

**EVOLUCION
DE LAS COMPLICACIONES
BILIARES TRAS EL
TRASPLANTE HEPATICO**

GANCHEGUI MADINA, AMAIA

SEPTIEMBRE 2010

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

**EVOLUCION DE LAS COMPLICACIONES BILIARES
TRAS EL TRASPLANTE HEPATICO**

Autor:

AMAIA GANCHEGUI MADINA

Director:

LUIS GRANDE POSA

Co- director:

RAMON CHARCO TORRA

BARCELONA, SEPTIEMBRE 2010

INDICE

Resumen

5- 7

Introducción

8- 17

Hipótesis

18- 19

Objetivos

20- 21

Material y métodos

22- 29

Resultados

30- 43

Discusión

44- 47

Conclusiones

48- 49

Bibliografía

50- 58

Agradecimientos

A la Dra. Cristina Dopazo, mi tutora, por sus valiosas sugerencias, acertados aportes, permanente disposición y desinteresada ayuda.

A la Dra. Mireia Caralt por plantear el tema y contenido de este trabajo.

Al Dr. Ramón Charco por su apoyo, ayuda, disposición y generosidad a la hora de co-dirigir este trabajo y muchos otros.

Al Dr. Luis Grande, director de este trabajo.

A todo el Servicio HBP y Trasplantes del HUVH.

A Inma, Valen, Ainara, Irene e Iker, mi familia, por creer en mí y dar sentido a todos mis esfuerzos.

RESUMEN

INTRODUCCION

La anastomosis biliar ha sido considerada como el “talón de Aquiles” del trasplante hepático desde su inicio, debido al alto número de complicaciones postoperatorias derivadas de la misma. Incluso en la actualidad, sigue siendo una causa significativa de morbi-mortalidad en los receptores de trasplante hepático.

OBJETIVO

Analizar la evolución de las complicaciones biliares tras el trasplante hepático ortotópico (THO) en pacientes adultos en un programa de trasplante de 20 años de experiencia.

MATERIAL Y METODOS

Entre 1985 y 2007, se realizaron 1000 TH (trasplantes hepáticos) en el Hospital Universitario Vall d’Hebron, de los cuales 789 fueron adultos y 211 infantiles. Con el objetivo de analizar la evolución de las complicaciones biliares en el TH en adultos, hemos comparado retrospectivamente los primeros 100 y los últimos 200 TH adultos, basado en una recogida de datos prospectiva.

RESULTADOS

En ambos periodos la anastomosis colédoco-coledocal fue la más frecuente (1^{er} periodo: 89% vs 2º periodo: 94%, p=ns). En el resto de los casos se realizó una hepático-yejunostomía (1^{er}: 11% vs 2º: 6,1%). Las complicaciones biliares fueron más frecuentes en el primer periodo (1º: 20%, 2º: 9%, p< 0,001).

El tubo de Kehr se relacionó con el 32% de las complicaciones biliares del primer periodo (todas ellas fueron coleperitoneo), no así en el último periodo. La trombosis o estenosis arterial fueron relacionadas con complicaciones biliares en un 10% y 33,3% en el primer y último periodo respectivamente ($p= ns$). La gravedad de las complicaciones según la clasificación de Clavien- Dindo fue similar en ambos periodos (IIIa: 15% vs 33,3%, IIIb: 55% vs 55,5%, IV: 15% vs 11,1%) ($p= ns$).

CONCLUSIONES

La incidencia de las complicaciones biliares tras el TH disminuyó a lo largo de los años, principalmente debido al abandono del uso rutinario del tubo de Kehr. No obstante, la gravedad de dichas complicaciones resultó ser similar en ambos grupos.

INTRODUCCIÓN

Desde que Starzl realizó el primer trasplante hepático en el año 1963¹, este procedimiento se ha convertido en el tratamiento de elección para los pacientes con enfermedad hepática terminal, aguda o crónica, para los que no se dispone de otro tratamiento efectivo ^{2,3}. Las causas más frecuentes de enfermedad hepática crónica terminal en nuestro medio son la cirrosis enólica y la hepatitis C (VHC) ⁴.

A finales de la década de los ochenta y principios de los años noventa, la mejoría de las técnicas quirúrgicas y anestésicas, de las soluciones de preservación y el desarrollo de nuevos agentes inmunosupresores, así como la mejor selección de candidatos, hicieron posible un incremento de la supervivencia de los receptores de TH ⁵. La supervivencia a corto y largo plazo de estos pacientes alcanza actualmente cifras en torno al 85% al año y del 72% a los 5 años ⁴. Las principales causas de mortalidad varían dependiendo del tiempo transcurrido desde el trasplante, de forma que durante los primeros tres meses post- trasplante está relacionada con la disfunción primaria del injerto, las complicaciones técnicas de la cirugía y las infecciones ⁶. A partir del primer año post-trasplante, la disminución de la supervivencia ocurre fundamentalmente a expensas de la recidiva de la enfermedad original, del rechazo crónico y complicaciones tardías teóricamente relacionadas con la inmunosupresión ^{7,8}. Las complicaciones técnicas son la 5^a causa de mortalidad tras el primer trasplante hepático, suponiendo casi el 22% de los fallecimientos ⁴.

Desde los inicios del trasplante hepático, la anastomosis biliar ha sido considerada como el “talón de Aquiles” de dicho procedimiento, debido al alto número de complicaciones derivadas de la misma ⁹⁻¹¹. A pesar de las mejoras en la técnica quirúrgica, cuidados postoperatorios y fármacos inmunosupresores, las complicaciones biliares siguen siendo fuente significativa de morbilidad, pérdida del injerto e incluso mortalidad. Históricamente, Starlz y Calne publicaron índices de morbilidad de hasta el 50% y de

mortalidad de hasta el 30% atribuidas a las complicaciones biliares después del TH¹²,¹³. Recientemente se publicaron series con una incidencia de complicaciones biliares de hasta el 10-50%¹⁴, con un índice de mortalidad asociado de 0-19% y un índice de retrasplante de 6- 12,5%^{15, 16}. En un alto porcentaje, la morbilidad se asoció a la utilización sistemática del tubo de Kehr, según publicaron múltiples series¹⁷.

Tipos de reconstrucción biliar

Los tipos de reconstrucción biliar que se realizan en el trasplante hepático son la colédoco- coledocostomía, término terminal o látero lateral, con o sin tubo de Kehr, y la hepática yeyunostomía en Y de Roux. En la anastomosis colédoco coledocal, se realiza una anastomosis término- terminal entre el coléodo del donante y el receptor. Esta anastomosis es la más sencilla de realizar y se realiza en aproximadamente el 70- 90% de los TH en adultos, según series recientes¹⁸. La colédoco- coledocostomía látero lateral no tiene ventajas en comparación a la término terminal y es más compleja de realizar¹⁹. En la hepática yeyunostomía en Y de Roux, se realiza una anastomosis término lateral entre el coléodo del donante y el asa yeyunal del receptor. Las indicaciones para realizar una hepática yeyunostomía en Y de Roux en un TH son: longitud insuficiente de la vía biliar, discrepancia de calibre entre la vía biliar del donante y del receptor, atresia biliar, vía biliar extrahepática del receptor manipulada, retrasplante o casos en los que la vía biliar se encuentra dañada de forma intrínseca (cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante).

Históricamente, el objetivo de la utilización del tubo de Kehr durante la realización de la anastomosis biliar fue evitar la fuga biliar y la estenosis anastomótica; se propusieron otros beneficios teóricos, como facilitar el manejo de las fugas biliares y evitar el acodamiento del conducto biliar²⁰. Durante los inicios del trasplante hepático, la anastomosis colédoco- coledocal se realizó con el tubo de Kehr. En los años 90, debido

al alto índice de fugas biliares ocurridas sobre todo tras su retirada aproximadamente a los 3 meses post- trasplante, varios grupos europeos eliminaron la utilización del tubo de Kehr^{14, 21-24}. Actualmente, en la mayoría de los centros se realiza la reconstrucción biliar tipo anastomosis colédoco- coledocal término terminal sin tubo de Kehr como técnica de elección, y muchos han preferido este tipo de anastomosis desde el inicio del programa de trasplante en sus centros.

