



Facultat de Medicina
Departament de Cirurgia

**ANALISIS DE LA MORBI-MORTALIDAD
A LARGO PLAZO EN
TRASPLANTE HEPÁTICO**

Tesis realizada por:
Cristina Dopazo Taboada

Dirección de la tesis:
ITXARONE BILBAO AGUIRRE
JOAQUIN BALSELLS VALLS

Barcelona, 2007

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BARCELONA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

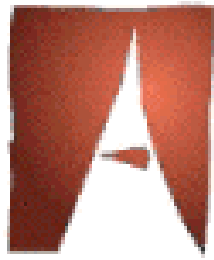
ANÁLISIS DE LA MORBI-MORTALIDAD
A LARGO PLAZO EN
TRASPLANTE HEPÁTICO

Tesis presentada por Cristina Dopazo Taboada,
para acceder al grado de Doctor en Medicina y Cirugía por la
Universidad Autónoma de Barcelona

Director: ITXARONE BILBAO AGUIRRE
Co-Director: JOAQUIN BALSELLS VALLS

BARCELONA, 2007

**UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE
BARCELONA**



**FACULTAT DE MEDICINA
DEPARTAMENT DE CIRURGIA**



HOSPITAL UNIVERSITARIO

VALL D'HEBRON



SERVICIO DE CIRUGIA GENERAL Y

DEL APARATO DIGESTIVO

BARCELONA, 2007

**ANÁLISIS DE LA MORBI-MORTALIDAD
TARDÍA A LARGO PLAZO EN
TRASPLANTE HEPÁTICO**

Trabajo realizado por
Cristina Dopazo Taboada
para optar al grado de
Doctor en Medicina y Cirugía

Dirección de la tesis:
Itxarone Bilbao Aguirre
Joaquín Balsells Valls



Dra. Itxarone Bilbao, Doctora en Medicina y Cirugía, especialista en Cirugía General, y Dr. Joaquín Balsells Valls, Doctor en Medicina y Cirugía, especialista en Cirugía General.

CERTIFICAN QUE el trabajo titulado **ANÁLISIS DE LA MORBI-MORTALIDAD TARDÍA EN TRASPLANTE HEPÁTICO**, ha sido realizado bajo su supervisión por Cristina Dopazo Taboada para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía de la Universidad Autónoma de Barcelona.

Y para que conste a los efectos oportunos, firma el presente certificado en Barcelona a quince de Diciembre de 2006.

Dra. Itxarone Bilbao Aguirre

Dr. Joaquín Balsells Valls

*A Carlos Margarit, por haber confiado en mí para
llevar a cabo este trabajo.
Su culminación implica que la energía, el afán
de superación y la motivación para hacer las
cosas bien hechas, siguen vivos entre nosotros.*

Agradecimientos

A la *Dra. Itxarone Bilbao*, Directora de esta tesis, por haberme brindado la oportunidad de trabajar a su lado, ofreciéndome su apoyo incondicional desde el inicio de mi Residencia y sobre todo para llevar a cabo este estudio. Desde el primer momento me ha contagiado su pasión por el Trasplante y la Cirugía, su afán investigador y su curiosidad científica, valores muy inculcados por el Dr. Margarit, y que ella me ha sabido transmitir, no sólo como mi tutora si no también como amiga.

Al *Dr. Joaquín Balsells*, Jefe de la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática, por haber aceptado ser co-director de esta tesis, en el momento de la triste desaparición del Dr. Margarit. Su técnica quirúrgica minuciosa, su seriedad y ética en el comportamiento y su claridad de criterios, han permitido continuar la labor iniciada en la Unidad, y con ello su apoyo para culminar este trabajo de tesis doctoral.

A los *Dres. José Luis Lázaro, Jorge Juan Olsina, Alfredo Escartín, Silvina Bergamini e Iñigo López de C.*, integrantes de la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática, y en especial a los que ya no están, *Enric Murio y Ernest Hidalgo*. Con ellos he iniciado mi actividad en la cirugía hepatobiliopancreática, y a ellos les debo mi formación en Trasplante Hepático y su confianza en mí para mantener esta afinidad. Y a *Lluís Castells* por ofrecerme su visión médica del Trasplante, y tan cercana al paciente trasplantado.

A *Cati Bonet y Xavier Molina, de Infociencia Clinical Research*, por su imprescindible ayuda en el análisis estadístico, parte fundamental de esta tesis doctoral. Sin su paciencia y profesionalidad, los resultados y la interpretación de los mismos no hubieran podido ser llevados a cabo. Y en especial a *Luisa* por su mediación y proporción del grupo estadístico.

Al *Dr. Manel Armengol*, Jefe del Servicio de Cirugía General y Digestiva, por su interés y dedicación en la formación del Residente, habiéndome brindado su apoyo para presentar esta tesis doctoral.

A todos los *Cirujanos integrantes de las diferentes Unidades del Servicio de Cirugía General, Unidad de Esófago-Gástrica, Unidad de Coloproctología, Unidad de Cirugía Endocrina, CMA y Urgencias*, con los que he tenido la fortuna de trabajar a lo largo de mi Residencia, por su paciencia e interés demostrado, contribuyendo a completar mi formación quirúrgica.

A mis *compañeros de Residencia, los Dres. Sandra Castro, Albert Solans, Carlos Jiménez-Cano, Carlos Maristany, Luis Aguilar, Sara Puerta, Silvia Grau, Mireia Caralt, Joaquín Rivero, Meritxell Medarde, y en especial, a Maite Santamaría* por su complicidad y amistad. A todos ellos les debo sus buenos consejos, su profesionalidad, y el haber podido compartir momentos de fatiga, haciendo más llevadero esos interminables días de trabajo. A los que vienen, los *Dres. Ernesto Castro, Ramón Vilallonga, Roberto Rodríguez, Jordi Escoll, Rafael Villalobos, Ramiro Hevia, Gonzalo Sapisochín, Daniel Coronado, M^a José Mañas y Marcela Señuque*, espero transmitirles los conocimientos adquiridos a lo largo de estos años de Residencia y mostrales mi apoyo tanto en el ámbito laboral como personal.

A *Montse Amenós*, por ser la piedra angular en mi vida desde el primer día de Residencia. Por su comprensión, por saber escucharme, por su ayuda incondicional, por su gran profesionalidad, por su calidad humana hacia el paciente trasplantado. Y por ser un ejemplo a seguir.

A *todo el personal de enfermería, de la novena pares, cuarta pares, cuarta impares y quirófano*, por los buenos y malos momentos compartidos, y por enseñarme, aquello que en los libros no aparece, como es la entrega desinteresada al paciente. Mención especial, a *Pepa y a Sacra*, por sus sabios consejos.

A mi familia y a mis amigos.

INDICE

PRESENTACION.....	1
1. INTRODUCCIÓN	3
1.1 EVOLUCIÓN HISTÓRICA DEL TRASPLANTE HEPÁTICO	5
1.2 INDICACIONES DEL TRASPLANTE HEPATICO	9
1.3 CONTRAINDICACIONES AL TRASPLANTE HEPATICO	17
1.4 MOMENTO ADECUADO PARA EL TRASPLANTE HEPATICO	19
1.5 SELECCIÓN Y EVALUACION DE CANDIDATOS A TRASPLANTE.....	29
1.6 SELECCIÓN DE DONANTES	35
1.7 TÉCNICAS ESTANDAR EN EL TRASPLANTE HEPATICO.....	36
Técnica quirúrgica en el donante.....	36
Preservación hepática.....	38
Técnica quirúrgica en el receptor	38
1.8 ANESTESIA EN EL TRASPLANTE HEPATICO.....	43
1.9 MANEJO POSTOPERATORIO. PROBLEMAS ESPECIALES	50
1.10 COMPLICACIONES EN EL PRIMER AÑO Y A LARGO PLAZO	53
2. FUNDAMENTOS	57
2.1 FACTORES DE RIESGO MORBIMORTALIDAD A CORTO PLAZO.....	62
Factores en el receptor	62
Factores en el donante	68
Matching donante-receptor	71
Factores intraoperatorios	73
Factores postoperatorios	75
Factores institucionales y de experiencia del equipo	78
2.2 FACTORES DE RIESGO MORBIMORTALIDAD A LARGO PLAZO	81

3. HIPOTESIS Y OBJETIVOS	85
3.1 HIPOTESIS	87
3.2 OBJETIVOS.....	87
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	89
4.1 SELECCIÓN DE SUJETOS	91
Criterios de inclusión.....	91
Criterios de exclusión.....	91
4.2 DURACIÓN DEL SEGUIMIENTO	91
4.3 POBLACIÓN IMPLICADA	92
4.4 DISEÑO DEL ESTUDIO	92
1º Objetivo: Análisis descriptivo de la serie.....	92
2º Objetivo: Factores de riesgo de mortalidad tardía.....	93
3º Objetivo: Definir las características de la población en riesgo.....	93
4º Objetivo: Factores de riesgo de morbilidad tardía	93
4.5 VARIABLES DE ESTUDIO.....	94
Variables pretrasplante del receptor.....	94
Variables del donante	96
Variables de la Cirugía.....	97
Variables postoperatorias hasta el primer año.....	99
Variables de morbilidad a largo plazo	102
4.6 METODOLOGÍA ESTADÍSTICA	111
Análisis univariante	111
Análisis multivariante	111
5. RESULTADOS	113
5.1 ANALISIS DESCRIPTIVO	115
Características generales del receptor pretrasplante	115
Características generales del donante	121
Características generales de la Cirugía	125
Características generales del postoperatorio hasta el primer año	127
Características generales postrasplante a partir del año	133
Retrasplante.....	172

Mortalidad del paciente en el seguimiento	173
5.2 FACTORES DE RIESGO DE MORTALIDAD TARDÍA.....	178
Análisis univariante	178
Análisis multivariante	194
5.3 ESTUDIO DE LOS FACTORES DE RIESGO DE MORTALIDAD	195
Disfunción renal.....	195
Disfunción hepática.....	197
5.4 FACTORES DE RIESGO DE MORBILIDAD TARDIA.....	199
Disfunción renal.....	199
Hipertensión arterial	205
Diabetes mellitus	210
Hipercolesterolemia	215
Hipertrigliceridemia	220
Complicaciones cardiovasculares	225
Complicaciones neurológicas	230
Complicaciones osteomusculares	230
Rechazo crónico.....	231
Tumores de novo	236
6. DISCUSIÓN	241
7. CONCLUSIONES.....	283
8. BIBLIOGRAFÍA.....	287

ABREVIATURAS

ACxFA: arritmia cardíaca por fibrilación auricular

ACV: accidente cerebrovascular

ADK: adenocarcinoma

ADO: antidiabéticos orales

AngioTC: angiotomografía computerizada

ATIII: antitrombina III

Anti-HbsAg: anticuerpo contra el antígeno de superficie del virus hepatitis B

Anti-HBeAg: anticuerpo contra el antígeno e del virus hepatitis B

ALG: globulina antilinfocítica

ALT: alanina aminotransferasa

AST: aspartato aminotransferasa

ATG: globulina antitimocítica

AZA: azatioprina

BGN: bacilo gram negativo

Bloqueo A-V: bloqueo aurículo-ventricular

Ca: carcinoma

Cardiop: cardiopatía

CCHH: concentrados de hematíes

CD4: tipo de linfocitos T

CID: coagulación intravascular diseminada

Cl₂Ca: cloruro cálcico

CMV: citomegalovirus

CompI: complicaciones

Cond: conducto

CO₃HNa: bicarbonato sódico

CR: Corticorresistente

CS: corticosensible

CyA: ciclosporina

DE: desviación estándar

DM: diabetes mellitus

ECG: electrocardiograma

ERCP: colangiografía retrógrada endoscópica

FC: frecuencia estándar

FK: tacrolimus

FPI: fallo primario del injerto

HAART: highly active anti-retroviral therapy

Hab: habitantes

HbsAg: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B

HBV-DNA: ADN del virus de la hepatitis B

HCC: hepatocarcinoma

HDA: hemorragia digestiva alta

HLA: antígeno de histocompatibilidad

HTA: hipertensión arterial

IAM: infarto agudo de miocardio

IC: índice cardíaco

ICC: insuficiencia cardíaca congestiva

IHA: insuficiencia hepática aguda

IMC: índice de masa corporal

INF: interferón

INR: Internacional normalized ratio

IRA: insuficiencia renal aguda

IRC: insuficiencia renal crónica

IRVS: índice de resistencias vasculares periféricas

iv: intravenoso

LAMG: lesiones agudas de la mucosa gástrica

Máx: máximo

MELD: model for end stage liver disease

mEq: miliequivalentes

mg: miligramos

Mín.: mínimo

MMF: mofetil micofenolato

NIH: National Institute of Health

L: litro

ONT: Organización Nacional de Trasplante

OPTN: Organ Procurement and Transplantation Network

OR: odds ratio

P: prednisona

PaCO₂: presión arterial de anhídrido carbónico

PAI: inhibidor del activador del plasminógeno

PAM: presión arterial media

PaO₂: presión arterial de oxígeno

PAP: presión arterial pulmonar

RAPA: rapamicina

PAPM: presión arterial pulmonar media

PBE: peritonitis bacteriana espontánea

PCP: presión capilar pulmonar

PCR: reacción en cadena de la polimerasa

PEEP: presión positiva al final de la espiración

PGE-1: prostaglandina E1

PIC: presión intracraneal

PNF: primary non function

PreTH: pretrasplante

PostTH: post-trasplante

PVC: presión venosa central

RBV: ribavirina

Rec: recidiva

RNM: resonancia nuclear magnética

RETH: Registro Español de Trasplante Hepático

RVP: resistencia vascular periférica

RX: radiografía

SHR: síndrome hepatorenal

SIDA: síndrome de la inmunodeficiencia adquirida

SNC: sistema nervioso central

SPR: síndrome postreperusión

SRTR: Scientific Registry of Transplant Recipient

svO₂: saturación venosa mixta de oxígeno

TA: tensión arterial

TC: tomografía computerizada

Tc99: tecnecio 99

TEP: tromboembolismo pulmonar

TH: trasplante hepático

TIPS: shunt intrahepático portosistémico

t-PA: activador del plasminógeno tisular

TQ: tiempo de Quick

T-T: término-terminal

T-L: término-lateral

UCI: unidad de cuidados intensivos

UI: unidad internacional

UNOS: United Network for Organ Sharing

VEB: virus Epstein-Barr

VHB: virus de la hepatitis B

VHC: virus de la hepatitis C

VHD: virus de la hepatitis D

VHS: virus herpes simplex

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

VBP: vía biliar principal

vo: vía oral

El primer trasplante hepático (TH) fue realizado en 1963 por **Thomas Starzl** (1), sin embargo no fue hasta 5 años más tarde, en 1968, cuando fueron publicados los primeros éxitos (2) en el TH. Los años 70 estuvieron dominados por una puesta a punto de la técnica quirúrgica. Con menos de 10 centros de TH en el mundo entero, el número de TH realizados en Europa hasta 1980, apenas alcanzaba los 20 (3). Sin embargo a partir de 1980, cuando *Starzl* y sus colaboradores (4) publicaron la mejoría de la supervivencia de los receptores de TH tras la utilización de ciclosporina y prednisona, surgió un renovado interés por el TH.

Así en junio de 1983 tuvo lugar la primera conferencia de consenso de la “**Nacional Institute of Health**” (NIH). Las conclusiones de esta conferencia fueron: *“Tras una extensa revisión y consideración de los datos publicados hasta la fecha, esta conferencia concluye diciendo que el trasplante hepático es una modalidad terapéutica válida para las enfermedades hepáticas en estadio terminal”* (5). A partir de esta fecha hubo una rápida expansión de centros de TH a nivel mundial, de manera que a finales de 1988 aproximadamente 1000 TH se realizaban cada año tanto en EE.UU. como en Europa. En 2005 se contabilizaron unos 256 centros de TH en EE.UU. y otros tantos en Canadá, Europa y Asia, realizándose unos 7.000 a 8.000 TH/año en todo el mundo. En España en el momento actual hay 23 centros de TH en adultos y 5 en infantil realizando un volumen de trasplantes de 1000/año. En Cataluña hay 3 centros de TH de adultos y 1 de infantil, realizando 200 trasplantes /año (*Datos de la ONT, Memoria anual de la actividad de donación y trasplante 1984-2004*) (6).

Por tanto, el TH representa hoy en día **la terapia de elección para los pacientes con enfermedad hepática terminal**, para quienes no se dispone de otra opción alternativa eficaz. La tasa de supervivencia se ha incrementado de manera considerable durante la última década, y se sitúa en la actualidad en torno al 85-90% al año, y del 60-70% a los 5 años. Las principales causas de fallecimiento varían dependiendo del tiempo transcurrido desde el trasplante, **siendo la tasa de mortalidad más elevada durante los primeros tres meses de trasplante**. Dicha mortalidad está relacionada con la *disfunción primaria del injerto, complicaciones técnicas de la cirugía e infecciones*. A partir del primer año postTH, la disminución de la supervivencia ocurre

fundamentalmente a expensas de la *recurrencia de la enfermedad original, del rechazo crónico y complicaciones tardías teóricamente relacionadas con la inmunosupresión.*

Existen numerosos estudios de supervivencia a corto y medio plazo postTH, pero muy pocos que analicen el seguimiento a largo plazo quizás por *la heterogeneidad de los protocolos de inmunosupresión, diferencias en la categorización de causas de enfermedad hepática y en muchos casos por pérdida de seguimiento de pacientes o uniformidad en el mismo.* Por ello, nos hemos planteado como objetivo **analizar los factores de riesgo de morbi-mortalidad tardía en el TH con el fin de optimizar los recursos disponibles humanos y económicos.** Ello se traduciría en una menor morbilidad, mayor supervivencia del paciente trasplantado y por tanto en una mejora de la calidad de vida.

A pesar de que España es el país del mundo con mayor tasa de donación (6), el crecimiento exponencial de las listas de espera y la escasez de donantes, también afecta a nuestro entorno. Por ello es fundamental conocer los factores de riesgo de morbimortalidad tanto precoz como tardía para optimizar recursos y disminuir costes hospitalarios.

Y es en esta línea, en la que está basada esta **Tesis Doctoral.**

1. INTRODUCCIÓN

1.1. EVOLUCIÓN HISTÓRICA DEL TRASPLANTE HEPÁTICO: UNA HISTORIA DEL PASADO Y DEL PRESENTE CON VISIÓN DE FUTURO

La evolución del trasplante hepático se ha basado en 4 grandes líneas de actuación:

DESARROLLO DE LA TÉCNICA QUIRÚRGICA.

Los comienzos del TH coincidieron con el desarrollo de las técnicas de cirugía vascular por *Alexis Carrel*. Sin embargo, después de este trabajo pionero de *Carrel*, el desarrollo del TH estuvo dormido durante más de medio siglo, hasta que en 1955 *C.S. Welch* (7) publicó sus primeros intentos de TH, realizado como trasplante auxiliar heterotópico. En el mismo año *J.A. Cannon* publicó su primer TH ortotópico (8). Sin embargo, a efectos prácticos sólo dos programas desarrollaron el TH experimental: el programa de “*Peter Bent Brigham Hospital*” (Boston) bajo la dirección de *Francis Moore* y el programa de la “*Northwestern University*” de Chicago, bajo la dirección de *Thomas E. Starzl*. Durante este período (1958 a 1963) fue desarrollada y escrita la técnica de la hepatectomía total utilizada hoy. El primer TH en humanos se realizó en 1963 en un niño de 3 años con atresia biliar, que murió por coagulopatía durante el procedimiento (1). El final trágico de este primer trasplante condujo al desarrollo del tromboelastograma. El primer TH realizado con éxito en humanos se realizó en 1967 en un niño afecto de hepatocarcinoma (2). La sustitución del Ringer lactato por solución de Collins y posteriormente por solución de Wisconsin (9,10) como líquido de preservación, permitió que los injertos hepáticos pudieran ser conservados durante más tiempo. Posteriormente con el desarrollo del piggy-back y del shunt portocava como técnica de preservación de la vena cava y de derivación portal en el receptor, fue posible la enseñanza de la técnica a múltiples cirujanos, con lo que los centros de trasplante proliferaron rápidamente en todo el mundo (11). El tipo de reconstrucción biliar también pasó por varias fases, hasta demostrar que los procedimientos más adecuados eran la colédoco-coledocostomía término-terminal y la colédoco-yeyunostomía en Y de Roux.

DESARROLLO DE LA INMUNOSUPRESIÓN (Tabla 1)

A pesar de que el desarrollo de la técnica quirúrgica fue esencial para hacer el TH factible, su existencia hubiera estado limitada si no hubiera sido por el desarrollo simultáneo de la inmunosupresión. Los primeros intentos de TH en los años 50 se realizaron sin ningún tipo de

inmunosupresión. De forma experimental y para evitar la aparición de rechazo se utilizaron glucocorticoides y radioterapia. A finales de la década de los 50 y principios de los 60, *Dameshek y col.* (12) introdujeron el uso de 6-mercaptopurina o azatioprina de forma aislada sin éxito. Sin embargo cuando se utilizaron en combinación con glucocorticoides, se consiguieron los primeros éxitos en el trasplante de riñón. Además se descubrió que los bolus de corticoides revertían el rechazo celular agudo (13). Pronto se descubrió también el problema de los rechazos agudos córticorresistentes y su tratamiento con globulina antilinfocítica (ALG) y globulina antitimocítica (ATG) en suero de caballo u otros animales (14). Sin embargo la supervivencia al año no sobrepasó el 30% durante 15 años. En 1978, *Calne* introdujo la ciclosporina, comprobando su gran potencial inmunosupresor pero también gran toxicidad y difícil manejo clínico (15).

Tabla 1.-Desarrollo histórico de la inmunosupresión

<1989	>1989
Glucocorticoides	OKT3
Irradiación corporal total	Tacrolimus
6-mercaptopurina	MMF
Azatioprina	Sirolimus, everolimus
Aza+ciclofosfamida+	Anti-IL-2R monoclonal
drenaje conducto torácico	(quimérico basiliximab/humanizado daclizumab)
Aza+glucocorticoides	<i>Otros en investigación:</i> Brequinar,
ALG/ATG	15-deoxyspergualin, bloqueadores de moléculas
Ciclosporina+glucocorticoides	de adhesión, inhibidores de células presentadoras
	de antígenos, FK 778, MR4, timoglobulina

Posteriormente *Starzl* utilizó la ciclosporina asociada a corticoides, consiguiendo doblar la supervivencia al año (4). Así la combinación de ciclosporina + prednisona y posteriormente ciclosporina + prednisona + azatioprina fue la combinación más ventajosa durante más de una década. El desarrollo de la tecnología de los anticuerpos monoclonales hizo posible la producción de OKT3 (16), reemplazando a las antiguas ALG y ATG. En 1989, el Tacrolimus (17) fue introducido como inmunosupresor en el trasplante, consiguiendo supervivencias al año del 90%. La reciente introducción de agentes antiproliferativos como mofetil micofenolato e inhibidores de la m-TOR (sirolimus y everolimus) ha permitido establecer nuevas pautas terapéuticas y avanzar en el tratamiento de los problemas a largo plazo de la inmunosupresión, como es el rechazo crónico, los tumores y la nefrotoxicidad, permitiendo adaptar en cada

paciente la pauta inmunosupresora más idónea según sus características clínicas, evolución y/o presencia de complicaciones.

IDENTIFICACIÓN DE CANDIDATOS APROPIADOS Y DEFINICIÓN CLÍNICA DEL ROL DEL TRASPLANTE

Los primeros candidatos a trasplante fueron pacientes con tumores hepáticos muy evolucionados o con hepatopatías muy avanzadas, por lo que la morbi-mortalidad del procedimiento fue muy alta. Sin embargo con la introducción de la ciclosporina y los corticoides como tratamiento inmunosupresor la expectativa de vida mejoró notablemente, forzando de forma dramática la adecuada selección de los candidatos. En poco tiempo las necesidades estimadas de injertos hepáticos pasaron de 10-15/millón de habitantes a casi 50/millón de habitantes. Así la finalidad del TH no fue únicamente preservar la vida, sino también prolongarla con buena calidad de vida. Poco a poco las indicaciones de TH se fueron ampliando hasta incluir la mayoría de las enfermedades hepáticas hoy en día admitidas. En cambio la lista de contraindicaciones se fue reduciendo, por lo que el número de candidatos en lista de espera aumentó de forma exponencial. Debido a que no ha habido el mismo crecimiento en la obtención de donantes en la actualidad, el número de candidatos receptores supera el número de donantes ofertados. Diversos estudios sobre factores predictivos de morbi-mortalidad tratan de definir al candidato que por su escasa supervivencia no deben ser incluidos.

DESARROLLO DE LAS TÉCNICAS DE EXTRACCIÓN Y DE PRESERVACIÓN HEPÁTICA

Simultáneo al desarrollo de la técnica quirúrgica, se produjeron innovaciones en la técnica de extracción, que condujeron a una mejor preservación en frío, así como a una mejor calidad de la solución de preservación. Del Ringer lactato se pasó a la solución de Collins y más recientemente a la solución de Wisconsin (10). El descubrimiento de la solución de Wisconsin hizo posible el intercambio de órganos entre regiones distantes, ya que en virtud de su prolongado tiempo de preservación (12 a 18 horas), un órgano extraído en un lugar podría ser implantado en otro.

Corresponde también a esta época el desarrollo de los conceptos de muerte cerebral y la aceptación de las extracciones orgánicas en un mismo donante.

Tabla 2.-Nuevos métodos para aumentar el pool de donantes

<ol style="list-style-type: none">1. Aceptación de donantes subóptimos2. Reducción de injertos3. Técnica de split4. Donante vivo5. Donante a corazón parado6. Perfusión rápida y extracción en bloque7. Xenotrasplante8. Aplicación de técnicas alternativas que permiten reducir o retrasar la necesidad de trasplante: radiofrecuencia, quimioembolización, alcoholización, resección, TIPS
--

El creciente aumento de los candidatos y la subsiguiente escasez de donantes condujeron al desarrollo de técnicas adicionales para aumentar el “pool” de donantes (*Tabla 2*). Los **injertos reducidos** hicieron posible la utilización de donantes adultos en niños (18). La técnica **split** hizo posible la utilización de un injerto en dos receptores (19,20). La técnica de **donante vivo** ha tenido mucho auge en Japón donde el concepto de muerte cerebral no es bien aceptado por la sociedad (21). Esta última junto a la técnica de **extracción de órganos a corazón parado** podrían ser una respuesta a la escasez de donantes (22) y a la presión de las listas de espera de muchos centros.

1.2. INDICACIONES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

Aproximadamente unos 68.000 trasplantes hepáticos han sido realizados en toda Europa y aproximadamente unos 150.000 en todo el mundo desde la primera *Conferencia de Consensus* en 1983 (5). En nuestro país la desproporción entre el número de candidatos a TH y el número de donantes es de 4/1 (23). La consecuencia lógica es el aumento del tiempo en lista de espera y el agravamiento de la enfermedad (24). Por eso una de las principales metas en el TH, es en primer lugar realizar una adecuada selección de los candidatos, definiendo las indicaciones y contraindicaciones de forma precisa, y en segundo lugar fijar el tiempo o momento más adecuado para el trasplante dentro de la evolución natural de la enfermedad.

Tanto las indicaciones como las contraindicaciones al TH son dinámicas y dependen en gran medida de la evolución en los tratamientos médicos, los avances en la técnica quirúrgica, los descubrimientos de la etiología de los procesos patológicos, etc. Es por ello que las indicaciones y contraindicaciones al TH pueden variar de unos centros a otros, reflejando la experiencia personal y el interés investigador de cada programa.

Clásicamente se han utilizado como indicadores de gravedad de la enfermedad aquellas manifestaciones clínicas que ponen en peligro inminente y a corto plazo la vida del paciente (encefalopatía hepática, ascitis refractaria a diuréticos, colangitis recurrente, peritonitis bacteriana espontánea, sangrado por varices esofágicas, síndrome hepatorenal, coagulopatía, hipoalbuminemia, hiperbilirrubinemia...). Pero existen los llamados indicadores de calidad de vida, que aunque incapacitantes, no ponen en peligro inmediato la vida del paciente (fatiga incapacitante, prurito severo, afectación ósea...). Estos indicadores van cobrando cada día más fuerza.

En la *Tabla 3* quedan reflejadas las indicaciones de TH en la actualidad, y en la *Tabla 4 y 5* se enumeran las indicaciones más frecuentes de TH en EE.UU. y España respectivamente.

Tabla 3.- Indicaciones actuales del trasplante hepático**1. ENFERMEDADES HEPÁTICAS CRÓNICAS****Enfermedades crónicas hepatocelulares**

- Cirrosis hepática virus B y delta
- Cirrosis hepática virus C
- Cirrosis hepática autoinmune
- Cirrosis hepática tóxica
- Cirrosis criptogenética
- Cirrosis alcohólica

Enfermedades hepáticas crónicas colostásicas

- Cirrosis biliar primaria y secundaria
- Colangitis esclerosante primaria
- Atresia de las vías biliares
- Síndrome de Byler
- Síndromes colostásicos familiares

Enfermedades vasculares con afectación crónica avanzada

- Síndrome de Budd-Chiari (déficit de proteínas anticoagulantes...)
- Enfermedad venoclusiva hepática
- Cirrosis de origen cardíaco

2. INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA

- Hepatitis B,A,D,E y C
- Drogas: paracetamol, isoniacida, rifampicina...
- Metabólicas: enfermedad de Wilson
- Tóxicos: tetracloruro de carbono (uso industrial) y setas (*Amanita Phalloides*)
- Idiopáticas
- Hepatitis isquémicas (shock, Budd-Chiari agudo, trombosis portal, arterial, ligadura arterial), esteatosis aguda del embarazo...
- Traumatismos hepáticos o accidentes quirúrgicos

3. ENFERMEDADES METABÓLICAS

- Hemocromatosis
- Enfermedad de Wilson
- Deficiencia de alfa 1-antitripsina
- Hiperoxalosis primaria
- Enfermedades del almacenamiento del glucógeno (tipo I y IV)
- Tirosinemia
- Fibrosis quística
- Hipercolesterolemia familiar homogocigota
- Polineuropatía amiloidótica familiar

4. TUMORES HEPÁTICOS PRIMITIVOS O METASTÁSICOS

- Tumores hepáticos benignos (adenomatosis hepática, hiperplasia nodular...)
- Neoplasias primarias de hígado (hepatocarcinoma y hematoma fibrolamelar)
- Colangiocarcinoma
- Hepatoblastoma, hemangioendotelioma epitelial y angiosarcoma
- Metástasis de tumor neuroendocrino

Tabla 4.-Indicaciones de TH en EEUU
(OPTN/SRTR 2004)

1. Cirrosis vírica y enólica (66.7%)
2. Cirrosis colostática (10%)
3. Hepatitis fulminante (5%)
4. Atresia vías biliares (2%)
5. Enfermedades metabólicas (1.6%)
6. Hepatocarcinoma (1%)
7. Otras (13.7%)
8. Retrasplante 10%

Tabla 5.-Indicaciones de TH en España
(ONT 2004)

1. Cirrosis alcohólica (29.7%)
2. Cirrosis por VHC y VHB (25.6% y 4.9%)
3. Hepatocarcinoma (12.1%)
4. Hepatitis fulminante (5.4%)
5. Cirrosis colostática (3.9%)
6. Atresia de vías biliares (3.4%)
7. Otras: 15%
8. Retrasplante 11%

Cirrosis biliar primaria

Fue la primera enfermedad aceptada como indicación. Afecta predominantemente a mujeres de edad media. Su etiología es desconocida, aunque siempre se asocia a fenómenos de autoinmunidad, destacando por su elevada frecuencia los autoanticuerpos mitocondriales. Histológicamente consiste en una colangitis crónica destructiva no supurativa que evoluciona hacia la fibrosis portal y hacia la cirrosis. Cuando la enfermedad se hace sintomática, presentan prurito, ictericia y problemas derivados de la malabsorción de vitaminas liposolubles y calcio. Más adelante aparecen los síntomas propios de la cirrosis. Se han ensayado múltiples fármacos, pero el único que parece interferir en la evolución y morbilidad asociada es el *ácido ursodesoxicólico* (25,26).

Colangitis esclerosante primaria

Representa el 10% de las indicaciones en EE.UU., y es la 4ª causa más frecuente de trasplante en Europa. En España las cirrosis colostáticas representan el 4-5% de las indicaciones. Consiste en la inflamación crónica y posterior fibrosis de los conductos biliares, sobre todo de grueso y mediano calibre, aunque también pueden afectarse los de pequeño calibre (interlobares). Se producen estenosis y dilataciones de los conductos biliares que le confieren un aspecto arrosariado en la colangiografía. La evolución natural es hacia la cirrosis. Su etiología es desconocida. La clínica que presentan es secundaria a colangitis bacterianas de

repetición, síntomas propios de colostasis crónica y síntomas secundarios a la cirrosis. No existe ningún tratamiento específico (27).

La colangitis esclerosante primaria se asocia en un 6-10% de los casos a colangiocarcinoma en donde el TH sería una contraindicación relativa. También se asocia en un 50-75% a la colitis ulcerosa, en cuyo caso el TH no sería una contraindicación ya que incluso el curso clínico de esta última mejoraría, pero no hay que olvidar que la inmunosupresión puede aumentar el riesgo de cáncer de colon (28) lo que obliga a colonoscopias regulares.

Cirrosis de origen vírico

Es la etiología más frecuente en nuestro medio, sobre todo la secundaria al VHC (29). Hasta la fecha las posibilidades de detener la evolución de la hepatitis crónica hacia la cirrosis son escasas. La introducción de fármacos antivirales (30,31) como la *lamivudina* y *fanciclovir* para la hepatitis B y el *interferón* y *ribavirina* para la hepatitis C, abren nuevas expectativas de tratamiento, sobre todo para la primera, ya que los resultados preliminares obtenidos parecen ser prometedores.

En los pacientes trasplantados por hepatitis C, la reinfección es prácticamente universal tras el trasplante. Aproximadamente el 45% tienen evidencia histológica de recurrencia de hepatitis C en el injerto en un período de 3-20 meses tras el trasplante. El 25% progresarán hacia la hepatitis crónica, con pérdida tardía del injerto. Sin embargo a pesar de esta evolución (32,33) a largo término, la evolución a corto plazo es buena.

La cirrosis crónica por VHB es indicación de TH cuando el HBeAg y HBV DNA son negativos por hibridación o PCR. Sin embargo tanto estos pacientes, como los pacientes con hepatitis B fulminante (donde existe una respuesta inmunitaria importante), pueden ser trasplantados con buenos resultados si se administran títulos altos de inmunoglobulinas anti-HBsAg (34) intraoperatorios durante la fase anhepática, diarios durante la primera semana postoperatoria y después probablemente de por vida y en cantidades suficientes para mantener títulos en sangre de anti-HBsAg > 100U/mL. Más estudios son precisos para evaluar el papel del *interferón*, *lamivudina* y *fanciclovir* (35) cuando la hepatitis B recurre tras el TH. La evolución de la recurrencia de la hepatitis B tras el TH es de progresión hacia la cirrosis y el HCC en un período de 2-3 años.

Cirrosis alcohólica

Es una indicación controvertida por la alta recidiva del hábito enólico. Constituye la segunda indicación en frecuencia en EEUU (20%) y la primera en nuestro medio (29.7%). La abstinencia de alcohol es capaz de detener la progresión de la cirrosis en una proporción notable de pacientes.

Con una selección adecuada sobre todo de la afectación extrahepática de la enfermedad (cardiomiopatía, malnutrición, daño neurológico), la supervivencia de estos pacientes es similar a los no alcohólicos. El alcoholismo con período de abstinencia inferior a 6 meses, o entorno socio-familiar desfavorable, o deterioro neuropsicológico importante, son contraindicaciones relativas, al igual que la patología extrahepática alcohólica importante, ya sea neurológica, cardíaca o pancreática.

Hepatitis fulminante

La causa más frecuente en nuestro medio son las hepatitis víricas sobre todo la B y en menor frecuencia la A, D, E y C. Entre los fármacos el más frecuente es el paracetamol, seguido de la isoniacida y la rifampicina. Entre los tóxicos están el tetracloruro de carbono de uso industrial y las setas (*Amanita Phalloides*) de consumo doméstico. Otras causas menos frecuentes son: las hepatitis isquémicas (shock, insuficiencia cardíaca, Budd-Chiari agudo, trombosis portal o arterial, ligadura arterial...), las hepatitis metabólicas (enfermedad de Wilson), la esteatosis aguda del embarazo, la sepsis, etc.

La clínica más manifiesta consiste en ictericia y encefalopatía, siendo el tiempo que transcurre entre la aparición de la ictericia y el desarrollo de la encefalopatía lo que determina el pronóstico (36,37). Las complicaciones más frecuentes relacionadas con el fallo hepático fulminante son: edema cerebral, alteraciones de la coagulación, alteraciones metabólicas, insuficiencia renal, alteraciones circulatorias o respiratorias, complicaciones infecciosas y pudiendo alcanzar el fallo multiorgánico como consecuencia final de la hipoxia tisular prolongada.

El tratamiento (38) puede ser: 1. *Médico*: mantenimiento hemodinámico, 2. *Soporte temporal*: perfusión extracorpórea de la sangre del paciente a través de otro hígado o bien de un hígado bioartificial, 3. *Quirúrgico temporal*: incluye el TH heterotópico o auxiliar y el

trasplante de hepatocitos (en fase experimental) y 4. *Tratamiento quirúrgico definitivo*: el TH ortotópico total o parcial.

Los factores que contraindican el TH en las hepatitis fulminantes son (39,40):

- ✍ Evidencia de fallo multiorgánico con inestabilidad hemodinámica, enfermedad cardiovascular grave, pancreatitis necrohemorrágica, síndrome de distress respiratorio del adulto.
- ✍ Infecciones sistémicas, fundamentalmente si son fúngicas.
- ✍ Daño cerebral irreversible.
- ✍ PIC>50mmHg o presión de perfusión cerebral <40 durante 2 horas.
- ✍ Trombosis extensa portal o mesentérica.
- ✍ Mejoría espontánea de la función hepática.

Enfermedades metabólicas con afectación hepática

En EEUU suponen el 1.6% de las indicaciones y en nuestro país el 2.7% de las indicaciones. Se manifiestan en la adolescencia, juventud o en la edad adulta. En pacientes afectos de enfermedades metabólicas con afectación extrahepática, el trasplante combinado podría representar una opción válida en determinados casos.

