.....	30

## **1. Abstract**

**Introduction:** Liver transplantation is a complex surgical procedure, which despite the advances that medicine has undergone continues to have a high associated postoperative morbidity and mortality. Adequate follow-up and postoperative assessment help us to reduce the medical and surgical complications associated with liver transplantation.

**Objective:** To assess early post-operative medical and surgical complications of liver transplantation during the stay in the intensive care unit.

**Material and Methods:** Retrospective observational analytical study including liver transplants performed in adults at the "Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa" from January 2016 to December 2018. Baseline variables of both donors and recipients were analyzed and their association with early complications of liver transplantation during their stay in the intensive care unit was studied.

**Results:** During the study period, 59 liver transplants were performed in the Autonomous Community of Aragon. In the donor group (n = 59) the mean age was  $61.6 \pm 18.6$  years and in the recipient group (n=59), the mean age was  $58.5 \pm 7.5$  years. Donor age (P = 0.1849), recipient age (P = 0.0723), levels of ALT (P = 0.4138), AST (P = 0.8354), prothrombin activity (P = 0.8990), total bilirubin (P = 0.3669), natremia (P = 0.4739) and creatinine (P = 0.9228) did not demonstrate a statistical relationship with the occurrence of rejection. Levels of natremia (P = 0.9308), creatinine (P = 0.9429), ischemia time (P = 0.5396), and donor age (P = 0.9804) did not demonstrate a statistical relationship with the occurrence of thrombosis. The time of ischemia (P = 0.8376) and the age of the donor (P = 0.4271), did not demonstrate statistical relation in the appearance of bile complications. The mean age between donors and recipients (P = 0.2510) did not demonstrate statistical differences. The sex ratio (P = 0.0284) did demonstrate a statistical difference.

**Discussion:** The results show no statistical significance, except for the ratio of sexes between donors and recipients, an outcome that apparently has no greater clinical impact. From the statistical point of view, the lack of statistical significance in the analysis of the other variables may be due to the low rate of complications in the sample, and to the very low post-transplant mortality, and is most probably justified by a small sample size. Nor does it show that recipients with liver grafts from older donors had more complications than those analyzed in the immediate post-TOH. With regard to the recipient, the recipient's older age was also not significantly related to early complications, as was the age of the donor.

Introducción: El trasplante hepático es un procedimiento quirúrgico complejo, que a pesar de los avances que ha experimentado la medicina sigue teniendo una alta morbimortalidad postoperatoria asociada. Un seguimiento y una valoración postoperatoria adecuada nos ayuda a reducir las complicaciones médicas y quirúrgicas asociadas al trasplante hepático.

Objetivo: Valorar las complicaciones postoperatorias precoces tanto médicas como quirúrgicas del trasplante hepático durante la estancia en UCI.

Material y Métodos: Estudio retrospectivo analítico observacional que ha incluido los trasplantes hepáticos realizados en adultos en el “Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa” desde enero de 2016 hasta diciembre de 2018. Se han analizado variables basales tanto de los donantes como de los receptores hepáticos y estudiado su asociación con las complicaciones precoces del trasplante hepático durante su estancia en la UCI.

Resultados: Durante el período de estudio se realizaron 59 trasplantes hepáticos en la Comunidad Autónoma de Aragón. En el grupo de donantes (n = 59) la edad media fue de  $61.6 \pm 18.6$  años y en el grupo de receptores (n=59), la edad media fue de  $58.5 \pm 7.5$  años. La edad del donante (P = 0.1849), la edad del receptor (P = 0.0723), los niveles de ALT (P = 0.4138), AST (P = 0.8354), actividad de protrombina (P = 0.8990), bilirrubina total (P = 0.3669), natremia (P = 0.4739) y creatinina (P = 0.9228), no demostraron relación estadística con la aparición de rechazo. Los niveles de natremia (P = 0.9308), creatinina (P = 0.9429), el tiempo de isquemia (P = 0.5396), y la edad del donante (P = 0.9804), no demostraron relación estadística con la aparición de trombosis. El tiempo de isquemia (P = 0.8376) y la edad del donante (P = 0.4271), no demostraron relación estadística en la aparición de complicaciones biliares. La edad media entre donantes y receptores (P = 0.2510) no demostró diferencias desde el punto de vista estadístico. La proporción de sexos (P = 0.0284) sí demostró diferencia desde el punto de vista estadístico.

Discusión: Los resultados no muestran significación estadística, salvo la proporción de sexos entre donantes y receptores, resultado que aparentemente no tiene mayor repercusión clínica. Desde el punto de vista estadístico la no significación estadística en el análisis de las demás variables, puede ser debida a la baja tasa de complicaciones de la muestra, y a la muy escasa mortalidad post-trasplante, y está justificada muy probablemente por un pequeño tamaño muestral. Tampoco muestra que los receptores con injertos hepáticos procedentes de donantes mayores tuvieran más complicaciones de las analizadas en el post-TOH inmediato. En referente al receptor, la edad mayor del mismo tampoco se relacionó de forma significativa con complicaciones precoces, al igual que ocurrió con la edad del donante.

## **2. Introducción**

El primer trasplante hepático humano lo realizó el doctor TE Starzl **(1)** en 1963 en Denver (Estados Unidos). Los resultados de ese primer trasplante y de los trasplantes realizados a lo largo de las décadas de 1960 y 1970 no fueron favorables. Sin embargo, a partir del inicio del uso de la Ciclosporina a finales de la década de 1970, estos resultados mejoraron de forma evidente. En España, el primer trasplante hepático lo realizaron en Barcelona los doctores Jaurrieta y Margarit **(1)**, desde ese entonces hasta ahora el número de trasplantes hepáticos realizados ha aumentado a lo largo de los años, superando los 1000 trasplantes anuales en la década actual, con una tasa de trasplante hepático anual próxima a 25 trasplantes por cada millón de habitantes, que es la más alta del mundo.

El trasplante hepático se ha convertido en el tratamiento curativo para la enfermedad hepática crónica avanzada, así como para la insuficiencia hepática aguda grave. Según la memoria de 2016 del Registro Español de Trasplante Hepático **(2)**, entre 1984 y 2016 se han realizado 24.905 trasplantes de hígado; la cirrosis hepatocelular ha sido la indicación más frecuente (52.2%). La cirrosis alcohólica y la cirrosis por el virus de la hepatitis C (VHC) han sido las causas más frecuentes (29.9% y 22.9%, respectivamente), seguidas del carcinoma hepatocelular (20.8%) y el fallo hepático agudo (4.5%). El período postoperatorio es de vital importancia en la evolución del paciente trasplantado. Además del rechazo, el no funcionamiento primario del injerto, la hemorragia postoperatoria, la trombosis de la arteria hepática, las complicaciones biliares, cardiopulmonares, hematológicas, y las infecciones, son los principales riesgos que pueden conducir al fracaso del procedimiento. En la actualidad, gracias a los avances de la inmunosupresión y a los procedimientos quirúrgicos, la supervivencia de los pacientes receptores de un trasplante hepático es bastante alta, si comparamos la supervivencia de los pacientes que recibían un trasplante hepático años atrás. Sin embargo, las complicaciones médicas y/o quirúrgicas continúan siendo una importante fuente de morbimortalidad, así como de pérdida de injertos a medio y largo plazo.

## **2.1. Indicaciones de trasplante hepático**

El trasplante hepático es el tratamiento de elección para pacientes bien seleccionados con enfermedad hepática terminal o fallo hepático crónico, algunos con fallo hepático agudo, carcinoma hepatocelular (CHC) y otras enfermedades que por sí no comprometen la función del hígado. La indicación más frecuente del trasplante ortotópico de hígado (TOH) es la enfermedad hepática terminal secundaria a una cirrosis, en la que se han desarrollado algunas de sus complicaciones mayores, como son la hemorragia digestiva por varices esofágicas, la ascitis refractaria o de difícil control, el síndrome hepatorenal, la peritonitis bacteriana espontánea (PBE) y la encefalopatía hepática.

Como comentamos previamente, la cirrosis alcohólica y la cirrosis por el virus de la hepatitis C son las causas más frecuentes de cirrosis hepática, seguidas de otras menos frecuentes, como son la hepatitis autoinmune, la colangitis biliar primaria, la colangitis esclerosante primaria y la hemocromatosis y enfermedad de Wilson.