Tipos de complicaciones biliares

a) Fuga biliar

La fuga biliar, junto con la estenosis, es la complicación biliar post- trasplante más frecuente. Tiene una incidencia de hasta el 19%, con series más recientes publicadas con una incidencia del 7%. La frecuencia de esta complicación varía en función del tipo de anastomosis y la utilización del tubo de Kehr¹⁸.

b) Estenosis biliar

- Estenosis anastomótica

La estenosis biliar post- trasplante hepático es relativamente frecuente y ocurre tanto en las anastomosis colédoco- coledocales como en la hepático yeyunostomía en Y de Roux. Tiene una incidencia entre el 10- 20% según series recientemente publicadas¹⁸.

La mayoría de las estenosis anastomóticas ocurren durante el primer año post-trasplante, pero pueden aparecer incluso años post- trasplante¹⁸.

- Estenosis no- anastomótica

Las estenosis biliares no anastomóticas como consecuencia de la trombosis de la arteria hepática han sido descritas desde los inicios del TH²⁵. A principios de los años 90, las estenosis biliares no anastomóticas con arteria hepática permeable fueron descritas como una entidad aparte, definidas como “lesiones biliares tipo isquémicas”, definición basada en la semejanza de dichas estenosis con las ocurridas a consecuencia de la

occlusión de la arteria hepática. La incidencia de las estenosis biliares no anastomóticas varía entre un 1% y un 19% en función de las series: estas diferencias se explican teniendo en cuenta las diferentes definiciones que existen para los términos “estenosis biliar no anastomótica” y las “lesiones biliares tipo isquémicas”, la exclusión o inclusión de pacientes con oclusión de la arteria hepática en dichos estudios o la inclusión exclusiva de pacientes sintomáticos, que ayudarían a explicar cifras tan variables. En la mayoría de la series, la incidencia es de un 5- 10%.

c) Molde, barro y litiasis coledocales

El barro biliar hace referencia a un acúmulo espeso de moco, bilirrubinato cálcico y colesterol. Si no se trata, se convierte en un molde biliar, que consiste en material litogénico retenido según la morfología y las dimensiones de la vía biliar. La incidencia de esta complicación biliar en el TH es de un 1,6- 1,8%. El barro y molde biliar se observan sobre todo en el primer año post-trasplante y las litiasis más tarde. Existe una fuerte asociación entre las litiasis coledocales y otro tipo de complicaciones biliares ¹⁸.

d) Compresión extrínseca de la vía biliar

El muñón del conducto cístico puede acumular secreciones causando lo que se denomina un cistocele, que condiciona una compresión extrínseca del colédoco ¹⁸.

e) Complicaciones biliares en trasplante hepático Split

La escasez de donantes y el consecuente aumento de mortalidad en lista de espera han promovido la búsqueda de injertos en la comunidad. El trasplante de donante vivo ha ganado aceptación. Otra forma de aumentar el número de injertos es el trasplante Split/partición del injerto.

La técnica de partición o división del injerto hepático (Split) para trasplantar a 2 receptores, generalmente un adulto y un niño, fue descrita por Pichlmayr y cols en 1987 y posteriormente Bismuth y cols la aplicaron para trasplantar a dos adultos. El hígado donante se divide en 2 injertos: los segmentos laterales izquierdos (II, III) para el niño y el lóbulo hepático derecho con el segmento IV para el adulto. En los últimos años, se ha empezado a dividir un hígado para trasplantar a 2 adultos, realizando la partición en función del peso de ambos receptores²⁶. La partición hepática se puede realizar *in situ* o *ex situ*. La partición hepática realizada *in situ* conlleva un tiempo de isquemia fría inferior, con menor incidencia de complicaciones biliares en cuanto a las fugas biliares de la superficie de corte hepática se refiere²⁷. En cuanto a la reconstrucción biliar en el Split, la colédoco- coledocostomía o la hepático yeyunostomía en Y de Roux pueden ser utilizadas, aunque esta última es más frecuente que en el TH convencional. En los splits realizados *ex vivo*, se publicaron índices de complicaciones biliares de hasta el 15-40% en los inicios de la técnica²⁸⁻³² y de 9-26% en series más recientes³³⁻³⁶. Con el desarrollo de la técnica del Split *in situ* se redujo el índice de complicaciones biliares en los trasplantes de injertos parciales^{37, 38}. No obstante, la incidencia de complicaciones biliares tras el Split hepático varía entre 0-41%, cifra que refleja como factor importante la experiencia de cada centro y su volumen³⁹⁻⁴³. Los excelentes resultados de los Splits realizados *in situ* están publicados por centros con mucha experiencia en el TH y experiencia previa con Splits *ex situ*^{37, 39}.

Etiología de las complicaciones biliares

Las complicaciones biliares pueden ser atribuidas a varios factores, incluidas las razones técnicas, la trombosis o estenosis arterial, así como la lesión por isquemia reperfusión y el daño inmunológico, que pueden condicionar lesiones de tipo isquémico en la vía biliar^{25,44- 51}.

a) Razones técnicas

Entre las principales razones técnicas como etiología de las complicaciones biliares post- trasplante se encuentran por un lado las puramente dependientes del cirujano, que puede originar una estenosis o fuga biliar, las complicaciones relacionadas con el tubo de Kehr y la utilización de injertos parciales en cuanto a las fugas biliares de la superficie de corte hepática se refiere.

- Las fugas biliares post- trasplante pueden ocurrir en diferentes zonas del árbol biliar. Las fugas biliares perianastomóticas, peri Kehr o post- extracción del tubo de Kehr, del muñón del conducto cístico del donante o del receptor están descritas¹⁸. Más raramente, puede ocurrir una fuga biliar posterior a un biopsia hepática o daño yatrogénico del conducto biliar. Las fugas en relación al tubo de Kehr pueden ocurrir en el post- trasplante precoz o a la hora de retirar el tubo de Kehr. La fistulización insuficiente alrededor del trayecto del Kehr tras la retirada del mismo suele ser la causa de la fuga biliar en pacientes transplantados inmunodeprimidos con dificultades para la cicatrización.
- Una ligera estenosis de la anastomosis biliar suele ocurrir frecuentemente en el postoperatorio precoz como consecuencia de edema postoperatorio¹⁸. No obstante, una proporción desconocida de pacientes desarrolla una estenosis anastomótica significativa¹⁸. Se cree que las estenosis biliares anastomóticas

son consecuencia de la técnica quirúrgica, anastomosis muco-mucosa inadecuada, isquemia local y cicatrización fibrótica⁵². Además, la fuga biliar anastomótica está probablemente asociada con un mayor riesgo de estenosis anastomótica posterior¹⁸.

b) Daño isquémico

El epitelio biliar parece ser más susceptible a la isquemia que el parénquima hepático o las estructuras vasculares hepáticas⁵³.

El sistema de aporte de flujo arterial al árbol biliar es complejo. La arteria hepática es la que aporta un mayor aporte sanguíneo a las estructuras del hilio hepático y el tracto portal. El árbol biliar intrahepático (por encima de la bifurcación del hepático común) es irrigado principalmente por las ramas de la arteria hepática. La vía biliar extrahepática recibe su irrigación a través de diversas fuentes, más frecuentemente de la rama retrooduodenal de la arteria gastroduodenal, la arteria retroportal del tronco celiaco o la arteria mesentérica superior y las ramas descendentes de la arteria hepática derecha. En la cirugía del donante, la arteria retroportal y las ramas de la arteria gastroduodenal son seccionadas. Esto conlleva que la arteria hepática sea el único aporte arterial de la vía biliar del donante tras el TH. Como consecuencia, la oclusión arterial por trombosis o estenosis puede conllevar a isquemia y por tanto producir complicaciones en la vía biliar intra o extrahepática del donante. Pero las complicaciones biliares no ocurren en todos los pacientes con oclusión de la arteria hepática. En la mayoría de trasplantes que sufren una oclusión arterial, el diagnóstico es precoz y la mayoría de estos pacientes son sometidos a retrasplante por fallo hepático o necrosis hepática antes de que se desarrollen las complicaciones biliares²⁵.