La *hemocromatosis* consiste en el almacenamiento excesivo de hierro en el organismo. Se indicará el TH cuando el paciente presente descompensación de su cirrosis (por lo que los criterios son semejantes a los de la cirrosis postnecróticas víricas o alcohólicas) o presente hepatocarcinoma. La contraindicación vendría dada por la presencia de cardiomiopatía, enfermedad microvascular diabética o ateromatosis avanzada.

La *enfermedad de Wilson* es producida por acúmulo excesivo de cobre. La indicación de TH se establece cuando aparece un fracaso hepático fulminante, o hay síntomas de una cirrosis descompensada y progresiva a pesar de 2-3 meses de tratamiento quelante. La enfermedad de Wilson como causa de hepatitis aguda, debe ser sospechada en pacientes de edad entre 5 y 45 años, con historia familiar de desórdenes neurológicos, que se acompaña de ictericia intensa con hemólisis, signos de cirrosis acompañando a la hepatitis y con ceruloplasmina sérica y fosfatasa alcalina sérica bajas.

El *déficit de alfa 1-antitripsina* requiere la evaluación propia de la cirrosis, siendo importante descartar la afectación pulmonar grave. Cuando aparece la primera descompensación de la cirrosis, el curso es rápidamente progresivo.

Enfermedades vasculares con afectación hepática

La más frecuente es el Síndrome de Budd-Chiari (0.5% de las indicaciones). Consiste en la trombosis de las venas suprahepáticas en el contexto de trastornos de la coagulación (déficit de proteínas anticoagulantes tipo proteína S o C), procesos mieloproliferativos tipo policitemia, etc.

La cirrosis de origen cardiaco como la pericarditis constrictiva o la cardiopatía valvular, causan cirrosis por estasis sanguínea crónica.

Tumores hepáticos (41)

1. Tumores hepáticos benignos . La indicación en los tumores hepáticos benignos se establece por imposibilidad de reseca el tumor dejando suficiente parénquima hepático compatible con la vida.

2. Hepatocarcinoma. El hepatocarcinoma se desarrolla en la mayoría de los casos sobre hígado cirrótico. Es la tercera causa de TH en España, representando el 12.1% del total de indicaciones de TH desde la realización del primero en el año 1984. Hoy en día se considera que la cirrosis hepática tiene un carácter preneoplásico, bien sea debido al carácter cancerígeno de determinadas etiologías de la cirrosis (VHC y VHB), o por los estímulos hiperregenerativos de la cirrosis. La resección quirúrgica, junto con otras técnicas como la alcoholización, la radiofrecuencia, la quimioembolización arterial y la quimioterapia adyuvante, son las posibilidades terapéuticas disponibles en el momento actual junto con el TH. La ventaja que ofrece el TH frente a otros tipos de tratamiento, estriba en que no sólo elimina el tumor sino que también cura la cirrosis subyacente, con su potencial oncogénico, partiendo de la base que sólo se obtendrían buenos resultados indicando el trasplante en los pacientes que podrían hipotéticamente ser resecados. A partir de diferentes estudios la mayoría de los grupos restringió las indicaciones de TH a enfermos con tumores únicos de tamaño igual o menor a 5 cm o un máximo de tres nódulos sin que ninguno sobrepase los 3 cm y en los que no existe afectación vascular portal ni enfermedad a distancia (42). Estas premisas se mantienen en la actualidad como criterios de selección adecuados para obtener los mejores resultados (*Criterios de Milán*).

3. Colangiocarcinoma. Puede ser *intrahepático* que incluye los tumores intrahepáticos e hiliares o perihiliares, o *extrahepático* que es la forma de presentación más frecuente e incluye los

tumores localizados en el conducto hepático común, la bifurcación (*Tumor de Klastkin*), la vesícula biliar, el conducto cístico y el colédoco. Se asocia con frecuencia a la colangitis esclerosante. El tratamiento es la resección quirúrgica, junto la quimioterapia (5-Fluoracilo/Mitomicina-C, y actualmente Gemcitabina) y radioterapia, sin embargo la recidiva alcanza el 78.5%. El trasplante puede ofrecer buenas expectativas en casos de pacientes muy bien seleccionados con tumores iniciales.

4. Neoplasias metastásicas. Se han publicado buenos resultados de supervivencia con algunos tumores neuroendocrinos de páncreas (gastrinomas, glucagonomas, vipomas, carcinoides y apudomas), pero el que mejor resultado presenta es el tumor carcinoide (43,44). Así tanto en la experiencia del grupo del *Monte Sinai* como en un estudio multicéntrico francés, la supervivencia a los cinco años fue del 36% y en el subgrupo de pacientes con tumor carcinoide los resultados son más favorables alcanzando supervivencias del 69% (45).

1.3. CONTRAINDICACIONES AL TRASPLANTE HEPÁTICO

Tabla 6.-Contraindicaciones de TH

CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS	CONTRAINDICACIONES RELATIVAS
-Cáncer metastásico hepático en otros órganos (excepto tumor carcinoide)	-Pacientes alcohólicos con un período de abstinencia menor de 6 meses
-Cáncer hepático primario avanzado	-VIH+, VHB ADN+
-Enfermedad extrahepática mortal a corto plazo	-Enfermedades asociadas renal, cardíaca o pulmonar avanzadas
-Enfermedades activas extrahepáticas incontroladas	-Edad mayor de 70 años
-Drogo dependencia activa en los últimos 6 meses	-Anomalías anatómicas (trombosis portal, cirugía previa...)
-SIDA	-Mal estado nutricional
	-Causas psicosociales, con entorno social y familiar inadecuado

Enfermedad extrahepática mortal a corto plazo

La neoplasia extrahepática inoperable, el SIDA, la enfermedad multisistémica irreversible cardíaca, pulmonar o cerebral son contraindicaciones universales al TH. Sin embargo en el caso de enfermedad multisistémica la posibilidad de trasplantes simultáneos de varios órganos obligará a reconsiderar estas contraindicaciones.

Infecciones activas extrahepáticas incontroladas

La sepsis, la peritonitis bacteriana espontánea, la neumonía, etc., tienen un carácter temporal y dejan de ser contraindicaciones en el momento en que la infección está resuelta.

- ✍ La *peritonitis bacteriana espontánea (PBE)* debe retrasar el TH hasta después de 48 horas del inicio del tratamiento. El 95% de los cultivos se negativizan tras 48 horas de tratamiento (46). Es recomendable la profilaxis antibiótica tras episodios de PBE o en pacientes con ascitis refractaria.
- ✍ La *colangitis* retrasa el TH hasta que la comprobación de una respuesta clínica al tratamiento, con ausencia de bacteriemias durante 48h y no evidencia de abscesos o procesos locales hepáticos.

- ✍ Los pacientes con *tuberculina reactiva* son tratados de acuerdo con los protocolos existentes a tal efecto. En ausencia de tuberculosis activa pueden retrasplantarse. La tuberculosis activa exige tratamiento específico durante un mínimo de dos semanas, e idealmente varios meses antes del trasplante y continuar por lo menos un año tras el trasplante.

Pacientes VIH +

Recientemente se han introducido terapias antirretrovirales activas que permiten controlar la actividad del VIH, disminuir su carga sérica e incluso negativizarla, permitiendo mejorar la expectativa de vida de estos pacientes. También se ha comprobado los portadores de VIH coinfectados con el VHC presentan hepatitis rápidamente progresiva a cirrosis, abriendo la discusión de la utilidad de TH en estos pacientes. Hoy en día la infección por VIH es una contraindicación relativa para TH, habiéndose propuesto como criterios de inclusión los siguientes:

- ✍ No padecer SIDA clínico, excepto tuberculosis.
- ✍ Carga viral VIH-1 ARN indetectable en plasma tras tratamiento HAART, o carga viral detectable sin tratamiento HAART, con supresión postTH predecible.
- ✍ Presentar pretrasplante una cifra de $CD4 > 100$ cel/mm³.
- ✍ Abstinencia de cocaína o heroína de 2 años como mínimo y de alcohol de 6 meses como mínimo.
- ✍ Aquellos criterios aplicables a la población no infectada por el VIH-1.

Causas psicosociales

El entorno social y familiar inadecuado para el cumplimiento en los controles ambulatorios y la toma de medicación, puede constituir un factor de contraindicación importante.

1.4 MOMENTO ADECUADO PARA EL TRASPLANTE HEPÁTICO

El trasplante debe realizarse en un momento evolutivo de la hepatopatía ni demasiado temprano ni demasiado tardío. La clave reside en indicarlo cuando la supervivencia esperable tras un eventual trasplante sea claramente superior a la supervivencia esperable si éste no se realiza y el paciente recibe tratamiento convencional (47).

La supervivencia obtenida en pacientes que recibieron un TH en EEUU (*Scientific Registry of Transplant Recipients, 1994-2003*) (48) y en España (*Registro Español de Trasplante Hepático, 1984-2004*) (6), se muestra en las Tablas 7 y 8.

Tabla 7.-Supervivencia OPTN/SRT 2003

INDICACIÓN	SUPERVIVENCIA		
	1a	3a	5a
Cirrosis no colostática	87%	79%	73%
Cirrosis colostáticas	91%	87%	83%
Hepatitis fulminante	82%	77%	71%
Atresia vías biliares	90%	92%	78%
Enf. Metabólicas	90%	83%	81%
Hepatocarcinoma	87%	65%	59%
Otras	84%	78%	68%

Tabla 8.-Supervivencia ONT 2004

INDICACIÓN	SUPERVIVENCIA		
	1a	3a	10a
Cirrosis enólica	85%	79%	63%
Cirrosis viral	80%	70%	52%
Cirrosis colostáticas	85%	82%	71%
Hepatitis fulminante	66%	63%	56%
Enf. Metabólicas	86%	82%	64%
Hepatocarcinoma	81%	70%	46%
Otras	86%	82%	72%

Supervivencia esperable en pacientes con cirrosis postnecrótica sin TH

Según el registro de mortalidad en Cataluña (49), las enfermedades hepáticas crónicas y la cirrosis, representan en Cataluña una tasa bruta de mortalidad de 20.2/100.000 habitantes, siendo responsable de la mitad (45.9%) de las causas de muerte relacionadas con el aparato digestivo, y del 2.5% del total de muertes. El porcentaje de años potenciales de vida perdidos es del 10%, lo que indica que los pacientes afectados se mueren jóvenes. La tasa de mortalidad por hepatopatía crónica en 1984 era más elevada en los hombres (40.08/100.000 hab.) que en las mujeres (16.97/100.000 hab.). Sin embargo la tendencia decreciente observada en los hombres y la estabilidad de las tasas en las mujeres, hace que las diferencias hoy en día se vayan acortando (24.58/100.000 hab. en los hombres y 13.66/100.000 hab. en las mujeres en 1995). Otro aspecto importante de la enfermedad hepática crónica, es que cuando analizamos

la tasa de mortalidad por grupos de edad, vemos que dicha tasa va aumentando en relación directa con la edad.

Algunas características clínicas de la hepatopatía avanzada, imprimen unas expectativas de supervivencia determinadas:

- ✍ La presencia de **ascitis refractaria** al tratamiento habitual, junto con los parámetros que se enumeran a continuación, confiere una expectativa de supervivencia inferior al 50% a los 2 años, con una tasa de mortalidad al año entre el 50-80% (50,51). Dichos parámetros son los siguientes: trastornos de la función renal (síndrome hepatorenal, hiponatremia <133mEq/L, disminución de la excreción de sodio <2mEq/día, disminución de la aclaramiento de agua libre <6mL/min), antecedentes de peritonitis bacteriana espontánea, hipotensión arterial <85mmHg, aumento de la renina plasmática, hipoalbuminemia <2.8g/dL, mal estado nutricional y ausencia de hepatomegalia.
- ✍ La presencia de **encefalopatía hepática aguda** se asocia a una expectativa de vida inferior al 30% a los 3 años (52,53). La presencia de encefalopatía refractaria a lactulosa y neomicina confiere una tasa de mortalidad al año de 5-40%. Una situación diferente son los casos de encefalopatía crónica, los cuales pueden vivir muchos años. Sin embargo la calidad de vida suele ser tan invalidante que también suele indicarse el trasplante con independencia del pronóstico vital.
- ✍ Tras el primer episodio de **sangrado por varices esofágicas**, el riesgo de resangrado se aproxima al 70% en dos años, con una mortalidad del 30-50% en cada episodio de resangrado. La clasificación de Child se correlaciona muy estrechamente con la probabilidad de supervivencia tras un episodio de hemorragia varicosa (54). Así los pacientes Child A presentan una supervivencia superior al 80% a los 3 años de hemorragia, mientras que los pacientes Child C muestran una supervivencia inferior al 30% a los 3 años. Los pacientes Child B muestran una supervivencia entre el 40-70% a los 3 años. Así todos los Child C serán candidatos a trasplante, mientras que los Child B requerirán una evaluación individualizada.
- ✍ Los pacientes con **peritonitis bacteriana espontánea**. Cada episodio nuevo conlleva una mortalidad del 50%.

Modelos predictivos más utilizados en las hepatopatías parenquimatosas crónicas

1. CHILD-PUGH. La indicación de TH se establece a partir del grado B o C.
2. CHILD-PUGH MODIFICADO. Incluye todas las variables de la Clasificación de Child más la desnutrición, las varices esofágicas y la presencia de síndrome hepatorenal (SHR) (Tabla 9).

Tabla 9.-Clasificación Child-Pugh modificado

	1	2	3	4
<i>Ascitis</i>	No	Tratada	Refractaria	+SHR
<i>Encefalopatía</i>	No	I-II	II-IV	Crónica
<i>Desnutrición</i>	No	Leve	Moderada	Grave
<i>Albúmina</i>	>3.5	3.5-3	2.9-2	<2
<i>Bilirrubina</i>	<2	2-3	3-10	>10
<i>Protrombina</i>	>60	60-50%	49-40%	<40%
<i>Varices</i>	IV	HDA-LAMG	HDA-Varicosa	

La desnutrición en estos casos no es valorada por criterios bioquímicos ni inmunitarios, ya que están alterados por la propia hepatopatía, independientemente del grado de nutrición. Fundamentalmente es valorada la relación creatinina en orina de 24h (mg), con altura (cm) de acuerdo a la siguiente tabla:

	Normal	Leve	Moderado	Grave
<i>Hombres</i>	10.5-9.5	9.5-8.4	8.4-7.4	<7.4
<i>Mujeres</i>	5.8-4.8	4.8-3.7	3.7-2.7	<2.7

La indicación de TH se establecería de acuerdo al siguiente baremo:

GRADO A (10-23 pts): indicación de TH.

GRADO B (<10 pts): no indicación excepto en HCC, ascitis refractaria, HDA no controlable.

GRADO C (incluidos en lista activa): con contraindicación relativa en un momento dado por PBE, sepsis, etc.

GRADO D (>23 pts): contraindicación absoluta.

3. UNOS. La supervivencia de los pacientes tras el trasplante depende del status pretrasplante (32). La clasificación más utilizada en la actualidad, es conceptualmente la siguiente (*Tabla 10*), aunque la designación numérica varía según los estudios:

Tabla 10. -Clasificación UNOS

<i>UNOS-IV</i>	Pacientes en domicilio.
<i>UNOS-III</i>	Pacientes en sala de hospitalización convencional.
<i>UNOS-II</i>	Pacientes en UCI.
<i>UNOS-I</i>	Pacientes en UCI en urgencia 0.

Existe una correlación directa entre el coste del trasplante y el estado del paciente pretrasplante (55). El fallo multiorgánico tras el TH se desarrolla en casi el 80% de los pacientes esperando un trasplante en la UCI, pero es raro que esto acontezca en los pacientes en lista de espera en su domicilio. Por otra parte el desarrollo de fallo multiorgánico se asocia con una mortalidad postTH del 42% y el doble de coste (56).

4. MELD (*Model for end-stage liver disease*). Este baremo se utiliza como un predictor del riesgo de mortalidad que presenta el paciente en lista de espera en los tres meses posteriores al momento del cálculo. La puntuación se obtiene a partir del tiempo de protrombina expresado como INR (*internacional normalized ratio*), la bilirrubina total y la creatinina. Con estos datos calcularemos el valor MELD con la siguiente fórmula (48) (*Tabla 11*):

Tabla11.-Fórmula MELD

MELD score=	0.957xLog (creatinina mg/dL)
+	0.378xLog (bilirrubina mg/dL)
+	1.120xLog (INR)
+	0.643

Se multiplica el valor por 10 y se redondea al número entero más próximo. Se recomienda el trasplante para valores de MELD comprendidos entre 15-35.

Supervivencia esperable en pacientes con cirrosis colostáticas sin TH

Los siguientes parámetros son útiles en la valoración general de las cirrosis colostáticas:

	1	2	3
<i>Bilirrubina</i>	<5mg/dL	5-10mg/dL	>10mg/dL
<i>Prurito</i>	No	Control	Intratable
<i>Colangitis</i>	No	Única	Recurrente

La indicación a TH se realizaría de acuerdo al siguiente baremo:

CLASE A: 4-9 puntos. Indicación de TH.

CLASE B: <4 puntos. No indicación por estable.

CLASE C y D: 9-18 puntos. No indicación por terminal.

Cirrosis biliar primaria

La presencia de bilirrubina elevada, presencia de insuficiencia hepatocelular o hipertensión portal (albúmina baja, TQ bajo o encefalopatía) y estadio histológico avanzado, confieren una probabilidad de supervivencia inferior al 50% a los 3 años. Los modelos predictivos de la Clínica Mayo están basados en la combinación de cinco variables: bilirrubina, albúmina, protrombina, edad y edemas/ascitis (57).

La indicación de TH se establecería:

- ✍ Bilirrubina >6mg/dL. Valores de bilirrubina por encima de 6mg/dL se asocian a un curso clínico progresivo acelerado. Valores por encima de 10mg/dL pronostican una supervivencia inferior al 50% a los dos años. Basados en este modelo es recomendable una actitud conservadora con valores de Bilirrubina <6mg/dL. Sin embargo cuando preveemos que el tiempo en lista de espera puede ser de varios meses, es más realista establecer el baremo en 3mg/dL, sobre todo cuando el ascenso de la bilirrubina es rápido y progresivo.
- ✍ Ascitis intratable y/o peritonitis bacteriana espontánea
- ✍ Encefalopatía
- ✍ Hemorragia digestiva alta por varices
- ✍ Pérdida muscular por desnutrición

Colangitis esclerosante primaria

No hay modelos predictivos precisos. La presencia de los mismos criterios que para la cirrosis biliar primaria, junto con la colangitis bacteriana de repetición, confieren una supervivencia inferior al 50% a los 3 años (58,59). También en este caso existe un baremo de la Clínica Mayo basado en la combinación de cuatro variables: *presencia de colostasis intensa, edad avanzada, estadio histológico avanzado y esplenomegalia*. Así podemos decir que la bilirrubina superior a 6mg/dL, el estadio histológico de la enfermedad, la cirrosis con hipertensión portal y esplenomegalia, el prurito refractario o la colangitis recurrente, son todas ellas indicaciones a TH. Un índice pronóstico de 0.45-3.23 da una supervivencia al año del 30%, un índice pronóstico entre 3.26-5.12 da una supervivencia a 5 años de 90%.

La colangitis esclerosante primaria puede asociarse a colangiocarcinoma y su presencia contraindicaría el TH. El único factor de riesgo que se conoce en estos pacientes de desarrollar el colangiocarcinoma es el factor tiempo, pero sin que se haya podido precisar a partir de qué duración en la evolución de la enfermedad, el riesgo es más elevado.

Supervivencia esperable en pacientes con tumores hepáticos

Las tasas de mortalidad más elevadas por neoplasia hepática en Europa corresponden a Grecia, Italia y España en orden decreciente siendo de 4 a 6 veces superior a la de los países de Centro y Norte de Europa. En Cataluña la tasa bruta de mortalidad por tumor hepático y vías biliares es de 13/100.000 habitantes (49). Esta tasa es más elevada en los hombres que en las mujeres, aumenta con la edad del paciente, pero ha permanecido estable a lo largo de los últimos años.

Carcinoma hepatocelular (HCC)

Entre los diferentes tratamientos que disponemos en la actualidad para el HCC, los más discutidos son la resección versus el trasplante (60-64). La indicación de uno u otro está en relación al grado de evolución de la cirrosis, la resecabilidad del tumor, la posibilidad de recidiva tumoral o de recidiva de la enfermedad de base y la probabilidad de descompensación grave de la cirrosis tras la resección. Cuando la indicación es el trasplante, el grupo con mejores resultados son los pacientes Child A o B, con un gradiente de presión a nivel de venas suprahepáticas inferior a 10mmHg y con un nódulo tumoral único estadio I-III N0 M0, en situación inaccesible quirúrgicamente. El grupo de mayor riesgo son los pacientes con nódulos

que aunque cumplen criterios de reseccabilidad en cuanto a localización, la resección estaría contraindicada por la hepatopatía avanzada Child B o C y el gradiente de presión superior a 10mmHg. Los hallazgos anatomopatológicos de la pieza operatoria a posteriori, revelan que el estadiaje pretrasplante infravalora en ocasiones el estadiaje real postTH. Algunos estudios retrospectivos cuando comparan TH con resección han mostrado mejor supervivencia y menor recurrencia en aquellos pacientes sometidos a trasplante. Sólo *Mohsen* (42) tras comparar dos grupos de pacientes con HCC y Child A similar, sometidos a TH o resección, demostró que los resultados no eran estadísticamente significativos con respecto a supervivencia y período libre de enfermedad.

El cáncer experimenta un curso acelerado en su crecimiento en presencia de inmunosupresión. Por ello el hepatocarcinoma superior a 5 cm, multicéntrico (>3 focos), con invasión vascular o con extensión extrahepática, tienen mal pronóstico y se considera una contraindicación de TH (65). Sin embargo, pueden establecerse excepciones con pacientes en protocolos de experimentación bajo tratamiento con terapias neoadyuvantes, o con tumores de curso benigno e indolente como es la variante fibrolamelar del HCC.

Carcinoma hepático fibrolamelar

El tratamiento de elección es la resección. El TH sólo estará indicado en caso de afectación de ambos lóbulos.

Colangiocarcinoma

El tratamiento convencional tras exéresis, radioterapia y quimioterapia conlleva una tasa de recidiva del 78.5% (66). Algunos trabajos (67, 68, 69) están demostrando que para pacientes con colangiocarcinoma hiliar sin afectación de órganos vecinos ni linfática (Estadíos I-II) se alcanzan mejores resultados con el TH y quimioterapia neoadyuvante que con la resección. Así *Rea y col.* (70), en un estudio con 71 pacientes ha conseguido supervivencias al año, 3 y 5 años de 92%, 82%, y 82% después de trasplante y 82%, 48%, y 21% después de resección, resultando estadísticamente significativo ($p=0.022$). Los datos finales no son concluyentes y no hay consenso universal. En la última reunión de consenso de los grupos catalanes de trasplante en Junio 2006, no se consideró el colangiocarcinoma como indicación actual de TH.

Metástasis hepática de tumor neuroendocrino

Sólo parece tener buen pronóstico tras el TH los secundarios a tumor carcinoide, NOM0 y cuyo tumor primario está controlado por cirugía (40,41). Los datos finales no son concluyentes y no hay consenso universal.

Supervivencia esperable de pacientes en fallo hepático fulminante sin TH

La mortalidad de las hepatitis fulminantes y/o subfulminantes sin trasplante es del 55% cuando coexisten un tiempo de protrombina superior a 100 segundos (INR>7) y una creatinina superior a 3.4mg/dL. Si además se asocia a encefalopatía grado III-IV, la mortalidad sin TH aumenta a 60% y 90% respectivamente. Otros factores de mal pronóstico son: APACHE III preTH, la leucocitosis y el potasio elevado.

De forma específica en las hepatitis no A-noB, la bilirrubina superior a 10mg/dL y la edad superior a 50 años son indicativos de mayor mortalidad. En las hepatitis fulminantes por Amanita Phalloides lo son el TQ bajo y el Factor V inferior a 10%. Tras TH la supervivencia al año es del 50 a 90% (71-74).

Para el grupo de King's collage (75-77):

La hepatitis fulminante por paracetamol presenta una mortalidad del 95% sin TH cuando:

1. PH arterial <7.3 dentro de las primeras 24 horas de la ingestión.
2. Factor V <10%.
3. Factor VIII/V>30, independientemente del grado de encefalopatía.

En el caso de hepatitis fulminante por otras causas:

1. Mortalidad del 80% sin TH si TQ>100 segundos (INR>7) independientemente del grado de encefalopatía.
2. Mortalidad del 95% sin TH si además presenta 3 de los siguientes factores:
 - Edad del paciente <10 años o >40 años.
 - Etiología: hepatitis noA noB, halotano u otros fármacos. La esteatosis hepática del embarazo tiene mejor pronóstico que la intoxicación por drogas y que la enfermedad de Wilson. La recuperación espontánea es mayor para la intoxicación por paracetamol y hepatitis A y mucho menor para la enfermedad de Wilson (78).
 - Tiempo desde de la ictericia a la encefalopatía >7días.
 - Bilirrubina >18mg/dL.

- Tiempo de protrombina >21 segundos (INR >3.5 segundos) o TQ <25%.

Para el grupo de Clichy la mortalidad sin TH es muy elevada en:

1. Confusión o coma en pacientes con factor V <20%, si edad <30 años.
2. Confusión o coma en pacientes con factor V <30%, si edad >30 años.

Para el grupo de Pittsburg la mortalidad sin TH es muy elevada en:

1. Encefalopatía grado II a IV.
2. Volumen hepático por TC <700cc.
3. Porcentaje de necrosis >50% en la biopsia hepática practicada en ambos lóbulos.

Supervivencia esperable de cirrosis metabólicas sin TH

El modelo pronóstico de *H. Nazer* (79) ha sido utilizado por algunos autores:

	0	1	2	3	4
<i>Bilirrubina</i>	<5.8	5.8-8.8	8.8-11.6	11.6-17.4	>17.4
<i>AST</i>	<100	100-150	150-200	200-300	>300
<i>TQ</i>	>60%	60-50%	50-40%	40-30%	<30%
<i>T. Protrombina</i>	<4	4-8	9-12	13-20	>20

<6 ptos: Buen pronóstico. No indicación de TH.

>7 ptos: Mal pronóstico. No indicación de TH.

Supervivencia esperable del retrasplante en relación al primer trasplante

La supervivencia actuarial al año del segundo TH en relación al primer TH disminuye en un 10% y todavía más en retrasplantes sucesivos. Por ello debe valorarse la no realización de más de un retrasplante e incluso contraindicarlo en determinadas circunstancias, dada la escasez de órganos disponibles.

En la actualidad son *indicación* de retrasplante:

- Disfunción primaria del injerto.
- Trombosis arterial precoz o tardía. La complicación vascular es la causa más frecuente de retrasplante.
- Complicación técnica solucionable con el retrasplante.
- Complicación biliar sin otra alternativa terapéutica.

- Rechazo ductopénico con pérdida de conductos biliares.
- Recidiva de enfermedad colostásica.

Se considera *contraindicación relativa* de retrasplante:

- Recidiva VHC y/o VHB sobre el injerto, ya que la recurrencia es grave y precoz en el nuevo injerto.
- Existencia de sepsis o fracaso de dos o más órganos.
- Daño neurológico (encefalopatía hepática grado III-IV).
- Recidiva tumoral.

1.5 SELECCIÓN Y EVALUACIÓN DE CANDIDATOS A TH

Screening básico a todos los pacientes

La evaluación del candidato y la decisión final de aceptación se lleva a cabo conjuntamente entre hepatólogos, cirujanos, anestesistas, especialistas en patología infecciosa, patólogos, etc.

1. En relación a los *antecedentes* es analizado en profundidad la historia previa de angor, claudicación intermitente y enfermedad pulmonar.
2. En la *exploración física* es de particular importancia, la existencia de soplos precordiales, carotídeos, abdominales o inguinales buscando signos de vasculopatía. Así mismo la presencia de arañas vasculares, dedos en palillo de tambor, cianosis, etc., nos indicará la existencia de enfermedad pulmonar concomitante.
3. *Estudio básico* en la evaluación general del candidato:
 - Analítica completa: hemograma, coagulación completa, bioquímica con función hepática y renal completa y gasometría arterial.
 - Serologías víricas: VHB, VHC, VIH, CMV, VHS, VEB.
 - Si HBsAg (+): HBeAg, anti-HBe, VHB-DNA, VHD.
 - Estudio serológico de sífilis y toxoplasma, prueba de la tuberculina.
 - Pruebas inmunológicas: grupo sanguíneo ABO y RH, y anticuerpos antihematíes y anticuerpos circulantes que puedan interferir con la transfusión de sangre y plaquetas.
 - ECG, Rx de tórax y abdomen.
 - Ecografía doppler abdominal.
 - Endoscopia.
 - Pruebas funcionales respiratorias.
 - Ecocardiografía.

Estudios especiales

1. Biopsia hepática si procede.

2. Arteriografía de tronco celíaco y arteria mesentérica superior, con retorno venoso opcional, sobre todo en pacientes con sospecha de trombosis venosa o anomalías vasculares.
3. TC, Angio-TC, RNM. No se llevan a cabo de forma rutinaria en todos los pacientes, sin embargo están adquiriendo cada vez más importancia en la detección de tumores incidentales.
4. Examen ginecológico en mujeres.

Estudio en relación a determinadas enfermedades

Enfermedad cardiovascular

Indicaciones para evaluar de forma exhaustiva el sistema cardiovascular:

1. HISTORIA
 - Angina.
 - ICC o infarto previo.
 - Disnea de esfuerzo o disnea paroxística nocturna.
 - Diabetes mellitus, fumador crónico, alcoholismo, hemocromatosis.
 - Edad superior a 60-65años.
2. EXPLORACIÓN
 - Tercer sonido cardiaco.
 - Murmullo aórtico.
3. ECG
 - Arritmia.
 - Evidencia de isquemia o infarto.
 - Evidencia de hipertrofia ventricular izquierda.
4. RX TÓRAX
 - Cardiomegalia.
 - Edema intersticial pulmonar.
5. ECOCARDIOGRAFIA
 - Anomalías en la fracción de eyección.
 - Anomalías en la presión de la arteria pulmonar.

Muchos pacientes con enfermedad hepática terminal presentan un síndrome caracterizado por resistencias vasculares sistémicas bajas y gasto cardiaco alto (80). Esto se

manifiesta habitualmente con hipotensión, taquicardia y eyección cardiaca disminuida. Tras el TH la resistencia vascular periférica aumenta y por tanto el trabajo cardiaco aumenta. Por ello una insuficiencia cardiaca o una isquemia cardiaca pueden ocurrir tras el trasplante, sin que pueda predecirse por la historia previa (81). Muchos pacientes pueden tener una miocardiopatía larvada y dada la escasa actividad física que desarrollan, puede permanecer oculta poniéndose en evidencia durante el TH (82).

En pacientes de riesgo, la ecocardiografía bidimensional de estrés con dobutamina es una buena prueba de screening (83) del sistema cardiovascular. Aquellos pacientes con hallazgos compatibles a coronariopatía obstructiva deberían ser sometidos a angiografía coronaria. Si se demuestra enfermedad coronaria con buena función ventricular, el TH podría estar indicado, siempre y cuando pueda ser corregido con angioplastia percutánea o by-pass quirúrgico. *Axelrod* (84) ha demostrado como el by-pass aorto-coronario con injerto es un procedimiento seguro y efectivo en la población de pacientes con enfermedad coronaria avanzada y enfermedad hepática. Ahora bien, estos pacientes han de considerarse de alto riesgo quirúrgico ya que la morbi-mortalidad postoperatoria es más elevada y los beneficios y los riesgos deben ser evaluados cuidadosamente (85), pareciendo beneficiarse de una evaluación preoperatoria multidisciplinar, coordinación entre cirujanos cardiacos y hepáticos, cuidadosa selección del injerto y uso de by-pass veno-venoso safeno-atrial. Aun así, los resultados del TH en receptores añosos con coronariopatía conocida concomitante son hasta la fecha mediocres (86), con una mortalidad global del 50% y una morbilidad de 80% en 1 a 3 años.

Si por ecografía lo que detectamos es la presencia de miocardiopatía, es necesaria la valoración de la fracción de eyección. Si la fracción de eyección es inferior al 60% es preciso valorar la reserva cardiaca mediante prueba de esfuerzo con ventriculografía isotópica para valorar si la fracción de eyección se incrementa por encima del 5% durante el ejercicio. Si la fracción de eyección está entre 45-60% con un incremento del 5% en el esfuerzo, el riesgo será medio. Si la fracción de eyección está entre 45-60% con un incremento inferior al 5% en el esfuerzo o la fracción de eyección es inferior al 45% el riesgo será alto (87). Si la fracción de eyección está por encima del 60% el riesgo será bajo.

Desafortunadamente no hay ninguna prueba de screening que demuestre con seguridad el riesgo de desarrollar complicaciones cardiológicas. El estudio cardiocirculatorio (88) será completado con catéter de arteria radial o femoral y catéter de Swan-Ganz en arteria pulmonar o los catéteres de medición de fracción de eyección del ventrículo derecho mediante determinación del volumen telesistólico y telediastólico. La ecocardiografía transesofágica

permite estimar la contractilidad cardiaca. La valoración de la función valvular es de particular importancia y es realizada mediante ecocardiografía doppler. Las alteraciones globales del miocardio serán tratadas con clorurocálcico e ionotropos. Las alteraciones regionales de la contractilidad pueden indicar coronariopatía y requerir tratamiento coronario vasodilatador.

Enfermedad pulmonar

Indicaciones para estudio exhaustivo de la función pulmonar:

1. HISTORIA
 - Fumador activo.
 - Disnea de reposo o con actividad normal.
 - Historia previa de asma o enfermedad pulmonar.

2. EXPLORACIÓN
 - Cianosis.
 - Uñas en vidrio de reloj.
 - Taquipnea en reposo.
 - Auscultación pulmonar anormal.

3. RX TORAX
 - Corazón derecho aumentado de tamaño.
 - Lesión pulmonar.

4. GASES
 - PaO₂<70mmHg en aire ambiente.
 - PaCO₂<30mmHg o >45mmHg.

Los dos problemas pulmonares principales en el hepatópata terminal son: la **hipertensión pulmonar** y el **síndrome hepato-pulmonar**.

La **hipertensión pulmonar** debe ser sospechada en los pacientes que presentan disnea, hipoxemia, alcalosis respiratoria, refuerzo del segundo tono en la auscultación y signos de sobrecarga pulmonar derecha en el ECG. La hipertensión pulmonar es cuantificable mediante ecocardiografía doppler y catéter de Swan-Ganz. Si la presión arterial pulmonar media (PAPM) es mayor de 25mmHg, la presión capilar pulmonar (PCP) inferior a 13mmHg y la resistencia vascular periférica (RVP) mayor de 225 din/seg/cm², estamos ante un cuadro de hipertensión pulmonar. Una vez diagnosticada, el siguiente paso es valorar la respuesta al tratamiento con vasodilatadores (nitroglicerina, nitroprusiato, nifedipino, óxido nítrico o PGE1) (89-91). Si la PAPM es inferior a 30, el riesgo es bajo. Si la PAPM está entre 30-60 el riesgo es alto, ya que la

morbi-mortalidad en la repercusión del injerto o en el postoperatorio inmediato es alta, con respuesta impredecible a los vasodilatadores. La presencia de PAPM superior a 60 es una contraindicación al TH.

El **síndrome hepato-pulmonar** está definido como la presencia de dilataciones vasculares pulmonares en un paciente hepatópata avanzado, con un gradiente alveoloarterial de O₂ superior a 15mmHg, pudiendo o no coexistir con enfermedad cardiopulmonar de base (92). El síndrome hepatopulmonar se caracteriza por la presencia de shunts intracardiacos o intrapulmonares (93,94). Clínicamente se manifiesta por disnea sobre todo al ponerse de pie, arañas cutáneas, dedos en palillo de tambor, cianosis e hipoxemia inferior a 90mmHg con aire ambiente, que se agrava con la bipedestación. El diagnóstico de sospecha se realiza mediante gasometría arterial. Si la PO₂ disminuye más de un 10% entre la posición de decúbito supino y la bipedestación y/o hay una pobre respuesta de la PO₂ (<200mmHg) tras respirar O₂ al 100% durante 20 minutos, la sospecha de shunts intrapulmonares es alta. Si la PO₂ está entre 200-600 la sospecha será indeterminada. Si la respuesta de la PO₂ es superior a 600mmHg tras respirar O₂ al 100% durante 20 minutos, la sospecha será baja (95). La sospecha de shunt intrapulmonar o intracardiaco debe ser confirmada mediante ecocardiografía bidimensional con contraste salino, y/o la gammagrafía de perfusión con Tc99 (96), o mediante angiografía pulmonar cuando todos los anteriores fallan. Cuando en la ecocardiografía con contraste salino mezclado con micropartículas de aire, la ecogenicidad del aire se observa en las cavidades izquierdas cardiacas inmediatamente, estaremos ante un shunt intracardiaco. Cuando aparece en cavidades izquierdas tras 3-5 latidos cardiacos, estamos ante un shunt intrapulmonar (88). El tratamiento médico es descorazonador, sin embargo se han obtenido buenos resultados con la colocación de shunts portosistémicos intrahepáticos transyugulares (TIPS) (97). La hipoxemia debido a shunts intrapulmonares puede corregirse tras el trasplante, sin embargo los pacientes con hipoxia pulmonar severa en reposo están en mayor riesgo de sufrir complicaciones. Los casos graves con PO₂ inferior a 70 deben ser evaluados mediante las pruebas anteriores y angiografía pulmonar para ver el tipo de anatomía pulmonar (pequeñas dilataciones difusas de buen pronóstico versus grandes dilataciones con pobres respuesta) y así indicar o contraindicar el TH (92). Desde el punto de vista anatomopatológico, la causa desencadenante puede residir en alteraciones de la morfología histológica de las venas, así como de arterias de pequeño y mediano calibre (98).

Otros trastornos pulmonares pueden obedecer a patología restrictiva (secundaria a defecto de masa muscular, osteoporosis, presencia de ascitis abdominal y torácica, etc.), o a patología obstructiva pulmonar.

Patología gastrointestinal

Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, poliposis colónica múltiple, colangitis esclerosante, hematoquecia, prueba de guayaco positiva e historia familiar de cáncer de colon en familiares de primer grado, deben realizarse una colonoscopia previa al trasplante.