Las indicaciones de trasplante hepático en los pacientes con fallo hepático crónico son comunes para todas las etiologías (cualquier tipo de descompensación hepática o la aparición de carcinoma hepatocelular) y por tanto son situaciones en las que la indicación de trasplante **está bien establecida**.

Por el contrario, existen situaciones en las que las indicaciones de trasplante hepático **no están tan bien establecidas**, éstas son: el fallo hepático agudo y fallo hepático agudo sobre hepatopatía crónica, ya que existen factores de mal pronóstico que pueden orientar a la necesidad de un trasplante urgente.

Finalmente, hoy en día, el trasplante hepático también representa una opción terapéutica para algunas neoplasias primarias del hígado, así como en la enfermedad metastásica secundaria a tumores neuroendocrinos, siempre y cuando exista una adecuada selección de pacientes; esto ha brindado posibilidades de supervivencia significativas a largo plazo. La gran demanda y escasez de órganos han motivado al desarrollo de nuevas estrategias para beneficiar a más pacientes, como la selección de donantes vivos, donantes con criterios extendidos o el trasplante dominó.

Dentro de las escalas para evaluar la gravedad de la enfermedad hepática, la más objetiva y usada es el puntaje Model for End-Stage Liver Disease (MELD), calculado mediante un modelo matemático que incorpora la creatinina sérica, bilirrubina total (BT) y el índice internacional normalizado del tiempo de protrombina (INR). Esta escala, es numérica continua, y se correlaciona linealmente con la tasa de mortalidad a tres meses de un paciente con una hepatopatía terminal. El puntaje máximo son 40 puntos y el mínimo son 6 puntos, ambos representan una tasa de supervivencia libre del trasplante hepático (TOH) de 7 y 90% respectivamente **(3)**. Un criterio aceptado en la mayoría de los centros de TOH para el ingreso a la lista de espera es tener un MELD  $\geq 15$ , ya que una puntuación menor a éste se ha asociado a un incremento en el riesgo de mortalidad a un año si el paciente es trasplantado. Por lo tanto, ayuda a discernir entre los pacientes que se benefician de esta terapia, de aquellos que se prefiere continúen en la lista de espera **(4)**. Hoy en día, la clasificación MELD tiene valor pronóstico en la cirrosis y se utiliza para priorizar a los pacientes en lista de espera para TOH. Existen indicaciones específicas de TOH, indicaciones con MELD ponderado, e indicaciones con excepción MELD.

$$\text{MELD} = 0.957 \times \text{Log}_e(\text{creatinina mg/dl}) + 0.378 \times \text{Log}_e(\text{bilirrubina mg/dl}) + 1.120 \times \text{Log}_e(\text{INR}) + 0.6431 \quad (10)$$

Fórmula MELD. Si el paciente se encuentra en hemodiálisis, automáticamente el valor de la creatinina es 4 **(5)**.

#### INDICACIONES ESPECÍFICAS DE TOH

Todas las enfermedades que se comentan a continuación comparten las mismas indicaciones de TOH, esto es, la presencia de hepatopatía terminal caracterizada por un MELD  $\geq 15$ , la presencia de descompensación (ascitis, sangrado por varices esofágicas, y/o encefalopatía hepática), síndrome hepatorrenal, síndrome hepato-pulmonar y/o la presencia de carcinoma hepatocelular **(5)**. De forma excepcional, algunas de estas hepatopatías poseen indicaciones de TOH inherentes a la propia enfermedad.

## INDICACIONES DE TOH CON MELD PONDERADO

En un intento por igualar el riesgo de mortalidad en la lista de espera entre pacientes con progresión de la enfermedad hepática, y aquellos que son incluidos por **carcinoma hepatocelular (CHC)**, o **síndrome hepato-pulmonar severo** ( $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mmHg}$ ) con una hepatopatía estable, se ha determinado asignar automáticamente un MELD de 22 puntos (MELD ponderado), este puntaje se incrementa cada tres meses hasta que el paciente es trasplantado, o bien, progresa la enfermedad de base **(5)**.

## INDICACIÓN DE TOH CON EXCEPCIÓN MELD

Corresponden a aquellas enfermedades con afección o sin afección hepática, pero con manifestaciones sistémicas secundarias, que contribuyen a definir la necesidad del TOH **(6)**. Estas patologías son el colangiocarcinoma; el CHC en pacientes no cirróticos y la enfermedad poliquística hepática.

## TRASPLANTE DOMINÓ

Para incrementar la disponibilidad de órganos ha surgido el trasplante dominó o secuencial. Consiste en extraer los hígados de pacientes que padecen enfermedades por defectos enzimáticos, estos órganos son normales en morfología y función, por ende, son donados a pacientes con hepatopatías terminales o CHC, mientras que el donante (el paciente con el defecto enzimático) recibirá un órgano de un donante cadavérico. La supervivencia a largo plazo es muy parecida a la reportada en los trasplantes realizados con injertos de donantes cadavéricos **(7)**. Actualmente el trasplante dominó es utilizado principalmente en pacientes con cirrosis por alcohol, CHC y enfermedades secundarias a infecciones por virus. Los candidatos prototipo a este tipo de trasplante son pacientes que por su condición permanecerán largo tiempo en la lista de espera, con edad  $\geq 55$  años, y una expectativa de vida muy corta sin TOH **(8)**.

En resumen, las principales indicaciones de trasplante hepático se encuentran en el cuadro I.

## CUADRO I. Indicaciones de trasplante hepático (5).

---

- **Hepatopatía crónica (falla hepática crónica)-MELD.**

Virales, infección crónica por virus de hepatitis C y B (VHC, VHB).

Alcohol.

EHNA (esteatohepatitis no alcohólica). Hepatopatía autoinmune.

Cirrosis biliar primaria (CBP).

Colangitis esclerosante primaria.

Hemocromatosis.

Deficiencia de  $\alpha$ 1 antitripsina.

Enfermedad de Wilson.

- **Complicaciones sistémicas de enfermedad hepática. Síndrome hepatorenal.**

Ascitis resistente al tratamiento con diuréticos.

Encefalopatía hepática crónica.

Prurito intratable.

- **Fallo hepático agudo (FHA)-King's College.**

- **Hepatitis alcohólica.**

- **Fallo hepático agudo sobre hepatopatía crónica (FHAHC)-King's College**

- **MELD ponderado (hepatopatía estable con alto riesgo de muerte). \***

Carcinoma hepatocelular (CHC).

Síndrome hepatopulmonar.

- **Otras, excepción MELD.**

Colangiocarcinoma.

Carcinoma hepatocelular en pacientes no cirróticos.

Enfermedad poliquística hepatorenal y/o hepática.

Polineuropatía amiloidótica familiar (PAF).

Hiperoxaluria primaria. Hiperlipidemias familiares.

Tumores neuroendocrinos (TN) metastásicos a hígado.

Fallo primario del injerto hepático.

---

\* Se asigna automáticamente un MELD de 22 puntos.

## **2.2. Tratamiento médico en el postoperatorio**

El objetivo fundamental de la inmunosupresión después del trasplante hepático es la prevención del rechazo del injerto hepático. La inmunosupresión durante el postoperatorio inmediato del TOH, va dirigida a evitar el rechazo agudo, al mismo tiempo que evitará al máximo las infecciones y tendrá la mínima toxicidad posible **(9)**. La introducción de la Ciclosporina (Sandimmun®) fue uno de los acontecimientos más importantes en el desarrollo de los trasplantes **(10)** y, con la introducción posterior del Tacrolimus (Prograf®) **(11)**, ambos fármacos forman la base de casi todas las pautas de inmunodepresión tras el TOH y otros trasplantes de órganos **(12)**. Los inmunosupresores se pautan de forma precoz, y deben seguir tomándose durante toda la vida. Son imprescindibles para el paciente y bajo ningún concepto debe dejar de tomarlos, o modificar las dosis por su propia cuenta.