Fugas biliares difusas se pueden objetivar como consecuencia de la necrosis del conducto biliar por trombosis de la arteria hepática. Una isquemia generalizada secundaria a dicha trombosis arterial también puede provocar una estenosis de la anastomosis biliar. No obstante, la consecuencia más frecuente en la vía biliar de la trombosis arterial suele ser la estenosis biliar no anastomótica, en cuyo caso el árbol biliar se convierte en isquémico o necrótico.

Las estenosis biliares no anastomóticas con arteria hepática permeable son definidas como “lesiones biliares de tipo isquémico” y se ha buscado una patogénesis parecida al daño isquémico producido por la obliteración de la arteria hepática. La formación de estas estenosis del conducto biliar podrían ser debidas a cicatrización fibrótica como consecuencia de la lesión del epitelio biliar o por daño a la microvasculatura del plexo arteriolar de la vía biliar²⁸. Así pues, se han definido múltiples factores que contribuyen al daño isquémico y son identificados como factores de riesgo de las estenosis biliares no anastomóticas: tiempos de isquemia fría y caliente prolongados^{18, 54, 55}, edad de donante, uso de injertos de donantes a corazón parado, utilización de dosis elevadas de dopamina en el donante, niveles elevados de transaminasas post-trasplante que indican lesión de preservación⁵⁶ y la utilización de una solución de preservación altamente viscosa que conlleva a la ausencia de limpieza arterial del plexo peribiliar.

El daño isquémico de la vía biliar también influye en la patogénesis de las litiasis biliares. La estenosis biliar secundaria a la isquemia promueve una estasis biliar y, asimismo, la lesión isquémica del epitelio biliar hace que la mucosa sea más propicia a que se precipite material litogénico¹⁸.

c) Daño inmunológico

Además de la isquemia, se ha propuesto la causa inmunológica como origen de las estenosis biliares no anastomóticas. Hallazgos que confirman este mecanismo son el aumento de la incidencia de estenosis biliares no anastomóticas en pacientes con incompatibilidad ABO del injerto ⁵⁷, pacientes trasplantados por hepatitis autoinmune o colangitis esclerosante primaria ¹⁸ y pacientes con rechazo crónico ⁵⁷.

HIPOTESIS

La menor incidencia de las complicaciones biliares post- TH es debida al abandono del uso rutinario del tubo de Kehr.

OBJETIVOS

Objetivo primario:

Analizar la incidencia de las complicaciones biliares post TH en diferentes periodos del programa (1^{er} periodo: octubre 1988- abril 1993; 2º periodo: mayo 2004- octubre 2007) y su relación con el tubo de Kehr.

Objetivo secundario:

- Comparar el tipo de reconstrucción biliar y morbilidad asociada entre el primer y segundo periodo.
- Analizar la relación entre las complicaciones arteriales y las complicaciones biliares
- Analizar el manejo de las complicaciones biliares en ambos periodos
- Analizar la gravedad de las complicaciones biliares en ambos periodos

MATERIAL Y METODOS

1. Diseño de estudio

En nuestro centro se realizaron 1000 TH entre Junio 1985 y Octubre 2007, de los cuales 789 fueron adultos y 211 niños.

Dividimos los 20 años en 2 períodos y comparamos los primeros 100 TH adultos consecutivos (desde Octubre 1988 hasta Abril 1993) que corresponden al grupo 1, con los últimos 200 TH adultos consecutivos (desde Mayo 2004 hasta Octubre 2007) que corresponden al grupo 2, y comparamos ambos grupos, con el objetivo de analizar la evolución de las complicaciones biliares a lo largo del tiempo.

Los datos fueron recogidos de forma prospectiva y revisados retrospectivamente.

Criterios de inclusión

- Grupo 1: los primeros 100 TH adultos consecutivos realizados en el Hospital Vall d'Hebron: desde Octubre 1988 hasta Abril 1993.
- Grupo 2: los últimos 200 TH adultos consecutivos realizados en el Hospital Vall d'Hebron: desde Mayo 2004 hasta Octubre 2007.

Seguimiento

Seguimiento mínimo: 6 meses

Seguimiento medio primer grupo: $6,7 \pm 6,9$ años

Seguimiento medio segundo grupo: $1,9 \pm 1,1$ años

2. Variables estudiadas

1. Variables del donante
 - a. Edad (años)
 - b. Causa de la muerte
 - i. Traumatismo craneoencefálico
 - ii. Accidente cerebrovascular
 - iii. Anoxia
 - iv. Tumor cerebral
 - v. Otros
 - c. Solución de preservación del injerto
 - i. Collins
 - ii. Universidad de Wisconsin
 - d. Tiempo de isquemia fría (minutos)
2. Variables del receptor
 - a. Edad (años)
 - b. Sexo (H/M)
 - c. Morbilidad asociada
 - i. Diabetes Mellitus: Sí/No
 - ii. Hipertensión arterial: Sí/No
 - iii. Disfunción renal: Sí/No
 - iv. Enfermedad cardíaca: Sí/No
 - d. Cirugía de la hipertensión portal: Sí/No
 - e. Coinfección por HIV: Sí/No
 - f. Indicación de trasplante
 - i. Fulminante

- ii. Cirrosis colestásica
 - iii. Cirrosis alcohólica
 - iv. Cirrosis vírica
 - v. Hepatocarcinoma
 - vi. Re-trasplante
 - vii. Otros
3. Variables analizadas en cuanto a la técnica quirúrgica
- a. Injerto completo vs. Split
 - b. Técnica quirúrgica
 - i. Clásica
 - ii. Piggy-back
 - iii. Piggy-back más shunt porto-cava temporal
4. Variables del tipo de reconstrucción biliar
- a. Colédoco- coledocostomía: Sí/No
 - i. Con tubo de Kehr: Sí/No
 - ii. Sin tubo de Kehr: Sí/No
 - b. Hepático yeyunostomía: Sí/No

5. Variables del tipo de complicación biliar

La clasificación de las complicaciones biliares hace referencia a su etiología, siendo esta clasificación la más relevante para analizar los datos y la más fácil de interpretar⁵⁹.

En la creación de nuestra base de datos, hemos clasificado las complicaciones biliares de la siguiente manera:

- a. Fugas:
 - i. Anastomóticas
 - ii. Relacionadas con la retirada del tubo de Kehr
 - iii. Bilomas
 - b. Estenosis: diagnosticadas por prueba de imagen
 - i. Anastomóticas
 - ii. No anastomóticas
 - iii. Cistocele
 - c. Otros: recogiendo en este apartado las litiasis, odditis y compresiones extrínsecas de la vía biliar.
6. Variables del tipo de tratamiento de las complicaciones biliares
- a. Tratamiento conservador: Sí/No
 - b. Radiología intervencionista: refiriéndose a los siguientes procedimientos: Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP), Colangiografía transparietohepática (CTPH), Tomografía computerizada más punción (TC- punción), Ecografía más punción (ECO- punción): Sí/No
 - c. Reintervención: Sí/No
 - d. Retrasplante: Sí/No
7. Variables relacionadas con las complicaciones arteriales y su tratamiento
- a. Complicación arterial: Sí/No
 - b. Trombosis arterial: Sí/No
 - c. Estenosis arterial: Sí/No
 - d. Retrasplante urgente: Sí/No
 - e. Retrasplante electivo: Sí/No
 - f. Radiología intervencionista: Sí/No

8. Variables relacionadas con la gravedad de las complicaciones biliares. Basada en la clasificación de las complicaciones quirúrgicas de Clavien Dindo⁵⁸. Tabla 1.