Enfermedades neurológicas

Las alteraciones neurológicas que no son secundarias a la hepatopatía crónica y por tanto no remitirán tras el trasplante deben ser bien evaluadas. Una exhaustiva exploración neurológica y la práctica de TC o RNM cerebral son las exploraciones complementarias a realizar. Los pacientes que dependen de un familiar para los cambios de medicación y los controles en consultas externas, deben ser bien evaluados antes de ser aceptados como candidatos, ya que la pérdida de dicho familiar conllevaría también la pérdida del injerto y del paciente.

Trastornos psicosociales y psiquiátricos

Es imprescindible la evaluación psiquiátrica antes de incluir al paciente como candidato a TH. Es evaluada su estabilidad emocional, su capacidad para comprender la magnitud de la intervención y del postoperatorio y de manera especial, su predisposición a seguir estrictamente el tratamiento inmunosupresor.

Patología renal

La morbimortalidad en este grupo de pacientes es superior a la de los demás (99,100). La estimación de la función renal es difícil en los pacientes con hepatopatía avanzada. Aunque el valor de la creatinina en sangre depende también de otros factores ajenos a la propia función renal, las cifras de creatinina y urea son las que sirven de screening inicial para evaluar la función renal.

La determinación de la tasa de filtración glomerular (100) o la resistencia arterial renal (101), son pruebas más sofisticadas que pueden aportar información útil en pacientes con disfunción renal. El estudio suele completarse con aclaramiento de creatinina y biopsia renal.

1.6 SELECCIÓN DE DONANTES

La liberación de los criterios de aceptación del donante conlleva asociado un mayor riesgo de disfunción del injerto. Las contraindicaciones a la aceptación de donantes son cada vez menos estrictas, sobre todo en lo referente a las contraindicaciones relativas.

Contraindicaciones absolutas

- ✍ Pacientes con neoplasias malignas, excepto tumores primitivos del SNC y el carcinoma basocelular.
- ✍ Enfermedad vascular arterosclerótica avanzada.
- ✍ Colagenosis.
- ✍ Sepsis de etiología bacteriana o vírica.
- ✍ Enfermedades hematológicas: hemofilia, trombocitopenia, anemia drepanocítica y otras hemoglobinopatías.
- ✍ Enfermedades sistémicas y neurológicas de posible etiología viral.
- ✍ SIDA, HbsAg +.

Contraindicaciones relativas

- ✍ Edad superior a 65 años.
- ✍ Hipertensión arterial y diabetes mellitus.
- ✍ Consumo de fármacos hepatotóxicos.
- ✍ Adicción a drogas y alcoholismo.
- ✍ Enfermedades infecciosas como enfermedades de transmisión sexual, tuberculosis inactiva, etc.
- ✍ Estancias prolongadas en UCI (>7 días).
- ✍ Inestabilidad hemodinámica documentada por períodos de hipotensión, paro y oligoanuria.
- ✍ Fármacos inotropos a dosis elevadas.
- ✍ AntiVHC+

1.7 TÉCNICAS ESTANDAR EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO

Operación en el donante (102, 103)

Técnica de extracción multiorgánica

La intervención es iniciada mediante esterno-laparatomía media desde el manguito esternal hasta el pubis, con apertura del pericardio, procediendo a la inspección microscópica del hígado (consistencia y aspecto) y de la cavidad abdominal. La biopsia hepática peroperatoria es practicada si hay dudas sobre la viabilidad hepática.

A continuación se procede al despegamiento del parietocólico derecho (*maniobra de Catell*), empezando por el íleon terminal y levantando todo el paquete intestinal hasta la raíz del mesenterio dejando visible todo el retroperitoneo. La aorta es disecada antes de su bifurcación en las dos ilíacas, para posterior canulación. Se identifica también la arteria mesentérica inferior que será ligada en este momento. Se identifica también la arteria mesentérica superior por su cara posterior a nivel de la pinza mesentérico-renal, que será ligada más adelante en el momento de la perfusión. Cuando la exanguinación se realiza por la vena cava inferior, se procederá a la disección de la misma. Tras recolocar el paquete intestinal en su lugar, se procede a la disección del hiato esofágico para abordar la aorta yuxtadiafragmática, que será clampada en la perfusión.

A continuación es abordado el hilio hepático, buscando las posibles variantes arteriales para preservarles, hecho que sucede hasta en el 20% de los casos. Todos los elementos del hilio hepático son seccionados lo más distal posible. La arteria hepática es disecada hasta su origen en el tronco celíaco, ligando la arteria gastroduodenal, la arteria pilórica, la arteria coronaria y la arteria esplénica. El colédoco es seccionado lo más distal posible, dejando el extremo hepático abierto para que vaya drenando la bilis. La vesícula biliar es incindida para lavarla con suero, al igual que la vía biliar. Por último, se procede a la disección de la porta hasta la confluencia espleno-mesentérica, para posterior canulación, bien de la porta si sólo hay extracción de hígado, o bien de la vena mesentérica superior, vena esplénica o vena mesentérica inferior cuando hay extracción de páncreas.

Cuando el resto de los equipos han terminado su disección, el paciente es heparinizado y canulado por la aorta y la porta. Coordinadamente con el equipo de corazón y pulmón se inicia la perfusión, al tiempo que la vena cava inferior intrapericárdica es seccionada y la aorta

yuxtadiafragmática es clampada, para evitar la fuga del líquido de preservación hacia el tórax. La arteria mesentérica superior es ligada en este momento, excepto si hay extracción pancreática. Otra posibilidad es realizar la exanguinación por la vena cava inferior infrarrenal. El campo quirúrgico es cubierto con suero helado y hielo triturado. Hoy en día se utiliza la solución de Wisconsin para la perfusión, pasando 2-3 litros por aorta y 2-3 litros por porta.

Cuando hay una extracción multiorgánica el orden de extracción es el siguiente: corazón, pulmones, hígado, páncreas y finalmente riñón.

La extracción es completada seccionando los ligamentos triangulares, ligamento falciforme, la vena cava inferior intrapericárdica, el diafragma y la vena cava inferior por encima de las renales. La aorta es seccionada desde la región yuxtadiafragmática hasta las arterias renales, disecando el tronco celíaco con el patch aórtico de Carrel. Tras extraer el hígado, se procede a la extracción de los injertos ilíacos arteriales y venosos para posibles reconstrucciones arteriales o venosas.

Cuando hay extracción de páncreas, la arteria esplénica, la gastroduodenal y la arteria mesentérica superior son preservadas y la perfusión portal es conveniente realizarla por la vena mesentérica inferior. Si hay una rama arterial derecha de la arteria mesentérica superior, ésta será seccionada y posteriormente suturada al muñón de la arteria esplénica, quedando el patch de la arteria mesentérica superior para el páncreas. Los injertos venosos y arteriales ilíacos son repartidos entre los equipos hepático y pancreático.

A continuación se procede a cirugía de banco, que consiste en la disección de todos los pedículos vasculares, liberándolos de todo el tejido colectivo que les rodea y ligando todas las colaterales de los vasos principales. Cuando existe una rama derecha de la arteria mesentérica superior, ésta será anastomosada al muñón de la arteria esplénica (104). La otra alternativa es realizar en cirugía de banco una anastomosis entre el tronco celíaco y la arteria mesentérica superior del donante, para después anastomosar en el implante el patch de la arteria mesentérica superior del donante a la arteria hepática del receptor.

Técnica de extracción rápida

Se utiliza en pacientes hemodinámicamente inestables. Consiste en la canulación de la aorta y la vena mesentérica inferior, para iniciar la perfusión. Tras ella se realiza la disección del hilio hepático.

Técnica de extracción en bloque

Consta de dos fases: disección in situ (con hemodinámica mantenida) y disección ex situ. Consiste en la canulación de la aorta y perfusión de todos los órganos, para su extracción en bloque. Todo el bloque se introduce en una batea con pilé de suero fisiológico, para proceder a la separación primero de los riñones y a continuación del hígado y páncreas.

Preservación hepática

El hígado una vez extraído, es almacenado en una triple bolsa de plástico para su transporte. La primera contiene el hígado en solución de Wisconsin o solución de Belzer a 4°C de temperatura. La segunda bolsa contiene a la primera en suero fisiológico helado. La tercera que guardará las dos anteriores, es introducida en una nevera con hielo picado, junto con los injertos arteriales y venosos.

En el inicio del TH, el líquido de preservación utilizado era la solución de Euro-Collins, que permitía un tiempo de isquemia fría mucho inferior (6 a 8 horas).

Operación en el receptor

Técnica habitual

La intervención se inicia mediante laparotomía subcostal en J o transversa con prolongación media hacia el xifoides (incisión en Mercedes). La primera maniobra consiste en la disección de todos los elementos del hilio hepático lo más cerca posible del borde hepático. En primer lugar, se secciona la arteria hepática bien a nivel del tronco principal o de sus ramas por separado, anotando la hora del clampaje arterial. La arteria hepática se disecciona en sentido proximal hasta localizar la arteria gastroduodenal ya que a nivel de su bifurcación se realizará más adelante la anastomosis arterial. Las ramas arteriales accesorias izquierdas o derechas se ligan. A continuación, se secciona la vía biliar del receptor cerca del borde hepático, evitando la desvascularización excesiva. Por último, se disecciona la porta en toda su longitud, siendo el momento de decidir el tipo de técnica a utilizar en la fase anhepática (clampaje, “by-pass” o “piggy-back”).

Hoy en día se realiza de forma rutinaria el shunt portocava, que permite una mayor estabilidad hemodinámica del paciente y la técnica de “piggy-back”. Esta técnica surgió como estrategia quirúrgica en casos de discrepancia de calibres entre el tamaño de las venas cavas.

La técnica de “piggy-back” deja la vena cava del receptor en su posición original, ligando todas las colaterales que desde el hígado drenan directamente a la cava, hasta llegar a la entrada de las 3 venas suprahepáticas. Dicha disección puede requerir seccionar la porta para la mejor movilización del hígado, dando lugar al inicio de la fase anhepática. Las venas suprahepáticas son seccionadas a nivel intraparenquimatoso, uniendo los tres muñones resultantes, para formar una boca común y así evitar el síndrome de Budd-Chiari en el postoperatorio inmediato.

El implante se inicia por la anastomosis de las venas suprahepáticas del receptor con la vena cava del donante. A continuación, se realiza la anastomosis portal y arterial previo al desclampaje, frente a la secuencia clásica (anastomosis portal, desclampaje y anastomosis arterial), aludiendo que el desclampaje simultáneo arterial y venoso disminuye la lesión de reperfusión y la aparición de futuras y tardías lesiones estenóticas del árbol biliar (105). La anastomosis arterial puede realizarse a cualquier nivel de la arteria. Lo más frecuente es anastomosar el tronco celíaco del donante con la bifurcación arteria hepática-arteria gastroduodenal del receptor.

La revascularización se realiza con sangre portal que drenará por la vena cava infrahepática del injerto. Cuando el hígado ha sido convenientemente lavado de la solución de Wisconsin, se procede a una doble sutura vascular de la vena cava infrahepática del injerto, lo más proximal posible al caudado y así evitar un fondo de saco que sería motivo de trombosis local. Al mismo tiempo se desclaman las venas suprahepáticas y la arteria hepática.

La reconstrucción biliar continúa siendo motivo de debate (106). En la realización de la anastomosis biliar es importante prevenir la redundancia de la vía biliar, asegurarse que el conducto cístico desemboque libremente en el colédoco para evitar la formación de un cistocele y asegurarse que los dos cabos, tanto del injerto como del receptor sangren adecuadamente. Las opciones son una anastomosis colédoco-coledocal con o sin Kehr y una colédoco-yeyunostomía en Y de Roux con o sin tutor (107-113). La utilización del Kehr tiene como máximo inconveniente la aparición de fístula biliar tras su retirada, ya que la vía biliar es muy sensible a las lesiones de preservación. La incidencia de complicaciones técnicas relacionadas con la anastomosis colédoco-coledocal es del 25%. Estos problemas no existen en la anastomosis colédoco-yeyunal, pero tienen el problema de difícil acceso a ella en caso de complicaciones.

La anastomosis colédoco-yeyunal o hepático-yeyunal con asa desfuncionalizada en Y de Roux, está indicada en la patología del colédoco distal del receptor (colangitis esclerosante, litiasis, odditis), en vías biliares del receptor extremadamente finas, cuando hay gran

discrepancia de calibres entre la vía biliar del donante y la vía biliar del receptor, cuando no podemos garantizar una anastomosis sin tensión y en las reintervenciones.

Variantes quirúrgicas

1. CLAMPAJE CLÁSICO. La técnica clásica consiste en extirpar el hígado junto con la cava retrohepática. Para ello antes de seccionar la vena cava se valora el clampaje de la misma. Si el paciente no tolera los cambios hemodinámicos producidos, es preciso el uso del shunt portocava. Si tolera el clampaje, la cava es seccionada y extraída del campo junto con el hígado. En pacientes con disección difícil retroperitoneal, la cara posterior de la cava puede ser dejada *in situ*, haciendo hemostasia de las colaterales desde dentro. El implante se realiza entre la vena cava inferior suprahepática del receptor y la del donante, dejando parte de su cara anterior sin anudar, para lavar el Wisconsin en la reperusión.

2. BY-PASS VENO-VENOSO. Hoy en día se utiliza en determinadas ocasiones (retrasplantes tardíos con múltiples adherencias, cirugía múltiple y complicada en hemiabdomen superior, hipertrofia del caudado, etc.). El by-pass veno-venoso permite la circulación de retorno portal y de la mitad inferior del cuerpo hacia el territorio de la vena cava superior, evitando la congestión del territorio portal y minimizando la producción de ácido láctico y otros productos tóxicos del territorio portal durante el período de clampaje de la vena cava inferior. Además otorga estabilidad hemodinámica a la intervención, disminuyendo la tasa de fallo renal postoperatorio y la necesidad de hemoderivados intraoperatorios.

3. TROMBOSIS PORTAL. La incidencia de trombosis portal oscila según las series entre 2.1% y 13%, dependiendo de la etiología de la cirrosis, el estado de hipercoagulabilidad, la realización de esplenectomías previas y la existencia de shunts porto-sistémicos. Si el trombo es reciente puede realizarse una trombectomía simple. Si está organizado puede realizarse una tromboendarterectomía instrumental. Si la trombosis es extensa puede intentarse la trombectomía con pinzas de cálculo rectas para la vena mesentérica superior y curva para la vena esplénica, o Fogarty si es extensa pero reciente. Si además de extensa, está organizada, será necesaria la interposición de un injerto venoso (114). Otra alternativa es la transposición hepática, con ligadura de la vena cava por encima de la anastomosis porto-cava para crear gradiente de presión suficiente, o la arterialización de la vena porta.

4. SHUNT PORTOSISTÉMICO. En los casos de shunts portocava T-L, lo ideal es realizar la hepatectomía por la técnica de "piggy-back", evitando completamente el edema intestinal. Una vez finalizada la anastomosis de la vena cava superior con las suprahepáticas, se procede si es posible a realizar la anastomosis portal según técnica habitual. En los casos de shunt portocava en H con injerto, se procede al clampaje-sutura de la prótesis justo al lado de la vena cava, y la realización de la anastomosis una vez reseca la prótesis. Es conveniente ligar los shunts mesocava y esplenorrenal tras la finalización del trasplante, para evitar el robo de flujo a la porta.

5. REVASCULARIZACIÓN ARTERIAL. La revascularización arterial puede tener ciertas características especiales dependiendo de las variantes anatómicas del donante, del receptor, así como de aquellos casos de flujo insuficiente o inexistente, ya sea por trombosis o por anomalías anatómicas, la revascularización puede llevarse a cabo en la confluencia del tronco celíaco con la arteria esplénica (115). Sin embargo la mejor alternativa es la revascularización aórtica con interposición de injerto ilíaco. Es importante preparar el injerto y la disección aórtica durante la fase anhepática o de la hepatectomía, para no prolongar el tiempo de isquemia caliente. El injerto lo podemos colocar infrarrenal (116,117) o supracelíaco (118). Cuando la arteria del receptor no es válida para la anastomosis y la arteria del injerto es larga podemos realizar la revascularización directamente a la aorta supracelíaca (119,120).

6. TRASPLANTE REDUCIDO Y TÉCNICA SPLIT. Se utilizan cuando existe una discrepancia entre el tamaño del donante y receptor. La técnica quirúrgica está basada en la anatomía segmentaria hepática según *Couinaud*. Son técnicas desarrolladas en su inicio para el trasplante en niños y que después han sido aplicadas a los adultos. La reducción del parénquima hepático está indicada cuando la discrepancia de calibre o peso se sitúa entre el doble y el triple. Generalmente consiste en una hepatectomía derecha que puede ampliarse a los segmentos IV y I, manteniéndose con el injerto todos los pedículos hiliares y la vena cava inferior (18). La vena cava en sí misma no es necesaria por lo que algunos autores seccionan las venas media e izquierda con un patch de *Carrel* de la vena cava, desechando la misma.

El **trasplante segmentario** (121,122) se aplica cuando las diferencias superan el triple. El injerto consiste en el segmento lateral izquierdo (segmentos II y III) y los pedículos vasculares son la rama izquierda de la vena porta, la arteria hepática con el tronco celíaco y la vía biliar izquierda. La vena cava se extirpa realizándose el drenaje venoso a través de la vena

suprahepática izquierda únicamente. La transección del parénquima se realiza siguiendo el borde derecho del ligamento falciforme.

La **partición del injerto o técnica “split”** (123,124) consiste en dividir el hígado en dos partes con sus correspondientes pedículos vasculares y biliares, para obtener dos injertos que se trasplantarán a dos receptores. La partición puede ser *in situ* como propugna el *grupo de Hamburg* o *ex situ* en cirugía de banco. Se obtienen dos injertos: el lóbulo derecho con la vena porta derecha, arteria hepática derecha, conducto hepático principal y vena cava inferior que se implantará en un adulto, y el lóbulo izquierdo o segmento lateral izquierdo (dependiendo del tamaño del receptor pediátrico), con la vena porta principal, tronco celíaco, conducto hepático izquierdo y vena suprahepática izquierda.

7. RETRASPLANTE. El **retrasplante urgente** se realiza en situación crítica, pero técnicamente es sencillo ya que todos los vasos están previamente disecados. Es importante haber realizado en el primer trasplante una preservación de vena cava, ya que se minimizan los trastornos hemodinámicos en un paciente ya crítico con problemas de coagulopatía secundario a fallo primario del injerto, trombosis arterial o portal o rechazo incontrolable. Si en el primer trasplante no se practicó preservación de vena cava, el by-pass de entrada es lo aconsejable, porque practicar la preservación de cava a un injerto hepático suele ser difícil.

En casos de **retrasplante electivo**, y cuanto mayor es el tiempo transcurrido entre el primer trasplante y el retrasplante, la técnica quirúrgica en el receptor es más compleja. Es importante comprobar la permeabilidad de los vasos y preparar injertos arteriales. En ocasiones, cuando el retrasplante es indicado por rechazo crónico, puede existir afectación vascular. También es recomendable la práctica sistémica de una colédoco-yeyunostomía, ya que con el tiempo puede existir barro biliar en el receptor.

8. TRASPLANTE COMBINADO. El trasplante hepático combinado con trasplante renal o cardiaco, cardio-pulmonar, etc., exige una compenetración entre diferentes equipos de trasplante. Es recomendable realizar estos trasplantes en Hospitales donde existan los diferentes programas de trasplante, ya que de otro modo la complejidad logística puede ser insalvable.

1. 8 ANESTESIA EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO

Durante el TH se producen profundas alteraciones hemodinámicas, metabólicas y de la coagulación, sistemas que por otra parte están profundamente afectados como consecuencia de la disfunción hepática que ya presenta el paciente. Durante el acto operatorio se distinguen tres fases bien definidas en cuanto a la repercusión fisiopatológica el paciente.

Fase preanhepática

Se caracteriza por un estado circulatorio hiperdinámico, un gasto cardiaco (GC) elevado y unas resistencias vasculares sistémicas bajas (125). Además los mecanismos fisiopatológicos parecen ser comunes para la disfunción hepática aguda o crónica, en cuanto al perfil cardiocirculatorio se refiere (126). Algunos autores hablan del término “miocardiopatía cirrótica”, que afectaría a pacientes con cirrosis tanto de etiología enólica como no enólica y en los que la función ventricular es normal, alterándose sólo en condiciones de estrés fisiológico o farmacológico (127).

La extirpación del hígado nativo puede ocasionar múltiples problemas, que resumiremos principalmente en tres: *hemorragia masiva, disfunción miocárdica secundaria a alteraciones metabólicas inducidas por la politransfusión y la manipulación quirúrgica con compromiso vascular.*

Otro peligro importante es el riesgo de embolismo aéreo, que tanto en esta fase como en la siguiente puede producir una súbita y profunda depresión miocárdica. La monitorización continua con Ecocardiografía transesofágica prevalece como un recurso insuperable de diagnóstico diferencial.

Fase anhepática

El clampaje, al interrumpir el flujo de la vena cava inferior y de la porta, reduce el índice cardiaco (IC) a la mitad y secundariamente la perfusión renal. El subsiguiente descenso de la presión arterial activa los barorreceptores arteriales y por activación simpática se produce un ascenso del índice de resistencias vasculares sistémicas (IRVS), restableciendo la presión

arterial media (PAM). Cuando el equilibrio no es logrado por mecanismos fisiológicos, las soluciones pasan por:

- ✍ Utilización del shunt porto-cava. A un flujo promedio de 30mL/Kg/min consigue que el IC descienda sólo entre el 20-30%.
- ✍ Utilización de fármacos inotropos junto con gran aporte de líquidos..
- ✍ Utilización de la técnica de preservación de vena cava inferior o “piggy-back”. Esta técnica que clampa de forma muy lateral la vena cava y por lo tanto sólo interrumpe el flujo portal, consigue un descenso del IC no superior al 20% (128-130).

Fase neohepática

En los momentos iniciales de la revascularización, sobrevienen los cambios hemodinámicas más acentuados. Se caracterizan por una disminución de la frecuencia cardíaca, la PAM y el IRVS, un aumento del IC y de las presiones de llenado cardíacas, a lo que se pueden añadir diversas disrritmias. Cuando el cuadro adquiere una especial magnitud se denomina síndrome de postreperusión (SPR), y se define como la caída de la PAM >30% de la basal, que dura más de 1 minuto y se produce en los 5 primeros minutos de la reperusión.

Etiopatogenia del SPR

Influyen cinco factores (131):

1. FACTOR CARDIACO. El aumento súbito de las presiones de llenado junto con la hipotensión arterial, puede ser un indicador de disfunción ventricular derecha. La causa sería el aumento brusco de la postcarga secundario a embolismos pulmonares de aire o trombos, o a hipertensión arterial pulmonar. También podría deberse a disfunción del ventrículo izquierdo, pero la monitorización con ecocardiografía transesofágica indica que la contractilidad es excelente.
2. FACTOR CIRCULATORIO. La entrada en la circulación general de un órgano de gran capacidad, que además está sufriendo una gran vasodilatación secundaria al aumento de temperatura de 4 a 35°C, a la producción por el endotelio de sustancias vasodilatadoras, y a la denervación subsiguiente del injerto, supone un secuestro importante de volumen (132). Dado que el descenso del IRVS antecede al aumento del IC, se produce la caída de la PAM. En condiciones ideales, transcurridos estos primeros instantes, el hígado ya está completamente replecionado y aunque el IRVS continúa

siendo bajo, el IC ha logrado aumentar lo suficiente par contrarrestarlo, restablecer el equilibrio y estabilizar la PAM.

3. FACTOR METABÓLICO. El súbito aflujo de sangre fría, rica en hidrógeno y potasio, y otras sustancias procedentes del área esplácnica, sería capaz de inducir una depresión miocárdica grave, similar a la “cardioplegia” (133). Es sabido que la hipocalcemia iónica produce depresión cardiovascular por la acción quelante del citrato. Podemos encontrar también hipomagnesemia iónica (134) aunque no se ha podido relacionar con la aparición de disrritmias.
4. FACTOR REFLEJO. El *reflejo de Bezold-Jarisch* producido por la llegada de la primera sangre que baña el injerto en la reperfusión, quedaría contrarrestado por el *reflejo de Bainbridge* que consiste en el aumento de la frecuencia cardíaca cuando mejora el retorno venoso, por lo que su participación en el SPR es dudosa.
5. FACTOR QUIRURGICO. La técnica de “piggy-back” es la que produce una menor incidencia de SPR, por la gran estabilidad hemodinámica que comporta (135).

Profilaxis del SPR

1. Evitar cambios bruscos de temperatura y de potasio en sangre ya que se asocian a bradicardias durante la reperfusión.
2. Desechar la sangre de lavado del injerto.
3. Administrar bicarbonato (1mEq/kg), Cl₂Ca (0.5-1g) e hiperventilación, cinco minutos antes de la reperfusión.
4. Administrar atropina previa a la reperfusión, con lo que se evita la bradicardia aunque no la hipotensión.

Tratamiento del SPR

1. Adrenalina. Con su efecto alfa y beta estimula el ritmo cardíaco y aumenta el IRVS. Sin embargo su mayor inconveniente es que mientras los efectos cardíacos persisten a cualquier dosis, el IRVS puede disminuir o aumentar en relación a la dosis.
2. Fenilefrina. Con su efecto exclusivo alfa solo aumentaría el IRVS, mejorando el retorno venoso.
3. Si el problema es falta de volumen, lo sustituiremos con hemoderivados, albúmina, etc.
4. Si el problema reside en la contractilidad cardíaca utilizaremos dobutamina.

5. Si la función ventricular es adecuada pero cae la presión arterial utilizaremos noradrenalina.
6. Si las cavidades cardiacas están demasiado llenas o se aprecia escasa diuresis, administraremos furosemida.

Alteraciones metabólicas durante la anestesia

Alteraciones del equilibrio ácido-base

Durante las dos primeras fases del TH existe una acidosis metabólica progresiva, secundaria a la transfusión masiva de hemoderivados, a la reducción de la perfusión tisular y al acúmulo de metabolitos durante la fase anhepática. El tratamiento consistirá en administrar bicarbonato cuando el déficit de bases es mayor de 5. Al recuperar la función hepática tras la reperfusión, los metabolitos acumulados son aclarados de forma paulatina estableciéndose una alcalosis metabólica.

Alteraciones en el potasio

Al inicio de la intervención, el paciente puede presentar hipopotasemia, secundaria a la malnutrición y al uso profuso de diuréticos. Sin embargo habitualmente esta hipopotasemia no es corregida ya que en fases posteriores del TH se produce el efecto inverso.

La politransfusión masiva de hemoderivados contiene mucho potasio, que en ocasiones requiere su corrección con glucosa e insulina. En los primeros minutos de la reperfusión se produce una gran hiperpotasemia que puede incluso superar los 11mEq/L, con el peligro subsiguiente de disrritmias o paro cardiaco. Se produce por la salida masiva de potasio de los hepatocitos isquémicos, así como de los restos de la solución de preservación. El tratamiento consiste en Cl₂Ca y bicarbonato. En la fase neohepática y a medida que el injerto funciona, los hepatocitos comienzan a recuperar las pérdidas del electrolito, con lo que de nuevo puede establecerse una hipopotasemia. Llegados a este punto administraremos cloruro potásico.

Alteraciones del Calcio y Magnesio

La politransfusión masiva aumenta el citrato circulante, hasta superar la capacidad metabólica del hígado, más aún en la fase anhepática, pudiendo quelar buena parte del calcio y del magnesio. La hipomagnesemia se ha correlacionado con disrritmias, pero sólo cuando el déficit de calcio y potasio son corregidos puede demostrarse sus efectos. El tratamiento

consistirá en la perfusión continua de Cl_2Ca desde el inicio de la intervención o gluconato cálcico.

Alteraciones de la osmolaridad

La osmolaridad sérica suele aumentar en la fase anhepática como consecuencia de la administración de bicarbonato, hiperglucemia y alteraciones de la función renal.

Alteraciones de la glucosa

La glucemia normal al inicio, aumenta en las dos primeras fases de la intervención debido a: politransfusión de hemoderivados que contienen glucosa, estrés quirúrgico, bajo consumo por hipotermia, etc. Al inicio de la fase neohepática aumenta bruscamente, ya que fuga de los hepatocitos recién perfundidos. Después los valores tienden a la normalidad, por lo que la hiperglucemia de la reperfusión habitualmente no requiere tratamiento.

Alteraciones de la temperatura

Durante el TH, el descenso de la temperatura suele ser inevitable. Las causas son múltiples: la gran exposición del campo quirúrgico, el tiempo operatorio prolongado, la implantación de un injerto voluminoso y frío (4°C), transfusiones masivas, empleo de hemofiltración, etc. Las consecuencias son: mala perfusión tisular, depresión miocárdica y descenso del flujo renal. El tratamiento o la prevención consiste en la aplicación de mantas térmicas, envolver las extremidades con algodón y papel de aluminio, reponer la volemia recalentada, conservar la temperatura ambiente entre $24\text{-}26^\circ\text{C}$.

Alteraciones de la coagulación durante la anestesia

Las coagulopatías que acontecen durante el TH, pueden ser de dos tipos: coagulopatías de base, propias del hepatópatas terminal y coagulopatías que se producen propiamente durante la cirugía:

- ✍ Al inicio de la intervención, el estado de la coagulación refleja la situación preoperatoria de riesgo del paciente.
- ✍ En la primera fase de la hepatectomía, las pérdidas hepáticas obedecen a dificultades anatómicas del campo quirúrgico, la existencia de adherencias por cirugía previa y la existencia de hipertensión portal muy exagerada en casos de trombosis portal.

- ✍ En la fase anhepática, la coagulopatía se produce tanto por la falta de síntesis, como de aclaramiento hepático. El consumo de factores de coagulación y de plaquetas con aparición de CID, hiperfibrinólisis o una combinación de ambos, puede ser frecuente.
- ✍ En fase neohepática, lo característico es el súbito deterioro de la coagulación en general y el incremento de la fibrinólisis en particular. Su etiopatogenia parece residir en la liberación de activadores del plasminógeno tisular (t-PA) desde el endotelio vascular, junto con la destrucción del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI) por la proteína-C activada.

Durante toda la intervención suele detectarse una plaquetopenia que se acentúa tras la reperfusión (las plaquetas quedan atrapadas en el endotelio vascular como consecuencia de la lesión de preservación) y puede persistir durante 3-5 días del postoperatorio.

Tratamiento de los trastornos de la coagulación

1. Transfusión de hemoderivados. La transfusión de hematíes se efectúa para mantener el hematocrito en torno a 30%, la transfusión de plasma fresco para conseguir una tasa de protrombina próxima al 50%, la transfusión de crioprecipitados cuando el fibrinógeno es inferior a 1.5g/dL (2U por cada 1 g de déficit) y la de plaquetas cuando su recuento desciende de 50.000/mm³ (1 unidad por cada 10.000 plaquetas de déficit hasta 150.000). Inicialmente se corregían también la tasa de protrombina con complejo protrombínico (50UI por cada 1% de déficit) y la tasa de AT III (50UI por cada 1% de déficit), pero hoy en día apenas es necesario.
2. Fármacos antifibrinolíticos. Estará indicado cuando se haya roto el balance entre activadores e inhibidores de la fibrinólisis. El diagnóstico de sospecha lo estableceremos cuando en el campo quirúrgico aparece una hemorragia en sábana sin causa técnica aparente. Lo confirmaremos por alteraciones del tromboelastograma. Hoy en día contamos con tres fármacos:
 - ✍ *Ácido epsilon-aminocaproico*. Antagoniza el plasminógeno e inhibe el efecto de la plasmina sobre la fibrina.
 - ✍ *Ácido tranexámico*. Similar al anterior aunque con acción más potente y duradera.
 - ✍ *Aprotinina*. Inhibe la tripsina, plasmina y calicreína, aunque su principal efecto es inhibir el plasminógeno tisular (t-PA).

Gracias al nuevo arsenal terapéutico y diagnóstico de los trastornos de la coagulación, y a la utilización del “piggy-back” en la fase anhepática, la necesidad de politransfusión intraoperatoria, la necesidad de drogas ionotropas, la diuresis, el tiempo quirúrgico y la morbi-mortalidad postoperatoria han mejorado considerablemente. La mortalidad intraoperatoria es en la actualidad muy baja (1-5%).

1.9 MANEJO POSTOPERATORIO INMEDIATO (UCI). PROBLEMAS ESPECIALES

Hipotermia

Es muy frecuente, por ello es aconsejable la monitorización axilar, rectal e intravascular con Termistor Swan. Debe mantenerse la temperatura ambiente a 22°C y utilizar calentador de sangre.

Ventilación

Puede aparecer una elevación del hemidiafragma izquierdo, con atelectasias basales del lóbulo inferior derecho. Si aparecen atelectasias en otros lóbulos es aconsejable practicar una broncoscopia. El edema agudo de pulmón por fallo izquierdo o síndrome de distrés respiratorio del adulto, es otra complicación frecuente. Es importante practicar fisioterapia respiratoria cada cuatro horas así como evitar PEEP altas ya que disminuye el flujo hepático.

Si precisa relajación, es aconsejable utilizar *atracurium*, que es un relajante no despolarizante y evita cambios en el potasio.

Hemorragia y transfusión postoperatoria

Es necesaria la monitorización del perímetro abdominal. En caso de politransfusión, monitorizar calcio, potasio, hemoglobina y gases cada dos horas. Los drenajes abdominales deben ser cerrados y retirados en cuanto tengamos evidencia de que no hay sangrado intrabdominal.

Hipoglucemia

Siempre que hay cambios en el status mental del paciente y/o aparezcan convulsiones, hay que pensar en la hipoglucemia y administrar 50cc de glucosa al 50%.

Hiper/hipocalemia

Hay frecuentes cambios en el potasio, por lo que habrá que valorar la onda T y QT en el ECG. Si aparece hipercalemia, habrá que administrar dextrosa al 50% con insulina, CO₃HNa y Cl₂Ca.

Alcalosis/acidosis

Se producen cambios rápidos en los hidrogeniones. Habrá que evitar el Ringer Lactato y disponer del cloruro amónico y el bicarbonato.

Hipocalcemia

En las transfusiones rápidas y masivas, aparece hipocalcemia por efecto quelante del citrato.

Control de la infección

Es aconsejable habitación individual con puerta cerrada, lavado de manos frecuente y cambio de batas. Para evitar la contaminación de las vías, el cambio de vías arteriales y venosas se hará lo estrictamente necesario, no de forma rutinaria, siendo aconsejable su retirada lo antes posible. También es aconsejable la profilaxis antibiótica y la descontaminación oral selectiva del tubo digestivo.

Una de las infecciones más características de los pacientes trasplantados es la enfermedad por citomegalovirus (CMV). Se define como infección por CMV, la presencia de cultivo positivo en sangre y antigenemia positiva. Se define como enfermedad por CMV, la presencia de infección sintomática con fiebre y leucopenia, o la afectación orgánica en forma de hepatitis, neumonitis, ulcus gastrointestinal, coriorretinitis, etc. El diagnóstico de seguridad lo establecerá, la presencia de cuerpos de inclusión o inmunohistoquímica positiva en la biopsia, o la presencia de cultivos positivos para CMV con afectación focal, aunque la biopsia sea negativa, y/o la respuesta al tratamiento específico para CMV, sin otra causa objetiva de la afectación focal. La antigenemia CMV permite identificar los pacientes con riesgo elevado de padecer enfermedad por CMV. Los resultados se comparan con los obtenidos mediante utilización de las técnicas virológicas convencionales (cultivo celular y "shell vial") e inmunohistoquímica.

Hemodinámica

Para el control hemodinámico de TA, PAP, PCP, PVC, gasto cardíaco y SvO₂ es requerido un Swan-Ganz de fibra óptica.

La dopamina es el agente inotrope de elección, ya que a dosis bajas facilita la perfusión renal y esplácnica. En situaciones extremas, hay que asociar dobutamina, noradrenalina y

cloruro cálcico. La HTA es común postTH y el tratamiento consiste en nitroglicerina, nifedipino, nitropusiato sódico o hidralacina.

Nivel de conciencia

En el postoperatorio del TH, existe la posibilidad de edema cerebral, hipoglucemias, etc. En caso de edema cerebral es aconsejable utilizar CO₂ 25-30mmHg.

Nutrición

En caso de ayuno prolongado, es preciso valorar la necesidad de nutrición parenteral total o de nutrición enteral.

Disfunción primaria del injerto

La monitorización de la función hepática es de primordial importancia. Las transaminasas elevadas o que no descienden rápidamente sugieren fallo primario del injerto o complicaciones técnicas tal como la trombosis de la arteria hepática. El examen por ecografía doppler es necesario en el postoperatorio. Si el paciente es portador de Kehr, una colangiografía trans-Kehr ha de realizarse en los 3-5 primeros días.

Inmunosupresión

La inmunosupresión ha ido pasando por diferentes protocolos a lo largo del tiempo. Consta de una etapa de inducción, en la que las dosis administradas son altas, y una etapa de mantenimiento en la que las dosis son mucho menores y más estables. De ahí la necesidad de monitorizar los niveles alcanzados en sangre, ya que la inmunosupresión inadecuada es tan peligrosa como la inmunosupresión excesiva. El equilibrio entre estos dos extremos impide tanto la aparición de rechazos como de infecciones y toxicidad, por lo que su manejo es un campo reservado a expertos en el tema.

1.10 COMPLICACIONES HASTA EL PRIMER AÑO Y A LARGO PLAZO

Complicaciones hasta el primer año postTH

A raíz de un estudio realizado en nuestro centro con 200 pacientes trasplantados entre 1991-1997, podemos recoger las principales complicaciones postoperatorias que aparecen hasta el primer año postTH (102):

1. *Reintervenciones*: 37 pacientes (19.7%). La mayoría por hemorragia (40%) y causas biliares (35.6%).
2. *Complicaciones técnicas*:
 - Trombosis arterial: 5 pacientes (2.6%).
 - Estenosis arterial: 2 pacientes (1.1%).
 - Trombosis portal: 2 pacientes (1.1%).
 - Complicaciones biliares: 16 pacientes (8.5%).
 - Complicaciones de pared: 10 pacientes (5.3%).
3. *Rechazos*:
 - Agudo: 85 pacientes (45.5%).
 - Crónico: 1 paciente (0.5%).
4. *Infecciones*: 127 pacientes (67.9%). El 39.7% corresponden a bacterias, un 39.3% a virus y un 20.2% a hongos, micobacterias y protozoos. De las 103 infecciones víricas, el 41.7% corresponden a CMV, el 29.1% a infecciones banales por herpes y el 27.2% a reinfecciones del injerto en forma de VHC.
5. *Complicaciones médicas*:
 - Respiratorias: 78 pacientes (41.7%).
 - Cardiovasculares: 52 pacientes (27.8%).
 - Digestivas: 71 pacientes (37.9%).
 - Disfunción renal: 94 pacientes (50.2%).
 - HTA: 74 pacientes (39.6%).
 - DM: 98 pacientes (51.3%).
 - Dislipemias y otras alteraciones endocrinas: 110 pacientes (58.8%).
 - Hematológicas: 46 pacientes (24.6%).
 - Osteomusculares: 16 pacientes (8.6%).