Existen diversas combinaciones de fármacos inmunosupresores, que están mejorando los perfiles de toxicidad y disminuyendo la incidencia de rechazo agudo. Pese a ello, no existe actualmente ninguna pauta claramente superior a otra, lo que se refleja en las diversas combinaciones de inmunodepresión utilizadas por los distintos grupos de trasplante y en la gran cantidad de ensayos clínicos publicados cada año en la bibliografía médica que comparan o estudian nuevas pautas inmunosupresoras **(13)**. La toma de esta medicación es de vital importancia, no obstante, disminuye las defensas del organismo y hace que haya un mayor riesgo de infecciones, que en ocasiones pueden ser muy graves. Nunca hay que olvidar los dos principales riesgos que puede traer consigo un trasplante hepático, los cuales son, la infección y el rechazo. A fin de asegurarse que las dosis que toma el paciente son las correctas, se realizan análisis de sangre de forma periódica. Así, determinamos la concentración de los medicamentos en sangre y sabemos si la dosis es la correcta, o si es necesario modificarla. La tendencia es a medida que transcurre el tiempo, ir disminuyendo la dosis de estos medicamentos.

Los fármacos inmunosupresores habitualmente utilizados tras el TOH pueden clasificarse, según el mecanismo de acción, en 6 grupos (cuadro II): esteroides, inhibidores de la síntesis de purinas, inhibidores de la calcineurina (ICN), anticuerpos policlonales y monoclonales, inhibidores mTOR (mammalian target of rapamycin, RAPA)

y anticuerpos que deplecionan linfocitos. Las pautas de inmunosupresión habitualmente utilizadas en el posoperatorio inmediato del TOH se definen en el cuadro III (9).

### CUADRO II. Inmunodepresores más frecuentemente utilizados en el postoperatorio inmediato del trasplante hepático

<b>Glucocorticoides</b>	Prednisona Metilprednisolona
<b>Inhibidores de la calcineurina</b>	Ciclosporina Neoral Tacrolimus
<b>Inhibidores de síntesis de purinas</b>	Azatioprina Micofenolato mofetil Micofenolato sódico
<b>Anticuerpos monoclonales</b>	OKT3 (anti-CD3) <sup>a</sup> Basiliximab (anti-CD25) Daclizumab (anti-CD25)
<b>Inhibidores mTOR (<i>mammalian target of rapamycin</i>)<sup>b</sup></b>	Sirolimus (rapamicina) Everolimus (RAD)
<b>Anticuerpos que deplecionan linfocitos</b>	Timoglobulina (ATG) Alemtuzumab (CampaTOH-1H)

<sup>a</sup>Actualmente OKT3 queda reservado para los rechazos agudos corticorresistentes; <sup>b</sup>los inhibidores mTOR todavía no se utilizan de forma habitual en el trasplante hepático.

### CUADRO III. Pautas inmunodepresoras de inducción frecuentemente utilizadas tras el trasplante hepático

<b>Doble terapia</b>	Neoral + corticoides Tacrolimus + corticoides
<b>Triple terapia</b>	Neoral + azatioprina o MMF + corticoides Tacrolimus + azatioprina o MMF + corticoides
<b>Cuádruple terapia</b>	Anti-CD25 <sup>a</sup> + ICN + MMF + corticoides
<b>Pautas sin esteroides</b>	Anti-CD25 + ICN + MMF ICN + MMF <sup>b</sup>

MMF: micofenolato mofetil; ICN: inhibidores de la calcineurina. <sup>a</sup>Basiliximab y daclizumab (sólo en los primeros días);

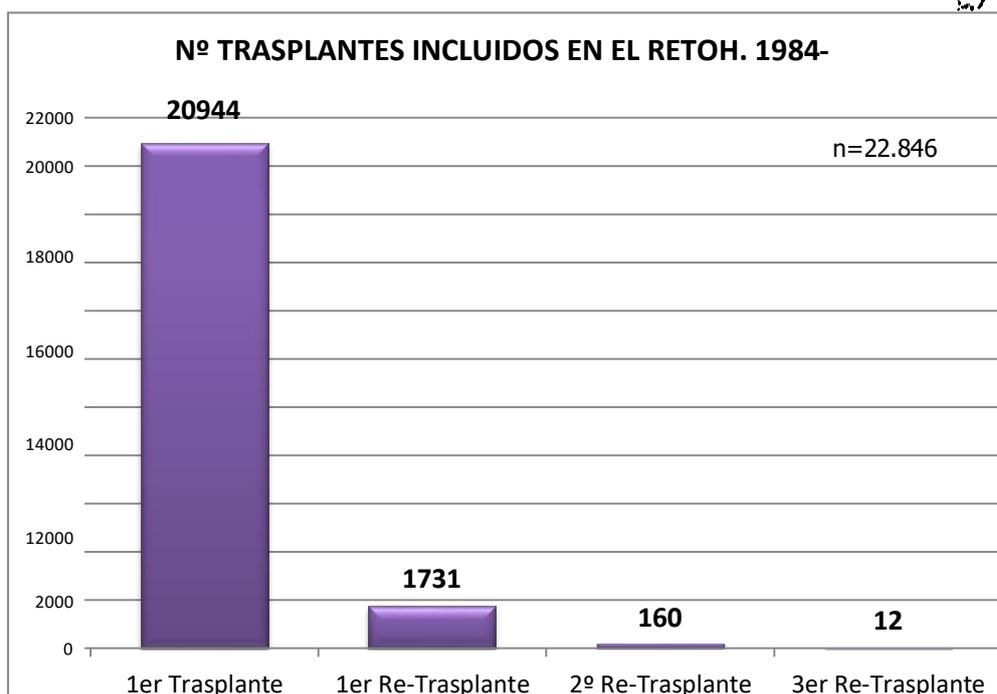
<sup>b</sup>en este tipo de pautas suelen utilizarse corticoides en el intraoperatorio, y a veces en los primeros días postrasplante.

## NUEVOS FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES

Actualmente existe un importante número de fármacos inmunodepresores en fase de desarrollo preclínico y en ensayos clínicos iniciales **(14)**. Las dianas de estos nuevos inmunosupresores son las moléculas de superficie celular implicadas en la inmunidad celular (especialmente las vías coestimuladoras), las señales de activación de células T y la proliferación, tráfico y reclutamiento de células inmunitarias implicadas en el rechazo **(9)**. Un grupo de fármacos prometedores incluye anticuerpos humanizados anti-CD11a (anti-LFA1), anti-B7.1/B7.2, antiCD45RB y CTLA4Ig (LEA29Y) de segunda generación **(9)**. Los inhibidores de la activación de células T, y de señalización, están todavía en fase de desarrollo preclínico **(9)**. Los inhibidores de la proliferación de células T incluyen los inhibidores de la Tirosinasa, de la proteína Janus, JAK 3 y FK778, un análogo de Leflunomida **(9)**. En los ensayos iniciales, FTY720, una molécula sintética que secuestra el tráfico de linfocitos, parece muy prometedora, aunque sus efectos cardiacos, han frenado las previsiones iniciales **(9)**. Diversos antagonistas de las quimiocinas CCR1, CXCR3 y CCR5 han demostrado su eficacia en el trasplante experimental, y se consideran posibles fármacos inmunodepresores en el ámbito clínico **(9)**. Existen un grupo de fármacos, llamados inhibidores de mTOR (mammalian target of rapamycin), que impiden la proliferación de las células T entre las fases G1 y S (vía a través de la señal 3), entre estos fármacos se encuentran la Rapamicina y su derivado Everolimus (RAD). Actualmente la experiencia con la Rapamicina es escasa en el TOH y no existen conclusiones claras, con el Everolimus se están realizando estudios en fase clínica II **(9)**.

### **2.3 Indicaciones de retrasplante en el postoperatorio**

El retrasplante hepático (ReTOH) constituye la única opción terapéutica para el fracaso irreversible de un injerto hepático. En los datos del Registro Español de Trasplante Hepático, hasta el año 2016 se habían registrado 22846 TOH, de los cuales 1903 son ReTOH, lo que representa el 8.3% del total **(2)**.



El ReTOH es técnicamente más difícil, especialmente el tardío, además conlleva un elevado índice de complicaciones inmediatas como son la hemorragia intraabdominal y, sobre todo, la infección postoperatoria, que conducen a la sepsis y el fallo multiorgánico. Tardíamente, predominan los fenómenos de recurrencia de la enfermedad de base y el rechazo crónico. Es importante destacar que la mayoría de las muertes tras este procedimiento se producen en los tres primeros meses; y que, en general los resultados del ReTOH son peores que los de los TOH primarios. Por el año 2007 la supervivencia del ReTOH al primer y quinto año alcanzaba cifras de 78.2 y 67.1% respectivamente **(15)**. Según algunos autores el ReTOH puede ser **precoz** (cuando se realiza durante los primeros 30 días) o **tardío**. Estos ReTOH precoces, a su vez, se pueden subdividir en **urgentes**, cuando se realiza en los primeros 7 días, y **urgentes diferidos**, si el ReTOH se efectúa después del séptimo día del primer TOH.