Tabla 1. Clasificación de las complicaciones quirúrgicas

TABLE 1. Classification of Surgical Complications

Grade	Definition
Grade I	Any deviation from the normal postoperative course without the need for pharmacological treatment or surgical, endoscopic, and radiological interventions Allowed therapeutic regimens are: drugs as antiemetics, antipyretics, analgetics, diuretics, electrolytes, and physiotherapy. This grade also includes wound infections opened at the bedside
Grade II	Requiring pharmacological treatment with drugs other than such allowed for grade I complications Blood transfusions and total parenteral nutrition are also included
Grade III	Requiring surgical, endoscopic or radiological intervention
Grade IIIa	Intervention not under general anesthesia
Grade IIIb	Intervention under general anesthesia
Grade IV	Life-threatening complication (including CNS complications)* requiring IC/ICU management
Grade IVa	Single organ dysfunction (including dialysis)
Grade IVb	Multiorgan dysfunction
Grade V	Death of a patient
Suffix “d”	If the patient suffers from a complication at the time of discharge (see examples in Table 2), the suffix “d” (for “disability”) is added to the respective grade of complication. This label indicates the need for a follow-up to fully evaluate the complication.

*Brain hemorrhage, ischemic stroke, subarachnoidal bleeding, but excluding transient ischemic attacks.
CNS, central nervous system; IC, intermediate care; ICU, intensive care unit.

9. Variables del seguimiento

a. Mortalidad

- i. Precoz: fallecimiento ocurrido durante el ingreso o durante los primeros 30 días post-trasplante
- ii. Tardía: ocurrida posterior a los 30 días post- trasplante o tras el alta hospitalaria

3. Metodología

En primer lugar hemos realizado un estudio descriptivo analizando diferentes variables en relación a las características de los donantes y las características pretrasplante de los receptores en ambos grupos, así como la técnica quirúrgica y tipo de reconstrucción biliar utilizados en cada trasplante en ambos grupos.

En segundo lugar hemos analizado los tipos de complicaciones biliares que se han objetivado en cada trasplante en ambos grupos, clasificándolas según su etiología y asimismo hemos clasificado los tipos de complicaciones biliares según el tipo de reconstrucción biliar utilizada.

En tercer lugar hemos analizado la relación entre las complicaciones arteriales y las complicaciones biliares en ambos grupos.

En cuarto lugar hemos analizado los tipos de tratamientos realizados en ambos grupos.

Por último, hemos clasificado las complicaciones biliares según la gravedad de las mismas, basándonos en la clasificación de las complicaciones quirúrgicas de Clavien-Dindo⁵⁸.

4. Técnica quirúrgica en el receptor

En cuanto a la técnica quirúrgica del receptor, inicialmente se realizaba la técnica clásica. Fue a partir del año 1991 cuando se empezó a realizar el Piggy- back^{60, 61} y a partir del año 2000 el shunt portocava temporal⁶².

Las técnicas de reconstrucción biliar utilizadas fueron la anastomosis colédoco-coledocal término terminal, con y sin tubo de Kehr, así como la hepático yeyunostomía.

Desde octubre del año 1988 hasta diciembre del año 1990, la anastomosis colédoco-

coledocal término terminal con tubo de Kehr fue la de elección y a partir del año 1991 la anastomosis colédoco- coledocal pero sin tubo de Kehr, reservando su uso para casos de odditis, discrepancia de calibre de vías biliares, mala alineación de vías biliares o la imposibilidad de realizar una colangiografía intraoperatoria.

En cuanto a la técnica de colocación del tubo de Kehr, se realizó de la siguiente manera: colecistectomía y canulación del conducto cístico. En casos de cístico de implantación baja, se procedió a la unión del cístico y el colédoco del donante mediante septoplastia. Se preparó el colédoco del receptor y finalmente se realizó la anastomosis colédoco-coledocal término- terminal tras colocación del tubo de Kehr. La cara posterior con una sutura continua de PDS 6/0 y la cara anterior con puntos sueltos de PDS 6/0. Se realizó colangiografía trans- Kehr en todos los casos. Se cerró el tubo de Kehr entre el séptimo y el décimo día postoperatorio, sin colangiografía previa y al tercer mes se realizó una colangiografía trans- Kehr de control y se retiró el tubo de Kehr.

En casos en los que la anastomosis se realizó sin tubo de Kehr, se procedió de la misma forma pero con puntos sueltos en ambas caras.

5. Análisis estadístico

Se trata de un estudio descriptivo, con recogida de datos prospectiva y análisis retrospectivo. Se ha utilizado el Chi cuadrado para variables cuantitativas, la t de Student para variables cualitativas y el Kaplan Meier para el cálculo de la supervivencia. Se ha considerado la significancia estadística una p igual o inferior al 0,05.

RESULTADOS

Características de los donantes

Cabe recalcar que los criterios de selección de los donantes eran más estrictos al principio y que ha habido un aumento de la utilización de injertos parciales; en nuestro centro se inició el trasplante Split en 1992.

La mediana de edad de los donantes en el primer grupo fue de 30 años (r: 7-64) y de 54,5 años en el segundo grupo (r: 7-83), con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$). Los traumatismo craneoencefálicos fueron la causa más frecuente de fallecimiento entre los donantes del primer grupo (1^{er} grupo: 47% vs 2º grupo: 32,5%) y los accidentes cerebrovasculares en el segundo (1^{er} grupo: 41% vs 2º grupo: 54,9%) ($p < 0,001$). La segunda causa de fallecimiento en el primer grupo fueron los accidentes cardiovasculares y en el segundo grupo los traumatismos craneoencefálicos (1^{er} grupo 41% vs 2^a grupo 32,5%). La tercera causa de fallecimiento en el primer grupo fueron los tumores cerebrales (6%) y en el segundo grupo la anoxia (7,8%). La cuarta causa de fallecimiento en el primer grupo fue la anoxia (5%) y en el segundo grupo los tumores cerebrales (2,4%).

En el primer grupo, el 77% de los injertos se preservaron en la solución de la Universidad de Wisconsin y el 23% en la solución de Collins. En el segundo grupo el 100% de los injertos fueron preservados en la solución de la Universidad de Wisconsin ($p < 0,001$).

El tiempo de isquemia fría fue superior en el primer grupo, siendo de 472,5 minutos (r: 195- 830). En el segundo grupo fue de 380 minutos (r: 215-740), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Características de los receptores

La mediana de edad de los receptores en el primer grupo fue de 53,5 años (r: 16-66) frente a 57,4 años (r: 20-69) en el segundo grupo ($p < 0,001$).

No hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo de los receptores entre ambos grupos: 1^{er} periodo H/M: 58/42, 2º periodo: 138/62.

En cuanto a las comorbilidades asociadas pretrasplante, en el segundo grupo los receptores tenían un mayor número de comorbilidades, descrito en la tabla 2.

Tabla 2. Morbilidad asociada en los receptores

	1º grupo (n= 100)	2º grupo (n= 200)	p
Diabetes Mellitus	14%	29,5%	0,005
Hipertensión arterial	6%	14,3%	0,04
Disfunción renal	18%	13,6%	NS
Enfermedad cardíaca	9%	0%	NS

En el primer grupo, al 12% de los receptores presentaban cirugía de la hipertensión portal y sólo el 0,5% de los receptores en el segundo grupo ($p < 0,001$). En cuanto a la coinfección por HIV, se han incluido receptores HIV positivos desde el año 2002; por lo tanto, en el primer grupo no hubo receptores HIV positivos; en el segundo grupo el 4,5% de los receptores fueron HIV positivos ($p = 0,03$).

Las principales indicaciones para el trasplante fueron: la cirrosis vírica (1^{er} grupo: 32% vs 2º grupo: 35%), la cirrosis alcohólica (1^{er} grupo: 24% vs 2º grupo: 23%) y el

hepatocarcinoma (1^{er} grupo: 14% vs 2º grupo: 27,5%). Se ha observado que se trasplantaron más pacientes por hepatocarcinoma en el segundo grupo. El índice de retrasplante fue mayor en el primer grupo (10% vs 4% en el 2º grupo). Se realizaron más trasplantes por hepatopatía fulminante en el primer grupo (6% vs 1,5% en el 2º grupo).

Las diferencias en cuanto a las indicaciones de trasplante en ambos grupos fueron estadísticamente significativas ($p = 0,004$).

Se recogen estos resultados en la tabla 3.

Tabla 3. Indicaciones de trasplante en los receptores.