Complicaciones a largo plazo en el TH

Relacionadas con el trasplante

En el trasplante hepático, la supervivencia ha mejorado en los últimos años y las diferentes pautas inmunosupresoras parecen tener un claro efecto sobre la misma. A pesar de que estas pautas de tratamiento son de baja intensidad sus efectos colaterales a largo plazo en el paciente trasplantado son universalmente conocidos. Los problemas causados por la inmunosupresión o potenciados por ella en estos pacientes son de dos tipos: 1) *generales*, es decir asociados a la inmunosupresión *per se*, y por tanto, asociados a cualquier inmunosupresor, como infecciones oportunistas, tumores de novo y recidiva de la enfermedad de base (VHC y HCC) ; y 2) *específicos* de cada inmunosupresor particular, como son la insuficiencia renal crónica, hipertensión arterial, diabetes mellitus, hiperlipidemia, obesidad, osteoporosis y neurotoxicidad, generalmente asociados a los corticoides y anticalcineurínicos, y la mielotoxicidad, con aparición de anemia, leucopenia y/o trombopenia, frecuentemente asociada al micofenolato y sirolimus .

A pesar de ello, la recidiva de la hepatitis C y la consiguiente progresión hacia la cirrosis son los problemas clínicos más graves a los que se enfrenta el trasplante hepático. El papel de los diferentes inmunosupresores sobre el VHC todavía está por dilucidar, dado que la mayoría de los estudios son retrospectivos y con resultados contradictorios que impiden sacar conclusiones claras.

En el extremo opuesto y relacionado con la utilización de bajas dosis de inmunosupresores está la aparición de rechazo del injerto, agudo o crónico, y que puede conducir a la pérdida del mismo. De ahí la importancia de adaptar en cada paciente la pauta inmunosupresora más idónea según sus características clínicas, evolución y/o presencia de complicaciones.

Por último, un tipo de complicación que puede aparecer a largo plazo, no relacionado con la inmunosupresión, y sí con el injerto, es la complicación técnica, principalmente a expensas de la trombosis o estenosis arterial, dificultad en el drenaje venoso y complicaciones biliares. Si bien hoy en día disponemos de técnicas radiológicas como opción terapéutica, en muchas ocasiones hay que recurrir al retrasplante.

No relacionadas con el trasplante

Los pacientes trasplantados en tratamiento con corticoides que requieren cirugía por otra causa, requerirán hidrocortisona sustitutiva para paliar la fase de estrés que supone la cirugía, al igual que cualquier otro paciente en tratamiento crónico corticoideo. La disfunción sexual y la fertilidad son preocupaciones frecuentes en pacientes jóvenes. Aunque no hay evidencia de una mayor incidencia de colostasis inducida por estrógenos, la posibilidad de su aparición hace recomendable evitar los anticonceptivos al menos en los primeros seis meses postTH. El embarazo es factible y se ha llevado con éxito en algunas pacientes (136), aunque no hay evidencia cierta de su inocuidad. Parece que hay un mayor riesgo de preeclampsia y prematuridad (137, 138) y una mayor incidencia de transmisión de herpes virus al neonato (139). La recomendación estándar es: que el embarazo debe prohibirse en el primer año postTH (140).

La inmunosupresión de por vida que requieren estos pacientes puede interferir o interaccionar con otros fármacos concomitantes que pueden administrarse. La eritromicina y algunos antifúngicos son claros ejemplos.

2. FUNDAMENTOS

Cuando hablamos de resultados en el TH, a menudo no se tiene en cuenta la mortalidad en lista de espera. Sin embargo, la eficacia de un procedimiento, en este caso el TH, ha de tener en cuenta este importante parámetro, y más cuando la tendencia actual va en aumento. El incremento de la mortalidad en lista es debido a la discrepancia creciente entre el número de candidatos en lista y el número de donantes disponibles. Diversas estrategias están siendo desarrolladas para solucionar el problema:

1. Aumentar el número de donantes clásicos, mediante la liberalización de los criterios de aceptación de donantes. Así cada vez es mayor el porcentaje de donantes “**marginales**” utilizados.
2. Aumentar el pool de **donantes alternativos**: *split para adulto/niño, split para dos adultos, donante vivo, donante a corazón parado y donante dominó.*
3. Refinamiento en la selección de los candidatos mediante estudios de factores de riesgo de morbi-mortalidad (**modelos predictivos**).

En el campo de los modelos predictivos existen numerosos trabajos. Sin embargo, los resultados finales no son concluyentes ni de aplicación universal. Los principales problemas o defectos de estos modelos predictivos son:

1. Defectos en la metodología aplicada. *M. Jacob* (141), en una reciente revisión sistemática sobre 2.422 modelos predictivos de mortalidad publicados en la literatura, solo 5 aplicaron una metodología correcta. Es decir, cumplieron la mayoría de los requisitos siguientes : **validación interna y externa** (seguimiento de más del 80% de los casos, datos prospectivos, clara definición de los factores pronósticos, etc); **validación estadística** (adecuado manejo de las variables continuas, adecuado tamaño de la muestra, manejo de la co-linearidad, manejo de los valores perdidos, etc); **evaluación del modelo** (validación en otra serie de pacientes del mismo o diferente centro, etc) y **practicabilidad del modelo** (factores de aplicabilidad rutinaria, precisión del modelo, modelo generalizable, etc). Uno de esos 5 trabajos, con metodología correcta fue el realizado en nuestro centro, como análisis predictivo de mortalidad precoz de los pacientes trasplantados en el Hospital Vall d’Hebron (102,142).
2. Número de pacientes: a) Las **grandes series** propias de los estudios multicéntricos, suelen abarcar protocolos de actuación muy diferentes o b) Las **pequeñas series**

adolecen, en cambio, de un escaso número de pacientes con unas características determinadas no extensibles a otros grupos.

3. Escasez de modelos predictivos a largo plazo. La mayoría de modelos predictivos son a corto-medio plazo. Sin embargo, debido a la escasez de donantes y a la mayor supervivencia de los trasplantados, cada vez se hace más imperioso conocer los **factores de riesgo de mortalidad tardía**. Los registros a 3 y 5 años se van quedando cortos para la mayoría de grupos de TH y cada vez es más importante conseguir largas supervivencias para nuestros pacientes.
4. El **bias del tiempo** en los registros a largo plazo. El largo periodo de análisis requerido pasa por diferentes etapas metodológicas, que hacen difícil su análisis retrospectivo como grupo único.

En los foros de TH de nuestro país, se pone de manifiesto la necesidad de analizar los factores predictivos de mortalidad dentro de cada grupo. Nuestro país, además tiene la ventaja de tener el mayor número de TH/año, lo que nos sitúa en una posición de privilegio para reunir el mayor número de TH en tiempos limitados.

Los numerosos estudios de mortalidad a corto y medio plazo ponen de manifiesto la importancia de los tres primeros meses postTH en el devenir futuro del paciente trasplantado. Este período se hace extensible al primer año postTH en cuanto a mayor riesgo de morbi-mortalidad del paciente trasplantado comparado con la población general. Sin embargo, hoy en día la supervivencia a corto plazo de los pacientes trasplantados, está superada. Nos encontramos por tanto con pacientes que cada vez **sobreviven más tiempo**, expuestos de **forma crónica a unos medicamentos inmunosupresores** que impiden una buena calidad de vida. Por el contrario, existen todavía muy pocos estudios que analicen el seguimiento a largo plazo y permitan establecer una relación objetiva y estrecha entre morbi-mortalidad a largo plazo e inmunosupresión, o permita determinar aquellos factores de riesgo que influyen en la supervivencia.

Ya hemos hecho referencia al estudio de factores predictivos de mortalidad precoz a 3 meses y un año que realizamos en nuestro Hospital en el año 2000 (102, 142). Con el presente trabajo queremos continuar aquel estudio, **determinando los factores predictivos de mortalidad tardía después del primer año**. Este trabajo responde de alguna manera a la

necesidad de completar aquel primer estudio y poder así exponer nuestros resultados de forma completa a la sociedad y responder a muchas de las preguntas que los candidatos en lista de espera se plantean.

Puesto que muchos factores predictivos de mortalidad a corto y largo plazo pueden ser similares, vamos a repasar los **factores de riesgo de mortalidad precoz y tardía** publicados en la literatura para poder establecer los fundamentos de nuestro trabajo.

2.1 FACTORES DE RIESGO DE MORBIMORTALIDAD A CORTO PLAZO

Factores en el receptor

Edad

Desde que se realizara el primer TH, uno de los factores que más ha variado a lo largo del tiempo y más controversia ha suscitado es la edad creciente del receptor (143-145). A inicios de la década de los años 80, el 18% de los TH eran mayores de 60 años en nuestro país. Hoy en día en cambio hasta el 50% superan esta edad (146). La morbi-mortalidad inmediata y en los 3-5 primeros años postTH para este grupo de pacientes, es similar al resto, y las diferencias aparecen después de este período (*Tablas 12 y 13*). Parece ser que sólo las complicaciones cardiovasculares presentan una mayor incidencia. Según un estudio realizado en nuestro Hospital (147,148), la supervivencia actuarial a 3 años fue del 78.5% y 60% para los pacientes menores y mayores de 60 años respectivamente (**p** no significativa). La clave de estos buenos resultados tanto en nuestra serie, como para otros autores, radica en la mejor selección cardiológica y neuropsiquiátrica al que son sometidos estos pacientes.

Tabla 12.-Edad/Superviv. OPTN/SRTR 2003

EDAD	SUPERVIVENCIA			
	3m	1a	3a	5a
18-34a	93%	92%	86%	78%
35-49a	94%	88%	82%	76%
50-64a	92%	86%	77%	72%
>65a	90%	82%	70%	66%

Tabla 13.-Edad/Superviv. ONT 2004

EDAD	SUPERVIVENCIA			
	3m	1a	3a	10a
16-39a	87%	80%	73%	60%
40-59a	86%	78%	69%	52%
>60a	87%	77%	68%	45%

La edad en sí misma no es probablemente predictiva de mortalidad postoperatoria, excepto en los primeros años de vida. Sin embargo, no hay que olvidar que la edad en los dos extremos de la vida ha estado siempre asociada a una mayor mortalidad y no hay razones para pensar que esta relación biológica no ha de ocurrir en el TH. Además la edad avanzada asociada a otros factores de riesgo puede tener un peor pronóstico. No olvidemos que el sujeto anciano puede no tener la reserva suficiente para tolerar problemas intraoperatorios (149). El

paralelismo entre edad avanzada del receptor y mayor gasto y consumo de recursos queda reflejado en muchos trabajos (150,151).

Raza y sexo

Busuttil (152) analizó 1.146 TH según raza, observando que la supervivencia al año en la raza negra fue del 89%, en la raza blanca del 80% y en la raza asiática del 59% (incluso excluyendo en este grupo los pacientes con Hepatitis B). *Eckoff* (153) obtuvo supervivencias del 96% y 84% a 1 y 3 años en negros y del 88% y 81% en blancos. Otros autores en cambio obtienen peor supervivencia en la raza negra atribuida a su mayor reactividad inmunológica y mayor porcentaje de rechazos. El hecho de que la mayor parte de donantes sean de raza blanca puede contribuir a este fenómeno. De todas formas en el *Registro Americano de TH* como se presenta en la *Tabla 14*, no se aprecian importantes diferencias entre los distintos grupos raciales.

El sexo en sí mismo no es un factor de riesgo, aunque puede serlo en el momento del “*matching*” donante-receptor.

Tabla 14. -Raza/Superviv. OPTN/SRTR 2003

RAZA	SUPERVIVENCIA			
	3m	1a	3a	5a
Blanco	92%	87%	79%	73%
Asiático	93%	87%	81%	71%
Africano	93%	87%	71%	71%

Situación clínica pretrasplante

La *United Network for Organ Sharing (UNOS)* clasifica a los candidatos a TH según gravedad de la siguiente manera:

- ✍ UNOS I. Son pacientes que están en Urgencia 0 y por lo tanto su esperanza de vida es de horas si no se trasplantan.
- ✍ UNOS II. Son pacientes que requieren soporte vital en UCI.
- ✍ UNOS III. Son pacientes que requieren hospitalización.
- ✍ UNOS IV. Son pacientes que hacen vida estable en su domicilio.

Los pacientes UNOS I y II no sólo tienen menos supervivencia, sino que además presentan estancias más prolongadas con mayor consumo de recursos y gasto hospitalario (150,154). Los

pacientes con hepatitis fulminante (155) o los que requieren un trasplante urgente (156) son ejemplos de status I y II. La situación de urgencia que presentan estos pacientes impide en muchas ocasiones estudios de screening adecuados, no detectando en algunos casos procesos subyacentes como cardiopatías o infecciones latentes. En el otro extremo de la clasificación están los pacientes status IV con supervivencias mucho mejores (*Tablas 15 y 16*).

Tabla 15.-UNOS/Superviv. OPTN/SRTR 2003

UNOS	SUPERVIVENCIA			
	3m	1a	3a	5a
I	80%	73%	63%	65%
II	86%	79%	71%	69%
III	90%	83%	74%	70%
IV	94%	89%	82%	75%

Tabla 16.-UNOS/Superviv. ONT 2004

UNOS	SUPERVIVENCIA			
	3m	1a	3a	10a
I	72%	70%	64%	57%
II	71%	66%	62%	56%
III	81%	83%	74%	57%
IV	92%	86%	78%	69%

Sin embargo, tan importante como conseguir la supervivencia del paciente, es analizar la ganancia en supervivencia que experimenta el paciente. Ello evitaría el gasto de recursos innecesarios derivado de trasplantar pacientes demasiado sanos o demasiado enfermos (157). Además el UNOS avanzado del receptor asociado a otros factores de riesgo del donante (en el “*matching*” donante-receptor) podría ser un factor de riesgo probable de disfunción primaria del injerto (158,159).

La clasificación de Child-Pugh es otro marcador pronóstico de la severidad de la enfermedad. Sin embargo, así como el Child-Pugh con todas las variables que lo conforman es válido como índice pronóstico de mortalidad en candidatos a TH, no lo es tanto una vez trasplantado, ya que en los diferentes estudios sólo algunas de sus variables aparecen como factores de riesgo. Para *Deschenes* (160), el grado de ascitis preTH es predictivo de morbi-mortalidad postTH y no en cambio las otras variables que conforman el score de Child-Pugh. Para otros autores la importancia recae en el grado de encefalopatía preTH por su relación con la morbi-mortalidad por infecciones (161). Para estos autores el hígado tendría un rol importante en la inmunidad y defensa contra las infecciones. El hígado una vez sustituido, recuperaría de inmediato su función hepática pero su rol de defensa contra la infección tardaría más tiempo en recuperarse, agravado por la máxima inmunosupresión postTH. Ello explicaría la mayor tendencia a las infecciones en los pacientes con hepatopatía avanzada. Además los pacientes Child C presentan estancias más prolongadas y mayor gasto de recursos (150).

El sistema MELD es otro marcador pronóstico, inicialmente ideado para conocer la gravedad de la hepatopatía en los pacientes cirróticos. Este sistema se está adaptando en la mayoría de centros de TH del mundo para priorizar a los candidatos mas graves de la lista de espera. Está basado en la suma de tres factores: **creatinina + bilirrubina + IRN**. El MELD tiene la ventaja que prioriza la gravedad de la cirrosis, pero tiene ciertas desventajas. Penaliza a la cirrosis no avanzada que acompaña al HCC, a la cirrosis descompensada con otras manifestaciones clinicas no contempladas en el MELD, y a la cirrosis con descompensaciones repetidas, entre otras. Otro inconveniente del sistema MELD, es que ante hígados subóptimos y esteatósicos, la aplicación del MELD en la lista de espera, adjudicando esos hígados al peor receptor de la lista, da malos resultados. Hay autores que tratan de correlacionar el MELD con los marcadores más conocidos de gravedad postTH, como el UNOS, o con los diferentes modelos predictivos de mortalidad postTH existentes. Diversos estudios confirman que la correlación es pobre (162). Otros autores (163) han observado que sólo el MELD superior a 36 se correlaciona con la mayor mortalidad postTH. Por debajo de 36 sabemos que los receptores son muy dispares en cuanto a su gravedad, en cambio la mortalidad postTH en todos ellos es similar. Recientemente, *Merion* (164) ha publicado un trabajo en el que relaciona MELD y ganancia en supervivencia postTH, que es diferente de mortalidad como tal. Ha observado que con un MELD inferior a 18, el riesgo de mortalidad que ofrece el TH es mayor a la propia enfermedad dejada a su evolución. Con un MELD entre 18-38, el riesgo de mortalidad con el trasplante es menor que con la enfermedad dejada a su propia evolución. En cambio con un MELD superior a 40, el riesgo de mortalidad con el trasplante es mucho menor que la de la enfermedad dejada a su propia evolución, por lo que la ganancia en supervivencia sería muy grande. Por eso hay autores que defienden que la utilidad de un procedimiento (en nuestro caso el TH), viene definida por la combinación de supervivencia a 1 año postTH y mortalidad a 3 meses sin trasplante. Han observado que en el caso del TH se obtiene una máxima aplicabilidad con un MELD entre 20 y 30-35.

Antes hemos dicho que el MELD penalizaba algunos pacientes cuya gravedad de la cirrosis se manifiesta con ascitis o hiponatremia. Así en un estudio publicado en el *Hepatology* (165), remarcan la importancia de la ascitis y la hiponatremia como factores de mortalidad elevada postTH y en cambio en el modelo MELD ofrecen poca o nula puntuación.

Sin embargo, todos estos modelos adolecen en que son incapaces de valorar adecuadamente la experiencia del equipo a lo largo del tiempo (factor móvil de indudable valor).

Naturaleza de la enfermedad de base

Existen claras diferencias en las probabilidades de supervivencia dependiendo de la enfermedad de base, estableciéndose principalmente a largo plazo. Ello está relacionado con el riesgo de recidiva que conlleva en el caso de las cirrosis víricas, colostásicas, autoinmunes, tumorales, etc.

El peor pronóstico lo tienen la hepatopatía crónica por VHC, el cáncer y la hepatitis fulminante (*Tabla 7 y 8*). En EEUU los pacientes con enfermedades colostásicas tuvieron las mejores probabilidades de supervivencia (48). Aunque algunos trabajos interrelacionan un mayor gasto hospitalario y consumo de recursos con el TH por cirrosis enólica (150), otros autores (5) afirman que con una selección adecuada, la cirrosis alcohólica tiene una mayor supervivencia similar al resto de las indicaciones.

Complicaciones de la hepatopatía o enfermedades coexistentes

Síndrome Hepatorrenal. La aparición de insuficiencia renal preTH en cualquiera de sus formas lleva implícita una mayor morbi-mortalidad (166, 167). Según la evolución existen dos tipos de Sd. hepatorrenal (SHR): 1) *Tipo 1*, que se caracteriza por un empeoramiento rápido de la función renal, definido como un aumento superior o igual al 100% de la creatinina sérica inicial a una cifra superior a 2,5mg/dL o una disminución en el aclaramiento de creatinina de 24h a una cifra inferior a 20mL/min en menos de dos semanas; 2) *Tipo 2*, que se caracteriza por deterioro de la función renal con unos niveles de creatinina sérica superiores a 1.5mg/dL que se mantienen estables en un período mínimo de 2 semanas. El SHR tipo 1 comporta un pronóstico ominoso, con una supervivencia media inferior a dos semanas si no se trasplanta. En cambio el de tipo 2 se caracteriza por una disminución menos intensa y estable del filtrado glomerular, los pacientes se encuentran en un estado clínico mejor y su esperanza de vida es más prolongada, siendo la característica clínica en estos pacientes una ascitis resistente al tratamiento diurético. El desenlace a largo plazo de los pacientes con cirrosis y SHR sometidos a TH es bueno, con una probabilidad de supervivencia del 60% al cabo de tres años del TH. Esta probabilidad de supervivencia es ligeramente inferior a la obtenida en los pacientes trasplantados con cirrosis sin SHR (70%-80%); sin embargo, esta probabilidad es notablemente superior si se compara con la de los pacientes con SHR no trasplantados, en los cuales la probabilidad de supervivencia es nula a los tres años de diagnosticarse el síndrome. Además, la presencia de SHR comporta un aumento de la morbilidad posterior al trasplante, en comparación con los pacientes sin SHR trasplantados, en especial en lo que concierne a la duración de la

hospitalización, la incidencia de infecciones bacterianas y los requerimientos de transfusión. No obstante, el principal problema que presenta el TH como método terapéutico en el SHR es que, dado el mal pronóstico de los pacientes y el tiempo de espera prolongado, una proporción elevada, especialmente con SHR tipo 1, fallece antes de que pueda realizarse el trasplante. Una posible alternativa consiste en identificar a los pacientes con cirrosis que presentan un riesgo elevado de desarrollar SHR e indicar el TH antes del desarrollo del síndrome. Los pacientes con ascitis que presentan hiponatremia por dilución y/o aumento moderado de la creatinina sérica (entre 1,2-1,5mg/dL) son los que presentan un mayor riesgo de desarrollar SHR. Algunos estudios señalan que la utilización de derivación cutánea portosistémica intrahepática se asocia a una mejoría de la perfusión renal y del filtrado glomerular, así como a una supresión de la actividad de los sistemas vasoconstrictores, pero debido a que también se asocia a efectos colaterales significativos como encefalopatía hepática y empeoramiento de la función hepática, debe establecerse su función en el tratamiento del SHR en investigaciones prospectivas controladas (168,169).

Síndrome hepato-pulmonar. La existencia del síndrome hepato-pulmonar del cirrótico avanzado constituye un factor de riesgo importante de complicaciones cardiopulmonares en el postoperatorio del TH (170). El síndrome hepatopulmonar y la hipertensión pulmonar secundaria a la hipertensión portal pueden revertir tras el trasplante.

Desnutrición. La desnutrición preTH (171, 172) provocaría más susceptibilidad a la infección y disfunción del injerto y mayor mortalidad a los 6 meses postTH. El grado de malnutrición está en relación directa con la severidad de la hepatopatía.

Obesidad mórbida. La obesidad mórbida se asocia con un incremento del riesgo quirúrgico en general y particularmente a la aparición de tromboembolismos e infecciones. Sin embargo algunos grupos han demostrado que se puede realizar el TH sin aumentar el riesgo perioperatorio (173).

Diabetes Mellitus. Aunque la DM se asocia con enfermedad vascular generalizada, incluyendo patología coronaria silente y disminución de la expectativa de vida, estos pacientes *per se* no deben ser excluidos como candidatos. Sin embargo sí deben ser valorados adecuadamente en lo referente a las posibles lesiones neurológicas, vasculares, renales y oftalmológicas asociadas. Debe también extremarse el control en el período perioperatorio y postoperatorio inmediato, ya que muchos de los inmunosupresores asociados producen diabetes.

Infecciones. La peritonitis bacteriana espontánea y la sepsis en el candidato a TH obligan a suprimir temporalmente en la lista de espera a estos pacientes, ya que el riesgo de fracaso perioperatorio es muy alto.

Hiponatremia. La hiponatremia dilucional del paciente cirrótico que se presenta en un 35% de los mismos, es un factor de riesgo de mortalidad conocida (174). Puede producir *mielinolisis central pontina* cuando es corregido de forma rápida (175), bien durante el acto operatorio o en el postoperatorio inmediato. Teniendo en cuenta que durante el acto operatorio pueden producir oscilaciones del sodio de 18mEq/L, en los pacientes con hiponatremia inferior a 120mEq/L preTH debería postponerse el TH hasta que mejoren las cifras de sodio en sangre (176). Oscilaciones superiores producirían consecuencias nefastas, dejando al paciente en un estado vegetativo irreversible la mayoría de las veces, que ocasiona la pérdida del injerto y un gasto desmesurado de recursos por sus largas estancias y su gran morbilidad.

Cumplimiento del tratamiento

Poco se ha documentado sobre la valoración preoperatoria del potencial del paciente para el cumplimiento postoperatorio del tratamiento y los controles ambulatorios. La falta de cumplimiento es una causa importante de pérdida del injerto en EEUU donde la medicación no es gratuita.

Factores en el donante

El paciente que presenta una buena función inmediata del injerto refleja la calidad del donante y la adecuada elección en el binomio donante-receptor. Lo contrario significa necesidad de retrasplante o muerte. La tendencia a usar donantes marginales en pacientes que necesitan de forma desesperada un TH, ha hecho difícil separar de forma individual qué factores negativos son debidos al donante y cuáles al receptor, en el fallo primario del injerto (FPI).

La *disfunción primaria del injerto* fue definida por *Strasberg* (158) como la elevación de la ALT por encima de 1500 y un tiempo de protrombina superior a 20 segundos. La disfunción primaria severa que obliga al retrasplante o conduce a la muerte del paciente se denomina *fallo primario del injerto* (FPI). Clínicamente consiste en el aumento constante de transaminasas, ictericia progresiva, coagulopatía severa, hemorragia postoperatoria, insuficiencia renal severa, necesidad de ventilación mecánica, acidosis y shock irreversible. La definición de FPI obliga a descartar otras etiologías que podrían producir un fallo secundario del injerto, como son la

trombosis de la arteria hepática, el rechazo hiperagudo y el shock cardiogénico, neurológico o de otra etiología. La incidencia de FPI es de 6%, y la disfunción primaria del injerto del 15%. Las consecuencias que se derivan del FPI a corto plazo son: una mayor pérdida de injertos a los tres meses, estancias prolongadas en UCI (158), mayor coste económico del trasplante, mayor incidencia de lesiones estenóticas de la vía biliar intrahepática (177) y mayor incidencia de rechazos (178). Esto último puede estar en relación a una mayor atracción por el endotelio hepático dañado, de linfocitos y otras células involucradas en el rechazo.

Factores predictivos de fallo del injerto claramente asociados con el donante:

Edad del donante

Aunque para algunos autores la edad avanzada está asociada con un aumento en la pérdida de injertos (179-183), no está claro si la edad es el factor crítico. Analizando las series de forma global, podríamos decir que el donante mayor de 45 años, parece restar al receptor una supervivencia actuarial de 10.8% al año (184). Sin embargo esta disminución en la supervivencia se debería en parte a que muchos receptores UNOS II, por la emergencia vital que sufren, recibirían una mayor proporción de donantes añosos marginales que en situación electiva serían rechazados. Sin embargo incluso así, el TH estaría indicado para algunos autores, por la ganancia en supervivencia que experimentarían receptores UNOS III, cuya mortalidad en lista de espera es mayor de 24% en un año. Otros autores (185) opinan que cuando el “*matching*” donante-receptor se establece por riguroso turno correlativo, el índice de FPI es independiente de la edad del donante. Sin embargo existen algunos estudios (186,187) que mantienen todas las variables del receptor y del donante semejantes excepto en la edad del donante mayor o menor de 60 años, y el FPI tiene una incidencia de 52% en mayores de 60 años versus 22% en menores de 60 años. La opinión general es que la edad en sí misma no es un criterio de exclusión, siempre y cuando se valore de forma exhaustiva el resto de los parámetros del donante añoso. En un estudio en nuestro centro, la edad del donante fue el único factor de riesgo de aparición de complicaciones biliares (sepsis, bilomas, etc.) secundarias a trombosis de la arteria hepática (188).

Hígado esteatósico

Es otro factor de riesgo probado de FPI. La cantidad permitida de esteatosis hepática es desconocida, pero la experiencia indica que los injertos con esteatosis superior a 25-30% no

deben usarse (179-182). De los diferentes factores predictivos de FPI el más importante es la esteatosis hepática (189,190).

Otros factores posibles en el donante

El uso de donantes que han requerido grandes dosis de drogas ionotropas (182) puede tener efectos indeseables.

Otros factores considerados posibles son: el sodio elevado del donante (183-187), las transaminasas y la bilirrubina total elevadas (153) y la estancia prolongada en UCI del donante (179-182).

En un estudio llevado a cabo en nuestro hospital (191) el factor de riesgo más relevante de FPI y el único significativo en el análisis multivariante fue la estancia en UCI del donante superior a 5 días. En este mismo estudio, otras variables ajenas al donante y que contribuyeron al FPI, fueron la edad avanzada del receptor, el grado Child, la disfunción renal pretrasplante el tiempo de Quick bajo y el tiempo operatorio prolongado. Todo ello lo único que indica es que para receptores potencialmente complejos desde el punto de vista quirúrgico (añosos, con hepatopatía avanzada, cirugía previa derivativa, etc.), no sería aconsejable la utilización de donantes con estancias en UCI superiores a 3-4 días, ni un tiempo de isquemia prolongado.

Vemos por tanto que no hay ningún parámetro que de forma individual sirva como criterio de aceptación o rechazo de un determinado donante (192).

Tiempo de preservación

Numerosos estudios (193,194) han demostrado peor supervivencia para el injerto y el paciente en los casos con tiempo de preservación prolongado, pareciendo independiente del tipo de solución utilizada. La introducción de la solución de Wisconsin marcó claras diferencias en el funcionamiento de los injertos, respecto a la época de la solución de Euro-Collins. Además ofreció expectativas para transformar el TH en una intervención urgente a una intervención semielectiva. Sin embargo aunque el tiempo teórico de preservación de Wisconsin es de 24 horas, hoy en día la mayoría de trabajos no aconsejan su utilización más allá de 12 horas (179-187).

Otro factor de peor supervivencia es el tiempo de isquemia caliente mayor de 45 minutos (195, 196). De forma que si simultáneamente está prolongado el tiempo de isquemia fría y caliente, sería una causa significativa de daño y fallo primario del injerto, probablemente por acúmulo de sus efectos.

Matching donante-receptor

En la decisión de aceptar o rechazar un donante debe también considerarse el receptor al que va dirigido, es decir la severidad de su enfermedad y la urgencia en la necesidad del órgano (197). Clásicamente el grupo sanguíneo y el volumen del injerto han sido los dos factores más determinantes en el *matching* donante-receptor (198,199). Sin embargo hay cada vez más trabajos que entrelazan otros factores como importantes a la hora de determinar el *matching* donante-receptor. En un estudio reciente realizado en nuestro centro se ha demostrado que en los *receptores de alto riesgo*, (definidos como aquellos receptores con 2 de los siguientes factores: edad superior a 65 años, Child C, insuficiencia renal pretrasplante, cirugía previa compleja o trombosis portal completa), que reciben un *donante subóptimo* (edad superior a 60 años, con esteatosis superior al 20%, más de 5 días en UCI y sodio en plasma superior a 160mEq/L), tienen los peores resultados de supervivencia, siendo desaconsejable su asociación (200).

Compatibilidad ABO

La supervivencia del TH disminuye en 50% al usar injertos ABO incompatibles (145). El subgrupo que peor comportamiento parece tener es el grupo "A" y "B" incompatibles, con una supervivencia actuarial al año de 13%. Sin embargo el grupo "O" incompatible presenta una supervivencia actuarial al año de 66%. La explicación de esta diferencia podría estar en el hecho de que los isoantiA o isoantiB de los grupos A y B involucrados en la incompatibilidad de los grupos A y B serían del tipo IgM, las mismas que están implicadas en el rechazo celular, mientras que las isoantiA e isoantiB del grupo O son IgG (201).

En lo referente a la morbilidad, los TH ABO incompatibles presentan mayor incidencia de rechazos, trombosis de la arteria hepática y lesiones estenóticas difusas de la vía biliar intrahepática, además de un índice de retrasplante de 28%. Sin embargo el uso de órganos ABO incompatibles se hace habitualmente en pacientes gravemente enfermos que requieren con urgencia un donante, lo que puede suponer que la pérdida del injerto también pueda deberse a otros factores. El uso de órganos compatibles pero no idénticos también parece estar relacionado con una peor supervivencia del paciente y del injerto (145).

Compatibilidad inmunológica

En el TH no se tiene en cuenta las diferencias HLA donante-receptor como en el trasplante renal. Parece ser que el PRA superior o inferior a 10, o el HLA-DR mismatch (152), no ofrece diferencias significativas. Sin embargo la presencia de crossmatch positivo tras el trasplante, debe alertar al equipo de trasplante sobre una probabilidad superior de rechazo temprano del injerto (202-204).

Compatibilidad de sexo

Aunque habitualmente no se tiene en cuenta el sexo en el “*matching*” donante-receptor, el *matching* donante mujer en receptor varón, se correlacionó en algunos trabajos con peores resultados (*Registro de la UNOS, 1994*). En la experiencia de algunos autores la compatibilidad de sexos confería ventajas en la supervivencia (205). *Klintmalm* (206) observó una supervivencia actuarial a los 2 años de 55.9% para los receptores masculinos de donantes femeninos, con diferencias claramente significativas respecto al resto de las combinaciones. La razón última se desconoce, pero podría explicarse por la edad superior de las donantes femeninas.

Compatibilidad de peso

La discrepancia de tamaño puede obligar a reducir o partir (*split*) el injerto para adecuarlo al volumen intrabdominal del paciente. Ello aumenta la complejidad quirúrgica de estos casos. En la técnica *split* para adultos o en el TH con donante vivo la incompatibilidad de peso puede provocar lo que denominamos el fenómeno de *small for size* caracterizado por una coagulopatía postoperatoria y disfunción hepática debido a un parénquima hepático funcional insuficiente que recibe un hiperflujo portal. Algunos estudios añaden como factores precipitantes la capacidad regenerativa del injerto y factores relacionados con el receptor como la severidad de la cirrosis (207-210).

Compatibilidad de CMV

El *matching* donante-receptor CMV + en receptor CMV -, se ha relacionado con el mayor riesgo de infección por CMV en el postoperatorio, e incluso con la mayor incidencia de trombosis de la arteria hepática, a través de la activación de un factor procoagulante en el receptor (211).

Factores intraoperatorios

La dificultad operatoria tiene su traducción clínica en un tiempo operatorio largo, un tiempo alargado de isquemia caliente, la multitransfusión intraoperatoria, etc. La dificultad operatoria puede deberse a factores puramente técnicos (cirugía abdominal previa, alteraciones anatómicas, reconstrucciones vasculares dificultosas, tipo de técnica de la fase anhepática, necesidad de reducir o partir un injerto, trombosis del eje espleno-portal, etc.) o a la severidad de la hepatopatía del receptor con alteraciones importantes de la coagulación, plaquetopenia o disfunción renal preTH.

Cirugía abdominal previa

Muchos candidatos a TH han sido sometidos a cirugía derivativa por sangrados digestivos, o a hepatectomías por presencia de hepatocarcinoma, creando adherencias que dificultan en gran medida un campo quirúrgico ya de por sí sangrante por la propia hipertensión portal (212). Los shunts porto-sistémicos previos además se crean adherencias en el campo operatorio, se asocian al desarrollo de fibroesclerosis portal que dificultará o impedirá la anastomosis posterior. Los shunts mesocava o Warren por estar más alejados del campo no crean tantas adherencias en el hilio hepático pero también facilitan la trombosis portal.

Anastomosis vasculares

La colocación de TIPS en pacientes candidatos a TH con hemorragia aguda o crónica recidivante que no responden a escleroterapia, producen algunos contratiempos, no sólo preoperatoriamente por el empeoramiento de la encefalopatía, sino peroperatoriamente. Cuando el extremo del TIPS queda demasiado largo o se desplaza hacia la confluencia espleno-mesentérica o hacia la aurícula, puede dañar la íntima y dificultar en gran medida la anastomosis portal, o dificultar el clampaje y la anastomosis suprahepática (213, 214). Por eso en los pacientes con TIPS se recomienda la exploración pretrasplante con TC y angiografía (215).

La necesidad de interposición de injertos, puede alargar indebidamente el tiempo de la fase anhepática del paciente, con grave fibrinólisis en la reperfusión y posibilidad de disfunción primaria del injerto. Por eso es recomendable la confección de injertos fuera de la fase anhepática si es posible, pero sobre todo fuera del tiempo de isquemia caliente.

Alteraciones anatómicas

El síndrome del ligamento arcuato, el situs inversus o la ausencia de vena cava inferior, pueden transformar la cirugía en impracticable.

Técnica de la fase anhepática

En los primeros años del TH se utilizó el clampaje total de la vena cava inferior en la fase anhepática, lo que provocaba gran inestabilidad hemodinámica, hemorragia a nivel retroperitoneal y gran estasis venosa del territorio portal. Con la introducción del shunt portocava la estasis portal y la inestabilidad hemodinámica quedó solventada en parte, pero no ha sido hasta la utilización de la técnica de preservación de la vena cava inferior que los problemas de sangrado masivo e inestabilidad del paciente han sido totalmente controlados (128, 216).

Necesidad de reducción o partición del injerto

La gran ventaja de la partición hepática es que aumenta el número de injertos. Los inconvenientes son la mayor complejidad técnica y logística. Aumenta la superficie cruenta de sangrado, pone de manifiesto variaciones anatómicas vasculares de determinados segmentos, dificulta la reconstrucción arterial y alarga peligrosamente el tiempo de preservación y de isquemia caliente. La consecuencia de ello es la aparición posterior de necrosis isquémica parenquimatosa o bilomas, así como la necrosis de la vía biliar extrahepática por desvascularización de la misma.

Trombosis portal

Los pacientes con trombosis portal previa, tienen mayor riesgo de recidiva de la trombosis. En la experiencia de *Davidson y col.* (217), la recidiva de la trombosis aparece en un 21% de los pacientes con trombosis previa, respecto a un 3% de aparición de novo en la serie general. La trombosis portal masiva del eje espleno-portal puede obligar a utilizar alternativas menos seguras (arterialización de la porta, injertos venosos a colaterales de menor flujo, etc.). Aunque la retrombosis es tratable por nueva trombectomía, Fogarty y dilataciones posteriores, los resultados a largo plazo se desconocen (218).