## INDICACIONES MÁS FRECUENTES DE RE-TOH URGENTE

Las causas de ReTOH precoz son complicaciones **agudas**, entre las cuales se encuentran: la falta de función primaria del injerto (**NFP**), las complicaciones por causas técnicas y/o vasculares (trombosis aguda de la arteria Hepática), el rechazo agudo resistente (**RAR**) y los problemas infecciosos de origen biliar; y las del tardío son complicaciones **crónicas** como: el rechazo crónico (RC), la trombosis crónica de arteria hepática (**TAH**) y de la vena Porta, las complicaciones biliares y la recidiva de la enfermedad primaria.

La NFP es un proceso que se inicia inmediatamente tras la operación y que obliga a un ReTOH urgente, o que se inicia como una disfunción grave del injerto sin recuperar la función normal, por lo que ante el deterioro progresivo del sujeto obliga en un menor porcentaje a la sustitución diferida del órgano. La causa de este proceso es desconocida, pero alteraciones en la microcirculación del hígado parecen influir en la aparición de este proceso patológico **(16)**.

Entre las complicaciones por causas técnicas destacan la trombosis de la arteria hepática (TAH), que representa el 22% de los casos de ReTOH revisados. En un 31% de los casos se inicia antes del mes con una repercusión clínica importante en el paciente, lo que obliga al ReTOH precoz **(17)**. El resto aparece en forma más tardía, incluso años después, y en muchas ocasiones no hay repercusión clínica evidente, por lo que, tras el diagnóstico, es más difícil establecer la indicación de ReTOH **(18-19)**.

Los ReTOH debidos a RAR en la actualidad son excepcionales debido a los nuevos fármacos y esquemas de inmunosupresión de que disponemos hoy en día. Igualmente, los problemas infecciosos biliares que conduzcan al ReTOH son raros en las fases precoces, ya que las lesiones biliares estructurales en estas primeras semanas suelen manejarse con otros procedimientos menos invasivos **(17)**.

En general, cuando un sujeto presenta un fallo irreversible del injerto, la indicación de ReTOH no se discute, pero hay discrepancias de si la etiología de la enfermedad de base incidiría o no en ésta. Si al momento de indicar un ReTOH consideramos el sistema de puntuación MELD, éste sólo nos permitiría predecir la mortalidad, pero no dar prioridad en la lista de espera. El trasplante deber ser precoz, los pacientes deben estar en

buenas condiciones físicas, presentar bajas concentraciones de bilirrubina y creatinina, y además los donantes deben ser jóvenes, a ser posible menores de 40 años **(17)**.

Los resultados dependen en gran medida del factor tiempo; así en la publicación de Busuttil et al **(20)** el riesgo relativo (RR) de mortalidad de los sujetos sometidos a un ReTOH antes de la primera semana o después de los 30 días desde el primer TOH fue 1 y 0.85 respectivamente, esta tasa es mucho mayor en los sujetos que se someten a un ReTOH entre el día 7 y 30 después del primer TOH (RR = 1.69). Esta diferencia se traduce en cambios en la supervivencia a 5 años, que para los ReTOH es del 52.5 y el 57% antes de 7 días y después de 30 días, respectivamente, y, por el contrario, de solamente el 39.7% en los ReTOH entre la primera semana y antes de 30 días.

#### **INDICACIONES MÁS FRECUENTES DE RE-TOH TARDIO**

Solo como breve referencia, puesto que no es el objetivo del presente trabajo, comentaremos que el ReTOH **tardío** es aquel que se lleva a cabo a partir de los 30 días tras el TOH. Por regla general, suelen ser una cirugía diferida (no urgente) y suponen el 60.6% de los ReTOH **(2)**. De acuerdo con lo publicado por Zimmerman et al **(21)**, si el intervalo entre el primer TOH y el ReTOH es mayor de 1 año, la supervivencia a 5 años llega al 83%. El RC aparece más frecuentemente cuando el TOH inicial se indica por motivos inmunológicos, como colangitis esclerosante primaria (CEP) y cirrosis biliar primaria (CBP), en las que la incidencia puede alcanzar un 43% **(18)**. Aparece en el 10-46% de los sujetos, pero su incidencia puede aumentar en los sujetos retrasplantados por RC **(21)**. La TAH tardía aparece en el 3.8-4.7% de los casos **(18-19)**. Las complicaciones biliares representan un 5.4% de los ReTOH **(17)**. Aparecen entre un 5 y un 35% de los TOH e incluyen la estenosis de la anastomosis biliar, las fístulas biliares y la estenosis no anastomótica de la vía biliar (ENA), que representan el 33% de los casos y son la causa principal de ReTOH **(23)**. La incidencia exacta de las ENA, como indicación de ReTOH, varía entre el 5 y el 10%, se produce por dos motivos fundamentales, como la TAH y las lesiones biliares de tipo isquémico **(17)**. La recidiva de la enfermedad primaria representa el 8.5% de los ReTOH y la principal causa es la recidiva de la cirrosis por VHC, que representa casi el 50% de los TOH **(17)**. Con el transcurso de los años la

indicación del ReTOH por recurrencia del VHC ha aumentado. En torno a un tercio de los sujetos trasplantados desarrollan una cirrosis del injerto en 5 años **(17)**.

## **2.4. Contraindicaciones de trasplante hepático**

Denominamos contraindicaciones absolutas aquellas situaciones que dificultan de sobremanera la técnica quirúrgica o bien aquellas que disminuyen de una forma drástica la supervivencia posterior al trasplante. La trombosis completa del árbol esplénomesentérico-portal es la contraindicación quirúrgica más frecuente. Otras contraindicaciones son la existencia de una neoplasia activa extrahepática o una enfermedad infecciosa no controlada en el momento del TOH. Durante mucho tiempo la infección por VIH fue una contraindicación absoluta, debido a la creencia de que el uso de los fármacos inmunosupresores aceleraría la progresión de la infección del VIH con un pronóstico infausto. Gracias a los nuevos fármacos antirretrovirales se ha comprobado que no se produce dicho empeoramiento, y aunque no se dispongan de muchos datos en la población trasplantada con VIH parece que a medio plazo los resultados son aceptables, sobre todo si no existe coinfección con VHC. En general, las contraindicaciones tratan de excluir situaciones que comprometan la viabilidad técnica del trasplante (alteraciones anatómicas o patología cardiopulmonar grave), la supervivencia a medio plazo (procesos oncológicos) o el cumplimiento terapéutico futuro (alcoholismo activo, falta de soporte social, etc.) **(24)** (cuadro IV). Estas contraindicaciones pueden clasificarse según su reversibilidad en temporales o definitivas. Habitualmente se requiere un tiempo de abstinencia mínimo de 6 meses en los casos de alcoholismo y de 2 años en lo referente al consumo de drogas **(25)**. Una edad superior a 65 años no se considera contraindicación absoluta, pudiéndose valorar candidatos de entre 65 y 70 años de forma individualizada **(25)**. Si existen antecedentes de enfermedad oncológica se recomienda un periodo libre de enfermedad mínimo de 5 años **(25)**.

Como último punto resaltar sobre la edad avanzada, por encima de 68-70 años es considerada por muchos grupos como una contraindicación por sí misma, aunque como se ha expuesto previamente, las recomendaciones de la AASLD no fijan una edad concreta para contraindicar el TOH. Aunque los resultados de los estudios realizados al

respecto son heterogéneos, probablemente tenga un mayor peso específico la presencia de comorbilidades.

Tras definir la indicación del trasplante y excluir la presencia de contraindicaciones, el proceso de selección finaliza con la reunión de un Comité de expertos, que de forma consensuada decide la inclusión o no del paciente en la lista de espera **(25)**.