	1º grupo (n= 100)	2º grupo (n= 200)	p
Fulminante	6%	0,5%	0,004
Cirrosis colestásica	8%	5%	
Cirrosis alcohólica	24%	23%	
Cirrosis vírica	32%	35%	
HCC	14%	27,5%	
Retrasplante	10%	4%	
Otros	6%	5%	

Técnica quirúrgica

En cuanto a la técnica quirúrgica, en nuestro centro se inició el trasplante Split en 1992.

La utilización de injertos parciales ha sido similar en ambos grupos (1^{er}: 1% vs 2^o: 2%) (p= ns).

En el primer grupo, el 55% de los trasplantes se realizó según la técnica clásica y el 45% según la técnica de Piggy back. En el segundo grupo, en el 100% de los casos se realizó Piggy back como técnica de implante y se realizó un shunt porto-cava en el 88% de los casos (p< 0,001).

Técnica de reconstrucción biliar:

En ambos grupos, la anastomosis más común fue la colédoco- coledocal término terminal. En cuanto a la utilización del tubo de Kehr, se utilizó en el 46% de los casos en el primer grupo y sólo en el 6,6% de los casos del segundo grupo, con diferencias estadísticamente significativas (p< 0,001). Ver tabla 5.

Tabla 5. Tipo de reconstrucción biliar en ambos grupos

	1º grupo (n= 100)	2º grupo (n= 200)	p
Colédoco- coledocostomía	89%	94%	NS
Kehr	46%	6,6%	< 0,001
No Kehr	43%	87,4%	NS
Hepático yeyunostomía	11%	6,1%	NS

Tipo de complicaciones biliares

En el primer grupo, de cien trasplantes analizados, se realizaron 43 (43%) anastomosis tipo colédoco- coledocostomía sin tubo de Kehr, 46 (46%) tipo colédoco-coledocostomía con tubo de Kehr y 11 (11%) hepático yeyunostomías.

La incidencia de complicaciones biliares en el primer grupo fue del 20%.

Hubo veinte pacientes que presentaron 22 complicaciones biliares, de las cuales once fueron fugas, siete estenosis y cuatro complicaciones de otro tipo (litiasis y compresión extrínseca de la vía biliar).

De los once casos de fuga que se objetivaron, ocho (72,5%) fueron en los pacientes con anastomosis colédoco- coledocal con tubo de Kehr, de los cuales siete (63,5%) tuvieron relación directa con la retirada del Kehr. Tres de estos once casos de fuga biliar (27%) se objetivaron en los pacientes con reconstrucción biliar tipo hepático yeyunostomía y no hubo complicaciones de tipo fuga biliar en los paciente con anastomosis colédoco-coledocal sin tubo de Kehr.

Por tanto, el 32% (7/22) de las complicaciones biliares del primer grupo están relacionadas con la retirada del tubo de Kehr.

Tabla 6. Reconstrucción y complicaciones biliares. 1^{er} grupo.

	CC (n= 43)	CC + Kehr (n= 46)	H- Y (n= 11)	Total (n= 100)
N Pacientes CB	6 (6%)	11 (11%)	3 (3%)	20/100 (20%)
Fugas	0	8/ 11 (72,5%)	3/ 11 (27%)	11/ 100
Anastomosis	--	1	2	(11%)
Retirar Kehr	--	7	--	
Bilomas	--	0	1	
Estenosis	4/ 7 (57%)	3/ 7 (42%)	0/ 7	7/ 100
Anastomosis	2	0	--	(7%)
No anastomosis	0	2	--	
Cistocele	2	1	--	
Otros	2/ 4 (50%)	2/ 4 (50%)	0	4/ 100 (4%)
N total CB	6/ 22 (27%)	13/ 22 (59%)	3/ 22 (13,5%)	22/ 100

CC: colédoco- coledocostomía

H- Y: hepático- yeyunostomía

CB: complicaciones biliares

Con respecto al segundo grupo, la técnica de reconstrucción biliar más utilizada fue la colédoco- coledocostomía sin tubo de Kehr: 173/ 200 (86,5%). Se realizaron trece anastomosis colédoco- coledocales con tubo de Kehr (13/200, 6,5%) y doce hepático yeyunostomías (12/ 200, 6%).

La incidencia de complicaciones biliares objetivada en el segundo periodo fue del 9% (18/200).

Dieciocho pacientes presentaron 20 complicaciones biliares, de las cuales 7 fueron fugas biliares, 7 estenosis y 6 complicaciones biliares de otro tipo (odditis y litiasis). Ninguna de estas complicaciones se objetivó en el grupo de los trasplantes con anastomosis con tubo de Kehr. De siete fugas biliares, cuatro (4/7, 57%) fueron registrados en el grupo de la anastomosis colédoco coledocal sin tubo de Kehr, de los cuales 3/7 fueron fugas anastomóticas y 1/7 complicación tipo biloma. Tres de estas siete fugas (3/7, 43%) ocurrieron en el grupo de la anastomosis tipo hepático yeyunostomía, de los cuales dos fueron bilomas y una fue una fuga en la región anastomótica. De los siete casos de estenosis biliar que se objetivaron, cinco (5/7, 71%) ocurrieron en el grupo de la anastomosis colédoco coledocal sin tubo de Kehr y fueron estenosis anastomóticas, y dos (2/7, 28,5%) ocurrieron en la anastomosis hepático yeyunal.

Ver tabla 7.

Tabla 7. Reconstrucción y complicaciones biliares. 2º grupo.

	C-C (n= 173) (86,5%)	C-C + Kehr (n= 13) (6,5%)	H- Y (n= 12) (6%)	Total (200)
N Pacientes CB	12	3	3	18/200 (9%)
Fugas	4/ 7 (57%)	0	3/ 7 (43%)	7/ 200
Anastomosis	3	--	1	(3,5%)
Retirar Kehr	--	--	--	
Bilomas	1	--	2	
Estenosis	5/ 7 (71%)	0	2/ 7 (28,5%)	7/ 200
Anastomosis	5	--	1	(3,5%)
No anastomosis	0	--	1	
Otros	3/ 6 (50%)	3/ 6 (50%)	0	6/ 200 (3%)
N total CB	12/ 20 (60%)	3/ 20 (15%)	5/ 20 (25%)	20/ 200

N: número

CB: complicaciones biliares

C-C: colédoco- coledocostomía

H- Y: hepático- yeyunostomía

Si comparamos ambos grupos, podemos observar que la incidencia de las complicaciones biliares ha disminuido significativamente en el segundo grupo (1º 20% vs 2º 9%), según recoge la tabla 8.

Tabla 8. Etiología de las complicaciones biliares.

	1^{er} grupo (n= 100)	2^o grupo (n= 200)	p
Pacientes con CB	20/100 (20%)	18/200 (9%)	< 0,001
Número de CB	22/100 (22%)	20/200 (10%)	< 0,001
Fugas	11/ 22	7/ 20	NS
Estenosis	7/ 22	7/ 20	NS
Otras	4/ 22	6/ 20	NS

CB: complicaciones biliares

NS: no significativo

Tratamiento de las complicaciones biliares

En cuanto al tratamiento de las complicaciones biliares, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos. Sólo 9% (2/22) de las complicaciones biliares del primer grupo se resolvió mediante tratamiento conservador. La mayoría de las complicaciones biliares requirieron de técnicas intervencionistas en ambos grupos, ya fueran radiológicas (1^{er} grupo: 5/22, 23% y 2^o grupo: 8/20, 40%), quirúrgicas (1^{er} grupo: 13/22, 60% y 2^o grupo: 8/20, 40%) o retrasplante (1^{er} grupo: 2/22, 9% y 2^o grupo: 4/20,

20%). Ninguna de las 20 complicaciones biliares del segundo grupo se resolvió mediante tratamiento conservador, a diferencia de 2 casos de 20 que se resolvieron de esta forma en el primer grupo.