Politransfusión intraoperatoria

La politransfusión intraoperatoria además de ser una consecuencia de la dificultad quirúrgica, puede en sí misma predisponer a mayor morbilidad. Para muchos autores (212,219) la transfusión de más de 10 concentrados de hematíes predispone a mayor incidencia de recidiva viral, enfermedad por CMV, sepsis, bacteriemia, VIH, linfomas y leucemias relacionadas a virus, además de mayor tasa de “*graft versus host*”, reacciones hemolíticas y alérgicas. Sin embargo tiene una tendencia a menor incidencia de rechazos. La relación directa entre transfusión e infección y la relación inversa entre transfusión y rechazo, se explicaría por fenómenos de inmunomodulación.

Factores postoperatorios

Insuficiencia renal postTH

La incidencia de IRA en el postoperatorio del TH varía del 21% al 73% y la incidencia de diálisis del 10-18% con una mortalidad asociada del 55-90%. Estas variaciones tan amplias obedecen a diferencias en la definición de IRA por los diversos autores (220,221). Entre las causas de IRA postTH destacan la necrosis tubular aguda por hipotensión-sepsis (41%), por fármacos (27%), por síndrome hepatorenal (25%) y desconocida (7%).

La insuficiencia renal aguda (IRA) es un indicativo de mortalidad tanto antes como después del TH (100). La insuficiencia renal es una constante que acompaña a cualquier complicación grave del postoperatorio (sepsis, FPI, problemas técnicos, hemorragias, fallo multiorgánico, etc.), por ello se convierte en el factor de riesgo universal (222).

Entre los factores de riesgo de necesidad de diálisis postTH se han encontrado (223-226): el *APACHE II* >19, cualquier tipo de IRA preTH, ascitis y encefalopatía preTH, tiempo de isquemia >8h, politransfusión intraoperatoria, disfunción hepática severa inicial con bilirrubina y transaminasas elevadas, coagulopatía severa y el retrasplante. Referente a este último, *Mc Cauley* (221) encuentra que el 1.2% de los primeros trasplantes requieren diálisis, el 31% de los segundos trasplantes y el 75% de los terceros trasplantes.

Contrariamente a lo esperado (227), el tipo de técnica en la fase anhepática no es predictivo en la aparición de IRA postTH, aunque en un estudio realizado en nuestro centro (128) los pacientes sometidos a *piggy-back* presentaron mejor función renal postTH. En otro estudio realizado en nuestro centro (228) con 172 trasplantes, el 51.1% desarrollaron algún tipo de insuficiencia renal en el postoperatorio, considerada como tal la aparición de niveles de

creatinina superiores a 1.5mg/dL y el 17% requirió diálisis postoperatoria. La supervivencia actuarial al año fue de 40.9% para el grupo de diálisis, versus 78.4% para el grupo de no diálisis ($p<0.05$). La mortalidad postoperatoria hasta el alta fue del 50% para el grupo de diálisis versus 13.4% para el grupo de no diálisis ($p<0.05$). La morbilidad en el grupo de diálisis también fue mayor con diferencias claramente significativas: mayores estancias, más días de intubación, más necesidad de drogas vasoactivas, más complicaciones respiratorias y más incidencia de fallo multiorgánico. De los factores de riesgo de necesidad de diálisis postoperatoria, en el análisis multivariable destacaron la presencia de insuficiencia renal pretrasplante y la aparición de FPI. Analizando subgrupos de pacientes con IRA pretrasplante, el de peor pronóstico fue el de SHR previo, seguido del grupo con IRC y del grupo con IRA asociada al retrasplante urgente.

Por este motivo, muchos autores (229) ven implícita la necesidad de realizar doble trasplante hepático y renal en este tipo de pacientes con SHR previo. Hoy en día, en cambio, el consenso general es realizar el doble trasplante únicamente en pacientes con lesiones histológicas establecidas en la biopsia renal, niveles de creatinina superiores a 2mg/dL y un aclaramiento de creatinina inferior a 10-30%. El gran inconveniente de esta pauta de actuación es la práctica de la biopsia renal en pacientes con hepatopatía avanzada y trastornos importantes de coagulación. Por eso algunos autores preconizan la práctica de biopsias renales transyugulares (230).

Dado que otra variable importante en la aparición de IRA postTH es el fallo primario del injerto, la adjudicación de un buen donante que no presente posterior FPI, sería el donante ideal para un candidato con IRA pretrasplante, ya que la coexistencia de IRA pretrasplante y FPI conlleva un alto riesgo de mortalidad postoperatoria y anual.

En un reciente estudio multivariable sobre costes en el TH, quedó demostrado que la necesidad de diálisis postoperatoria, junto con la estancia prolongada y el retrasplante, son los factores más predictivos de encarecimiento del TH (154).

Reintervenciones quirúrgicas

Las reoperaciones en el postTH, por su interrelación con el deterioro de la función renal y función respiratoria son un factor de riesgo de morbi-mortalidad añadido.

Rechazos

Los rechazos con necesidad de inmunosupresión adicional son un factor de riesgo de morbi-mortalidad, ya que predisponen a las infecciones. Es conocida la relación entre bolus de corticoides, OKT3, enfermedad por CMV y recidiva VHC (231). La aparición de rechazos a su vez depende del tipo de inmunosupresión pautada. La inmunosupresión excesiva, si bien se acompaña de escasa incidencia de rechazos, presenta como contrapartida excesivos efectos secundarios ya sea en términos de toxicidad (insuficiencia renal, diabetes, HTA, hiperlipidemia, etc.), de incidencia de infecciones o de recidiva de la enfermedad de base (hepatopatías víricas, neoplasias, etc.). La búsqueda de inmunosupresores potentes, específicos y con escasos efectos secundarios, es el objetivo de todos los profesionales que trabajan en el campo de los trasplantes.

Infecciones

El citomegalovirus (CMV) es una de las infecciones más frecuentes en el TH, que conlleva asociado un alto índice de mortalidad, sobre todo en los episodios recurrentes (55% versus 13%) (232). La seropositividad del donante y la dosis total de corticoides postTH son factores de riesgo de enfermedad por CMV (233). En un estudio llevado a cabo en nuestro centro (234) con 143 trasplantados, la enfermedad por CMV fue un factor de riesgo independiente para la supervivencia del paciente e injerto a 1 y 4 años en el análisis multivariable. Además la enfermedad por CMV puede suponer un factor predisponente a la evolución severa hacia la cirrosis (235), rechazo crónico y a la probabilidad de desarrollar infección fúngica severa (236,237). La aparición de infección fúngica en el postoperatorio, también ha sido relacionada con el status serológico del virus Herpes-6, junto con la politransfusión intraoperatoria, las reoperaciones y las complicaciones técnicas vasculares (237). Las infecciones además de representar un riesgo para el paciente, encarecen el TH y prolongan las estancias (154).

Retrasplante

El retrasplante confiere una disminución en la supervivencia global de los pacientes si lo comparamos con los pacientes que sólo han recibido un trasplante (145, 238) (*Tablas 17 y 18*). *Busuttil* en su análisis sobre 1.000 trasplantes realizados en un período de 8 años, observó que mientras la supervivencia actuarial al año del primer trasplante oscilaba entre 73% y 89%, la del segundo trasplante oscilaba entre 62% y 89% y la del tercer trasplante entre 28% y 50%. La supervivencia del retrasplante varía según se trata de un retrasplante antes del primer año del

trasplante o después. En el primer caso la supervivencia es del 47.7% y 40% a 1 y 5 años, mientras que en el segundo la supervivencia es del 86.9% y 80% (192). Factores de riesgo de mortalidad tras el retrasplante son: *edad, bilirrubina y creatinina elevada, status UNOS, causa de retrasplante por fallo primario y un tiempo de isquemia superior a 12 horas* (239,240). Además el retrasplante aumenta la estancia media, con aumento del gasto y consumo de recursos (150, 154).

Tabla 17. -ReTH/Superviv. ONT 2004

Nº TH	SUPERVIVENCIA			
	3m	1a	3a	10a
1injerto	85%	77%	69%	53%
2injertos	65%	56%	48%	32%
3injertos	58%	49%	44%	25%

Tabla 18. -ReTH/Superviv. OPTN/SRTR 2003

	SUPERVIVENCIA			
	3m	1a	3a	5a
TH	89%	83%	74%	68%
Re-TH	77%	65%	54%	46%

Factores institucionales y de experiencia del equipo

Numerosos factores incontrolables afectan la supervivencia en el TH. La posibilidad y el momento adecuado en la obtención de órganos, el tipo de pacientes referidos a cada centro y la política institucional en la selección de los receptores, son algunos ejemplos.

Existe otro factor que difícilmente es analizable en los análisis retrospectivos como es la habilidad quirúrgica y la experiencia acumulada. Sin embargo es precisamente a través de estos análisis retrospectivos, donde en EEUU, las compañías de seguros y las autoridades sanitarias acreditan los programas de trasplante. *Belle* (241) analizó 6180 receptores y donantes de centros nuevos y veteranos, observando que la mortalidad perioperatoria de los centros nuevos se iguala a la de los centros experimentados, tras realizar los 20 primeros TH. Además la actividad continuada parece ser necesaria para el éxito del trasplante. Así la realización de menos de 25 TH al año es un factor de riesgo de morbi-mortalidad.

Otro de los factores no controlados en estos análisis retrospectivos, es el porcentaje de pacientes que mueren en lista de espera. Su análisis es importante a la hora de analizar la efectividad de un procedimiento y un programa de trasplante.

En la comparación de diferentes programas de trasplante hay que analizar también el tipo de pacientes que se trasplantan, a través del status UNOS o MELD, para que la comparabilidad de los resultados sea válida.

Los estudios comparativos de mortalidad y por tanto de supervivencia no ofrecen duda y son hasta el momento el único parámetro de evaluación que permite comparaciones entre los centros.

En un estudio realizado en nuestro centro (102) se demostró que los principales factores de riesgo de mortalidad a tres meses con valor predictivo independiente eran todos factores dependientes del receptor: *estadío Child C, insuficiencia renal pretrasplante, desnutrición y dificultad técnica que impide la realización de la técnica estándar de hepatectomía con preservación de vena cava inferior*. La combinación de estos tres factores aumentaba el riesgo predictivo de mortalidad entre el 16% y el 100%.

El análisis de morbilidad es más complejo ya que está sujeto a definiciones no estandarizadas. En un intento de soslayar este problema *Clavien y Levy (242)*, clasificaron las complicaciones más frecuentes en el TH según gravedad, severidad y necesidad de tratamiento (*Tabla 19*). Ello facilita el análisis de coste-eficacia y la comparabilidad de diferentes programas.

Tabla 19. -Clasificación de morbilidad según Clavien

GRADO I. Cualquier desviación del curso postoperatorio normal que:

- ✍ No es peligroso para la vida del paciente.
- ✍ Dejado sin tratamiento se resuelve espontáneamente.
- ✍ Se resuelve con inmunosupresión rutinaria, analgésicos, antipiréticos, AINEs, aniteméticos, antihipertensivos, hipolipemiantes o hipoglucémicos de forma transitoria o se trata de infecciones del tracto urinario inferior.

GRADO II. Son complicaciones que requieren como tratamiento, medicamentos no contemplados en el grado I o una transfusión de más de 3 concentrados de hemáties.

GRADO III. Cualquier complicación peligrosa para la vida del paciente, que prolonga la estancia más de cinco días en UCI y más de cuatro semanas de hospitalización, pero que no deja secuelas. Son complicaciones que requieren tratamientos agresivos e intervencionistas, pero que se resuelven sin dejar secuelas.

GRADO IV. Cualquier complicación que deja secuelas o desarrollo de neoplasias excepto el cáncer cutáneo espinocelular o basocelular. Son complicaciones con secuelas que no progresan y que no confieren fallo del injerto o defunción.

GRADO V. Cualquier complicación que deja secuelas o desarrollo de neoplasias excepto el cáncer cutáneo espinocelular o basocelular. Son complicaciones con secuelas que progresan y que confieren riesgo de fallo del injerto o muerte del paciente.

GRADO VI. Retrasplante (VIa) o muerte del paciente (VIb)

En el mismo estudio referido anteriormente (102), factores de riesgo de morbilidad (definido como estancia superior a 1 mes), con valor predictivo independiente fueron: *la situación del paciente antes del trasplante (status UNOS), la hipoalbuminemia con importante tercer espacio e insuficiencia renal, la anastomosis biliar no estándar y la revascularización total o parcial del injerto al final de la fase anhepática.*

2.2 FACTORES DE RIESGO DE MORBIMORTALIDAD A LARGO PLAZO

Bismuth (243) en su estudio sobre 922 TH con un seguimiento de 8 años, observa que la mayor incidencia de mortalidad aparece en el primer año postTH (15.5%) para descender a 2.6% a partir del quinto año postTH. La mortalidad en el primer año postTH estuvo marcada por el carácter urgente o electivo del TH y por el status UNOS del receptor. Sin embargo la mortalidad anual a partir del primer año estuvo marcada por la edad del receptor (superior a 55años) y el tipo de enfermedad de base que indicó el TH (30% los tumores y 9% las hepatopatías crónicas). Teniendo en cuenta todos estos factores definió un grupo basal al que considera óptimo en cuanto a probabilidades de supervivencia: *paciente menor de 55 años, status UNOS III-IV, que es sometido a TH de forma electiva por una hepatopatía crónica no viral y cancerosa*. La supervivencia de pacientes a 1, 3 y 5 años para este grupo óptimo es de 89%, 85% y 83% y la supervivencia de injertos es de 83.5%, 76% y 73% respectivamente. Entre las causas de muerte más frecuentes a largo plazo en el grupo óptimo están la infección-sepsis y las neoplasias de novo. Otro aspecto que se constata en este estudio es, que la supervivencia actuarial del grupo después del año 1990 es mayor (93.5% al año y 89% a los 3 años) que la anterior a esa fecha, subrayando la importancia del aprendizaje.

Busuttil (192) analiza el paso del tiempo en los resultados del TH. En su serie de 1000 TH compara los resultados obtenidos en los 100 primeros TH (iniciados en 1984), con los resultados obtenidos en los 200 últimos (hasta 1992). Observa que a pesar de aceptar donantes marginales y candidatos de alto riesgo, la supervivencia del paciente al año mejora espectacularmente: 73% en los 100 primeros y 88% en los 200 últimos. Observa también que el índice de retrasplante se mantiene igual en las dos épocas (16%) al igual que la incidencia de FPI (4%). En cambio mejora la supervivencia del retrasplante: 62% en los 100 primeros y 88% en los 200 últimos. Atribuye esos mejores resultados con reducción de estancias (de 44 a 27 días) y coste, al rechazo sistemático de injertos esteatósicos, la introducción de técnicas operatorias innovadoras, el mejor manejo postoperatorio con inmunosupresores potentes, quimioprofilaxis antiviral y antifúngica, PGE-1 en los injertos marginales, quimioterapia adyuvante en el hepatocarcinoma y la experiencia acumulada. En un estudio reciente publicado en 2005 (195), este mismo grupo analiza 3200 trasplantes hepáticos tanto adultos como infantiles entre febrero 1984 y diciembre 2001, presentando una supervivencia global del 81%,

72%, 68% y 64% al año, 5, 10 y 15 años y muestran como factores de riesgo de mortalidad tardía en análisis multivariante: trasplante realizado entre 1984-1991, TH urgente, edad del receptor superior a 55 años, trasplante por tumor maligno, edad del donante entre 55-60 años, estancia en UCI del donante superior a 6 días, tiempo de isquemia fría superior a 10 horas y tiempo de isquemia caliente superior a 55 minutos.

Schulak (244) y *Gilbert (24)* obtienen resultados similares en su análisis del paso del tiempo a lo largo de 12 años de TH. Constatan además que debido al aumento del número de candidatos a TH, éstos permanecen más tiempo en lista de espera (39 a 165 días), lo que obliga a considerarlos candidatos de forma más precoz, modificando los criterios de aceptación de candidatos en relación a la lista de espera.

J. Rabkin (245) describe en un estudio con 459 pacientes trasplantados entre Septiembre 1991 y Abril 2000 una supervivencia del 95%, 85% y 80% a los 2, 5 y 9 años respectivamente, siendo las principales causas de mortalidad a partir del primer año la recurrencia de la enfermedad primaria (24%) y el tumor de novo (23%). Igualmente *J. Pruthi. (246)* analiza las principales causas de mortalidad en 299 pacientes con supervivencia superior a 3 años, distinguiendo entre aquellas de origen hepático (42%) y no hepático (58%), siendo éstas las que predominan en mayores de 60 años. *Patricia A. Sheiner (247)*, presenta una supervivencia del 70% a 5 años, en 139 pacientes trasplantados antes de enero de 1991. En su serie destaca como morbilidad importante: HTA (58%), DM (38%), hipercolesterolemia (27%), enfermedades cardiovasculares (10%) y tumor de novo (15,8%), destacando la enfermedad linfoproliferativa postrasplante en un tiempo medio de aparición de 19 meses. Un 28% de los pacientes de su serie presentan recurrencia de la enfermedad primaria, a expensas de VHC+. *David P. Vogt (248)* analiza la supervivencia a partir del primer año en 542 transplantados entre Noviembre 1984 y Diciembre 2001, obteniendo un 85%, 73% y 55 al 1, 5 y 10 años respectivamente. Cuando analiza la supervivencia ajustada a la causa del trasplante obtiene que los trasplantes hepáticos de origen enólico y por VHC+ presentan una peor supervivencia a largo plazo. *J. Ashok (249)* en uno de los estudios más completos con 4000 pacientes trasplantados (adulto e infantil) entre Febrero 1981 y Abril 1998 presenta una supervivencia del 79%, 67%, 50% y 48% al año, 5, 10, 15 y 18 años respectivamente siendo las principales causas de mortalidad: enfermedades infecciosas (28%), tumor de novo (11%), enfermedades cardiovasculares (8,3%) y recurrencia de la enfermedad primaria (6%). En este estudio a diferencia de los anteriores divide a la población en tres períodos en función de la aparición de los distintos inmunosupresores, **A:** *Ciclosporina (1981-1985)*, **B:** *OKT3 (1986-1990)*, **C:** *Tacrolimus (1991-*

1998), presentando este último un menor índice de retrasplante por rechazo agudo o crónico. Así también demuestra una relación entre la supervivencia y edad receptor/etiología con peor pronóstico en aquellos pacientes mayores de 60 años y los de origen enólico.

El *Registro Español de Trasplante Hepático* publicó recientemente sus resultados (1984-2004)(6) habiendo incluido 11.672 trasplantes hepáticos tanto en adulto como infantil destacando como **factores pronósticos** de la supervivencia en adultos a **un mes**: *causa de muerte del donante por TCE (probablemente en relación a la edad joven de estos donantes), status UNOS III-IV, incompatibilidad ABO, enfermedad de base por fallo hepático agudo, retrasplante, tiempo de isquemia superior a 9h y actividad media de cada centro inferior a 50 TH/año. A largo plazo* destacan como factores de riesgo: *edad donante superior a 75 años, VHC+, enfermedad de base por cáncer, retrasplante y fecha del trasplante entre 1991-1999.*

3. HIPOTESIS Y OBJETIVOS

3.1 HIPOTESIS

Todo lo expuesto anteriormente nos permite tener una idea general del trasplante hepático así como el coste y el consumo de recursos tanto materiales como humanos que implica. Conseguir buenos resultados durante el primer año, ha sido materia pendiente de muchas Unidades de Trasplante Hepático, incluida la nuestra y ya superada actualmente. Cómo mejorar los resultados a largo plazo en el paciente trasplantado, todavía hoy es un camino incierto.

El estudio de los acontecimientos ocurridos durante el primer año de supervivencia influye en la mortalidad y morbilidad de los pacientes trasplantados de hígado después del primer año. Ello permitirá pronosticar en los pacientes que han superado el primer año postTH, el riesgo de fallecer o tener complicaciones en la evolución posterior. La posibilidad de pronosticar a largo plazo, nos permitirá prevenir o paliar dichos problemas.

3.2 OBJETIVOS

1.- Descripción de la mortalidad y morbilidad de pacientes sometidos a trasplante hepático en la Unidad de Trasplante Hepático del Hospital Vall d'Hebrón, y que han superado el primer año postTH.

2.- Estudio de los factores de riesgo de mortalidad tardía en aquellos pacientes trasplantados hepáticos que sobreviven más de un año.

3.- Definir las características de la población en riesgo.

Ello nos permitirá identificar como son los pacientes que presentan los factores de riesgo analizados.

4.- Estudio de los factores de riesgo de morbilidad tardía en aquellos pacientes trasplantados hepáticos que sobreviven más de un año.

Hemos considerado como morbilidad tardía la aparición de complicaciones médicas como la insuficiencia renal, hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemia, afectación cardiovascular, alteraciones neurológicas y osteomusculares, el rechazo crónico y los tumores de novo.

4. MATERIAL Y METODOS

4.1 SELECCIÓN DE SUJETOS

El primer trasplante realizado en nuestra Unidad de Trasplante Hepático del Hospital Vall d'Hebrón, fue el 30 de Octubre de 1988. Sin embargo nuestra serie se inicia en Enero de 1991, momento a partir del cual se estandarizó tanto la técnica (piggy-back, shunt porto cava, anastomosis colédoco-coledocal sin Kehr, solución de Wisconsin, etc) como el manejo interdisciplinario del procedimiento. Por dicho motivo, no han sido incluidos en el análisis los primeros veintiocho trasplantes hepáticos realizados.

Criterios de inclusión

En este estudio se ha incluido a todos los pacientes trasplantados hepáticos en el HVH entre Enero 1991 y Diciembre del 2001, con una supervivencia superior al año.

Criterios de exclusión

Asímismo se ha excluído del estudio a aquellos pacientes que han presentado alguna de las siguientes características:

- ✍ Pacientes fallecidos antes de los doce meses del TH.
- ✍ Pacientes con injerto hepático auxiliar.
- ✍ Pacientes con trasplantes múltiples.

4.2 DURACIÓN DEL SEGUIMIENTO

Se han revisado de forma retrospectiva las historias clínicas de los pacientes sometidos a trasplante hepático en nuestro centro, entre Enero 1991 y Diciembre 2001, basadas en una recogida de datos de forma prospectiva, con un seguimiento mínimo de 2 años (hasta Diciembre 2003 o hasta el momento de la muerte) y un rango de 1 a 12 años.

4.3 POBLACIÓN IMPLICADA

Durante el período de seguimiento (enero 2001-diciembre 2001) se han realizado en nuestro centro 431 trasplantes hepáticos ortotópicos en 391 pacientes. De ellos, 279 pacientes han tenido una supervivencia mayor de un año habiendo sido sometidos a 306 trasplantes hepáticos, siendo el grupo de pacientes objeto de estudio. Por tanto, el índice de retrasplante en esta serie ha sido del 9.7% (27 pacientes).

Han sido excluidos 125 trasplantes hepáticos realizados en 112 pacientes que suponen un 28.6% sobre el total de pacientes. Las causas de exclusión fueron:

1. *Supervivencia del paciente inferior a doce meses*: 97 pacientes (86.6%), 13 de ellos sometidos a retrasplante.
2. *Trasplante hepatorenal*: 14 pacientes (12.5%).
3. *Un caso de injerto hepático auxiliar* (0.9%).

4.4 DISEÑO DEL ESTUDIO

La metodología aplicada para conseguir los objetivos ha sido:

1º Objetivo: Descripción de la mortalidad y morbilidad después del primer año postTH

Puesto que el período de máximo riesgo de morbi-mortalidad en el TH es el primer año de postoperatorio, todo lo que suceda durante este año podrá condicionar la supervivencia a largo plazo.

Para el análisis de los resultados generales de esta serie, se ha realizado una descripción detallada de las características demográficas del receptor pretrasplante, del donante, de la cirugía y del postoperatorio hasta el primer año de supervivencia, así como de la inmunosupresión utilizada distinguiendo tres grupos, aquellas pautas basadas en ciclosporina, tacrolimus y otras pautas.

Hemos descrito la incidencia de complicaciones a largo plazo, habiendo considerado las siguientes: complicaciones técnicas, rechazo agudo y crónico, infecciones, HTA, diabetes mellitus, dislipemia, afectación cardiovascular, disfunción renal, disfunción hepática, afectación neurológica, osteomuscular, tumores de novo y recidiva de enfermedad primaria.

Hemos descrito también, la incidencia de retrasplante y sus causas, la mortalidad del paciente y su causa inicial y final, y la pérdida del injerto y su causa final.

Por último, hemos representado las curvas de supervivencia de los pacientes e injertos incluidos en nuestra serie a los 2, 3, 5 y 10 años.

Las variables cualitativas se han descrito para cada categoría mediante el número de pacientes con valores válidos y su porcentaje respecto al total de valores válidos. Las variables cuantitativas se han descrito por el número de pacientes que presentan la variable no ausente, su media, desviación estándar (DE), mediana y sus valores máximo y mínimo.

2º Objetivo: Factores de riesgo de mortalidad tardía del paciente

Para el análisis de los factores de riesgo de mortalidad tardía del paciente se han aplicado curvas de Kaplan-Meier para cada una de las variables analizadas en el donante, receptor, intervención quirúrgica y en el postoperatorio hasta el primer año. Con las variables estadísticamente significativas ($p < 0.05$), hemos aplicado un test de regresión logística, para poder conocer las variables que predicen de forma independiente la mortalidad del paciente. Ello nos permitirá predecir qué pacientes tendrán mayor riesgo de mortalidad a partir del primer año de supervivencia.

Para los pacientes que presenten cada una de las variables que han resultado predictivas de mortalidad en el análisis univariante, hemos representado las curvas de supervivencia a 2, 3, 5 y 10 años.

3º Objetivo: Definir las características de la población en riesgo

Por último, hemos determinado aquellas variables estadísticamente significativas que caracterizan al grupo de pacientes trasplantados hepáticos que presentan los factores de riesgo de mortalidad a largo plazo, en función de la presencia o ausencia de dicho factor de riesgo. Ello nos permitirá identificar la población en riesgo y así poder adoptar medidas preventivas.

4º Objetivo: Factores de riesgo de morbilidad tardía del paciente

La morbilidad en su conjunto es más difícil de analizar que la mortalidad, ya que está sujeta a variaciones en la definición de la misma. En primer lugar, para cada una de las

morbilidades a largo plazo analizadas (disfunción renal, HTA, DM, dislipemia, afectación cardiovascular, alteraciones neurológicas y osteomusculares, rechazo crónico y tumores de novo), hemos representado las curvas de supervivencia libre de enfermedad a 10 años, considerando como evento la presencia de morbilidad o éxitus del paciente.

Posteriormente para la detección de los factores de riesgo de las distintas morbilidades se ha realizado un análisis de regresión logística uni y multivariante para determinar los factores de riesgo en función de la presencia o ausencia de la morbilidad a estudio.

4.5 VARIABLES ESTUDIADAS

Hemos analizado distintas variables para determinar los factores de riesgo tanto de mortalidad tardía como de morbilidad a largo plazo, clasificándolas en distintos grupos:

Variables de estudio pretrasplante del RECEPTOR

Período del trasplante. Hemos dividido los 10 años de seguimiento en dos períodos entre 1991-1995 y entre 1996-2001.

Antigüedad del trasplante. Tomando como referencia la fecha límite de seguimiento 2003.

Edad . La edad límite de candidatos a TH en nuestro programa es de 70 años. Ningún paciente con edad superior a 70 años ha sido considerado candidato a TH en esta serie. Hemos diferenciado dos grupos a candidatos a TH: mayores de 60 años y mayores de 65 años.

Sexo. Masculino o femenino

Etiología. Todas las indicaciones quedan agrupadas en 5 bloques:

- a) Postnecróticas: Enólica, Virus de la hepatitis C (VHC), Virus de la hepatitis B (VHB), autoinmune, idiopática.
- b) Metabólicas : hemocromatosis, enfermedad de Wilson.
- c) Colostáticas: Cirrosis biliar primaria, cirrosis biliar secundaria, colangitis esclerosante, enfermedad de Caroli.

- d) Tumores: Hepatocarcinoma (HCC), otros.
- e) Hepatitis fulminante.

Child-Pugh. Está basada en los siguientes parámetros:

	1	2	3	4
<i>Ascitis</i>	No	Tratada	Refractaria	+SHR
<i>Encefalopatía</i>	No	I-II	II-IV	Crónica
<i>Albúmina</i>	>3.5	3.5-3	2.9-2	<2
<i>Bilirrubina</i>	<2	2-3	3-10	>10
<i>Protrombina</i>	>60	60-50%	49-40%	<40%

Los pacientes han sido clasificados como: Child A si obtienen una puntuación entre 5 y 6, Child B si obtienen una puntuación entre 7 y 9, y Child C si obtienen una puntuación total entre 10 y 15. Para la cirrosis biliar primaria, el Child-Pugh ha sido modificado con respecto a los valores de la bilirrubina (1 punto cuando es menor de 4mg/dL, 2 puntos cuando está entre 4 y 10 mg/dl y 3 puntos cuando su valor es superior a 10 mg/dL).

UNOS status . Se basa en la localización del paciente en el momento del TH:

UNOS I: Paciente en espera de TH en situación urgente y desesperada, que sólo vivirá unas horas en caso de que no se trasplante.

UNOS II: Pacientes en espera de TH estando ingresados en la UCI, que necesitan asistencia externa completa para soporte de las funciones vitales.

UNOS III: Pacientes en espera de TH estando ingresados en una sala de hospitalización convencional y que precisan asistencia externa.

UNOS IV: Pacientes en espera de TH en su domicilio con o sin asistencia externa a tiempo parcial.

También clasificamos el tipo de TH según la indicación haya sido *urgente* o *electiva*. Los pacientes catalogados como urgentes incluyen, a los que esperan un trasplante en situación propiamente urgente y los que esperan el trasplante en situación de urgencia 0. Se corresponden con la clasificación I y II de la UNOS. Los pacientes en urgencia 0 son aquellos que reciben con carácter prioritario el primer órgano que aparezca en el territorio nacional.

Patología asociada. Se ha valorado en cada paciente la presencia o ausencia de otras patologías asociadas a la enfermedad de base, como son:

- a) *Insuficiencia renal pretrasplante*. La disfunción renal pretrasplante es definida como: creatinina superior a 1.5 mg/dl, pacientes que cumplen los criterios de síndrome hepatorenal, o bien como pacientes que requieren diálisis de forma transitoria. Los pacientes que requieren diálisis definitiva pretrasplante no están incluidos en esta serie, ya que son pacientes con una insuficiencia renal crónica y lesiones establecidas en la biopsia renal y que por tanto han recibido un doble trasplante hepático y renal.
- b) *Hipertensión arterial* y el número de fármacos empleados para su control.
- c) *Diabetes Mellitus* y el tipo de diabetes, en tratamiento con insulina, antidiabéticos orales o hiperglucemias controladas con dieta.
- d) *Patología cardiovascular*. En nuestro centro la prueba de screening discriminadora es la ecocardiografía bidimensional.
- e) *Cirugía previa*, considerando únicamente los pacientes sometidos a derivación portal, hepatectomía o cirugía del hemiabdomen superior.

Variables de estudio del DONANTE

Edad. Hemos valorado la influencia que pueden tener la edad de los donantes estableciendo puntos de corte a los 65, 70, 75 y 80 años.

Sexo del donante. Masculino o femenino.

Esteatosis. En nuestra Unidad no existe la disponibilidad de un anatómo-patólogo las 24 horas del día de forma que los datos referentes a esteatosis hepática corresponden a la biopsia hepática post-reperfusión. Puesto que ningún donante tiene una esteatosis >66% y la mayoría presentan una esteatosis inferior a 33%, el análisis ha sido finalmente establecido entre esteatosis nula (<10%), leve (10-25%) y moderada (25-30%). También hemos analizado esta variable estableciendo un punto de corte en 20% de esteatosis sin hacer diferencias entre macroscópica o microscópica.

Causa de éxitus. Para analizar la influencia que puede tener la causa de éxitus del donante, han sido clasificados en tres categorías: los donantes muertos por traumatismo craneoencefálico (que corresponden en su mayoría a gente joven), los donantes muertos por

hemorragia cerebral (que corresponden en su mayoría a donantes más mayores) y otras causas (como anóxico, algunos tumores cerebrales, etc.)

Días de estancia en UCI. Las variables continuas que según la literatura tienen una reconocida influencia en los resultados posteriores, como es el caso de los días de estancia en UCI preextracción, han sido convertidas en variables categóricas tratando de establecer puntos de corte discriminatorios. Así se han analizado estancias en UCI mayores de 3, 5 y 7 días como puntos de corte.

Sodio en sangre. Es el parámetro bioquímico más significativo del donante preextracción, siendo uno de los criterios para valorar si será un injerto válido o no válido. Se han establecido como puntos de corte en $> 155\text{mmol/L}$, $> 160\text{ mmol/L}$, y $> 165\text{ mmol/L}$.

Antecedentes patológicos o patología asociada. Lógicamente han sido valorados los antecedentes previos del donante (HTA, DM, etc), con especial atención a la presencia de afecciones hepáticas (alcoholismo previo, etc.). Todos los donantes han sido testados para VHB, VHC, VIH y CMV. En el caso del VHB sólo se requiere tener el AgHBs negativo. Se ha investigado el impacto que puede tener el *Ag core positivo en el donante*.

Líquido de perfusión. En esta serie todos los injertos han sido perfundidos con solución de Wisconsin.

Variables de estudio de la CIRUGIA

Tiempo de preservación. Consiste en el tiempo transcurrido entre la perfusión del donante con solución de Wisconsin y la revascularización del injerto en el receptor tras finalizar las anastomosis vasculares. Se han establecido puntos de corte a las 8 horas y a las 10 horas.

Tipo de injerto. Ha sido valorada la utilización de un injerto split o completo. Nuestra Unidad también realiza trasplante infantil, por lo que la técnica de split, divide el injerto en un LHD ampliado o no al segmento IV para un adulto y el LHI o segmento lateral izquierdo para un niño.

Técnica anhepática. En esta serie la técnica estándar utilizada para la fase anhepática ha sido la técnica de preservación de vena cava inferior o técnica de “*piggy-back*”. Todos los pacientes han sido sometidos a una anastomosis venosa entre la vena cava del donante y el muñón resultante de unir las bocas de las tres venas suprahepáticas del receptor. Los casos en que ha sido utilizado el clampaje o el by-pass venovenoso, corresponden a casos en que por dificultades técnicas no ha sido posible la utilización del primero. Estos casos corresponden básicamente a pacientes con un lóbulo caudado enorme o tumoral que dificulta la disección de todas las ramas posteriores de la vena cava y a pacientes previamente intervenidos con gran fibrosis adherencial del territorio posterior. Algunos de estos casos, sobre todo entre los pacientes sometidos a clampaje, probablemente hoy en día hubieran sido sometidos a preservación de vena cava.

Anastomosis arterial. El tipo de anastomosis arterial tiene una gran variabilidad, por lo que finalmente es una variable que no ha sido estudiada. Como veremos mas adelante serán estudiadas las complicaciones técnicas que pueden derivarse de la anastomosis arterial.

Anastomosis portal. Para la anastomosis portal se han considerado tres opciones:

- ✍ Anastomosis término-terminal.
- ✍ Anastomosis mediante injerto venoso.
- ✍ Arterialización de la vena porta.

Asimismo se ha valorado la presencia o ausencia de trombosis portal parcial o completa y si se ha realizado trombectomía o no.

Anastomosis biliar. Para la anastomosis biliar se han considerado tres opciones:

- ✍ Colédoco-coledocal (CC) con Kehr.
- ✍ Colédoco-coledocal sin Kehr.
- ✍ Colédoco-yeyunal.

Transfusión intraoperatoria. Hemos valorado el número de concentrados de hematíes estableciendo como punto de corte 8 y 10 Unidades, así como la media de concentrados de plasma y de plaquetas.

Variables de estudio POSTOPERATORIAS HASTA EL PRIMER AÑO

Inmunosupresión. La inmunosupresión ha ido pasando por diferentes protocolos a lo largo del tiempo. En nuestro centro ha sido considerada como estándar la doble terapia como tratamiento de inducción. No obstante las pautas más comunes a lo largo del tiempo han sido :

- ✍ *Ciclosporina iv+corticoides* hasta el año 1995.
- ✍ *Ciclosporina neoral vo+corticoides* a partir de 1995.
- ✍ *Tacrolimus+corticoides* como parte de un estudio multicéntrico en 25 pacientes en 1993, pero de forma sistemática a partir de 1996.
- ✍ Triple terapia basada en *dosis bajas de anticalcineurínicos, esteroides y azatioprina* (al principio) o *mofetil micofenolato* (después), en pacientes con insuficiencia renal pretrasplante.
- ✍ *Inmunosupresión sin esteroides como parte de ensayos clínicos* basados en tacrolimus en monoterapia, tacrolimus+antiCD-25 o tacrolimus/ciclosporina+mofetil micofenolato en pacientes VHC+.

Tabla 20. -Dosis de inmunosupresores

	Postoperatorio inmediato	Fase de mantenimiento
Corticoides	500mg intraQ 200mg 1ºdía IV 160mg 2ºdía IV 120mg 3ºdía IV 80mg 4ºdía IV 40mg 5ºdía IV 30mg 6ºdía IV 20mg 7ºdía VO	Descenso progresivo de 4 en 4 mg, tratando de retirarlos en el primer año. Desde el año 1998 la retirada es más precoz (tres meses)
CyA	10-15mg/Kg/día Niveles valle 200-400ng/ml	Ajustada según función hepática renal y toxicidad Niveles valle 150-200ng/ml
FK-506	0.1-0.15mg/Kg/día Niveles valle 10-15ng/ml A partir del 21º día 10-12 ng/ml	Ajustada según función hepática renal y toxicidad Niveles valle 5-10ng/ml
MMF	1.5-2g/día	1.5-2g/día y disminución progresiva hasta suspensión

Existen múltiples pautas de inmunosupresión de inducción y mantenimiento individualizadas para cada paciente y sometidas a variación según la función hepática, la función renal y la aparición de efectos adversos bien por exceso de inmunosupresión (infecciones) o por defecto (rechazos). Hoy en día en nuestro centro básicamente se emplea *Anticalcineurínicos* (Tacrolimus y en menor medida Ciclosporina), *Metilprednisolona*, *Mofetil micofenolato* y *Rapamicina* (Tabla 20).

La disparidad en protocolos de inmunosupresión dificulta extraer conclusiones acerca de la implicación de la inmunosupresión en la morbi-mortalidad a largo plazo. Por ello hemos establecido tres grandes grupos: aquellas pautas basadas en ciclosporina neoral, aquellas basadas en tacrolimus y otras pautas.

Estancia hospitalaria. Se ha analizado la estancia media de los pacientes en UCI y en planta de hospitalización.