#### **CUADRO IV. Contraindicaciones del trasplante hepático (25)**

MELD < 15
Comorbilidad cardiaca o pulmonar grave (incluyendo presión arterial pulmonar media > 45 mm Hg sin respuesta al tratamiento)
VIH en situación de inmunodeficiencia grave (sida)
Alcoholismo o consumo de drogas activo
Carcinoma hepatocelular que no cumpla los requisitos de inclusión por tamaño, extensión extrahepática o situación funcional
Sepsis no controlada
Alteraciones anatómicas que impiden el trasplante (trombosis crónica y extensa del eje esplenoportal)
Colangiocarcinoma intrahepático
Tumores extrahepáticos
Hemangiosarcoma
Falta de soporte social adecuado o comorbilidad psiquiátrica grave
Fallo hepático fulminante con PIC > 50 mm Hg o PPC < 40 mm Hg de forma mantenida

## 2.5. Complicaciones agudas del postoperatorio durante la estancia en UCI

El trasplante hepático es un procedimiento de gran complejidad. A pesar de los continuos e importantes avances en las técnicas quirúrgicas anestésicas y en los recursos farmacológicos, la morbimortalidad en el postoperatorio temprano (primer mes tras el trasplante) continúa siendo un problema importante. Las complicaciones médicas más frecuentes en el periodo postoperatorio precoz engloban las pulmonares, renales, cardiovasculares, neurológicas, infecciosas y hepáticas, relacionadas con el aloinjerto. Se podrían añadir, además, complicaciones relacionadas con fármacos, entre los cuales se encuentran los inmunosupresores, antibióticos, antivirales y los antifúngicos. Reconocer, diagnosticar de forma precoz y tratar adecuadamente estas complicaciones es un aspecto fundamental que permite en ocasiones salvar la vida del paciente.

En general las principales complicaciones precoces las podemos dividir en vasculares, biliares y parenquimatosas.

### Complicaciones vasculares

Son frecuentes en el postoperatorio temprano y suelen acontecer en la arteria hepática y en la vena porta (frecuencia de 4-5% y 2.2%, respectivamente en adultos) **(26)**. La ecografía Doppler tiene un papel fundamental en el diagnóstico precoz de estas entidades.

Un adecuado flujo arterial es fundamental para la recuperación funcional del injerto en el postrasplante inmediato. La causa más frecuente de trombosis de la arteria hepática es la diferencia de calibre entre la arteria del donante y el receptor, otra causa frecuente son las anastomosis arteriales complejas por variantes anatómicas del donante o del receptor. Las complicaciones arteriales se suelen mostrar como un deterioro brusco y progresivo de la función hepática tras un periodo variable de normofunción (a diferencia de lo que ocurre con la disfunción primaria del injerto). Otras veces se manifiestan como procesos de índole biliar (estenosis, fístulas, biliomas), que suelen corresponder a trombosis tardías. Aunque infrecuentes, también existen otras formas de manifestación clínica como son la sepsis recidivante y la producción de abscesos hepáticos. Como

último dato de este apartado no podemos olvidar que en algunos casos muy infrecuentes pueden ser también procesos asintomáticos.

Ante la sospecha clínica se debe practicar una ecografía doppler urgente. Cuando no se detecte flujo o éste sea débil debe realizarse una prueba de imagen más específica. En la actualidad la arteriografía del tronco celíaco continúa siendo el patrón oro, pero la prueba más empleada es el Angio-TAC. Se ha estudiado la realización de trombectomía quirúrgica o una trombólisis con implantación de stent por radiología intervencionista con diferentes resultados, pero en el caso en el que se detecte una trombosis de la arteria hepática con mala evolución del injerto en los primeros 7 días tras el trasplante se debe realizar un retrasplante hepático de forma urgente.

En cuanto a las complicaciones venosas, existen factores de riesgo que predisponen a la trombosis de la vena porta como la trombosis portal pretrasplante con trombectomía durante el acto quirúrgico, la presencia de derivaciones venosas previas o la torsión de la anastomosis. En general son complicaciones que ocurren como consecuencia de dificultades técnicas durante la cirugía. La trombosis portal se manifiesta inicialmente como deterioro de la función del injerto en la primera semana post-TOH. La estenosis portal se manifiesta de una forma larvada y más tardíamente como hipertensión portal perisinusoidal y hemorragia digestiva alta por varices esofágicas. En su diagnóstico también es fundamental la ecografía doppler que mostrará material ecogénico en la luz portal y un flujo ausente. En la trombosis portal está indicado realizar una trombectomía quirúrgica con posterior reconstrucción de la anastomosis y en los casos no respondedores habrá que recurrir al retrasplante. En lo que se refiere a la estenosis portal, la angioplastia percutánea parece ser el tratamiento de elección **(27)**.

#### Complicaciones biliares

Las complicaciones biliares se producen entre el 11 y el 25% de los pacientes trasplantados, con una mortalidad asociada del 0 al 19% y una necesidad de retrasplante de 6 – 12.5% **(26)**. Los factores predisponentes incluyen algunos relacionados con la técnica del trasplante, otros con lesiones vasculares y otros con patología previa de la vía biliar (cuadro V) **(28)**. La técnica diagnóstica principal es la ecografía abdominal. En los casos en los que se disponga de tubo en T, la colangiografía trans-Kehr puede

delimitar la anatomía biliar, si no existe tutorización de la vía biliar se puede recurrir a la colangiorresonancia magnética (CRM). El abordaje terapéutico puede realizarse a través de colangiografía transparietohepática o colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) **(29)**.

**Cuadro V. Factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones biliares precoces**

Anastomosis en Y de Roux.
Uso del tubo en T de Kehr.
Trombosis de la arteria hepática.
Lesiones isquémicas de la vía biliar inducidas por la isquemia-reperfusión.
Infecciones.
Incompatibilidad ABO.
Donante a corazón parado.
Colangitis esclerosante primaria.

La fuga biliar típicamente aparece en el periodo precoz post-TOH y suele proceder de la anastomosis. La bilis que ha fugado tiene a acumularse en el lecho subhepático formando una colección. Otras veces puede provenir de la inserción del tubo de Kehr o de una necrosis del colédoco secundaria a una trombosis de la arteria hepática lo que puede conducir a una peritonitis biliar.

La estenosis biliar suele aparecer en el 5% de los pacientes, pero puede aumentar hasta el 60% si existe compromiso en el flujo de la arteria hepática **(26)**. Pueden ser anastomóticas o no anastomóticas. Aunque pueden ocurrir en el periodo precoz del trasplante, se suelen dar con más frecuencia entre el 2º y 6º mes **(26)**. El tratamiento de elección es la dilatación de la estenosis con balón y posteriormente colocación de prótesis mediante CPRE. En los últimos años, se han realizado numerosos estudios que muestran como la edad del donante puede estar asociada a la elevada prevalencia de complicaciones biliares, otros, sin embargo, no han encontrado asociación. Thorsen et al **(30)** encontraron mayor tasa de complicaciones biliares en aquellos trasplantes realizados con donantes mayores de 75 años, en comparación con los donantes de edades comprendidas entre 20 y 49 años (29.6% vs 13%). Aunque no hubo diferencias

en cuanto a la supervivencia. Verdonk et al **(31)** observaron que la incidencia de las estenosis biliares se había incrementado desde 1995 pasando del 5.3% al 16.7% después de 1995, posiblemente en relación con el uso de injertos de donantes con criterios ampliados. Así mismo, Sundaram et al **(32)** encontraron mayor número de estenosis biliares después de la introducción del MELD. Heidenhain et al **(33)** analizaron de forma retrospectiva cerca de 2000 pacientes, encontrando que la edad del donante ( $p = 0.028$ ) y el tiempo de isquemia fría ( $p = 0.002$ ) fueron significativamente factores de riesgo para el desarrollo de colangiopatía isquémica después del trasplante hepático. En un estudio reciente, Ghinolfi et al **(34)** demostraron que el trasplante hepático realizado con donantes mayores de 80 años se asocia a una mayor incidencia de estenosis biliares no anastomóticas. Aunque los autores sugieren que con una adecuada selección de donante- receptor se pueden alcanzar buenos resultados. Una puntuación elevada en el MELD y la inestabilidad hemodinámica del donante también se ha asociado a un mayor número de estenosis biliares no anastomóticas, así como una menor supervivencia del injerto.