Tabla 9. Tratamiento complicaciones biliares

	1^{er} grupo (n= 22)	2^o grupo (n= 20)	p
Tratamiento conservador	2/ 22 (9%)	0	NS
Radiología intervencionista	5 / 22 (23%)	8/ 20 (40%)	NS
Reintervención	13/ 22 (60%)	8/ 20 (40%)	NS
Retrasplante	2/ 22 (9%)	4/ 20 (20%)	NS

Relación entre las complicaciones biliares y arteriales

En el primer grupo, dos de los veinte pacientes (2/20, 10%) con complicaciones biliares presentaron complicaciones arteriales, que fueron tipo trombosis, y se les realizó retrasplante urgente.

En el segundo grupo, seis de los dieciocho pacientes con complicaciones biliares (6/18, 33,3%) fueron diagnosticados de complicaciones arteriales; cuatro presentaron trombosis arterial y dos presentaron estenosis arterial. Dos pacientes requirieron retrasplante urgente, dos retrasplante electivo y dos se solucionaron mediante radiología intervencionista.

Por tanto, la incidencia de complicaciones arteriales fue similar en ambos grupos, aunque con más complicaciones biliares relacionadas con complicaciones arteriales durante el segundo grupo ($p=ns$).

Se recogen estos resultados en la tabla 10.

Tabla 10. Relación pacientes con complicaciones arteriales y complicaciones biliares

	1^{er} grupo	2^o grupo
Pac. Complicaciones arteriales / biliares	2/20 (10%)	6/18 (33,3%)
Tipo complicación		
Trombosis	2	4
Estenosis	0	2
Tratamiento		
Retrasplante urgente	2	2
Radiología intervencionista	--	2
Retrasplante electivo	--	2

Clasificación de las complicaciones biliares según gravedad

Para valorar la gravedad de las complicaciones biliares, hemos clasificado las complicaciones biliares de cada grupo según la clasificación de P.A. Clavien⁵⁸ que estratifica las complicaciones quirúrgicas en 5 grados de gravedad, según el tipo de tratamiento que han requerido, desde un grado 1 (cualquier desviación del curso postoperatorio normal) hasta el grado 5 (fallecimiento del paciente). Ver tabla 1.

La mayoría de las complicaciones biliares en ambos grupos son de tipo III (III a: complicación que requiera radiología intervencionista, endoscopia o cirugía pero sin anestesia general, y IIIb con anestesia general). Un porcentaje no despreciable de pacientes presentaron complicaciones tipo IV, que hacen referencia a ingreso en UCI.

Se recoge la distribución de las complicaciones en la tabla 11.

Tabla 11. Clasificación de las complicaciones biliares según gravedad

	1º grupo (n= 22)	2º grupo (n= 20)	P
I	15%	0%	NS
II	0%	0%	NS
IIIa	15%	33,3%	NS
IIIb	55%	55,5%	NS
IV	15%	11,1%	NS
V	0%	0%	NS

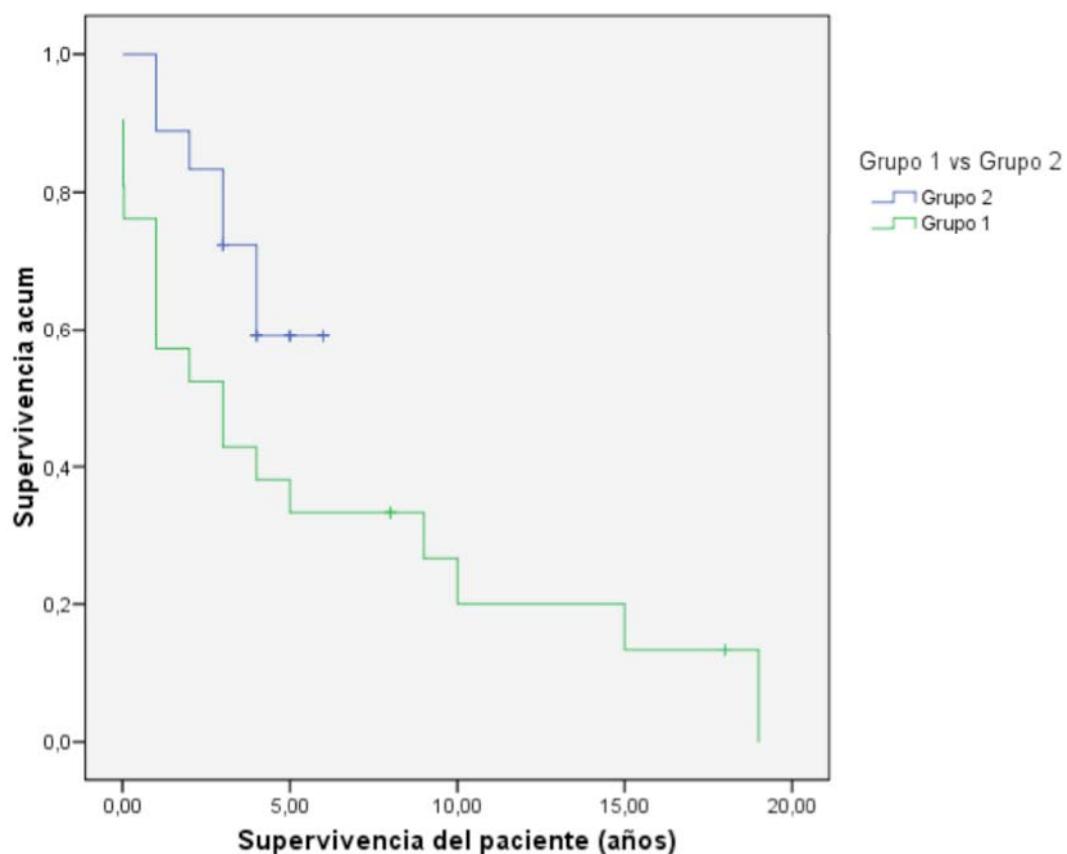
Seguimiento

La mortalidad fue significativamente superior en el primer grupo, como recoge la tabla 4. La supervivencia global de los pacientes fue significativamente superior en el segundo grupo ($p= 0,05$) (ver gráfica 1).

Tabla 4. Mortalidad en ambos períodos

	1º grupo	2º grupo	P
Mortalidad			< 0,001
Precoz	22%	7,2%	
Tardía	41%	10%	

Gráfica 1. Supervivencia global pacientes



DISCUSIÓN

Este estudio retrospectivo confirma que la reconstrucción biliar es una de las causas más frecuentes de morbilidad en el trasplante hepático^{9, 11}. En los inicios del trasplante, las técnicas de reconstrucción biliar como la colecistoduodenostomía y la colecistoyeyunostomía fueron rápidamente abandonadas debido al alto índice de complicaciones, y sustituidas por la coledoco- coledocostomía con tubo de Kehr y la coledoco- yeyunostomía en Y de Roux. A pesar de estos cambios, la reconstrucción biliar era y sigue siendo una importante causa de morbilidad en el trasplante hepático¹⁷.

En nuestro estudio, una vez comparados dos períodos, la incidencia de complicaciones biliares ha sido significativamente menor en el segundo periodo. Para explicar esta disminución de la incidencia de las complicaciones biliares en el segundo periodo, hemos tenido en cuenta las diferencias significativas en las características de los donantes, receptores y la técnica quirúrgica en ambos períodos. Hay factores en el segundo periodo como la edad superior de los donantes, mayor comorbilidad asociada de los receptores o tiempo de isquemia superior, que deberían tener una influencia negativa en el índice de complicaciones biliares y como consecuencia esperaríamos unos peores resultados en el segundo periodo. No obstante, las complicaciones biliares disminuyeron.

Un dato importante en nuestro estudio es el abandono de la utilización sistemática del tubo de Kehr a lo largo de los años; probablemente ha sido un factor crucial que ha influido en los resultados obtenidos. La utilización sistemática del tubo de Kehr sigue siendo una cuestión controvertida dado que está asociada a complicaciones inherentes a su uso⁶³. Por esta razón, muchos grupos han abandonado la utilización sistemática del tubo de Kehr y durante la década de los 90 se publicaron numerosos estudios

retrospectivos que sugerían que la reconstrucción biliar mediante colédoco-coledocostomía sin tubo de Kehr tenía excelentes resultados⁶⁴⁻⁷⁰.