Lesión de preservación. Desde el punto de vista clínico la lesión de preservación se manifiesta en la mejor o peor función hepática durante los 3-5 primeros días del trasplante, a lo que se conoce con el término de disfunción primaria del injerto. En nuestro estudio nos hemos basado en el valor de las transaminasas (AST/ALT) y tiempo de Quick en los 3 primeros días postTH. No se ha excluido ningún paciente ya que a veces el diagnóstico diferencial entre rechazo hiperagudo, trombosis arterial o portal masiva y precoz, lesión isquémica de otro origen, y disfunción primaria del injerto es difícil de realizar. Por tanto definimos:

- ✍ *Lesión de preservación leve:* ALT/AST < 1000, Quick > 60%
- ✍ *Lesión de preservación moderada:* ALT/AST 1000-5000, Quick 30-60%.
- ✍ *Lesión de preservación severa:* ALT/AST > 5000, Quick < 30%.
- ✍ *Fallo primario injerto:* Definido por la aparición de disfunción hepática rápidamente progresiva, con bilirrubina y transaminasas en constante ascenso, coagulopatía difusa, fallo respiratorio con necesidad de ventilación mecánica, fallo renal, hipoglucemia y finalmente fallo multiorgánico y muerte si el paciente no es retrasplantado de forma urgente.

Complicaciones técnicas en el primer año. Hemos analizado la aparición o no durante el primer año de: trombosis de la arteria hepática, trombosis portal, y complicaciones biliares que

hayan requerido reintervención, radiología intervencionista o colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (ERCP).

Rechazos en el primer año. Se ha analizado la incidencia de pacientes con algún rechazo durante el primer año, y si éste respondía a tratamiento con corticoides (*corticosenible*) o no (*corticorresistente*).

Infecciones postoperatorias en el primer año. Se ha analizado la incidencia de pacientes con alguna infección durante el primer año que han requerido estancias hospitalarias mayores de 15 días, cirugía, radiología intervencionista o ingreso en UCI. De forma distintiva hemos analizado la incidencia de pacientes trasplantados que han presentado enfermedad o infección por citomegalovirus durante el primer año.

Complicaciones médicas. Se ha analizado la incidencia de pacientes que han presentado alguna de las siguientes complicaciones médicas durante el 1º año:

- a) *Insuficiencia renal durante el primer año.* Hemos establecido 3 grupos: leve (creatinina 1,5 -3mg/dL), moderada (creatinina >3mg/dL) y grave o necesidad de hemodiálisis. Hemos diferenciado también el momento de aparición. 1-15 días, 15-30 días, 1-3 meses, 3-6 meses, 6-12 meses. Debido a la importancia de la función renal y puesto que puede pasar por periodos de mejoría o empeoramiento, hemos considerado también el estado de *la función renal al final del 1º año.*
- b) *HTA al año* definida como la necesidad de tratamiento médico para controlar la tensión arterial.
- c) *DM al año* definida como la necesidad de antidiabéticos orales o insulina en ausencia de nutrición parenteral o sueros o bolus de corticoides o pauta descendente de corticoides.
- d) *Hipercolesterolemia al año*, definida como niveles de colesterol superiores a 300mg/dL, nivel a partir del cual iniciamos tratamiento médico.
- e) *Hipertrigliceridemia al año*, con niveles de triglicéridos superiores a 300mg/dL, nivel a partir del cual iniciamos tratamiento médico.
- f) Algún tipo de *afectación cardiovascular* durante el primer año.
- g) Algún tipo de *complicación neurológica* durante el primer año.
- h) Algún tipo de *complicación osteomuscular* durante el primer año.
- i) Incidencia de *tumores de novo* durante el primer año.

- j) *Recidiva de la enfermedad de base* en el primer año (VHC, VHB, HCC).
- k) *Función hepática al final del 1º año*. Han sido considerados como patológicos los valores de bilirrubina total superiores a 1,5 mg/dL y niveles de AST/ALT > 100 UI/L.

Retrasplante. Han sido recogidos los retrasplantes durante el primer año y sus causas: *fallo primario del injerto, rechazo hiperagudo o agudo, rechazo crónico, complicaciones técnicas y recurrencia de la enfermedad primaria, sobre todo a expensas del VHC.*

Variables de MORBILIDAD A LARGO PLAZO (A PARTIR DEL AÑO)

Inmunosupresión en el seguimiento. Hemos analizado el tipo de inmunosupresión al 2º, 3º, 4º, 5º, 6º, 7º, 8º, 9º, y 10º año, las conversiones y la posibilidad de retirar los corticoides antes del primer año, y valorar así si la inmunosupresión es inadecuada o excesiva, ya sea por rechazos, o por aparición de toxicidad. Han sido analizadas las conversiones realizadas a lo largo del seguimiento, el tipo de conversiones y el momento de la retirada de los esteroides.

Reintervenciones quirúrgicas. Ha sido analizado el tipo de reintervenciones distinguiendo cinco grupos: *hemorragia, sepsis intrabdominal, problemas biliares, pared abdominal y otros*. Ha sido valorado también el año de aparición del evento (2º, 3º, 4º, 5º, 6º, 7º, 8º, 9º, y 10º año).

Complicaciones técnicas. Hemos analizado la incidencia de: trombosis de la arteria hepática, estenosis de la arteria hepática, trombosis portal, estenosis portal, complicaciones de drenaje venoso a través de la vena cava, complicaciones biliares y de la pared abdominal. En cada una de ellas se ha analizado la cronología de aparición a partir del primer año y el tratamiento que han requerido (*reintervención, retrasplante, radiología intervencionista, tratamiento médico o ningún tratamiento, incluyendo para las complicaciones biliares la posibilidad de drenaje percutáneo y ERCP*).

En el caso de complicaciones biliares y de la pared abdominal, se ha analizado además el tipo de complicación. En el caso de *complicaciones biliares* las hemos clasificado en:

- ? Dehiscencia de la anastomosis
- ? Bilirragia
- ? Estenosis de la anastomosis
- ? Estenosis no anastomótica de la vía biliar

- ? Necrosis isquémica de la vía biliar
- ? Necrosis del parénquima
- ? Ictericia obstructiva (molde biliar)
- ? Otros

Las *complicaciones de pared abdominal* las hemos clasificado en:

- ? Seroma
- ? Hematoma
- ? Absceso
- ? Eventración
- ? Otros

El tratamiento en este caso hemos considerado únicamente médico, quirúrgico o evolución natural.

Rechazo. Se ha analizado la incidencia de pacientes con algún rechazo, así como el número total de rechazos. Además en cada episodio se ha investigado: el momento de aparición a partir del año, el tipo de rechazo agudo según la anatomía patológica, el tipo de rechazo según la respuesta a tratamiento con corticoides, el tipo de tratamiento recibido incluyendo las dosis total de bolus de corticoides en miligramos, la disminución progresiva o no de corticoides, y la evolución del rechazo.

El tipo de rechazo según histología, está definido como:

- ? *Leve:* Los cambios inflamatorios son generalmente leves y se distribuyen en parches en las áreas portales. La lesión del conducto biliar y la inflamación del endotelio venoso son leves.
- ? *Moderado:* Los cambios inflamatorios son más graves y se distribuyen ampliamente, con la mayor parte de los tractos portales afectados. Tanto la lesión de los conductos biliares como la inflamación endotelial empiezan a ser importantes.
- ? *Graves:* los tres rasgos clásicos de rechazo agudo están presentes en grado notable. A veces están acompañados por cambios vasculares, parenquimatosos, sinusoidales y periportales.

Los grados intermedios son posibles, es decir, leve/moderado y moderado/grave. Esta clasificación se realiza en base a los parámetros de la *Tabla 21*.

Tabla 21. -Clasificación de BANFF para categorización del rechazo en TH

	Inflam. portal	Inflam. tracto biliar	Inflam. endotelial
0	No	No	No
1	Inflamación ligera de espacios porta con linfos, y cel. mononucleares	Algunos cond. biliares rodeados de cel. inflamatorias	Acúmulo focal de linfos en superficie endotelial. Poco infiltrado infiltrado inflamatorio subendotelial
2	Inflamación moderada de la mayoría de espacios porta a base de mononucleares, polimorfonucleares, y blastos	Varios cond. biliares rodeados de infiltración inflamatoria focal con cambios epiteliales degenerativos	Acúmulos linfoideos más extensos con infiltración subendotelial
3	Todos los espacios porta muestran infiltración densa a base de células blásticas y eosinófilos	La mayoría de los conductos muestran infiltración inflamatoria, lesión morfológica del epitelio biliar, pudiendo incluir disrupción focal y/o pérdida focal de conductos.	Infiltración subendotelial extensa con elevación y disrupción focal aparente

Los rechazos se clasifican según la respuesta al tratamiento en:

- ? *Corticosenible*, cuando responde a bolus de corticoides. Las dosis administradas son de 0.5 a 1g/día durante tres días consecutivos. Esta dosis puede ser repetida en algunos casos.
- ? *Corticorresistente*, cuando el rechazo no responde al tratamiento mencionado.

En cuanto al tipo de tratamiento aplicado, existen las siguientes posibilidades:

- ? *Corticoides*
- ? *Corticoides+azatioprina*
- ? *Corticoides+OKT3*
- ? *Corticoides+Micofenolato mofetil*
- ? *Corticoides+rapamicina*
- ? *Conversión a Tacrolimus en pacientes tratados con ciclosporina*

Por último, en el tema de rechazos se ha investigado la incidencia de rechazo crónico, el tipo de rechazo, así como el tratamiento aplicado (*azatioprina, micofenolato, rapamicina, retrasplante o ninguno*) y la respuesta obtenida (*mejoría, progresión, igual, éxitus*). La categorización del tipo de rechazo crónico según la histología ha sido en base a:

- ? *Leve*: atipia ductal y/o ductopenia < 50%; no arteriolitis; no fibrosis central.
- ? *Moderado*: ductopenia entre 50-80%; arteriolitis leve.
- ? *Severo*: ductopenia > 80%; sí arteriolitis; sí fibrosis central.

Infecciones. Se ha analizado la incidencia de pacientes con alguna infección, así como el número de episodios infecciosos totales por paciente. Los episodios infecciosos han sido analizados en cuanto a su cronología de aparición, el tipo de infección, la localización, y el tipo de tratamiento requerido.

En cuanto al tipo de infección hemos considerado cuatro grandes grupos con sus subgrupos correspondientes:

- ? *Bacterias*: Bacilos gram negativos, cocos gram positivos y otros.
- ? *Virus*: Citomegalovirus, Herpes simplex, infección de novo o reinfección de VHC y VHB, y otros.
- ? *Hongos, Protozoos y Micobacterias*: Cándida, Aspergillus, Criptococcus, Pneumocystis carinii, Mycobacterium Tuberculosis y otros.
- ? *No etiquetados*

En cuanto a la cronología de aparición, se ha considerado a partir del año, desde los 2 a los 12 años.

En cuanto a la localización se han considerado las siguientes opciones:

- ? *Infecciones del aparato respiratorio*
- ? *Infecciones del aparato digestivo y área orofaríngea*
- ? *Infecciones intrahepáticas y de las vías biliares*
- ? *Infecciones intrabdominales*
- ? *Infecciones del sistema nervioso central*
- ? *Infecciones renales y de las vías urinarias*
- ? *Infecciones de partes blandas*
- ? *Sepsis y bacteriemias*
- ? *Otras infecciones*

En cuanto al tipo de tratamiento se han considerado las siguientes opciones:

- ? *Tratamiento médico*
- ? *Tratamiento quirúrgico*
- ? *Radiología intervencionista*

? *Ningún tratamiento*

? *Otros tratamientos.*

Complicaciones médicas. Las complicaciones médicas estudiadas han sido las siguientes:

a) *Disfunción hepática.* Analizada en función de la alteración de los valores de bilirrubina total y AST/ALT, al 2º, 3º, 4º, 5º, 6º, 7º, 8º, 9º y 10º. Se han considerado como patológicos unos valores de bilirrubina total superiores a 1.5mg/dL y niveles de AST/ALT superiores a 100UI/L.

b) *Disfunción renal.* Han sido recogidos los valores de creatinina y urea al final del 2º, 3º, 4º, 5º, 6º, 7º, 8º, 9º y 10º, de forma que la insuficiencia renal postTH ha sido definida como valores de creatinina superiores a 1.5mg/dL durante tres meses. Hemos diferenciado:

? Leve: creatinina entre 1.5 y 3mg/dL.

? Moderada: creatinina >3mg/dL, sin requerir diálisis.

? Severa: cuando requiere diálisis.

Asimismo se ha recogido el porcentaje de pacientes que requieren hemodiálisis durante el período de seguimiento.

c) *Hipertensión arterial.* Se ha definido la aparición de HTA postTH cuando es necesario al menos un fármaco para el control de la tensión. Hemos analizado la incidencia de pacientes con HTA durante el período de seguimiento, el momento de aparición y si necesitan uno o más de un fármaco para su control.

d) *Diabetes Mellitus.* Se ha definido la aparición de diabetes mellitus de novo postTH como la necesidad de Insulina o antidiabéticos orales para el control de las glicemias. Hemos analizado la incidencia de pacientes con DM durante el período de seguimiento, el año de aparición, el tipo de tratamiento (Insulina o ADO), y si es temporal o persistente en el tiempo.

e) *Hipercolesterolemia.* Se ha definido como niveles de colesterol en sangre superior a 300mg/dL durante más de tres meses. Aunque en la mayoría de trabajos se considere hipercolesterolemia cuando los niveles de colesterol son superiores a 220mg/dL, nosotros hemos considerado 300mg/dL por ser nuestra práctica habitual para iniciar un tratamiento hipolipemiante. Se ha analizado la incidencia de pacientes con hipercolesterolemia durante el período de seguimiento y el año de aparición.

- f) *Hipertrigliceridemia*. Se ha definido como niveles de triglicéridos en sangre superior a 300mg/dL durante más de tres meses, nivel a partir del cual iniciamos un tratamiento hipolipemiente en nuestra práctica habitual. Se ha analizado la incidencia de pacientes con hipertrigliceridemia y el año de aparición.
- g) *Complicaciones cardiovasculares*. Hemos analizado la incidencia de pacientes con algún tipo de complicación cardiovascular y el año de aparición. Hemos definido los siguientes grupos:
- ? ACxFA
 - ? Bloqueo aurículo-ventricular
 - ? Angor
 - ? Infarto
 - ? Insuficiencia cardíaca congestiva
 - ? Edema agudo de pulmón
 - ? Tromboflebitis
 - ? Tromboembolismo pulmonar
 - ? Shock cardiogénico
 - ? Otros
- h) *Complicaciones neurológicas*. Hemos analizado la incidencia de pacientes con algún tipo de complicación neurológica y el año de aparición. Hemos definido los siguientes grupos:
- ? Temblor
 - ? Cefalea
 - ? Disartria
 - ? Desorientación
 - ? Agitación/alucinación
 - ? Neuropatía periférica
 - ? Depresión
 - ? Brote psicótico
 - ? Coma
 - ? Mielinosis pontina
 - ? AVC
 - ? Otros

- i) *Complicaciones osteomusculares.* Hemos analizado la incidencia de pacientes con algún tipo de complicación osteomuscular y el año de aparición. Hemos definido los siguientes grupos:
- ? Dolor osteoarticular
 - ? Osteoporosis
 - ? Atrofia muscular
 - ? Fractura patológica
 - ? Otros.
- j) *Tumores de novo.* Hemos analizado la incidencia de aparición de tumores de novo a lo largo del período de seguimiento, el tipo de tumor de novo y el año de aparición.

Recurrencia de la enfermedad de base. Hemos analizado la incidencia de pacientes con recidiva de alguna de las siguientes enfermedades primarias:

- a) *Recurrencia de Hepatocarcinoma.* Hemos tenido en cuenta el momento de la recidiva a lo largo del seguimiento.
- b) *Recurrencia de VHC.* Hemos considerado la recurrencia de VHC como el momento de la elevación de enzimas hepáticas con biopsia confirmativa de hepatitis por VHC. En función de ello hemos catalogado la hepatitis como *leve* (transaminasas <400UI/L, bilirrubina total <2 mg/dL y no sintomatología general); *moderada* (transaminasas >400 UI/L, bilirrubina total entre 2–10 mg/dL y no sintomatología general); y *severa* (bilirrubina total >10 mg/dL y síntomas como mal estado general, fiebre, dolor en hemiabdomen superior, etc). La evolución de la hepatitis a lo largo de los años ha sido clasificada en: *normal, hepatitis crónica agudizada, cirrosis compensada, cirrosis descompensada o éxitus.* Asimismo hemos valorado si ha recibido algún tratamiento sea médico (*ribavirina y/o interferón*) o quirúrgico (*retrasplante*) (Tabla 22 y 23).
- c) *Recurrencia de VHB.* Hemos considerado la recurrencia de VHB como el momento de la elevación de enzimas hepáticas con biopsia confirmativa de hepatitis por VHB. En función de ello hemos catalogado la hepatitis como *leve* (transaminasas <400UI/L, bilirrubina total <2 mg/dL y no sintomatología general); *moderada* (transaminasas >400 UI/L, bilirrubina total entre 2–10 mg/dL y no sintomatología general); y *severa* (bilirrubina total >10 mg/dL y síntomas como mal estado general, fiebre, dolor en hemiabdomen superior, etc). La evolución de la hepatitis a lo largo de los años ha sido clasificada en: *normal, hepatitis crónica agudizada, cirrosis compensada, cirrosis descompensada o*

éxitus. Asimismo hemos valorado si ha recibido algún tratamiento sea médico (*lamivudina, por ejemplo*) o quirúrgico (*retrasplante*).

Tabla 22. -Gradación histológica de las hepatitis VHC+

HEPATITIS AGUDA		
Se refiere al primer episodio de elevación de las transaminasas:		
✗	Actividad necroinflamatoria lobular	
✗	Desestructuración lobular	
✗	Hipertrofia de las células de Kupfer	
✗	Inflamación portal	
HEPATITIS CRÓNICA		
Clasificación según cambios arquitecturales, fibrosis y cirrosis		
	SCORE	
✗	No fibrosis	0
✗	Fibrosis de algunas de las áreas portales con o sin fibrosis septal	1
✗	Fibrosis de la mayoría de las áreas portales con o sin fibrosis septal	2
✗	Fibrosis de la mayoría de las áreas portales, con algunos puentes entre los espacios porta	3
✗	Fibrosis de la mayoría de las áreas portales, con marcados puentes entre espacios portales y porto-centrales	4
✗	Marcados puentes porto-portales y porto-centrales con nódulos ocasionales (cirrosis incompleta)	5
✗	Cirrosis	6

Tabla 23. -Clasificación de Ishak K. para las hepatitis crónicas

	SCORE
1. Hepatitis periportal o periseptal (necrosis en sacabocados)	
✗ Ausencia	0
✗ Leve (focal en pocas áreas portales)	1
✗ Leve/moderado (focal, en la mayoría de áreas portales)	2
✗ Moderado (difuso en menos del 50% de los espacios porta)	3
✗ Severa (difuso en más del 50% de los espacios porta)	4
2. Necrosis confluyente	
✗ Ausencia	0
✗ Necrosis confluyente focal	1
✗ Necrosis de la zona 3 en algunas áreas	2
✗ Necrosis de la zona 3 en la mayoría de áreas	3
✗ Necrosis de la zona 3+puentes de necrosis porto-centrales	4
✗ Necrosis de la zona 3+puentes de necrosis porto-centrales múltiples	5
✗ Necrosis panacinar o multiacinar	6
3. Necrosis lítica focal, apoptosis e inflamación focal	
✗ Ausencia	0
✗ 1 foco/10xobjetivo	1
✗ 2-4 focos/10xobjetivo	2
✗ 5-10 focos/10xobjetivo	3
✗ >10focos/10xobjetivo	4
4. Inflamación portal	
✗ Ausencia	0
✗ Leve: algunas de las áreas portales	1
✗ Moderado: la mayoría de las áreas portales	2
✗ Moderado/severo: todas las áreas portales	3
✗ Severo: todas las áreas portales	4

Retrasplante. Hemos analizado la incidencia de retrasplantes durante el período de seguimiento a partir del año. Las causas de retrasplante han sido agrupadas en:

- ? *Rechazo agudo*
- ? *Rechazo crónico*
- ? *Complicación técnica*
- ? *Recurrencia de enfermedad primaria.*

Mortalidad. Hemos considerado los siguientes grupos como causas de mortalidad primaria y secundaria del paciente y del injerto:

- ? *Rechazo agudo o crónico*
- ? *Complicaciones técnicas (trombosis arterial o venosa o biliar)*
- ? *Recurrencia de la enfermedad primaria (VHB, VHC, o HCC)*
- ? *Complicaciones médicas (gastrointestinales, cardiovasculares, neurológicas, pulmonares, disfunción renal, fallo multiorgánico, infección-sepsis, etc.).*
- ? *Tumor de novo*

4.6 METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

Análisis estadístico univariable

En el análisis univariable, para estudiar la asociación entre variables numéricas, continuas o cuantitativas y un determinado hecho, han sido utilizadas la t-Student o la prueba no paramétrica U-Mann Whitney (cuando hay menos de 30 individuos por categoría). Para estudiar la asociación entre variables categóricas y un determinado hecho, ha sido utilizado el Chi cuadrado de Pearson o el test exacto de Fisher (cuando los valores esperados en una de las casillas de la tabla de 2x2 son inferiores a 5). Las diferencias han sido consideradas estadísticamente significativas cuando la p es menor de 0,05.

En el análisis de supervivencia, se ha empleado para cada una de las *variables categóricas* el método de Kaplan-Meier y se han realizado los tests del Log-rank y de Wilcoxon para las comparaciones de las distintas categorías del factor. Mientras que para las *variables continuas* se ha empleado el test de la razón de verosimilitudes (Likelihood test) de la regresión de Cox. En el caso de las variables categóricas, se indica el p-valor del test del Log-Rank, mientras que el test de Wilcoxon únicamente se ha presentado cuando éste ha resultado significativo al contrario del primer test.

Junto a cada variable analizada se ha expresado entre paréntesis el total de pacientes o injertos en los que se dispone dicho dato. Las *variables cualitativas* se han descrito para cada categoría mediante el número de pacientes con valores válidos y su porcentaje respecto al total de valores válidos. Las *variables cuantitativas* se han descrito por el número de pacientes que presentan la variable no ausente, su media, desviación estándar (DE), mediana y sus valores máximo y mínimo.

Análisis estadístico multivariable

Seguidamente, aquellas variables cuyo análisis univariante indicaba una asociación significativa ($p < 0,05$) con la supervivencia tardía de los pacientes han sido introducidas en un modelo de regresión de Cox. La selección del modelo de Cox se ha llevado a cabo mediante un proceso de eliminación paso a paso (*stepwise*). Se ha representado el modelo de regresión de Cox, así como los riesgos relativos (Hazard ratios) resultantes.

5. RESULTADOS

5.1 ANALISIS DESCRIPTIVO

Hemos analizado 279 pacientes, es decir, el total de los pacientes que conforman la base de datos.

Comenzaremos describiendo las características del receptor, donante, cirugía y postoperatorias hasta el primer año. A continuación, las complicaciones postoperatorias a partir del primer año y durante el período de seguimiento, incluyendo los trasplantes como acontecimiento adverso dentro del curso evolutivo de un paciente. Por último, analizaremos las causas de muerte de los pacientes e injertos a partir del año, así como las causas de trasplante de la serie. También mostraremos la supervivencia actuarial de pacientes e injertos a 2, 3, 5 y 10 años.

Características generales del receptor pretrasplante

Hemos analizado 279 pacientes que tuvieron una supervivencia mayor de un año habiendo sido sometidos a 306 trasplantes hepáticos, entre 1991 y 2001. Hemos distinguido dos períodos, habiéndose trasplantado el 43% de los pacientes entre 1991-1995 y el 57% entre 1996-2001 (*Tabla 24*).

Durante este período ha sido constatado un incremento progresivo del número de trasplantes con supervivencia superior al año (*Gráfico 1*).

Gráfico 1.-Nº de pacientes trasplantados entre 1991-2001 con supervivencia >1 año

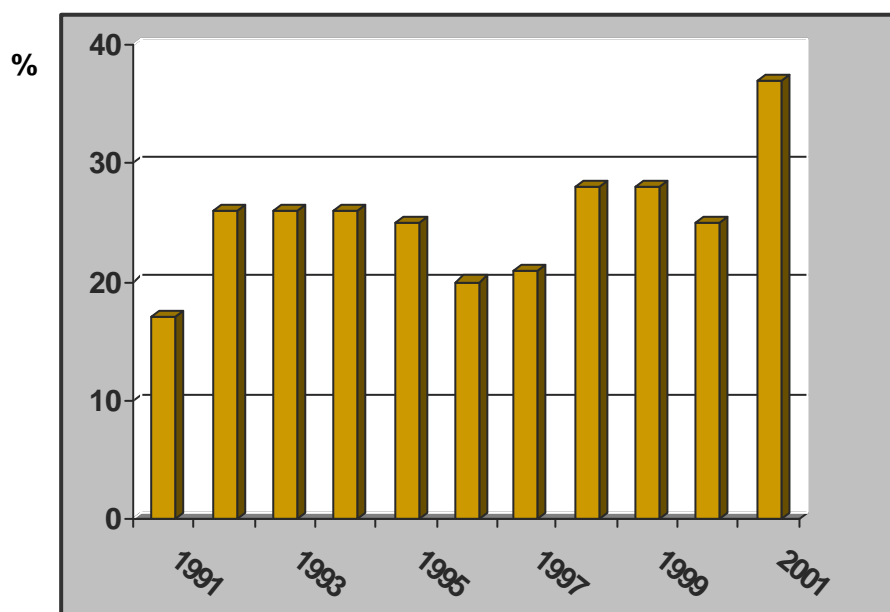


Tabla 24. -Año del trasplante, edad y sexo del receptor

Variable		N(%)
Año trasplante	Total	279 (100,0%)
	1991	17 (6,1%)
	1992	26 (9,3%)
	1993	26 (9,3%)
	1994	26 (9,3%)
	1995	25 (9,0%)
	1996	20 (7,2%)
	1997	21 (7,5%)
	1998	28 (10,0%)
	1999	28 (10,0%)
	2000	25 (9,0%)
	2001	37 (13,3%)
Período del trasplante	Total	279 (100,0%)
	91-95	120 (43,0%)
	96-01	159 (57,0%)
Antigüedad del trasplante (hasta 2003)	N	279
	Media (DE)	6,63 (3,22)
	Mediana	7
	(Min; Max)	(2,0; 12,0)
Variable		N(%)
Edad del receptor	N	279
	Media (DE)	55,54 (9,38)
	Mediana	57,18
	(Min; Max)	(20,9; 68,4)
Mayor de 60 años	Total	279 (100,0%)
	No	163 (58,4%)
	Sí	116 (41,6%)
Mayor de 65 años	Total	279 (100,0%)
	No	249 (89,2%)
	Sí	30 (10,8%)
Sexo del receptor	Total	279 (100,0%)
	Femenino	99 (35,5%)
	Masculino	180 (64,5%)

La edad media de los pacientes de nuestra serie ha sido de 55 ± 5 años, con un 11% de los pacientes mayores de 65 años. En la distribución por sexos el 65% ha correspondido al sexo masculino y el 35% al sexo femenino (*Tabla 24*).

Entre las indicaciones a trasplante hepático (*Tabla 25*) (*Gráfico 2*), por grupos de enfermedad, han destacado: la **cirrosis postnecrótica** en el 60%, la mayoría VHC+ (30% de los casos), seguido de los **hepatocarcinomas sobre hígado cirrótico** en el 27.6% de los pacientes trasplantados y por **cirrosis enólica** en el 20.4% de los casos. El resto ha correspondido a cirrosis colostáticas (5.4%), de causa metabólica (1.1%) y hepatitis fulminante (1.8%).

En la *Tabla 25* se especifica además la indicación de trasplante por tipo de enfermedad, considerando como indicación principal la que ha indicado el trasplante, aunque en un mismo paciente coexistan dos o tres causas diferentes. Ello explica que aunque el 25% de los trasplantados tienen historia de alcoholismo previo, sólo se ha indicado el trasplante hepático por cirrosis enólica en el 20% de los casos. Aunque el 54% de los trasplantados son VHC+, en el momento del trasplante sólo se ha trasplantado por cirrosis VHC el 30% de los casos y aunque el 7.2% son VHB+ sólo el 3.6% han sido trasplantados por este motivo. En los pacientes con HCC sobre cirrosis VHC y alcoholismo previo, hemos considerado como causa de trasplante hepático el HCC.

Gráfico 2.-Indicación de trasplante hepático

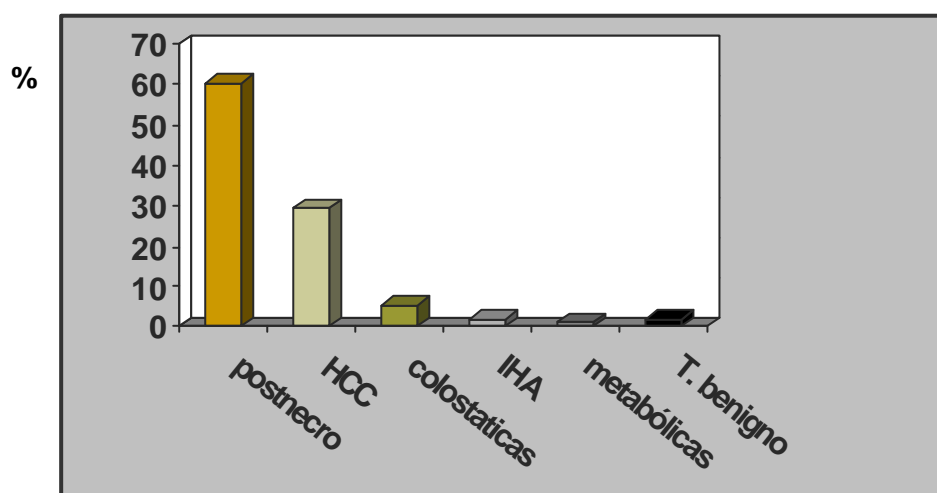


Tabla 25. -Indicación de trasplante hepático

Diagnóstico principal	Total	279 (100,0%)
Cirrosis postnecrótica		60%
	Cirrosis VHC+	84 (30,1%)
	Cirrosis alcohólica	57 (20,4%)
	Cirrosis VHB +	10 (3,6%)
	Cirrosis criptogenética	7 (2,5%)
	Cirrosis autoinmune	5 (1,8%)
	Cirrosis VHB+ y VHC+	3 (1,1%)
	Cirrosis VHB+ y VHD+	2 (0,7%)
Tumores		30.2%
	HCC en hígado cirrótico	77 (27,5%)
	HCC en hígado no cirrótico	5 (1,8%)
	HCC fibrolamelar	1 (0,4%)
	Hemangioma gigante	1 (0,4%)
Cirrosis colostásica		5.5%
	Cirrosis biliar primaria	8 (2,9%)
	Cirrosis biliar secundaria	1 (0,4%)
	Colangitis esclerosante primaria	5 (1,8%)
	Enfermedad de Caroli	1 (0,4%)
Cirrosis metab		1.2%
	Enfermedad de Wilson	1 (0,4%)
	Hematocromatosis	1 (0,4%)
	Polineuropatía amiloidótica familiar	1 (0,4%)
Hepatitis fulminante		5 (1.8%)
Budd Chiari		3 (1,1%)
Diagnóstico secundario	Total	116 (100,0%)
	Cirrosis VHC+	58 (50,0%)
	Cirrosis alcohólica	29 (25,0%)
	HCC en hígado cirrótico	13 (11,2%)
	Hemocromatosis	6 (5,2%)
	Cirrosis VHB+	4 (3,4%)
	Cirrosis VHC+ y VHB+	2 (1,7%)
	Cirrosis biliar primaria	1 (0,9%)
	Enfermedad de Carolli	1 (0,9%)
	Cirrosis criptogenética	1 (0,9%)
	Hepatocolangiocarcinoma	1 (0,9%)

El **grupo sanguíneo más frecuente ha sido el A** en 135 receptores (48.4%), seguido del grupo 0 en 111 (40%) y menos frecuente el B en 19 (6.8%) y el AB en 14 (5%) (*Tabla 26*). La proporción ha sido muy semejante a la de los donantes y sólo refleja la distribución de grupos sanguíneos dentro de la población, así como que se ha seguido estrictamente el principio de compatibilidad de grupo, de forma que en el 96% hemos utilizado el mismo grupo sanguíneo y sólo en el 4%, grupo compatible.

La mayor parte de los receptores han ido al trasplante en estadio avanzado de la enfermedad, siendo la mayoría **Child C o Child B** (44% de los casos y 43% respectivamente) y un 13% Child A. (*Tabla 26*)

Con respecto al status UNOS, **el 90% estaba en su domicilio**, el 6% en el Hospital y un 4% en UCI. Y sólo 2.5% trasplantes han sido realizados en situación urgente. (*Tabla 26*)

Del grupo de estudio más de la mitad era **VHC positivo (54%)** y sólo el 7% VHB positivo. (*Tabla 26*)

Con respecto a la **patología asociada** en el momento del trasplante destaca (*Tabla 26*):

- *Disfunción renal (creatinina >1.5mg/dL):* 31 pacientes (11%). Estando 3 pacientes (1%) en diálisis previo al trasplante.
- *HTA:* 25 pacientes (9%).
- *Diabetes Mellitus:* 45 pacientes (16%), estando en tratamiento con insulina 23 pacientes (52%).
- *Cardiopatía pretrasplante:* 38 pacientes (14%).
- *Cirugía mayor previa:* 70 pacientes (25%), habiendo sido 13 pacientes (4.7%) sometidos a hepatectomía previa al trasplante (en su mayoría por hepatocarcinoma) y 28 pacientes (10%) a derivación portal.

Asimismo 51 pacientes (18.28%) de la serie presentaron **trombosis portal**, 33 de ellos (11.8%) trombosis portal parcial y 18 pacientes (6.45%) trombosis completa. (*Tabla 26*)

Tabla 26. -Grupo sanguíneo, estadiaje y viremia del receptor. Patología asociada preTH en el receptor

Variable		N(%)	Variable		N(%)	
Grupo sanguíneo	Total	279 (100,0%)	Creatinina pre TH>1.5	Total	279 (100,0%)	
	A	135 (48,4%)		No	248 (88,9%)	
	O	111 (39,8%)		Sí	31 (11,1%)	
	B	19 (6,8%)		Diálisis pre TH	Total	276 (100,0%)
	AB	14 (5,0%)			No	273 (98,9%)
Compatibilidad	Total	279 (100,0%)	Sí	3 (1,1%)		
	Isogrupo	267 (95,7%)	HTA pre TH	Total	279 (100,0%)	
	Compatible	12 (4,3%)		No	254 (91,0%)	
Child	Total	279 (100,0%)	Sí	25 (9,0%)		
	C	122 (43,7%)	Diabetes pre TH	Total	279 (100,0%)	
	B	119 (42,7%)		No	234 (83,9%)	
	A	38 (13,6%)		Sí	45 (16,1%)	
UNOS	Total	279 (100,0%)	Tratamiento DM	Total	45(100,0%)	
	Casa	252 (90,3%)		Insulina	23 (52,3%)	
	Hospital	17 (6,1%)		ADO	11 (25,0%)	
	UCI	10 (3,6%)		Dieta	11(22,7%)	
Trasplante urgente	Total	279 (100,0%)	Cardiopatía pre TH	Total	279 (100,0%)	
	No	272 (97,5%)		No	241 (86,4%)	
	Sí	7 (2,5%)		Sí	38 (13,6%)	
Anti VHC	Total	279 (100,0%)	Cirugía mayor previa	Total	279 (100,0%)	
	Sí	151 (54,1%)		No	209 (74,9%)	
	No	128 (45,9%)		Sí	70 (25,1%)	
Virus B	Total	279 (100,0%)	Derivación portal	Total	279 (100,0%)	
	No	259 (92,8%)		No	251 (90,0%)	
	Sí	20 (7,2%)		Sí	28 (10,0%)	
Core receptor	Total	206 (100,0%)	Hepatectomía previa	Total	279 (100,0%)	
	No	132 (64,1%)		No	266 (95,3%)	
	Sí	74 (35,9%)		Sí	13 (4,7%)	
			Trombosis portal	Total	279(100%)	
				No	228(81.72%)	
				Parcial	33 (11.83%)	
				Completa	18(6.45%)	

Como se aprecia en la *Tabla 27*, veintisiete pacientes de nuestra serie han sido retrasplantados, lo que supone el 9.68%. Catorce casos (5%) han sido retrasplantados durante el primer año y trece pacientes (4.68%) a partir del primer año del trasplante. Las principales causas de retrasplante durante el primer año han sido: *cuatro casos por rechazo hiperagudo y agudo (1.4%)*, *cuatro casos por disfunción primaria del injerto (1.4%)*, *dos casos por trombosis arterial y uno por trombosis portal (1%)*, *dos casos por rechazo crónico precoz (0.7%)*, y *un caso (0.3%) por recidiva del VHC*.

Tabla 27. -Retrasplante y causas

Variable		N (%)	
Retrasplante hepático	Total	279 (100%)	
	Sí	27 (9,68%)	
	No	252 (90,32%)	
Fecha retrasplante hepático	Total	27 (100%)	N=279
	1 año	14 (51,9%)	5%
	2 año	6 (22.2%)	2.3%
	3 año	1 (3,7%)	0.3%
	5 año	2 (7,4%)	0.7%
	6 año	2 (7,4%)	0.7%
	7 año	2 (7,4%)	0.7%

Características generales del donante

Con respecto al donante (*Tabla 28*), la edad media ha sido de 40 ± 17 años con predominio del sexo masculino (64%) sobre el femenino (36%). De esta serie 20 donantes (7.2%) eran mayores de 65 años, 11 donantes (3.9%) eran mayores de 70 años y 2 (0.7%) eran mayores de 75 años, sin que ninguno de los donantes alcanzase los 80 años, lo que pone de manifiesto la utilización de donantes cada vez más añosos (*Gráfico 3*).