#### Complicaciones parenquimatosas

Se trata de aquellas complicaciones que acontecen sobre el injerto sin que una patología vascular o biliar acontezca. Las principales complicaciones parenquimatosas agudas son la disfunción primaria del injerto y el rechazo agudo.

La disfunción primaria del injerto es poco frecuente (2-10%) pero conlleva un gran riesgo para el paciente y una alta tasa de retrasplante **(26)**. Se caracteriza por una mala función del injerto desde las primeras horas tras el trasplante. Se suele diagnosticar cuando hay una hipertransaminasemia  $>1000$  U/l y un tiempo de protrombina superior a 20 segundos. Su etiopatogenia se relaciona con la lesión de isquemia reperusión. La sospecha clínica se establece durante las primeras horas tras el trasplante debido a la presencia de inestabilidad hemodinámica, acidosis metabólica, coagulopatía, hipertransaminasemia y encefalopatía. Son factores predisponentes la edad avanzada del donante, la esteatosis hepática, la hipernatremia del donante, estancia prolongada en UCI, uso de drogas vasoactivas y tiempo de isquemia prolongado. Uno de los estudios más importantes es el Concepto de Donor Risk Index, elaborado por S. Feng et al **(35)** en el que a partir de los datos recogidos en registros de 20023 trasplantes

en Estados Unidos desde 1998 a 2002 establecieron una serie de características del donante asociadas con un mayor riesgo de fallo del injerto, estos son: la edad del donante, la causa de la muerte, la raza, la altura, el tiempo de isquemia fría, la localización geográfica del injerto, si el trasplante ha sido parcial y si la donación ha sido post parada cardiaca.

El rechazo agudo tiene una frecuencia mayor (25- 75%) pero no suele comprometer la función del injerto y responde bien a tratamiento médico **(26)**. Tiene un pico máximo entre la cuarta y la sexta semana. Su patogenia consiste en una respuesta inmune celular frente a antígenos HLA. Clínicamente es asintomático o se manifiesta de forma inespecífica sin soler afectar a la función del injerto. Se manifiesta con un aumento de las enzimas de la colestasis con ecografía doppler sin alteraciones.

#### Otras complicaciones precoces

Además de las citadas, existen otro tipo de complicaciones agudas como las que se derivan del uso de fármacos inmunosupresores como infecciones, diabetes mellitus por corticoides y la neurotoxicidad o la insuficiencia renal por anticalcineurínicos.

### **3. Estado actual del tema**

En la actualidad el trasplante hepático constituye un tratamiento eficaz en la enfermedad hepática terminal, ya sea por un fallo hepático agudo como por un proceso crónico. Desde sus inicios hasta hoy en día el número de indicaciones del TOH ha ido en aumento y por ende el de la población trasplantada, todo ello gracias a la mejora en la coordinación entre los diferentes servicios implicados, a los avances quirúrgicos, a los nuevos fármacos tanto inmunosupresores como antivirales, en la mejor selección y conservación del donante, y a los cuidados postoperatorios.

Como ya he comentado previamente en la introducción, según la memoria del Registro Español de Trasplante Hepático del 2016, se han registrado un total de 24905 trasplante de hígado desde el año 1984-2016, de ellos la indicación más frecuente ha sido la cirrosis (52.2%).

Las principales complicaciones precoces tras cumplir una semana de trasplante que han sido causa de un ReTOH tras el primer trasplante hepático han sido el fallo de función

primaria del injerto (77.9%) y las complicaciones técnicas (27.2%) **(2)**. Las causas de muerte de los pacientes trasplantados pasado una semana tras el primer trasplante son principalmente, la muerte perioperatoria (100%) y el fallo de función primaria del injerto (53.6%) **(2)**. La supervivencia con el paso de los años ha ido en aumento, la del paciente al año y a los 5 años en el año 2016 fue de 86.1% y 73.4% respectivamente, y la del injerto en el mismo período de tiempo fue de 79.1 % (al año) y 64.9% (5 años) **(2)**.

Los trasplantes pueden ser electivos o urgentes, hoy en día la mayoría de ellos son electivo, la supervivencia al mes de los pacientes al llevarle a cabo uno u otro varía mucho, siendo de 95.5 % para los electivos y 85% para los urgentes **(2)**.

Uno de los problemas de los trasplantes además de la escasez de órganos, son las listas de espera. En el año 2016 el número total de pacientes en lista de espera era 2115, de ellos fueron trasplantados 1159, 233 fueron excluidos y 78 exitus **(2)**.

A pesar de los datos esperanzadores es importante tener en cuenta que el postoperatorio inmediato del trasplante hepático es siempre una situación que requiere estrecha vigilancia. Pueden aparecer complicaciones vasculares, biliares y parenquimatosas, que condicionan la supervivencia del injerto y del paciente. Su diagnóstico y tratamiento precoz es prioritario y se basa en una estrecha monitorización clínico-analítica durante las primeras semanas. Por otra parte, es fundamental la identificación de factores tanto en el donante como en el receptor que nos permitan predecir la aparición de estas complicaciones precoces y por tanto el pronóstico del trasplante hepático.

#### **4. Objetivos**

El objetivo principal de nuestro estudio es valorar mediante la recopilación y estudio de una serie de variables tanto del donante como del receptor, las posibles complicaciones postoperatorias precoces tanto médicas como quirúrgicas que puedan surgir producto del trasplante hepático durante la estancia en UCI en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.

## **5. Material y métodos**

Se trata de un estudio de diseño retrospectivo, analítico y observacional.

Se han incluido los trasplantes hepáticos realizados en adultos en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa desde enero de 2016 hasta diciembre de 2018. Todos los trasplantes incluidos se han realizado a partir de donantes fallecidos por muerte encefálica.

Como base documental, hemos realizado una búsqueda bibliográfica a través de las bases de datos de PubMed, Medline, Dialnet, y llevado a cabo una cuidadosa selección de artículos ordenados por año de publicación y relevancia a partir de las principales revistas científicas en el campo de la hepatología y el trasplante hepático. También se han tomado datos publicados en el registro español de trasplante hepático (RETH).

La información del donante en el momento previo a la extracción se ha extraído a partir del cuaderno de donación de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT). Mediante la historia clínica electrónica se han recogido determinadas variables del receptor, haciendo un seguimiento en el postoperatorio en UCI. Los datos se han recogido en un programa de gestión de datos que ha permitido proteger su confidencialidad (por medio de contraseña e inclusión de clave de identificación del paciente) y establecer filtros y controles de inconsistencias lógicas y errores de introducción de datos. Se han recogido los datos de manera anonimizada por lo que se ha solicitado la exención de consentimiento informado, analizando algunas de las complicaciones más reseñables en el postoperatorio inmediato.

A continuación, se exponen las variables analizadas tanto del donante como del receptor y las variables de resultado del estudio.

### **Variables analizadas del donante**

Edad, sexo, tiempo de isquemia, y variables de la analítica sanguínea (natremia, creatinina, ALT, AST, GGT, BT, AP).

### Variables analizadas del receptor

Edad, sexo, y aparición de complicaciones mayores: complicaciones biliares, rechazo, trombosis, exitus.

### Variables resultado

Complicaciones biliares, parenquimatosas, vasculares, y exitus en el primer mes tras el trasplante hepático. No se analizaron de forma detallada las comorbilidades para evitar atomizar aún más la muestra.

### Análisis de datos

El informe estadístico contendrá la descripción de las características basales de los pacientes, y el análisis de las variables explicativas y variables de resultado del estudio. Cada variable será caracterizada utilizando distribuciones de frecuencia para las variables cualitativas y estadísticos de tendencia central como la media y mediana y de variabilidad como la desviación estándar o el rango intercuartílico para las cuantitativas en función de sus características distribucionales. Se determinará la normalidad de las variables cuantitativas mediante el test de Kolmogórov-Smirnov.

Comparaciones entre grupos e intragrupos utilizando test paramétricos siempre que las características distribucionales de los datos lo permitan, en caso contrario se utilizarán pruebas no paramétricas. Los test estadísticos empleados se resumen en el cuadro VI. El análisis se realizó utilizando el programa SPSS versión 22.0.