Al igual que la mayoría de los centros, desde los inicios del programa de trasplante hepático en el Hospital Universitario Vall d'Hebron en 1985, la anastomosis biliar se ha realizado de forma sistemática a modo de colédoco- coledocostomía con tubo de Kehr. Debido al alto índice de morbilidad y los buenos resultados publicados por otros grupos apoyando la realización de dicha anastomosis sin la utilización del tubo de Kehr^{71, 72}, a partir de enero de 1991 se comenzó a realizar la reconstrucción biliar sin tubo de Kehr como anastomosis de elección. En 1996, Vougas y cols.⁷³ publicaron el primer estudio prospectivo randomizando los pacientes en dos grupos: con y sin tubo de Kehr. Este estudio unicéntrico de tan sólo 60 pacientes no mostró diferencias entre ambas técnicas. El estudio que tuvo más impacto a cerca de la controversia del uso del tubo de Kehr fue el publicado por Scatton y cols, que incluía 180 pacientes⁷¹. Este estudio mostró un aumento de la morbilidad en el grupo con tubo de Kehr, analizando sin embargo las complicaciones de forma global sin especificar el tipo de complicación. En nuestro estudio, el 32% de las complicaciones biliares recogidas en el primer periodo estaban directamente relacionadas con el tubo de Kehr. No obstante, un estudio reciente de Neuhaus y cols refiere la utilización del tubo de Kehr como una excelente herramienta para el control de calidad de la anastomosis biliar, creando nuevamente controversia a cerca del tubo de Kehr⁷⁴.

Uno de los aspectos importantes del estudio fue el análisis realizado a cerca de la gravedad de las complicaciones. Actualmente, la clasificación de las complicaciones quirúrgicas de Clavien y cols es una de las más utilizadas⁵⁸. A pesar de que los pacientes del segundo periodo tuvieron dos veces más de complicaciones tipo IIIa (pacientes que requirieron de intervencionismo tipo radiológico, endoscópico o

quirúrgico pero sin anestesia general) que los del primer periodo, las diferencias no alcanzan significancia estadística. Es difícil de explicar por qué los pacientes a lo largo de los años no tuvieron complicaciones biliares de menor gravedad, a pesar de los avances en los protocolos de inmunosupresión, preservación de órganos y manejo peroperatorio de los pacientes⁷⁵.

En resumen, las complicaciones biliares tras el trasplante hepático adulto han disminuido a lo largo de 20 años en nuestra institución, probablemente debido al abandono de la utilización sistemática del tubo de Kehr, así como a los avances en la inmunosupresión, preservación de órganos y manejo peroperatorio del paciente.

CONCLUSIONES

Las conclusiones de nuestro estudio son las siguientes:

1. La incidencia de las complicaciones biliares en nuestra serie ha disminuido en los últimos 20 años (del 20% al 9%) ($p < 0,001$), en gran parte debido a la eliminación de la utilización rutinaria del tubo de Kehr
2. El tipo de reconstrucción biliar que más se relacionó con complicaciones biliares en el primer grupo fue la colédoco- coledocostomía con tubo de Kehr
3. La incidencia de complicaciones biliares relacionadas con complicaciones arteriales fue mayor en el segundo grupo
4. La mayoría de las complicaciones biliares requirieron de intervencionismo para su tratamiento, radiológico o quirúrgico, en ambos grupos
5. La gravedad de las complicaciones biliares según la clasificación de Clavien Dindo ha sido similar en ambos grupos

BIBLIOGRAFÍA

1. Starzl TE, Marchroro TL, Volkaulla KN et al. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet* 1963; 117: 659-76.
2. Busutil RW, Shaked A, Millis JM et al. One thousand liver transplants. The lessons learned. *Ann Surg*. 1994; 219: 490-99.
3. Bismuth H, Farges O, Castaing D, Samuel D et al. Evaluation of results of liver transplantation: experience base don a series of 1052 transplantations. *Presse Med*. 1995; 24: 1106-14.
4. Registro español de Trasplante Hepático (RETH). Memoria 1984-2008. www.ont.es/RETH.
5. Wiesner RH, RakelaJ, Ishitani MB et al. Recent advances in liver transplantation. *Mayo Clin Proc*. 2003; 78: 197-210.
6. Bilbao I, Armadans L, Lazaro JL et al. Predictive factors for early mortality following liver transplantation. *Clin Transplant* 2003; 17: 401-411.
7. Análisis de morbi- mortalidad a largo plazo en trasplante hepático. Tesis Doctoral Junio 2007. Dra. Dopazo Taboada.
8. Ronald W. Busutil, Douglas G. Farmer, Hasan Yersiz et al. Analysis of Long-term Outcomes of 3200 Liver Transplantations Over two decades. A single Center Experience. *Annals of Surgery* 2005; 241: 905-918.
9. Pascher A, Neuhaus P. Bile duct complications after liver transplantation. *Transplant Int* 2005; 18: 627-42.
10. Patkowski W, Nyckowski P, Zieniewicz K et al. Biliary tract complications following liver transplantation. *Transplant Proc* 2003; 35: 2316-7.
11. Nemeć P, Ondrasek J, Studenik P et al. Biliary complications in liver transplantation. *Ann Transplant* 2001; 6: 24-8.
12. Starlz TE, Putnam CW. *Surgery* 1977; 81: 212-221.

13. Calne RY, McMaster P. Ann Surg 1977; 186: 282-290.
14. Rabkin JM, Orloff SL, Redd MH et al. Biliary tract complications of side-to-side without T tube vs. end-to-end with or without T tube choledoco-choledochostomy in liver transplant recipients. Transplantation 1998; 65: 193-9.
15. Koivusalo A, Isoniemi H, Salmela K, et. al. Biliary complications in one hundred adult liver transplants. Scand J Gastroenterol 1996; 31: 506-11.
16. Jeffrey GP, Brind AM, Ormonde DG et al. Management of biliary tract complications following liver transplantation. Aust NZ J Surg 1999; 69: 717-22.
17. A Amador, R Charco. Clin Transplant. 2007; 21: 548-553.
18. Robert C. Verdonk, Carlijn I. Buis, Robert J. Porte et al. Biliary complications after liver transplantation. A review. Scandinavian Journal of Gastroenterology 2006; 41: 89-101.
19. Davidson BR, Rai R, Kurzawinski TR et al. Prospective randomized trial of end-to-end versus side-to side biliary reconstruction after orthotopic liver transplantation. Br J Surg 1999; 86: 447-52.
20. De Simone P, Urbani L, Morelli L et al. T-tube approach to biliary strictures in liver transplant recipients. Transplantation 2005; 27: 254-5.
21. Kizilisik TA, Al Sebayel M, Hammad A et al. Biliary complications after T-tube placement in liver transplant patients. Transplant Proc 1997; 29: 2849-50.
22. Shaked A. Use of T tube in liver transplantation. Liver Transplant Surg 1997; 5(Suppl 1):S 22.
23. Roberts JP. T tube or no T tube? Liver Transplant Surg 1997; 5(Suppl 1):S 22.
24. Nuño J, Vicente E, Turrión VS et al. Biliary tract reconstruction after liver transplantation: with or without T-tube? Transplant Proc 1997; 29: 564-5.

25. Zajko AB, Campbell WL, Logsdon GA et al. Cholangiographic findings in hepatic artery occlusion after liver transplantation. *AJR Am J Roentgenol* 1987; 149: 485-489.
26. Ramón Charco, Romy Gander, Amaia Gantxegi. Trasplante hepático split para dos receptores. *Gastroenterología y Hepatología continuada* 2009; 8: 232-236.
27. Azoulay D, Castaing D, Adam R et al. Split liver transplantation for two adult recipients: feasibility and long term outcomes. *Ann Surg* 2001; 233: 565-74.
28. De Ville de Goyet J: Split liver transplantation in Europe- 1988 to 1993. *Transplantation* 1995; 59: 1371-1376.
29. Noujaim HM, Gunson B, Mayer DA et al. Worth continuing doing ex situ liver graft splitting? A single-center analysis. *Am J Transplant* 2003; 3: 318-323.
30. Reichert PR, Renz JF, Rosenthal P et al. Biliary complications of reduced-organ liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1998; 4: 343-349.
31. Browlsch CE, Emond JC, Whitington PF et al. Application of reduced size liver transplantation as split grafts, auxiliary orthotopic grafts and living related segmental transplants. *Ann Surg* 1990; 212: 368-375.
32. Kalayoglu M, D'Alessandro AM, Knechtle SJ et al. Preliminary experience with splits liver transplantation. *J Am Coll Surg* 1996; 182: 381-287.
33. Azoulay D, Astarcioglu I, Bismuth H et al. Split liver transplantation. The Paul Brousse Policy. *Ann Surg* 1996; 224: 737-738.
34. Rela M, Vougas V, Muiesan P et al. Split liver transplantation: King's College Hospital experience. *Ann Surg* 1998; 227: 282-288.
35. Wojcicki M, Silva MA, Jethwa P et al. Biliary complications following adult right lobe ex vivo split liver transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12: 839-844.