Gráfico 3.-Edad donante

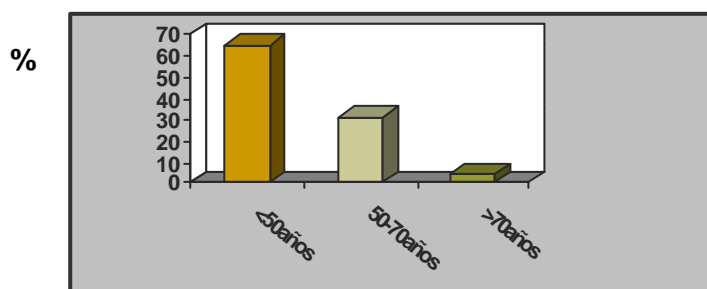


Tabla 28. -Edad, sexo y éxitus del donante. Enfermedad asociada, sodio y core donante

Variable		N(%)	Variable		N(%)
Edad del donante	N	279	IMC>30	Total	274 (100,0%)
	Media (DE)	40,32 (17,24)		No	250 (91,2%)
	Mediana	42		Sí	24 (8,8%)
	(Min; Max)	(9,0; 77,0)	Enolismo	Total	277 (100,0%)
Donante >65 años	Total	279 (100,0%)	No	253 (91,3%)	
	No	259 (92,8%)	Sí	24 (8,8%)	
	Sí	20 (7,2%)	HTA	Total	277 (100,0%)
Donante >70 años	Total	279 (100,0%)	No	221 (79,8%)	
	No	268 (96,1%)	Sí	56 (20,2%)	
	Sí	11 (3,9%)	Diabetes	Total	277 (100,0%)
Donante >75 años	Total	279 (100,0%)	No	267 (96,4%)	
	No	277 (99,3%)	Sí	10 (3,6%)	
	Sí	2 (0,7%)	Sodio donante	N	259 (100,0%)
Edad donante agrupada	Total	279 (100,0%)	Media (DE)	146.92 (10.27)	
	<50	180 (64,5%)	Mediana	145	
	50-70	88 (31,5%)	(Min ; Max)	124 ; 176	
	>70	11 (3,9%)	Sodio mayor de 155	Total	259 (100,0%)
Sexo donante	Total	279 (100,0%)	No	198 (76,4%)	
	Masculino	178 (63,8%)	Sí	61 (23,6%)	
	Femenino	101 (36,2%)	Sodio mayor de 160	Total	259 (100,0%)
Exitus donante	Total	279 (100,0%)	No	217 (83,8%)	
	ACV	143 (51,3%)	Sí	42 (16,2%)	
	Tráfico	102 (36,6%)	Sodio mayor de 165	Total	259 (100,0%)
	Anoxia	21 (7,5%)	No	240 (92,7%)	
	Tumor	7 (2,5%)	Sí	19 (7,3%)	
	Otros	6 (2,2%)	HbcAc donante	Total	202 (100,0%)
			Negativo	171 (84,7%)	
			Positivo	31 (15,3%)	

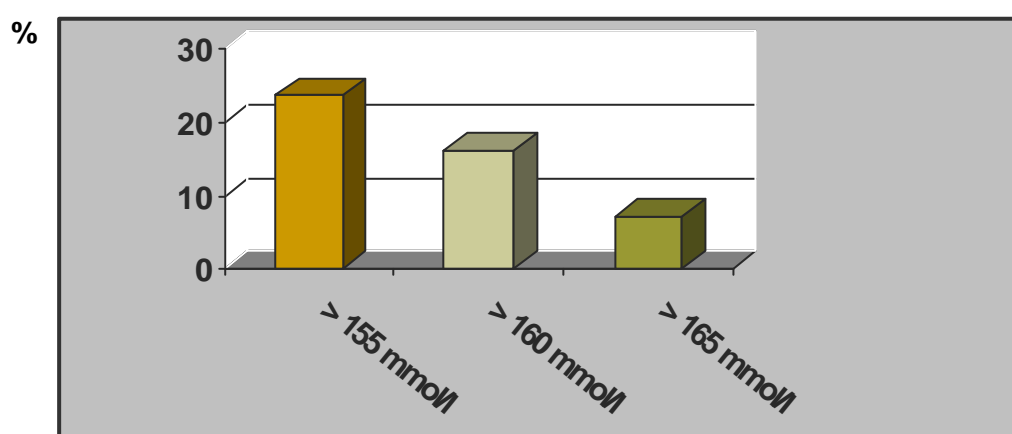
Como causa de éxitus, el **accidente cerebrovascular** ha sido la más frecuente en 143 donantes (51%), seguida del traumatismo craneoencefálico en 102 donantes (36.6%) (Tabla 28).

Valorando el índice de **masa corporal**, 24 donantes habían sido obesos (8.8%) y entre los hábitos tóxicos, 24 donantes (8.8%) habían tenido antecedentes de **consumo de alcohol** (Tabla 28).

Entre los antecedentes patológicos destaca que el 20% (56 pacientes) habían sido **hipertensos**, probablemente en relación al mayor número de donantes por hemorragia cerebral y sólo el 3.6% (10 pacientes) habían sido **diabéticos**. Todo ello indica una primera selección adecuada por parte de los equipos de coordinación de donantes (Tabla 28).

Entre las **características de laboratorio pre donación**, destaca un sodio medio de 146 mmol/L y la **hipernatremia** con un sodio superior a 165 mmol/L en el 7% de los donantes (Tabla 28) (Gráfico 4). El resto de los parámetros se han mantenido dentro de la normalidad aunque hemos podido observar algunas cifras extremas. Con respecto a la serología testada en todos los donantes, destacar que aunque en el HbsAg ha sido negativo en todos los casos, el **HbcAc** ha sido positivo en 31 donantes (15.3%), lo que puede condicionar la aparición posterior de Hepatitis B de novo.

Gráfico 4.-Hipernatremia en el donante



La **estancia media en UCI** del donante es de 3 días, aunque en 41 casos (14.7%) se ha superado los 7 días, con un límite superior de 70 días (*Tabla 29*).

En cuanto al **grado de esteatosis macroscópica del injerto**, en el 77.8% de los injertos ha estado ausente, ha sido leve en 19.4% de los casos y moderada en el 2.9%. Globalmente, el 91.4% ha presentado un grado de esteatosis inferior a 20% de los hepatocitos y el 8.6% restante superior a ese porcentaje (*Tabla 29*).

Tabla 29. -Días de UCI del donante y grado de esteatosis del injerto

Días UCI donante	N	278	Esteatosis >20%	Total	279 (100,0%)
	Media (DE)	3,54 (5,34)		<20%	255 (91,4%)
	Mediana	2,0		>20%	24 (8,6%)
	(Min; Max)	(0,5; 70,0)	Grado esteatosis definitivo	Total	279 (100,0%)
Días de UCI > 3	Total	278 (100,0%)		Nula	217 (77,8%)
	No	159 (57,2%)		Leve	54 (19,4%)
	Sí	119 (42,8%)		Moderada	8 (2,9%)
Días de UCI > 5	Total	278 (100,0%)	Grado esteatosis agrupado	Total	279 (100,0%)
	No	209 (75,2%)		Nula o Leve	271 (97,1%)
	Sí	69 (24,8%)		Moderada	8 (2,9%)
Días de UCI > 7	Total	278 (100,0%)			
	No	237 (85,3%)			
	Sí	41 (14,7%)			

Características generales de la Cirugía

En nuestra serie, se ha utilizado como **solución de preservación, la solución de Wisconsin** en prácticamente el 100% de los casos. El injerto ha sido **completo** en 271 pacientes (97%) y sólo ha sido split en 8 casos (3%). La técnica utilizada en la fase anhepática ha sido la **preservación de vena cava inferior o técnica de piggy-back** en 261 casos (93%), con sólo 10 pacientes (3.6%) sometidos a by-pass veno-venoso y 8 pacientes (2.9%) sometidos a clampaje (*Tabla 34*).

Con respecto al tipo de anastomosis utilizadas destacar que la **anastomosis portal** ha sido término-terminal en todos los casos excepto en uno que se ha utilizado un injerto venoso y otro en el que se ha recurrido a la arterialización de la vena porta (*Tabla 30*).

La anastomosis biliar predominante ha sido la **colédoco-coledocal término-terminal sin Kehr** en el 78.5% de los casos, utilizando tubo Kehr en el 9.3% de los casos y en el 12.2% de los casos la anastomosis ha sido colédoco-yeyunal o hepático-yeyunal en Y de Roux (*Tabla 30*).

El **tiempo de preservación medio** ha sido de 8h30m, con 41% de los receptores que han superado las 8 horas, y un 20% que han superado las 10 horas. Ningún injerto se ha utilizado con más de 15 horas de preservación (*Tabla 30*).

Casi todos los trasplantes de esta serie, excepto 15, han recibido **transfusión de concentrados de hematíes**, con una media de 7 unidades. Treinta y dos pacientes (12%) han recibido más de 10 unidades, con un paciente en el rango superior que ha recibido 75 unidades. El 91.4% (255 pacientes) ha recibido plasma, en una cantidad media de 9 unidades y el 60.6% (169 pacientes) ha recibido plaquetas, en una cantidad media de 12 unidades (*Tabla 30*).

Tabla 30.-Características de la Cirugía. Tiempo de preservación y transfusión

Solución	Total	279 (100,0%)	Tiempo preservación	N	278
Wisconsin		278 (99,6%)		Media (DE)	498,62 (135,18)
Collins		1 (0,4%)		Mediana	477,50
				(Min; Max)	(180,0; 880,0)
Injerto	Total	279 (100,0%)	Preservación 8 horas	Total	278 (100,0%)
Completo		271 (97,1%)	No		164 (59,0%)
Split		8 (2,9%)	Sí		114 (41,0%)
Técnica en fase anhepática	Total	279 (100,0%)	Preservación 10 horas	Total	278 (100,0%)
Piggy-back		261 (93,5%)	No		222 (79,9%)
Bypass		10 (3,6%)	Sí		56 (20,1%)
Clásica		8 (2,9%)			
Anastomosis portal	Total	279 (100,0%)	Hematíes	N	264
T-T		276 (98,9%)		Media (DE)	7,01 (7,14)
Arterialización		1 (0,4%)		Mediana	6,0
Injerto		1 (0,4%)		(Min; Max)	(1,0; 75,0)
Otros		1 (0,4%)	Hematíes >10	Total	264 (100,0%)
			No		232 (87,9%)
			Sí		32 (12,1%)
Anastomosis biliar	Total	279 (100,0%)	Plasma	N	255
CC-TT		219 (78,5%)		Media (DE)	9,65 (7,57)
CC-TT+Kehr		26 (9,3%)		Mediana	9,0
C-Y		34 (12,2%)		(Min; Max)	(1,0; 75,0)
			Plaquetas	N	169
				Media (DE)	12,41 (8,34)
				Mediana	10,0
				(Min; Max)	(1,0; 54,0)

Características generales del postoperatorio hasta el primer año

Con respecto a la **inmunosupresión**, un total de 122 pacientes (44%), ha recibido como pauta de **inducción** Ciclosporina+corticoides en pauta descendente y en 115 pacientes (41.2%) se ha utilizado Tacrolimus+corticoides en pauta descendente, recurriendo a otras pautas según la función renal del paciente en el momento del trasplante (*Tabla 31*).

Tabla 31.-Inmunosupresión de inducción y mantenimiento hasta el 1º año

Inducción global	Total	279 (100,0%)
	CyA	130 (46,6%)
	FK	149 (53,4%)
Tipo de Inducción	Total	279 (100,0%)
	CyA - P	122 (43,8%)
	CyA - P - Aza	8 (2,9%)
	FK - P	115 (41,2%)
	FK	21 (7,5%)
	FK - P - Ac CD25	6 (2,2%)
	FK - ZENAPAX	4 (1,4%)
	FK - P - MMF	2 (0,7%)
	FK - MMF	1 (0,4%)
Mantenimiento global al año	Total	277(100%)
	CyA	108 (39%)
	FK	169 (61%)
Inmunosupresión de mantenimiento año 1	Total	279 (100,0%)
	CyA - P	77 (27,6%)
	CyA	16 (5,7%)
	CyA - P - Aza	15 (5,4%)
	FK	105 (37,6%)
	FK - P	47 (16,8%)
	FK - P - MMF	13 (4,7%)
	FK - MMF	4 (1,4%)
	RAPA	2 (0,7%)

En la **inmunosupresión de mantenimiento** utilizada al final del primer año (*Tabla 31*), sólo el 27.6% de los pacientes ha continuado con la misma pauta de Ciclosporina+corticoides y sólo el 16.8% ha continuado con la misma pauta inicial de Tacrolimus+corticoides. Ha existido un aumento progresivo de las pautas inmunosupresoras sin corticoides, utilización de otros inmunosupresores como micofenolato y rapamicina, y mayor conversión a Tacrolimus. De hecho, al final del primer año el 61% de los pacientes había utilizado Tacrolimus como principal inmunosupresor (el 53.4% en la inducción) y el 39% había utilizado ciclosporina (el 46.6% en la inducción).

La **estancia media hospitalaria** ha sido de 25 días, con una mediana de 19 y la estancia media en UCI ha sido de casi 9 días, con una mediana de 6 días (*Tabla 32*).

Dentro del postoperatorio inmediato destacar que un total de 180 pacientes (64.5%), han presentado **lesión isquémica leve** con transaminasas inferiores a 1.000 UI/L y Tiempo de Quick superior a 60% durante los primeros cuatro días postTH. Ochenta y cuatro pacientes (30.1%) han presentado lesión isquémica *moderada* con transaminasas entre 1.000-5.000UI/L y un Tiempo de Quick entre 30-60%. Once pacientes (4%) han presentado lesión isquémica *severa* con transaminasas superior a 5.000UI/L y un Tiempo de Quick inferior a 30%. Sólo cuatro pacientes (1.4%) han presentado *fallo primario del injerto*, los cuales han sometidos a trasplante (*Tabla 32*).

Tabla 32. -Estancia en UCI, hospitalaria y lesión de preservación

Variable		N(%)
Días en UCI	N	279
	Media (DE)	8,91 (12,72)
	Mediana	6,0
	(Min; Max)	(1,0; 107,0)
Días de ingreso	N	279
	Media (DE)	25,62 (23,58)
	Mediana	19,0
	(Min;Max)	(5,0;187,0)
Lesión de preservación	N	279 (100,0%)
	Leve ALT<1000 ; TQ >60%	180 (64,5%)
	Moderada ALT 1000-5000 ; TQ 30-60%	84 (30,1%)
	Severa ALT > 5000 ; TQ < 30%	11 (3,9%)
	PNF	4 (1,4%)

Otras características a destacar durante el primer año de supervivencia de nuestro grupo de estudio han sido las siguientes (*Tabla 33, 34 y 35*):

1. *Complicaciones técnicas:* Total pacientes: 279 (100,0%)

✎ Trombosis de arteria hepática:	5 pacientes (1.8%)
✎ Estenosis de arteria hepática:	1 paciente (0.3%)
✎ Trombosis portal:	2 pacientes (0.7%)
✎ Dificultad drenaje venoso:	3 pacientes (1.1%)
✎ Complicaciones biliares:	27 pacientes (9.8%)
Bilirragia	8 pacientes (2,8%)
Estenosis anastomosis	7 pacientes (2,5%)
Ictericia obstructiva	6 pacientes (2.1%)
Necrosis de parénquima	4 pacientes (1.4%)
Dehiscencia anastomosis	2 pacientes (0,7%)

2. *Rechazo:*
 - ✎ **Agudo:** 115 pacientes (41.2%) han presentado algún episodio de rechazo agudo durante el primer año postTH.
 - ✎ **Crónico:** cinco pacientes (1.8%) han presentado rechazo crónico durante el primer año postTH.

3. *Infecciones:* Hemos considerado sólo aquellas infecciones que ocurrieron durante el primer año, que han requerido ingreso hospitalario superior a 15 días, ingreso en UCI o tratamiento quirúrgico o radiología intervencionista. Así 63 pacientes (22.6%) han sufrido algún episodio infeccioso con estas características durante el primer año postTH. Asimismo, 34 pacientes (12.2%) han presentado algún episodio de **infección por CMV** durante el primer año.

4. *Complicación renal (Tabla 34):* El 50% de los pacientes han presentado algún tipo de complicación renal durante el primer año postTH. Más de la mitad (76 pacientes) la han presentado durante los primeros quince días tras el trasplante (27,2%). El 7.9% (22 pacientes) han presentado afectación renal en la segunda quincena, y el 8.2% (23 pacientes) entre el primer mes y los 3 meses postTH. Tardíamente, entre los 3-6 meses y entre los 6-12 meses postTH han presentado disfunción renal el 3.2% (9 pacientes) y 3.9% (11 pacientes) respectivamente. En la mayoría de los casos la afectación renal se ha podido considerar como leve, alcanzando unos valores de creatinina entre 1.5-3 mg/dL. Con todo ello y considerando que ante cualquier alteración de la función renal se

adoptan ciertas medidas, como modificación de las pautas inmunosupresoras, nos encontramos que al final del primer año postTH el 31.5% (88 pacientes) han presentado disfunción renal con unos valores medios de urea de 62.39mg/dL y de creatinina de 1.48mg/dL, habiendo requerido hemodiálisis 6 pacientes (2.2%).

5. *HTA*: 88 pacientes (31.5%) han sido hipertensos al final del primer año del TH, incluyendo los 25 pacientes que ya lo eran antes del trasplante. De forma que 63 pacientes son hipertensos de novo (22.5%).
6. *DM*: 61 pacientes (22%) son diabéticos al final del primer año del TH, incluyendo 45 pacientes que ya lo eran antes del trasplante. Por lo tanto, 16 pacientes son diabéticos de novo (8%).
7. *Hipercolesterolemia*: 22 pacientes (8%) presentan colesterol elevado al final del primer año.
8. *Hipertrigliceridemia*: 26 pacientes (9.3%) presentan alteración de los triglicéridos al final del primer año postTH.
9. *Complicaciones cardiovasculares*: 8 pacientes (3%) han presentado alguna afección cardiovascular durante el primer año. Tres pacientes presentaron tromboflebitis, un paciente edema agudo de pulmón, un paciente episodio de angor, otro un infarto agudo y dos un episodio de fibrilación auricular.
10. *Complicaciones neurológicas*: 14 pacientes (5%) han presentado alguna afección neurológica. Cinco casos de depresión, un caso de disartria, un caso de desorientación, un caso de coma con mielomielosis central pontina, dos casos de ACV y otros (4 casos).
11. *Complicaciones osteomusculares*: 24 pacientes (8.6%) han presentado complicaciones osteomusculares, principalmente dolores osteoarticulares.
12. *Tumores de novo*: Cuatro pacientes (1.4%) han presentado tumores de novo: un caso de carcinoma escamoso de laringe, un caso de carcinoma de pulmón, un caso de carcinoma de vejiga, y un carcinoma epidermoide.
13. *Recidiva de enfermedad primaria*: Durante el primer año, de la población de pacientes VHC+ el 38% ha recidivado, de la población VHB+ el 15% y de los trasplantados por HCC el 1%.
14. *Función hepática*: La función hepática ha estado alterada al final del primer año postTH en 76 pacientes (27.2%), lo que implica unos valores de AST/ALT superiores a 100UI/L y/o una bilirrubina total superior a 1.5mg/dL. Los valores medios de AST/ALT al final del primer año son 70/87 UI/L y de bilirrubina total 1.2 mg/dL (*Tabla 35*).

Tabla 33. -Complicaciones técnicas y médicas durante el primer año postTH

	Nºpac (n=279)	%
Complicaciones técnicas		
Trombosis arteria hepática	5	1.8%
Estenosis arteria hepática	1	0.4%
Trombosis portal	2	0.7%
Dificultad de drenaje venoso	3	1.1%
Complicaciones biliares	27	9.8%
Rechazo		
Agudo	115	41.2%
Crónico	5	1.8%
Infecciones graves		
General	63	22.6%
CMV	34	12.2%
Disfunción renal al año	88	31.5 %
HTA	88	31.5%
DM	61	22%
Hipercolesterolemia	22	8%
Hipertrigliceridemia	26	9.3%
Complicación cardiovascular	8	3%
Complicación neurológica	14	5%
Complicación osteomuscular	24	8.6%
Tumor de novo	4	1.4%
Recidiva de enfermedad primaria		
VHC	58 (n=150)	38%
VHB	3 (n=20)	15%
HCC	1(n=97)	1%

Tabla 34. -Disfunción renal durante el primer año

Complicación renal durante primer año	Total	279(100,0%)	
	Sí	141 (50,6%)	
	No	138 (49,4%)	
Fecha complicación renal durante primer año	Total	141 (100,0%)	279 (100,0%)
	1-15 días	76 (53,9%)	76 (27,2%)
	15-30 días	22 (15,6%)	22 (7,9%)
	1-3 meses	23 (16,3%)	23 (8,2%)
	3-6 meses	9 (6,4%)	9 (3,2%)
	6-12 meses	11 (7,8%)	11 (3,9%)
Tipo complicación renal durante primer año	Total	141 (100,0%)	279 (100,0%)
	Leve	113 (80,0%)	113 (40,5%)
	Moderada	9 (6,4%)	9 (3,2%)
	Severa	19 (13,6%)	19 (6,8%)
Complicación renal al final 1º año	Total	279 (100,0%)	
	No	191 (68,5%)	
	Sí	88 (31,5%)	
Urea al final 1º año	N	279	
	Media (DE)	62,39 (27,76)	
	Mediana	56,0	
	(Mín; Máx)	(1,2; 180,0)	
Creatinina al final 1º año	N	278	
	Media (DE)	1,48 (0,64)	
	Mediana	1,3	
	(Mín; Máx)	(0,7; 7,4)	
Díalisis al final 1º año	Total	279 (100,0%)	
	No	273 (97,8%)	
	Sí	6 (2,2%)	

Tabla 35. Disfunción hepática durante el primer año

Función hepática 1 año	Total	279 (100,0%)
	Normal	203 (72,8%)
	Alterada	76 (27,2%)
AST 1 año	N	279
	Media (DE)	70,88 (93,81)
	Mediana	32,0
	(Mín; Máx)	(9,0; 564,0)
ALT 1 año	N	279
	Media (DE)	87,45 (111,66)
	Mediana	43,0
	(Mín; Máx)	(7,0; 978,0)
Bilirrubina Total 1 año	N	279
	Media (DE)	1,21 (2,11)
	Mediana	0,7
	(Mín; Máx)	(0,2; 26,6)

Características generales postTH a partir del año

Inmunosupresión

Resulta difícil analizar la inmunosupresión de mantenimiento debido a las diferentes pautas utilizadas (monoterapia, doble o triple) y las modificaciones realizadas a lo largo de un año de seguimiento de un mismo paciente en función de su evolución (aparición de rechazos, infecciones o recidiva de enfermedad primaria), de forma que hemos considerado la pauta utilizada al final de cada año de supervivencia o hasta el éxitus. A destacar que sólo dos pacientes no han recibido inmunosupresión al 10º año de supervivencia (*Tablas 36 y 37*).

En el *gráfico 5* hemos resumido la inmunosupresión de mantenimiento a lo largo de estos 10 años, diferenciando tres grupos: *aquellos que han utilizado como inmunosupresor basal ciclosporina, aquellos que han utilizado tacrolimus y un tercer grupo que no ha utilizado ni ciclosporina ni tacrolimus*. De forma que al final del segundo año de supervivencia más de la mitad de los pacientes han utilizado Tacrolimus (63%) frente a un 36% que han utilizado Ciclosporina, relación que se invierte al décimo año en el que el 51% han utilizado Ciclosporina, probablemente porque existan más pacientes históricos que comenzaron a utilizar la

ciclosporina antes de que se introdujese el tacrolimus como inmunosupresor. Paralelamente se ha observado un aumento progresivo de las pautas que no utilizan ni Ciclosporina ni Tacrolimus, basadas fundamentalmente en micofenolato mofetil, azatioprina o rapamicina, y en relación a los efectos secundarios que los anticalcineurínicos ocasionan.

Gráfico 5.-inmunosupresión de mantenimiento en el seguimiento

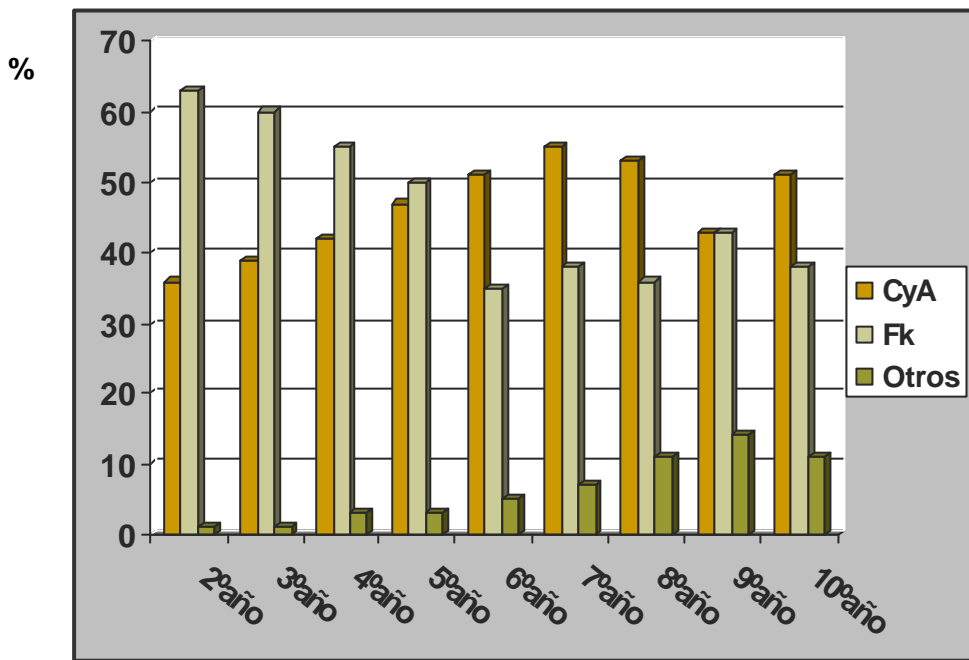


Tabla 36. -Inmunosupresión de mantenimiento al 2º, 3º, 4º y 5º año

Variable	N(%)		Variable	N(%)	
Inmunosupresión de mantenimiento año 2	Total	275 (100,0%)	Inmunosupresión de mantenimiento año 4	Total	182 (100,0%)
	CyA - P	50 (18,2%)		CyA	54 (29,7%)
	CyA	37 (13,5%)		CyA - P	16 (8,8%)
	CyA - P - Aza	12 (4,4%)		CyA - P - Aza	4 (2,2%)
	FK	134 (48,7%)		CyA - AZA	2 (1,1%)
	FK - P	22 (8%)		CyA - MMF	1 (0,5%)
	FK - MMF	11 (4,0%)		FK	76 (41,8%)
	FK - P - MMF	5 (1,8%)		FK - P	13 (7,1%)
	MMF	2 (0,7%)		FK - MMF	11 (6,0%)
	RAPA	2 (0,7%)		FK - P - MMF	1 (0,5%)
				MMF	2 (1,1%)
Inmunosupresión de mantenimiento año 3	Total	217 (100,0%)		Aza	1 (0,5%)
	CyA	44 (20,3%)		RAPA	1 (0,5%)
	CyA - P	32 (14,7%)	Inmunosupresión de mantenimiento año 5	Total	150 (100,0%)
	CyA - P - Aza	7 (3,2%)		CyA	56 (37,3%)
	CyA - AZA	1 (0,5%)		CyA - P	10 (6,7%)
	CyA - MMF	1 (0,5%)		CyA - P - Aza	2 (1,3%)
	FK	103 (47,5%)		CyA - AZA	1 (0,7%)
	FK - P	14 (6,5%)		CyA - MMF	1 (0,7%)
	FK - MMF	10 (4,6%)		FK	55 (36,7%)
	FK - P - MMF	3 (1,4%)		FK - P	9 (6,0%)
	MMF	1 (0,5%)		FK - MMF	9 (6,0%)
	RAPA	1 (0,5%)		FK - P - RAPA	1 (0,7%)
				FK - P - MMF	1 (0,7%)
				MMF	3 (2,0%)
				MMF - P	1 (0,7%)
				Aza	1 (0,7%)

Tabla 37. -Inmunosupresión de mantenimiento al 6º, 7º 8º, 9º y 10º año

Variable	N(%)		Variable	N(%)	
Inmunosupresión de mantenimiento año 6	Total	116 (100,0%)	Inmunosupresión de mantenimiento año 8	Total	77 (100,0%)
	CyA	51 (44,0%)		CyA	32 (41,6%)
	CyA - P	7 (6,0%)		CyA - MMF	6 (7,8%)
	CyA - MMF	1 (0,9%)		CyA - P	3 (3,9%)
	FK	35 (30,2%)		FK	24 (31,2%)
	FK - P	7 (6,0%)		FK - P - MMF	3 (3,9%)
	FK - MMF	5 (4,3%)		FK - MMF	1 (1,3%)
	FK - P - MMF	4 (3,4%)		MMF	6 (7,8%)
	MMF	4 (3,4%)		RAPA - P	1 (1,3%)
	MMF - P	1 (0,9%)		Aza	1 (1,3%)
	Aza	1 (0,9%)	Inmunosupresión de mantenimiento año 9	Total	60 (100,0%)
Inmunosupresión de mantenimiento año 7	Total	92 (100,0%)		CyA	23 (38,3%)
	CyA	42 (45,7%)		CyA - MMF	3 (5,0%)
	CyA - P	6 (6,5%)		FK	21 (35,0%)
	CyA - MMF	3 (3,3%)		FK - P - MMF	4 (6,7%)
	FK	28 (30,4%)		FK - P	1 (1,7%)
	FK - P - MMF	3 (3,3%)		MMF	6 (10,0%)
	FK - P	2 (2,2%)		Aza	1 (1,7%)
	FK - MMF	1 (1,1%)		No tto	1 (1,7%)
	FK - P - RAPA	1 (1,1%)	Inmunosupresión de mantenimiento año 10	Total	39 (100,0%)
	MMF	4 (4,3%)		CyA	18 (46,2%)
	MMF - P	1 (1,1%)		CyA - MMF	2 (5,1%)
	Aza	1 (1,1%)		FK	10 (25,6%)
				FK - P	2 (5,1%)
				FK - P - MMF	2 (5,1%)
				MMF	2 (5,1%)
				RAPA	1 (2,6%)
				No tto	2 (5,1%)

En 71 pacientes (25.4%) la **pauta inmunosupresora ha sido convertida** en algún momento y en 12 de ellos en dos ocasiones, con un total de 83 conversiones. En 28 casos (10%) se ha realizado la primera conversión durante el primer año y en 54 pacientes (76%) la primera conversión consistió de ciclosporina a tacrolimus (*Tabla 38*).

Por último, en 231 pacientes (82,8%) se ha conseguido **retirar los corticoides** en algún momento del seguimiento y en 138 casos (59.7%) la retirada de esteroides ha ocurrido durante el primer año (*Tabla 38*).

Tabla 38. -Conversión en la terapia inmunosupresora. Suspensión de corticoides

Variable			Variable		
		N(%)			N(%)
Pacientes con conversión	Total	279 (100,0%)	Stop corticoides	Total	279 (100,0%)
	No	208 (74,6%)	No	48 (17,2%)	
	Sí	71 (25,4%)	Sí	231 (82,8%)	
Nº de conversiones/paciente	Total	279 (100,0%)	Fecha Stop corticoides	Total	279 (100,0%)
	0	208 (74,6%)		1 año	138 (49,5%)
	1	59 (21,1%)		2 año	49 (17,6%)
	2	12 (4,3%)		3 año	21 (7,5%)
Nº total de conversiones	Total	83		4 año	10 (3,6%)
				5 año	4 (1,4%)
Fecha primera conversión	Total	279 (100,0%)		6 año	2 (0,7%)
	1 año	28 (10,0%)		7 año	3 (1,1%)
	2 año	7 (2,5%)		8 año	3 (1,1%)
	3 año	4 (1,4%)		9 año	1 (0,3%)
	4 año	8 (2,8%)			
	5 año	5 (1,8%)			
	6 año	6 (2,1%)			
	7 año	3 (1,1%)			
	8 año	4 (1,4%)			
	9 año	6 (2,1%)			
	10 año	1(0,3%)			
Tipo de primera conversión	Total	71 (100,0%)			
	CyA a FK	54 (76%)			
	FK a MMF	6 (8,5%)			
	CyA a MMF	8 (11,3%)			
	FK a RAPA	2 (2,8%)			
	FK a CyA	1 (1,4%)			

Intervención quirúrgica

En nuestra serie, 87 pacientes (31.2%) han sido sometidos a 113 intervenciones quirúrgicas, siendo intervenidos durante el segundo año 51 pacientes (18.3%). La principal causa de intervención ha sido por problemas de **pared abdominal** en el 12% (34 pacientes), seguida de problemas de **origen biliar** en el 3% (9 pacientes), de **hemorragia** en el 0.7% (2 pacientes) y de **sepsis abdominal** en el 0.3% (1 paciente) (Tabla 39).

Tabla 39. -Intervenciones quirúrgicas

Variable		N(%)	
Pacientes con intervención quirúrgica	Total	279 (100,0%)	
	No	192 (68,8%)	
	Sí	87 (31,2%)	
Nº de intervenciones quirúrgicas por paciente	Total	279 (100,0%)	
	0	192 (68,7%)	
	1	66 (23,7%)	
	2	16 (5,8%)	
	3	5 (1,8%)	
Nº total de intervenciones realizadas	Total	113	
Fecha de intervención quirúrgica	Total	113 (100,0%)	N=279
	2 año	51 (45%)	51 (18,3%)
	3 año	19 (17%)	19 (6,8%)
	4 año	9 (8%)	9 (3,2%)
	5 año	12 (11%)	12 (4,3%)
	6 año	7 (6%)	7 (2,5%)
	7 año	3 (3%)	3 (1,1%)
	8 año	5 (4%)	5 (1,8%)
	9 año	6 (5%)	6 (2,1%)
	10 año	1 (1%)	1 (0,3%)
	Intervenciones quirúrgicas	Total	113 (100,0%)
Pared abdominal		34 (30,1%)	34 (12,2%)
Biliares		9 (8,0%)	9 (3,2%)
Hemorragia		2 (1,8%)	2 (0,7%)
Sepsis abdominal		1 (0,9%)	1 (0,3%)
Otros		67 (59,2%)	67 (24%)

Con respecto a las complicaciones de **pared abdominal**, destacar que 59 pacientes (21%) han presentado alguna complicación de pared a lo largo de su curso evolutivo, sobre todo en forma de eventración (17%). De todos los pacientes afectados, sólo el 12% de los casos han sido sometidos a cirugía (*Tabla 40*).

Tabla 40. -Complicaciones de pared abdominal

Variable		N(%)	
Complicaciones pared abdominal	Total	279 (100,0%)	
	No	220 (78,9%)	
	Sí	59 (21,1%)	
Fecha complicación pared	Total	59 (100,0%)	N=279
	2 año	37 (62,7%)	37 (13,3%)
	3 año	10 (16,9%)	10 (3,6%)
	4 año	3 (5,1%)	3 (1,1%)
	5 año	1 (1,7%)	1 (0,3%)
	6 año	1 (1,7%)	1 (0,3%)
	7 año	2 (3,4%)	2 (0,7%)
	9 año	4 (6,8%)	4 (1,4%)
	10 año	1 (1,7%)	1 (0,3%)
Tipo de complicación pared	Total	59 (100,0%)	N=279
	Eventración	47 (79,7%)	47 (16,9%)
	Hematoma	1 (1,7%)	1 (0,4%)
	Otro	11 (18,6%)	11 (4%)
Tratamiento	Total	59 (100,0%)	N=279
	Quirúrgico	34 (57,6%)	34 (12,1%)
	Médico	1 (1,7%)	1 (0,3%)
	Evolución natural	24 (40,7%)	24 (8,6%)

Complicaciones técnicas

Diez pacientes (3.6%) han presentado **trombosis de la arteria hepática**, cinco (1.8%) en el primer año, tres (1.1%) durante el segundo año, uno (0.3%) durante el tercer año y uno (0.3%) durante el quinto año. Siete de ellos requirieron retrasplante (2.5%) y dos radiología intervencionista (0.7%) (*Tabla 41*). Asimismo, cuatro pacientes (1.4%) han presentado **estenosis de la arteria hepática** a lo largo del primer, segundo y tercer año, requiriendo sólo en un caso (0.3%) radiología intervencionista (*Tabla 41*).

Tabla 41. -Trombosis de la arteria hepática. Estenosis de la arteria hepática

Variable		N(%)	
Trombosis arteria hepática	Total	279 (100,0%)	
	No	269 (96,4%)	
	Sí	10 (3,6%)	
Fecha trombosis arteria hepática	Total	10 (100,0%)	N=279
	1 año	5 (50,0%)	5 (1,8%)
	2 año	3 (30,0%)	3 (1,1%)
	3 año	1 (10,0%)	1 (0,3%)
	5 año	1 (10,0%)	1 (0,3%)
Tratamiento	Total	10 (100,0%)	N=279
	Retrasplante	7 (70,0%)	7 (2,5%)
	Radiología intervencionista	2 (20,0%)	2 (0,7%)
	No	1 (10,0%)	1 (0,3%)
Variable		N(%)	
Estenosis arteria hepática	Total	279 (100,0%)	
	No	275 (98,6%)	
	Sí	4 (1,4%)	
Fecha estenosis arteria hepática	Total	4 (100,0%)	N=279
	1 año	1 (25,0%)	1 (0,3%)
	2 año	2 (50,0%)	2 (0,7%)
	3 año	1 (25,0%)	1 (0,3%)
Tratamiento	Total	4 (100,0%)	N=279
	Radiología intervencionista	1 (25,0%)	1 (0,3%)
	No	3 (75,0%)	3 (1,1%)

Seis pacientes (2.2%) presentaron **trombosis portal**, dos (0.7%) durante el primer año, dos (0.7%) en el segundo año, uno (0.3%) al tercer año y un último (0.3%) al noveno año postTH. Sólo un caso (0.3%) ha requerido radiología intervencionista (*Tabla 42*).

Cuatro pacientes (1.4%) han presentado **dificultades en el drenaje venoso** de venas suprahepáticas, tres de ellos (1.1%) durante el primer año y uno (0.3%) al séptimo año. En dos (0.7%) no se ha optado por ningún tratamiento, uno (0.3%) ha sido reintervenido y en otro (0.3%) se ha optado por radiología intervencionista (*Tabla 42*).