<b>Variable explicativa</b>	<b>Variable resultado</b>	<b>Normalidad</b>	<b>Test</b>
Cualitativa	Cualitativa	-	Chi cuadrado
Cualitativa 2 categorías	Cuantitativa	No	U de Mann-Whitney
Cuantitativa	Cualitativa 2 categorías	No	U de Mann-Whitney
Cualitativa 2 categorías	Cuantitativa	Sí	T de Student
Cuantitativa	Cualitativa 2 categorías	Sí	T de Student

Cuadro VI. Test estadísticos empleados en el análisis analítico.

## 6. Resultados

Durante el período de estudio se realizaron 59 trasplantes hepáticos en la Comunidad Autónoma de Aragón. En el grupo de donantes (n = 59) la edad media fue de  $61.6 \pm 18.6$  años, 19 (32.2%) fueron mujeres y la mayoría de ellos procedían de la propia Comunidad Autónoma de Aragón. Casi todos los donantes presentaron muerte encefálica por diferentes causas, 24 por hemorragia cerebral (40.7%), 13 por accidente cerebrovascular isquémico (22%), 13 por traumatismo craneoencefálico (22%), 8 por encefalopatía anóxica (13.5%), en uno de los donantes no se conocen las causas de su muerte puesto que no figura en su historia clínica. Cabe destacar que 31 (51.9%) donantes tuvieron un sodio plasmático mayor de 145 mEq/L.

En el grupo de receptores (n=59), la edad media fue de  $58.5 \pm 7.5$  años y 8 (13.5%) fueron mujeres. Hubo 1 (1.7%) exitus. En lo que respecta a las complicaciones, 17 (28.8%) presentaron complicaciones biliares, dentro de estas las más frecuentes fueron las anastomosis anastomóticas 11(64.7%), 4 (23.5%) fugas biliares y 2 (11.7%) anastomosis no anastomóticas; se desarrollaron 5 (8.5%) rechazos, y de estos la mayoría fueron agudos 4 (80%) y 1 (20%) tardío; 7 (11.8) presentaron trombosis, de las cuales la mayoría fueron portal 5 (71.4%) y 2 (28.5%) fueron de la arteria hepática.

El tiempo medio de isquemia fue aproximadamente  $317.1 \pm 52$ . Las cifras medias de transaminasas fueron: ALT  $45.08 \pm 53.9$ , AST  $51.1 \pm 64.8$ , GGT  $52.3 \pm 69.1$ . El nivel medio de BT (bilirrubina total) fue  $0.7 \pm 0.4$ . La AP (actividad de protrombina) media fue  $73.8 \pm 17.9$ . El nivel medio de natremia fue  $145.8 \pm 8.3$  y el nivel medio de creatinina fue  $1.1 \pm 1.3$ .

### Influencia de las variables analizadas en las complicaciones post-trasplante

Las variables se analizarán en conjunto para evitar atomizar la muestra (cuadro VII).

	Si	No
<b>Rechazo</b>	8.5%	91.5%
<b>Trombosis</b>	10.2%	89.8%
<b>Complicaciones biliares</b>	28.82%	71.18%
<b>Mortalidad</b>	1.7%	98.3%

Cuadro VII. Influencia de las variables en las complicaciones post-trasplante.

Ni la edad del donante ( $P = 0.1849$ ), ni la edad del receptor ( $P = 0.0723$ ), ni los niveles de ALT ( $P = 0.4138$ ), AST ( $P = 0.8354$ ), actividad de protrombina ( $P = 0.8990$ ), bilirrubina total ( $P = 0.3669$ ), natremia ( $P = 0.4739$ ) y creatinina ( $P = 0.9228$ ), demuestran relación estadística con la aparición de rechazo. (cuadro VIII)

Complicaciones	Edad donante	Edad receptor	ALT	AST	AP	BT	Natremia	Creatinina
Rechazo	No significativo							
P	0.1849	0.0723	0.4138	0.8354	0.8990	0.3669	0.4739	0.9228

Cuadro VIII. Influencia de las variables en la aparición de rechazo.

Los niveles de natremia ( $P = 0.9308$ ), creatinina ( $P = 0.9429$ ), el tiempo de isquemia ( $P = 0.5396$ ), y la edad del donante ( $P = 0.9804$ ), no demostraron relación estadística con la aparición de trombosis. (cuadro IX)

Complicaciones	Natremia	Creatinina	Tiempo de isquemia	Edad donante
Trombosis	No significativo	No significativo	No significativo	No significativo
P	0.9308	0.9429	0.5396	0.9804

Cuadro IX. Influencia de las variables en la aparición de trombosis.

El tiempo de isquemia ( $P = 0.8376$ ) y la edad del donante ( $P = 0.4271$ ), no demostraron relación estadística en la aparición de complicaciones biliares. (cuadro X)

Complicaciones	Tiempo de isquemia	Edad donante
Biliares	No significativo	No significativo
P	0.8376	0.4271

Cuadro X. Influencia de las variables en la aparición de complicaciones biliares.

### Comparación de edades y sexos entre donantes y receptores (cuadro XI)

La edad media entre donantes y receptores ( $P = 0.2510$ ) no demostró diferencias desde el punto de vista estadístico. La proporción de sexos ( $P = 0.0284$ ) si demostró diferencia desde el punto de vista estadístico.

	<b>Edad media</b>	<b>Sexo</b>
<b>Donante</b>	No significativo	Significativo
<b>Receptor</b>	No significativo	Significativo
<b>P</b>	0.2510	0.0284

Cuadro XI. Comparación de edades y sexos entre donantes y receptores.

## **7. Discusión**

Los profesionales de la salud que trabajan en el ámbito del trasplante deben enfrentarse día a día a la decisión de aceptar o no un injerto para un determinado receptor. La escasez de donantes, y la existencia de una nada desdeñable mortalidad en lista de espera, han favorecido que cada vez más se acepten injertos de donantes más añosos. La controversia, en general, aparece cuando el donante tiene una edad superior a 70 años, y muy particularmente cuando además de la edad se suman otras comorbilidades.

Numerosos estudios se han pronunciado al respecto con resultados contradictorios. El objetivo principal de nuestro estudio fue valorar mediante la recopilación y estudio de una serie de variables tanto del donante como del receptor, las posibles complicaciones postoperatorias precoces tanto médicas, como quirúrgicas, que puedan surgir producto del trasplante hepático durante la estancia en UCI en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa.

Nuestros resultados no ponen de manifiesto ninguna significación estadística, salvo la proporción de sexos entre donantes y receptores, en la cual sale una P significativa, resultado que aparentemente no tiene mayor repercusión clínica. Desde el punto de vista estadístico la no significación estadística en el análisis de las demás variables, puede ser debida a la baja tasa de complicaciones de la muestra, y a la muy escasa mortalidad post-trasplante, y está justificada muy probablemente por un pequeño tamaño muestral. Además de éstas, caben resaltar otras limitaciones del estudio; en

primer lugar, el diseño del estudio fue retrospectivo con la mayor posibilidad de sesgos que ello conlleva; además, no se realizó un análisis multivariable dadas las características de la muestra, lo que en series más complejas ayuda a eliminar sesgos de confusión entre las variables analizadas.

Nuestro estudio no muestra que los receptores con injertos hepáticos procedentes de donantes mayores tuvieran más complicaciones de las analizadas en el post-TOH inmediato, aunque investigadores de nuestro medio han concluido que el uso de donantes mayores de 60 años se relaciona con una menor supervivencia del injerto y con una mayor frecuencia de estenosis biliares no anastomóticas **(36)**.

Según datos bibliográficos previos, es conocido que con el paso del tiempo tanto el parénquima hepático como su vascularización pierden elasticidad lo que conduce a una disminución del flujo sanguíneo a su paso por la arteria hepática. En un estudio reciente llevado a cabo por Peter T et al. **(37)**, se analizó retrospectivamente a 1300 receptores trasplantados hepáticos según la velocidad de flujo de su arteria hepática, los resultados obtenidos fueron que aquellos pacientes con un flujo arterial < 400 ml/ minuto tuvieron mayor tasa de complicaciones biliares y menor supervivencia del injerto. Estos resultados no se ven reflejados en nuestra serie.

En referente al receptor, la edad mayor del mismo tampoco se relacionó de forma significativa con complicaciones precoces, al igual que ocurrió con la edad del donante.