36. Deshpande RR, Bowles MJ, Vilca-Melendez H et al. Results of split liver transplantation in children. Ann Surg 2002; 236: 248-253.
37. Rogiers X, Malago M, Gawad K et al. In situ splitting of cadaveric livers. The ultimate expansion of a limited donor pool. Ann Surg 1996; 224: 331-341.
38. Goss JA, Yersiz H, Shackleton CR et al. In situ splitting of the cadaveric liver for transplantation. Transplantation 1997; 64: 871-877.
39. Yersiz H, Renz JF, Farmer DG et al. One hundred in situ splits liver transplants. A single center experience. Ann Surg 2003; 238: 496-507.
40. Renz JF, Emond JC, Yersiz H et al. Split liver transplantation in the United States. Outcome of a national Survey. Ann Surg 2004; 239: 172-181.
41. Spada M, Cescon M, Aluffi A et al. Use of extended right grafts from in situ split livers in adult liver transplantation: a comparison with whole-liver transplants. Transplant Proc 2005; 37: 1164-1166.
42. Reyes J, Gerber D, Mazariegos GV et al. Split liver transplantation: a comparison of ex vivo and in situ techniques. J Pediatr Surg 2000; 35: 283-289.
43. Corno V, Colledan M, Dezza MC et al. Extended right split liver graft for primary transplantation in children and adults. Transpl Int 2006; 19: 492-499.
44. Sanchez- Urdazpal L, Gores GJ, Ward EM et al. Ischemic- type biliary complications after orthotopic liver transplantation. Hepatology 1992; 16:49-53.
45. Scotte M, Dousset B, Calmus Y et al. The influence of cold ischemia time on biliary complications following liver transplantation. H Hepatol 1994; 21:340-346.
46. Demetris AJ, Qian SG, Sun H et al. Liver allograft rejection: An overview of morphological findings. Am J Surg Pathol 1990; 14: 49-63.

47. O'Grady JG, Alexander GJ, Sutherland S et al. Cytomegalovirus infection and donor/recipient HLA-antigens: interdependent co-factors in pathogenesis of vanishing bile duct syndrome after liver transplantation. Lancet 1988; 2: 302-305.
48. Lautenschlager I, Hockerstedt K, Jalanko H et al. Persistent cytomegalovirus in liver allografts with chronic rejection. Hepatology 1997; 25: 190-194.
49. Evans PC, Smith S, Hirschfield G et al. Recipient HLA-DR3, tumour necrosis factor-(alpha) promoter allele-2(tumour necrosis factor-2) and cytomegalovirus infection are inter-related risk factors for chronic rejection in liver grafts. J Hepatol 2001; 34: 711-715.
50. Graziadei IW, Wiesner RH, Batts KP et al. Recurrence of primary sclerosing cholangitis following liver transplantation. Hepatology 1999; 29: 1050-1056.
51. Sanchez-Urdazpal L, Batts KP, Gores GJ et al. Increased bile duct complications in liver transplantation across the ABO barrier. Ann Surg 1993; 218:152-158.
52. Jagannath S, Kalloo AN. Biliary complications after liver transplantation. Curr Treat Options. Gastroenterol 2002; 5: 101-12.
53. Noack K, Bronk SF, Kato A et al. The greater vulnerability of bile duct cells to reoxygenation injury than to anoxia. Implications for the pathogenesis of biliary strictures after liver transplantation. Transplantations 1993; 56: 495-500.
54. Guichelaar JJ, Benson JT, Malinchoc M et al. Risk factors for and clinical course of non- anastomotic biliary strictures after liver transplantation. Am J Transplant 2003; 3: 885-90.
55. Torras J, Llado L, Figueras J et al. Biliary tract complications after liver transplantation: type, management and outcome. Transplant Proc 1999; 31: 2406.

56. Li S, Stratta RJ, Langnas AN et al. Diffuse biliary tract injury after orthotopic liver transplantation. *Am J Surg* 1992; 164: 536- 40.
57. Rull R, García Valdecasas JC, Grande L et al. Intrahepatic biliary lesions after orthotopic liver transplantation. *Transpl Int* 2001; 14: 129-34.
58. Dindo D, Demartines N, Clavien P.A. Classification of Surgical Complications. *Ann Surg* 2004; 244: 931-937.
59. Maciej Wojcicki, Piotr Milkiewicz, Michael Silva. Biliary Tract Complications after Liver Transplantation. A Review. *Dig Surg* 2008; 25: 245-257.
60. Lerut J, Gertsch P, Blumgart LH. *Helv Chir Acta* 1989; 56: 527-30.
61. Margarit C, Lázaro JL, Hidalgo E et al. Cross- clamping of the three hepatic veins in the piggyback technique is a safe and well tolerated procedure. *Transpl Int* 1998; 11: S248-50.
62. Lázaro JL, Charco R, Revhaug A et al. Hemodynamics in human liver transplantation with inferior vena cava preservation. *Transplant Proc* 1997; 20: 2851-2.
63. Tepetes K, Karavias D, Felekouras E et al. Bile leakage following T- tube removal in orthotopic liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 1999; 46: 425-7.
64. Rouch DA, Emond JC, Thistlethwaite JR Jr et al. Choledochocholedochostomy without a T tube or internal stent in transplantation of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 170: 239-44.
65. Koivusalo A, Isoniemi H, Salmela K et al. Biliary complications in 100 adult liver transplants: a retrospective clinical study. *Transplant Int* 1994; 7(Suppl 1): S1 19.

66. Rolles K, Dawson K, Novell R et al. Biliary anastomosis after liver transplantation does not benefit from T tube splintage. *Transplantation* 1994; 57: 402-4.
67. Randall HB, Wachs ME, Somberg KA et al. The use of the T tube after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1996; 27: 258-61.
68. Ben- Ari Z, Neville L, Davidson B et al. Infection rates with and without T- tube splintage of common bile duct anastomosis in liver transplantation. *Transplant Int* 1998; 11: 123-6.
69. Bacchella T, Figueira ER, Makdissi FF et al. Biliary reconstruction without T- tube in liver transplantation. *Transplant Proc* 2004; 36: 951-2.
70. Kusano T, Randall HB, Roberts JP et al. The use of stents for duct-to-duct anastomoses of biliary reconstruction in orthotopic liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 2005; 52: 695-9.
71. Scatton O, Meunier B, Cherqui D et al. Randomized trial of choledochoccholedochostomy with or without T tube in orthotopic liver transplantation. *Ann Surg* 2001; 233: 432-7.
72. Amador A, Charco R, Martí J et al. One thousand liver transplants: the hospital clinic experience. *Transplant Proc* 2005; 37: 3916-8.
73. Vougas V, Rela M, Gane E et al. A prospective randomized trial of bile duct reconstruction at liver transplantation: T-tube or no T- tube? *Transplant Int* 1996; 9: 392-5.
74. Weiss S, Schmidt SC, Ulrich F et al. Biliary reconstruction using a side-to-side choledochoccholedochostomy with or without T- tube in deceased donor liver transplantation: a prospective randomized trial. *Ann Surg* 2009; 250: 766-71.

75. Sanjeet Thety, Benjamin NJ Thomson, Henry Pleass et al. Management of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. Clin Transplant 2004; 18: 647- 653.