## **8. Conclusiones**

El trasplante hepático es el tratamiento de elección para pacientes bien seleccionados con enfermedad hepática terminal o fallo hepático crónico, pero puede implicar mayores complicaciones postoperatorias en algunos pacientes. **Los resultados de nuestro estudio no demuestran relación significativa entre determinadas características del donante y del receptor en la aparición de las complicaciones post-trasplante analizadas.**

## 9. Bibliografía

1. Herrero JI, Pardo F, Quiroga J, Rotellar F, Herrero JI. Trasplante hepático Liver transplantation. *An Sist Sanit Navar* [Internet]. 2006;29(2):93–104. Available from: <http://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v29s2/original8.pdf>
2. Fabregat Prous, J Díaz Fernández CE al. Registro Español de Trasplante Hepático. 2017;111. Available from: [http://www.ont.es/infesp/Registros/MEMORIA\\_RETH\\_2016\\_GENERAL.pdf](http://www.ont.es/infesp/Registros/MEMORIA_RETH_2016_GENERAL.pdf)
3. Bernardi M, Gitto S, Biselli M. The MELD score in patients awaiting liver transplant: Strengths and weaknesses. *J Hepatol* [Internet]. 2011;54(6):1297–306. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2010.11.008>
4. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant*. 2005;5(2):307–13.
5. Aguirre-Valadez J, Torre A, Vilatobá M, Contreras AG, Sánchez-Cedillo A, Antolinez-Motta J, et al. Indicaciones de trasplante hepático. *Rev Investig Clin*. 2014;66(6):534–46.
6. Freeman RB, Gish RG, Harper A, Davis GL, Vierling J, Lieblein L, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) exception guidelines: Results 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 standar. *Liver Transplant*. 2006;12(S3):S128–36.
7. Tincani G, Hoti E, Andreani P, Ricca L, Pittau G, Vitale V, et al. Operative risks of domino liver transplantation for the familial amyloid polyneuropathy liver donor and recipient: A double analysis. *Am J Transplant*. 2011;11(4):759–66.
8. Popescu I, Dima SO. Domino liver transplantation: How far can we push the paradigm? *Liver Transplant*. 2012;18(1):22–8.
9. Pons J, Ramírez P, Robles R, Sánchez-Bueno F, Rodríguez-Barbosa J, Parrilla P. Inmunodepresión en el período postoperatorio inmediato del trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol*. 2004;27(Supl.4):79–86.

10. Miller N. Agilent LC / MS Overview. 1979;(November).
11. Starzl TE, Fung J, Venkataramman R, Todo S, Demetris AJ, Jain A. Fk 506 for Liver, Kidney, and Pancreas Transplantation. *Lancet*. 1989;334(8670):1000–4.
12. Furukawa H, Todo S. Evolution of immunosuppression in liver transplantation: Contribution of cyclosporine. *Transplant Proc*. 2004;36(2 SUPPL.):S274–84.
13. Curtis JJ, Kaplan B. Transplant Immunosuppressive Drug Trials on Trial. *Am J Transplant*. 2004;4(5):671–2.
14. Helderman JH, Bennett WM, Cibrik DM, Kaufman DB, Klein A, Takemoto SK. Immunosuppression: practice and trends. *Am J Transplant*. 2003;3(s4):41–52.
15. R. P, B. B, J.M. L, G. S, R. N, P. N. Trends and experiences in liver retransplantation over 15 years. *Liver Transplant* [Internet]. 2007;13(2):248–57. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed8&NEWS=N&AN=2007116338>
16. Uemura T, Randall HB, Sanchez EQ, Ikegami T, Narasimhan G, McKenna GJ, et al. Liver retransplantation for primary nonfunction: Analysis of a 20-year single-center experience. *Liver Transplant*. 2007;13(2):227–33.
17. Moya-Herraiz Á, Torres-Quevedo R, San Juan F, López-Andújar R, Montalvá E, Pareja E, et al. Indications and results of liver retransplantations. *Cir Esp* [Internet]. 2008;84(5):246–50. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0009-739X\(08\)75915-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0009-739X(08)75915-3)
18. Leonardi MI, Boin I, Leonardi LS. Late hepatic artery thrombosis after liver transplantation: Clinical setting and risk factors. *Transplant Proc*. 2004;36(4):967–9.
19. Oh CK, Pelletier SJ, Sawyer RG, Dacus AR, McCullough CS, Pruett TL, et al. Uni- and multi-variate analysis of risk factors for early and late hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *Transplantation*. 2001;71(6):767–72.
20. Busuttil RW, Farmer DG, Yersiz H, Hiatt JR, McDiarmid S V., Goldstein LI, et al. Analysis of Long-term Outcomes of 3200 Liver Transplantations Over Two Decades. *Ann Surg*. 2005;241(6):905–18.

21. Zimmerman MA, Ghobrial RM. When shouldn't we retransplant? *Liver Transplant*. 2005;11(11 SUPPL. 2):14–20.
22. Clemente G, Durán F, Loinaz C, Casanovas T, Rímola A, Jara P, et al. Late orthotopic liver retransplant: Indications and survival. *Transplant Proc*. 1999;31(1–2):511–4.
23. Verdonk R, Buis C, Porte R, Haagsma E. Biliary complications after liver transplantation: A review. *Scand J Gastroenterol*. 2006;41(SUPPL. 243):89–101.
24. Martin P, Dimartini A, Feng S, Brown R, Fallon M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology*. 2014;59(3):1144–65.
25. Martín-Mateos R, Rodríguez-Gandía MA, Aicart-Ramos M, Martínez J. Indicaciones y contraindicaciones del trasplante hepático. *Med* [Internet]. 2016;12(12):693–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2016.05.023>
26. Perálvarez MLR, Mata M De. Complicaciones en el periodo precoz postrasplante hepático. :995–1004.
27. Miraglia R, Maruzzelli L, Caruso S, Milazzo M, Marrone G, Mamone G, et al. Interventional radiology procedures in adult patients who underwent liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2009;15(6):684–93.
28. Koffron A, Stein JA. Liver Transplantation: Indications, Pretransplant Evaluation, Surgery, and Posttransplant Complications. *Med Clin North Am*. 2008;92(4):861–88.
29. Anderson CD, Vachharajani N, Doyle M, Lowell JA, Wellen JR, Shenoy S, et al. Advanced Donor Age Alone Does Not Affect Patient or Graft Survival after Liver Transplantation. *J Am Coll Surg* [Internet]. 2008;207(6):847–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2008.08.009>
30. Thorsen T, Aandahl EM, Bennet W, Olausson M, Ericzon BG, Nowak G, et al. Transplantation with livers from deceased donors older than 75 years. *Transplantation*. 2015;99(12):2534–42.

31. Verdonk RC, Buis CI, Porte RJ, van der Jagt EJ, Limburg AJ, van den Berg AP, et al. Anastomotic biliary strictures after liver transplantation: Causes and consequences. *Liver Transplant*. 2006;12(5):726–35.
32. Sundaram V, Jones DT, Shah NH, De Vera ME, Fontes P, Marsh JW, et al. Posttransplant biliary complications in the pre- and post-model for end-stage liver disease era. *Liver Transplant*. 2011;17(4):428–35.
33. Heidenhain C, Pratschke J, Puhl G, Neumann U, Pascher A, Veltzke-Schlieker W, et al. Incidence of and risk factors for ischemic-type biliary lesions following orthotopic liver transplantation. *Transpl Int*. 2010;23(1):14–22.
34. Ghinolfi D, De Simone P, Lai Q, Pezzati D, Coletti L, Balzano E, et al. Risk analysis of ischemic-type biliary lesions after liver transplant using octogenarian donors. *Liver Transplant*. 2016;22(5):588–98.
35. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, DeRoy MA, et al. Characteristics associated with liver graft failure: The concept of a donor risk index. *Am J Transplant*. 2006;6(4):783–90.
36. Serrano MT, Garcia-Gil A, Arenas J, Ber Y, Cortes L, Valiente C, et al. Outcome of liver transplantation using donors older than 60 year of age. *Clin Transplant*. 2010;24(4):543–9.
37. Kim PTW, Fernandez H, Gupta A, Saracino G, Ramsay M, McKenna GJ, et al. Low Measured Hepatic Artery Flow Increases Rate of Biliary Strictures in Deceased Donor Liver Transplantation: An Age-Dependent Phenomenon. *Transplantation*. 2017;101(2):332–40.