Tabla 42. -Trombosis y estenosis de vena porta. Complicación drenaje venoso

Variable	N(%)		
Trombosis portal	Total	279 (100,0%)	
	No	273 (97,8%)	
	Sí	6 (2,2%)	
Fecha trombosis portal	Total	6 (100,0%)	N=279
	1 año	2 (33,3%)	2 (0,7%)
	2 año	2 (33,3%)	2 (0,7%)
	3 año	1 (16,7%)	1 (0,3%)
	9 año	1 (16,7%)	1 (0,3%)
Tratamiento	Total	6 (100,0%)	N=279
	Retrasplante	1 (16,7%)	1 (0,3%)
	Radiología intervencionista	1 (16,7%)	1 (0,3%)
	No	4 (66,7%)	4 (1,4%)
Estenosis portal	Total	279 (100,0%)	
	No	278 (99,6%)	
	Sí	1 (0,3%)	
Complicación drenaje venoso	Total	279 (100,0%)	
	No	275 (98,6%)	
	Sí	4 (1,4%)	
Fecha complic. drenaje venoso	Total	4 (100,0%)	N=279
	1 año	3 (75,0%)	3 (1,1%)
	7 año	1 (25,0%)	1 (0,3%)
Tratamiento	Total	4 (100,0%)	N=279
	Reintervención	1 (25,0%)	1 (0,3%)
	Radiología intervencionista	1 (25,0%)	1 (0,3%)
	No	2 (50,0%)	2 (0,7%)

Cuarenta pacientes (14.3%) han presentado 50 **complicaciones biliares**, con una media de aparición de 16 meses postTH, de forma que en el 9.8% han aparecido antes del primer año y en el 4.5% después del primer año. La complicación más frecuente ha sido la *ictericia obstructiva (32%)*, seguida de *estenosis de la anastomosis (24%)* y en el 14% se ha manifestado en forma de *bilirragia*. Otras complicaciones han sido: estenosis no anastomótica (4%), necrosis isquémica de la vía biliar principal (8%), dehiscencia de la anastomosis (4%) y necrosis del parénquima en cinco casos (10%). En el 48% de los casos se ha recurrido a la cirugía como tratamiento, ERCP y radiología intervencionista en el 18% y 12% respectivamente, drenaje percutáneo en el 10% y dos pacientes (4%) han sido retrasplantados por este motivo. En el 8% se ha optado por una actitud conservadora (*Tabla 43*).

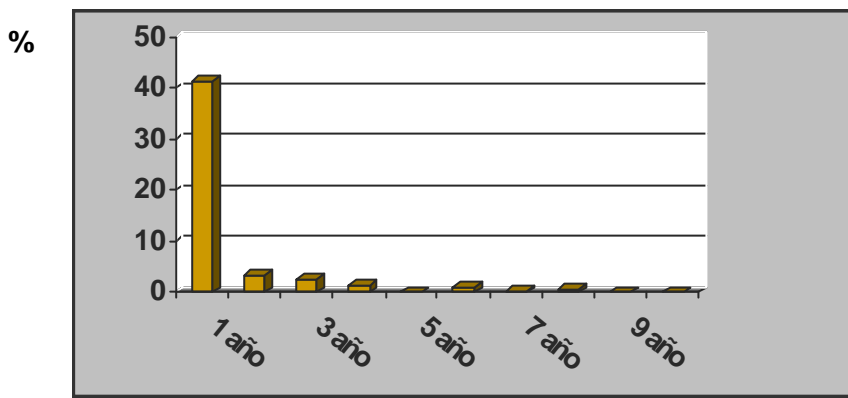
Tabla 43. - Complicaciones biliares

Nº de pacientes con complicación biliar	Total	279 (100,0%)	
	No	239 (85,7%)	
	Sí	40 (14,3%)	
Nº de complicaciones biliares por paciente	0	239 (85,7%)	
	1	31 (11,1%)	
	2	8 (2,9%)	
	3	1 (0,4%)	
Nº total de complicaciones biliares	Total	50	
Meses postTH hasta la primera complicación biliar	N	40	
	Media (DE)	16,45 (25,95)	
	Mediana (Min-Max)	2,9 (0,0; 107,1)	
Momento de aparición de la primera complicación biliar	Total	40 (100,0%)	N=279
	1º año	27 (65%)	27 (9,8%)
	2º año	4 (10%)	4 (1,4%)
	3º año	2 (5%)	2 (0,7%)
	4º año	2 (5%)	2 (0,7%)
	5º año	2 (5%)	2 (0,7%)
	6º año	2 (5%)	2 (0,7%)
	9º año	1 (2,5%)	1 (0,3%)
Complicaciones biliares	Total	50 (100,0%)	N=279
	Ictericia obstructiva	16 (32,0%)	16 (5,7%)
	Estenosis anastomosis	12 (24,0%)	12 (4,3%)
	Bilirragia	7 (14,0%)	7 (2,5%)
	Necrosis isquémica VBP	4 (8,0%)	4 (1,4%)
	Estenosis no anastomosis	2 (4,0%)	2 (0,7%)
	Dehiscencia anastomosis	2 (4,0%)	2 (0,7%)
	Necrosis parénquima	5 (10,0%)	5 (1,8%)
	Otros	2 (4,0%)	2 (0,7%)
Tratamiento de las complicaciones biliares	Total	50 (100,0%)	N=279
	Reintervención	24 (48,0%)	24 (8,6%)
	ERCP	9 (18,0%)	9 (3,2%)
	Radiología intervencionista	6 (12,0%)	6 (2,1%)
	Drenaje percutáneo	5 (10,0%)	5 (1,8%)
	Retrasplante	2 (4,0%)	2 (0,7%)
	No tratamiento	4 (8,0%)	4 (1,4%)

Rechazo agudo y crónico

En nuestra serie, 25 pacientes (9%) han presentado algún **rechazo agudo** tras el primer año postTH. La tercera parte de ellos se han producido en el 2º año postTH (3.2%). Se ha realizado biopsia en prácticamente todos los casos, excepto en dos, y en 14 casos (5%) la biopsia ha mostrado un *rechazo leve*, en 6 casos *rechazo moderado* (2.3%) y en tres pacientes (1%) un *rechazo severo* (Gráfico 6) (Tabla 44).

Gráfico 6.-Porcentaje y momento de aparición del rechazo agudo sobre el total de pacientes



En 19 casos (6.9%) el rechazo agudo ha sido **corticosenible** y sólo en 6 casos (2.1%) ha sido **corticorresistente** por lo que hubo que recurrir a otras pautas para su tratamiento.

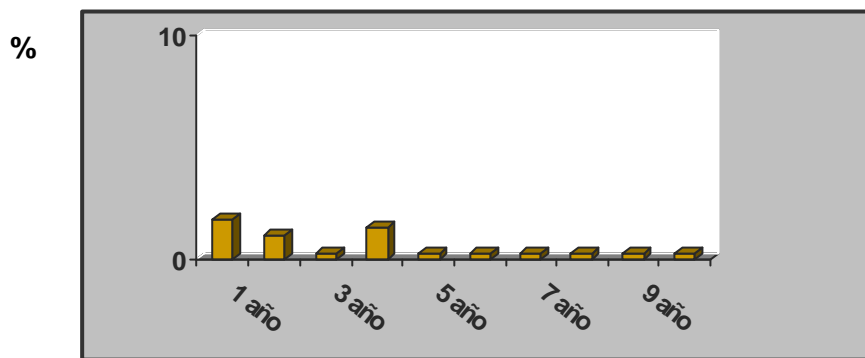
La dosis media de corticoides para el tratamiento del rechazo recibida ha sido de 1500 mg, con un mínimo de 500 mg y un máximo de 3000 mg.

Tabla 44. - Rechazo agudo

Variable		N(%)	
Algún rechazo agudo >1 año	Total	279 (100,0%)	
	No	254 (91,0%)	
	Sí	25 (9,0%)	
Fecha primer rechazo agudo >1 año	Total	25 (100,0%)	N=279
	2 año	9 (33,3%)	9 (3,2%)
	3 año	6 (25,0%)	6 (2,5%)
	4 año	4 (16,7%)	4 (1,4%)
	6 año	3 (12,5%)	3 (1,1%)
	7 año	1 (4,2%)	1 (0,3%)
	8 año	2 (8,3%)	2 (0,7%)
	Nº de rechazos (>1 año)	Total	279 (100,0%)
	0	254 (91,4%)	
	1	23 (7,9%)	
	2	2 (0,7%)	
Biopsia	Total	25 (100,0%)	N=279
	No Biopsia	2 (8,0%)	2 (0,7%)
	Leve	14 (56,0%)	14 (5%)
	Moderado	6 (24,0%)	6 (2,3%)
	Severo	3 (12,0%)	3 (1%)
Tipo de rechazo	Total	25 (100,0%)	N=279
	CS	19 (76,9%)	19 (6,9%)
	CR	6 (23,1%)	6 (2,1%)
Tipo de tratamiento	Total	25 (100,0%)	
	Corticoides	19 (73,1%)	
	MMF	2 (7,7%)	
	CyA-AZA	2 (11,5%)	
	Ajuste dosis	2 (7,7%)	
Dosis total extra corticoides	N	19	
	Media (DE)	1500 (500)	
	Mediana	1500,0	
	(Min; Max)	(500,0; 3000,0)	

En nuestra serie, la tasa de **rechazo crónico** ha sido del 7% (19 pacientes) a lo largo del seguimiento postTH. Cinco de estos pacientes (1.8%) han presentado rechazo crónico durante el primer año, lo que implica que el 5% (14 pacientes) restante ha presentado rechazo crónico a partir del año postTH (*Gráfico 7*) (*Tabla 45*).

Gráfico 7.-Porcentaje y momento de aparición del rechazo crónico sobre el total de pacientes



Nueve pacientes (3.2%) no han recibido ningún tratamiento para el rechazo crónico. Han sido trasplantados cuatro pacientes (1.4%), tres de ellos a partir del primer año postTH. El curso evolutivo es bastante infausto, de forma que sólo han presentado mejoría clínica y analítica tres pacientes (1.1%), once (4%) han presentado progresión de la enfermedad, siendo causa de éxitus en cuatro pacientes (1.4%).

Tabla 45. - Rechazo crónico

Variable		N(%)		
Rechazo crónico	Total	279 (100,0%)		
	No	260 (93,2%)		
	Sí	19 (6,8%)		
Fecha rechazo crónico	Total	19 (100,0%)	N=279	
	1 año	5 (26,3%)	5 (1,8%)	
	2 año	3 (15,8%)	3 (1,1%)	
	3 año	1 (5,3%)	1 (0,3%)	
	4 año	4 (21,1%)	4 (1,4%)	
	5 año	1 (5,3%)	1 (0,3%)	
	6 año	1 (5,3%)	1 (0,3%)	
	7 año	1 (5,3%)	1 (0,3%)	
	8 año	1 (5,3%)	1 (0,3%)	
	9 año	1 (5,3%)	1 (0,3%)	
	>10 año	1 (5,3%)	1 (0,3%)	
	Tratamiento rechazo crónico	Total	19 (100,0%)	N=279
		Retrasplante	4 (21,1%)	4 (1,4%)
Añadir Esteroides		3 (15,8%)	3 (1,1%)	
Añadir MMF		2 (10,5%)	2 (0,7%)	
Convertir a FK		1 (5,3%)	1 (0,3%)	
No tratamiento		9 (47,4%)	9 (3,2%)	
Evolución rechazo crónico	Total	19 (100,0%)	N=279	
	Mejoría	3 (15,8%)	3 (1,1%)	
	Progresión	11 (58%)	11 (4%)	
	Igual	1 (5,2%)	1 (0,3%)	
	Exitus	4 (21%)	4 (1,4%)	
Tipo de rechazo crónico	Total	19 (100,0%)	N=279	
	Leve (Duct <50%.; Arteriol No; Fibrosis central No)	12 (58,8%)	12 (4,3%)	
	Moderado (Duct 50-80%; arteriol leve)	6 (35,3%)	6 (2,1%)	
	Severo (Duct >80%; Arteriol Si; Fibrosis central Si)	1 (5,9%)	1 (0,4%)	

Infecciones

Un total de 134 pacientes (48%), han presentado alguna **infección** a partir del año de trasplante, con un total de 223 episodios (*Tabla 46*). Más de la mitad de las infecciones han ocurrido en el segundo año, siendo la incidencia muy baja a partir del 3º año. De los 89 episodios bacterianos (40%), el 61.8% han sido producidos por *bacilos gram negativos*, el 21.3% por *cocos gram positivos* y el 16.9% por otro tipo de bacterias.

De los 76 **episodios víricos** (34%), el 44.7% (34 casos) ha sido por *recidiva de VHC*, el 14.5% (11 casos) han sido infecciones por *Herpes simplex*, el 10.5% ha sido por *CMV* (8 casos) y un 2.6% (2 casos) por *recidiva de VHB*. Ha habido 14 casos (18.4%) de *VHB de novo* y 6 casos (8%) de *VHC de novo*.

De los 20 casos (9%) de infección por **hongos** el 55% correspondió a *Cándida* y un 30% a *Aspergillus*.

En cuanto a la **localización de las infecciones**, el 34% ha correspondido a *infecciones hepáticas o de vía biliar*, un 24% a *localizaciones respiratorias*, un 10.8% a *infecciones urinarias*, y en menor porcentaje a infecciones digestivas (5%), intrabdominales (3.2%), vías de acceso (2.3%), partes blandas (10.4%) y óseas (0.5%).

La mayoría de los casos han sido sometidos a **tratamiento médico** (78.6%) y sólo en un 4.5% y 3.2% se ha recurrido a *cirugía y técnicas radiológicas* respectivamente, para su tratamiento.

Tabla 46.-Incidencia de infecciones y momento de aparición a partir del 1º año postTH

Alguna infección >1 año	Total	279 (100,0%)		Tipo de bacteria	Total	89 (100,0%)	
	No	145 (52%)			BGN	55 (61,8%)	
	Sí	134 (48%)			Cocos gram+	19 (21,3%)	
Fecha primera infección	Total	134 (100,0%) N=279			Otros	15 (16,9%)	
	2a	76(56,7%)	76(27,2%)	Tipo de virus	Total	76 (100,0%)	
	3a	19 (14,2%)	19(6,8%)		Rec VHC	34 (44,7%)	
	4a	10 (7,5%)	10(3,6%)		VHB Novo	14 (18,4%)	
	5a	11 (8,2%)	11(3,9%)		Herpes	11 (14,5%)	
	6a	4 (3,0%)	4(1,4%)		CMV	8 (10,5%)	
	7a	3 (2,2%)	3(1%)		VHC Novo	6 (7,9%)	
	8	4 (3,0%)	4(1,4%)		Rec VHB	2 (2,6%)	
	9a	1 (0,7%)	1(0,3%)		Otros	1 (1,3%)	
	10a	4 (3,0%)	4(1,4%)	Tipo de hongo	Total	20 (100,0%)	
Episodios por paciente	Total	279(100,0%)			Cándida	11 (55,0%)	
	0	144 (52%)			Aspergillus	6 (30,0%)	
	1	87 (30,7%)			Otros	3 (15,0%)	
	2	26 (9,3%)		Lugar infección	Total	223 (100,0%)	
	3	9 (3,2%)			Respiratorio	55 (24,3%)	
	4	8 (3%)			Digestivo	11 (5,0%)	
	5	5 (1,8%)			Hígado VBP	76 (34,2%)	
Nº total de episodios infecciosos	Total	223			Intrabdominal	7 (3,2%)	
Tipo de infección	Total	223 (100%)			Riñón-vías urinarias	24 (10,8%)	
	Bacterias	89 (40%)			Vías acceso	5 (2,3%)	
	Virus	76 (34,1%)			Partes blandas	23 (10,4%)	
	Hongos	20 (9%)			Hueso	1 (0,5%)	
	Protozoos	2 (0,9%)			otras	21 (9,5%)	
	Mycobacterias	4 (1,7%)		Tratamiento	Total	223 (100,0%)	
	No etiquetada	32 (14,3%)			Médico	176 (78,6%)	
					Quirúrgico	10 (4,5%)	
					No tratamiento	29 (13,2%)	
					Radiología	7 (3,2%)	
					Otros	1 (0,5%)	

Complicaciones médicas**HIPERTENSIÓN ARTERIAL**

En nuestra serie, 140 pacientes (50.2%) han presentado **HTA postTH**. En el 31.5% han aparecido durante el primer año, en el 8.6% durante el segundo año, el 3% y el 2% durante el tercer y cuarto año respectivamente, con una incidencia posterior en torno al 1% por año.

El 38% han requerido un fármaco como tratamiento y el 12% han requerido dos fármacos (*Tabla 47*).

Tabla 47. - *Incidencia y momento de aparición de la hipertensión arterial*

Variable	N(%)		
HTA postTH	Total	279 (100,0%)	
	No	139 (49,8%)	
	Sí	140 (50,2%)	
Fecha debut HTA	Total	140 (100,0%)	N=279
	1 año	88 (62,9%)	88 (31,5%)
	2 año	24 (17,1%)	24 (8,6%)
	3 año	9 (6,4%)	9 (3,2%)
	4 año	7 (5,0%)	7 (2,5%)
	5 año	3 (2,1%)	3 (1,1%)
	6 año	4 (2,9%)	4 (1,4%)
	7 año	4 (2,9%)	4 (1,4%)
	9 año	1 (0,7%)	1 (0,3%)
Tratamiento antihipertensivo	Total	140 (100,0%)	N=279
	1 fármaco	106 (75,5%)	106 (37,9%)
	2 fármacos	34 (24,5%)	34 (12,1%)

DIABETES MELLITUS

Ochenta y tres pacientes (29.7%) han presentado **DM postTH**. Durante el primer año 61 pacientes (22%) eran diabéticos, con una incidencia posterior de aparición entre el 4% durante el segundo año y el 0.7% al sexto año.

El 25% de los pacientes han requerido *insulina* para el control de la DM y el 4.6% *antidiabéticos orales*.

Sólo en 15 casos (5.3%), la evolución de la DM ha sido *temporal*, no habiendo requerido ningún fármaco para el control de las glucemias al final del período de seguimiento, y 68 pacientes (24%) han necesitado algún tipo de *tratamiento farmacológico de por vida* (Tabla 48).

Tabla 48. -Incidencia y momento de aparición de la Diabetes Mellitus

Variable	N(%)		
DM postTH	Total	279 (100,0%)	
	No	196 (70,3%)	
	Sí	83 (29,7%)	
Fecha debut diabetes	Total	83 (100,0%)	N=279
	1 año	61 (73,5%)	61 (22%)
	2 año	12 (14,5%)	12 (4,3%)
	3 año	7 (8,4%)	7 (2,5%)
	4 año	1 (1,2%)	1 (0,3%)
	6 año	2 (2,4%)	2 (0,7%)
Tratamiento antidiabético	Total	83 (100,0%)	N=279
	Insulina	70 (84,3%)	70 (25%)
	ADO	13 (15,7%)	13 (4,6%)
Evolución DM	Total	83 (100,0%)	N=279
	Persistente	68 (81,9%)	68 (24%)
	Temporal	15 (18,1%)	15 (5,3%)

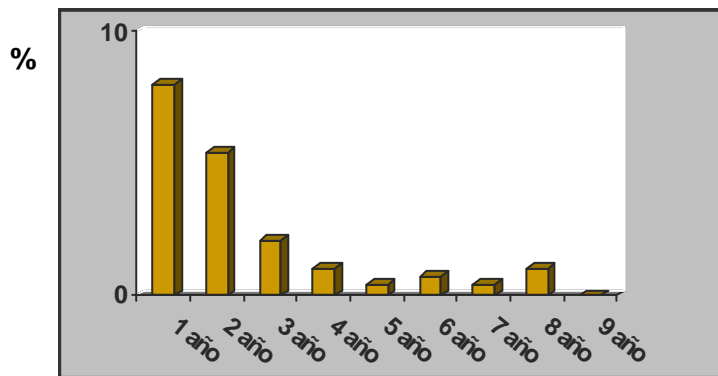
HIPERCOLESTEROLEMIA E HIPERTRIGLICERIDEMIA

El 19% de los pacientes han presentado **hipercolesterolemia** durante el período de seguimiento. En casi la mitad de los casos el debut ha sido durante el 1º año, en una cuarta parte durante el 2º año y con una incidencia entre el 2%-1% por año en el resto del seguimiento (Tabla 49) (Gráfico 8).

Tabla 49. -Hipercolesterolemia

Variable		N(%)	
Hipercolesterolemia postTH	Total	279 (100,0%)	
	No	226 (81,0%)	
	Sí	53 (19,0%)	
Fecha debut hipercolesterolemia	Total	53 (100,0%)	N=279
	1 año	22 (41,5%)	22 (8%)
	2 año	15 (28,3%)	15 (5,4%)
	3 año	6 (11,3%)	6 (2,1%)
	4 año	3 (5,7%)	3 (1,1%)
	5 año	1 (1,9%)	1 (0,3%)
	6 año	2 (3,8%)	2 (0,7%)
	7 año	1 (1,9%)	1 (0,3%)
	8 año	3 (5,7%)	3 (1,1%)

Gráfico 8. -Momento de aparición de hipercolesterolemia sobre el total de pacientes

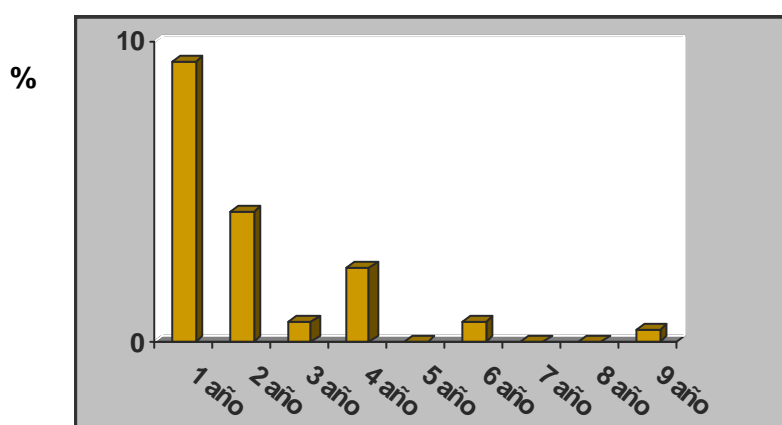


El 17.9% de los pacientes han presentado **hipertrigliceridemia postTH**, de los cuales la mitad han debutado durante el primer año, el 4.3% durante el segundo año, el 0.7% durante el tercer año, el 2.5% durante el cuarto año, y el 0.7% y 0.3% durante el sexto y noveno año respectivamente (*Tabla 50*) (*Gráfico 9*).

Tabla 50. -Hipertrigliceridemia

Variable		N(%)	
Hipertrigliceridemia postTH	Total	279 (100,0%)	
	No	229 (82,1%)	
	Sí	50 (17,9%)	
Fecha debut hipertrigliceridemia	Total	50 (100,0%)	N=279
	1 año	26 (52,0%)	26 (9,3%)
	2 año	12 (24,0%)	12 (4,3%)
	3 año	2 (4,0%)	2 (0,7%)
	4 año	7 (14,0%)	7 (2,5%)
	6 año	2 (4,0%)	2 (0,7%)
	9 año	1 (2,0%)	1 (0,3%)

Gráfico 9. -Momento de aparición de hipertrigliceridemia sobre el total de pacientes



COMPLICACIONES CARDIOVASCULARES

Un total de 43 pacientes (15.4%) han presentado alguna **complicación cardiovascular** a lo largo del período seguimiento. En total han sido 58 eventos, de forma que 30 pacientes (10.8%) han presentado un único episodio, 11 pacientes (3.9%) han presentado dos episodios y dos pacientes (0.7%) tres episodios (*Tabla 51*).

El **tipo de complicaciones** respecto al total de pacientes se ha distribuido de la siguiente forma: *angor pectoris* en el 4% de los casos, *ACxFA* en el 3.6%, *IAM* en el 3.6%, *tromboflebitis*, *edema agudo de pulmón*, *insuficiencia estándar* y *bloqueo aurículo-ventricular* en el 1% de los casos para cada evento y menos frecuentemente la aparición de *TEP* en dos casos (0.7%) y un caso de *valvulopatía* (0.4%) (*Tabla 51*).

Durante el primer año el 2.9% ha presentado alguna complicación cardiovascular, al segundo año el 4% y con una incidencia posterior de aparición entre el 1.8% y el 0.3% por año hasta el noveno año (*Gráfico 10*).

Gráfico 10.-Momento de aparición de la 1ª complicación cardiovascular sobre el total de pacientes

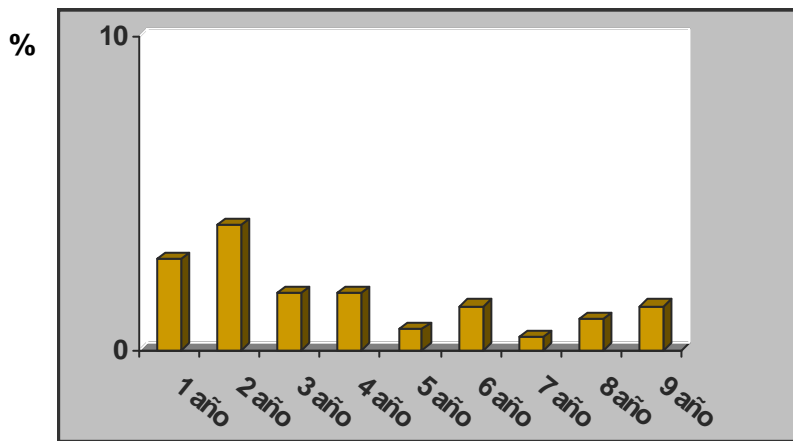


Tabla 51. -Complicaciones cardiovasculares

Variable		N(%)	
Pacientes con complicaciones cardiovasculares	Total	279 (100,0%)	
	No	236 (84,6%)	
	Sí	43 (15,4%)	
Nº complicaciones cardiovasculares por paciente	Total	279 (100,0%)	
	0	236 (84,6%)	
	1	30 (10,8%)	
	2	11 (3,9%)	
	3	2 (0,7%)	
Nº total de complicaciones cardiovasculares	Total	58	
Tipo de complicación cardiovascular	Total	58 (100,0%)	N=279
	Angor	11 (19,0%)	11 (4%)
	ACxFA	10 (17,2%)	10 (3,6%)
	IAM	9 (15,5%)	9 (3,2%)
	Bloqueo A-V	3 (5,2%)	3 (1,1%)
	Insuficiencia estándar	3 (5,2%)	3 (1,1%)
	Edema agudo pulmon	3 (5,2%)	3 (1,1%)
	Tromboflebitis	3 (5,2%)	3 (1,1%)
	TEP	2 (3,4%)	2 (0,7%)
	Valvulopatía	1 (1,7%)	1 (0,3)
	Otros	13 (22,4%)	13 (4,7%)
	Fecha de la 1ª complicación cardiovascular	Total	43 (100,0%)
1 año		8 (18,6%)	8 (2,9%)
2 año		11 (25,6%)	11 (4%)
3 año		5 (11,6%)	5 (1,8%)
4 año		5 (11,6%)	5 (1,8%)
5 año		2 (4,7%)	2 (0,7%)
6 año		4 (9,3%)	4 (1,4%)
7 año		1 (2,3%)	1 (0,3%)
8 año		3 (7,0%)	3 (1,1%)
9 año		4 (9,3%)	4 (1,4%)

FUNCIÓN RENAL

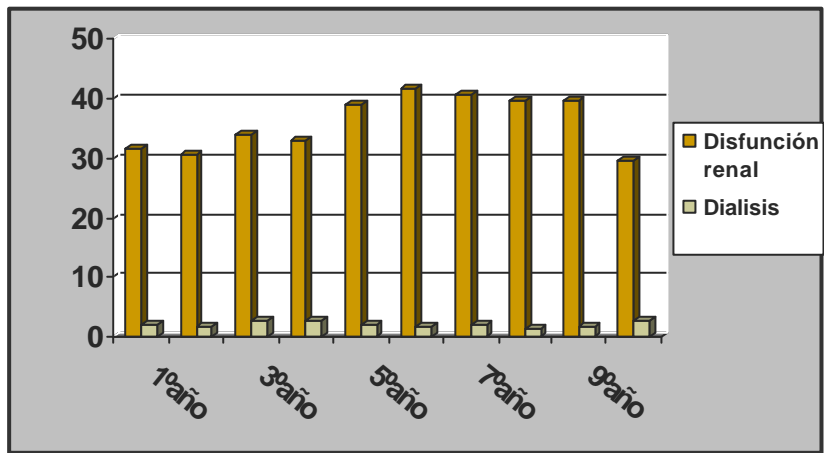
En nuestra serie, 136 pacientes (48.7%) han presentado **disfunción renal** en algún momento del seguimiento y a partir del 1º año postTH, con una distribución homogénea a lo largo de dicho período (Tabla 52).

Como he descrito previamente, el 31.5% de los pacientes ha presentado insuficiencia renal al final del primer año del trasplante. Al final del *segundo año* este valor se ha mantenido en el 30.6% de pacientes que presentan disfunción renal, con unos valores medios de creatinina de 1.52 mg/dL y urea de 65.87 mg/dL. Cinco pacientes (1.8%) han recibido diálisis (Tabla 52).

Al final del *tercer año* del trasplante, el porcentaje de pacientes con disfunción renal ha sido del 33.9%, al igual que al final del *cuarto año*. El valor medio de creatinina y urea han sido de 1.54 mg/dL y 66 mg/dL respectivamente, tanto al *tercer año* como al *cuarto*, manteniendo los mismos valores que años previos, con un aumento del porcentaje de los pacientes en diálisis (2.8%) (Tabla 53).

Gráfico 11.-Porcentaje de pacientes con disfunción renal a lo largo de los años sobre el total de pacientes vivos en cada momento

%



Al quinto y sexto año, se ha apreciado un discreto aumento del número de pacientes con disfunción renal, alcanzando el 38.9% al quinto año y el 41.7% al sexto, manteniendo los mismos valores medios de creatinina y urea. El porcentaje de pacientes en diálisis ha sido del 2% (Tabla 53).

Al séptimo, octavo y noveno año, se ha constatado un ligero descenso de la proporción de pacientes con disfunción renal, manteniéndose en el 40%. Los valores medios de urea y creatinina han aumentado ligeramente (69mg/dL y 1.6mg/dL respectivamente). El porcentaje de pacientes en diálisis ha oscilado entre el 2% y el 1.7%, como los años anteriores (Tabla 54).

Al décimo año, el 29.7% de los pacientes han presentado disfunción renal, dato inferior a los años anteriores quizás en relación a la mayor mortalidad asociada a este grupo. Paralelamente ha aumentado el porcentaje de pacientes en diálisis (2.7%) y el valor medio de urea (73 mg/dL) y creatinina (1.77mg/dL) (Tabla 54).

En el Gráfico 11 puede apreciarse la prevalencia de pacientes con disfunción renal a lo largo de los años sobre el total de pacientes vivos a lo largo del seguimiento.

Tabla 52. -Función renal 1^o-2^o año post TH

Pacientes con alguna complicación renal a partir del 1^o año postTH		Total	279 (100,0%)
	No		143 (51,3%)
	Sí		136 (48,7%)
Variable			N(%)
Complicación renal 1 año	Total		279 (100,0%)
	No		191 (68,5%)
	Sí		88 (31,5%)
Urea 1 año	N		279
	Media (DE)		62,39 (27,76)
	Mediana		56,0
	(Mín; Máx)		(1,2; 180,0)
Creatinina 1 año	N		278
	Media (DE)		1,48 (0,64)
	Mediana		1,3
	(Mín; Máx)		(0,7; 7,4)
Diálisis 1 año	Total		279 (100,0%)
	No		273 (97,8%)
	Sí		6 (2,2%)
Complicación renal 2 año	Total		278 (100,0%)
	No		193 (69,4%)
	Sí		85 (30,6%)
Urea 2 año	N		278
	Media (DE)		65,87 (46,32)
	Mediana		54,0
	(Mín; Máx)		(21,0; 446,0)
Creatinina 2 año	N		278
	Media (DE)		1,52 (0,78)
	Mediana		1,3
	(Mín; Máx)		(0,6; 8,3)
Diálisis 2 año	Total		278 (100,0%)
	No		273 (98,2%)
	Sí		5 (1,8%)

Tabla 53. -Función renal 3º-4º año post TH. Función renal 5º-6º año post TH

Variable		N(%)	Variable		N(%)
Disfunción renal 3 año	Total	216 (100,0%)	Disfunción renal 5 año	Total	149 (100,0%)
	No	142 (66,1%)		No	91 (61,1%)
	Sí	74 (33,9%)		Sí	58 (38,9%)
Urea 3 año	N	216	Urea 5 año	N	149
	Media (DE)	66,24 (45,67)		Media (DE)	67,79 (38,71)
	Mediana	56,0		Mediana	59,0
	(Mín; Máx)	(20,0; 434,0)		(Mín; Máx)	(22,0; 271,0)
Creatinina 3 año	N	216	Creatinina 5 año	N	149
	Media (DE)	1,54 (0,78)		Media (DE)	1,55 (0,91)
	Mediana	1,3		Mediana	1,3
	(Mín; Máx)	(0,6; 7,0)		(Mín; Máx)	(0,6; 7,8)
Diálisis 3 año	Total	216 (100,0%)	Diálisis 5 año	Total	149 (100,0%)
	No	210 (97,2%)		No	146 (98,0%)
	Sí	6 (2,8%)		Sí	3 (2,0%)
Disfunción renal 4 año	Total	181 (100,0%)	Disfunción renal 6 año	Total	116 (100,0%)
	No	121 (66,9%)		No	68 (58,3%)
	Sí	60 (33,1%)		Sí	48 (41,7%)
Urea 4 año	N	181	Urea 6 año	N	116
	Media (DE)	66,39 (43,98)		Media (DE)	65,65 (32,76)
	Mediana	56,0		Mediana	58,0
	(Mín; Máx)	(20,0; 386,0)		(Mín; Máx)	(0,0; 223,0)
Creatinina 4 año	N	181	Creatinina 6 año	N	116
	Media (DE)	1,54 (0,81)		Media (DE)	1,54 (0,78)
	Mediana	1,3		Mediana	1,4
	(Mín; Máx)	(0,6; 7,4)		(Mín; Máx)	(0,0; 7,0)
Diálisis 4 año	Total	181 (100,0%)	Diálisis 6 año	Total	116(100,0%)
	No	176 (97,2%)		No	114 (98,2%)
	Sí	5 (2,8%)		Sí	2 (1,8%)

Tabla 54-Función renal 7^o-8^oaño postTH. Función renal 9^o-10^oaño postTH

Variable			Variable		
		N(%)			N(%)
Disfunción renal 7 año	Total	92 (100,0%)	Disfunción renal 9 año	Total	60 (100,0%)
	No	55 (59,3%)		No	37 (60,3%)
	Sí	37 (40,7%)		Sí	23 (39,7%)
Urea 7 año	N	92	Urea 9 año	N	60
	Media (DE)	69,60 (33,54)		Media (DE)	69,23 (41,26)
	Mediana	63,0		Mediana	60,5
	(Mín; Máx)	(0,0; 179,0)		(Mín; Máx)	(0,0; 215,0)
Creatinina 7 año	N	92	Creatinina 9 año	N	60
	Media (DE)	1,59 (0,74)		Media (DE)	1,64 (1,09)
	Mediana	1,4		Mediana	1,4
	(Mín; Máx)	(0,0; 5,2)		(Mín; Máx)	(0,0; 7,4)
Diálisis 7 año	Total	92 (100,0%)	Diálisis 9 año	Total	60 (100,0%)
	No	90 (97,8%)		No	59 (98,3%)
	Sí	2 (2,2%)		Sí	1 (1,7%)
Disfunción renal 8 año	Total	77 (100,0%)	Disfunción renal 10 año	Total	37 (100,0%)
	No	47 (60,5%)		No	26 (70,3%)
	Sí	30 (39,5%)		Sí	11 (29,7%)
Urea 8 año	N	77	Urea 10 año	N	37
	Media (DE)	68,44 (37,25)		Media (DE)	73,04 (62,60)
	Mediana	63,0		Mediana	56,0
	(Mín; Máx)	(0,0; 178,0)		(Mín; Máx)	(29,6; 400,0)
Creatinina 8 año	N	77	Creatinina 10 año	N	37
	Media (DE)	1,60 (0,98)		Media (DE)	1,77 (1,67)
	Mediana	1,4		Mediana	1,3
	(Mín; Máx)	(0,0; 8,4)		(Mín; Máx)	(0,9; 8,7)
Diálisis 8 año	Total	77 (100,0%)	Diálisis 10 año	Total	37 (100,0%)
	No	76 (98,6%)		No	36 (97,3%)
	Sí	1 (1,4%)		Sí	1 (2,7%)

FUNCIÓN HEPÁTICA

Con respecto a la **función hepática**, al final del *primer año* el 27.2% de los pacientes han presentado una alteración de la misma, lo que implica unos valores de AST/ALT superiores 100 UI/L, como he descrito previamente. Al final del *segundo y tercer año* este porcentaje se ha mantenido alrededor del 30% con unos valores medios de AST/ALT de 62/75 UI/L y de Bilirrubina Total de 1.3 mg/dL (*Tabla 55*).

Al final del *cuarto y quinto año*, el 27% y 25% de los pacientes han presentado disfunción hepática respectivamente, con un discreto descenso con respecto a los años previos, probablemente relacionado con una mayor mortalidad en este grupo de pacientes. Los valores medios de AST/ALT se han elevado al final del cuarto año alcanzando unos valores de 70/114 UI/L, y descendiendo al quinto año a un valor medio similar a los años anteriores. El valor medio de Bilirrubina Total se ha mantenido en 1.0mg/dL (*Tabla 55 y 56*).

Al final del *sexto y séptimo año*, la proporción de pacientes con disfunción hepática ha sido del 30.4% y 24% respectivamente. Los valores medios de AST/ALT al sexto año se han mantenido como años previos, pero al final del séptimo año han alcanzado su máximo valor medio de 122/123 UI/L. La Bilirrubina Total media ha sido de 1.0 mg/dL (*Tabla 56*).

Al final del *octavo, noveno y décimo año* la proporción de pacientes con disfunción hepática, ha descendido al 21% (excepto al noveno año que ha sido de un 27%), con unos valores medios de AST/ALT también inferiores a años previos, oscilando entre 49/59 UI/L al octavo año y 52/53 UI/L al décimo año. La Bilirrubina Total también ha descendido a 0.8 mg/dL (*Tabla 56 y 57*).

En el *Gráfico 12*, hemos representado la prevalencia de pacientes con disfunción hepática sobre el total de pacientes vivos a lo largo del seguimiento postTH.

Gráfico 12.-Incidencia de pacientes con disfunción hepática sobre el total de pacientes vivos a lo largo de los años postTH

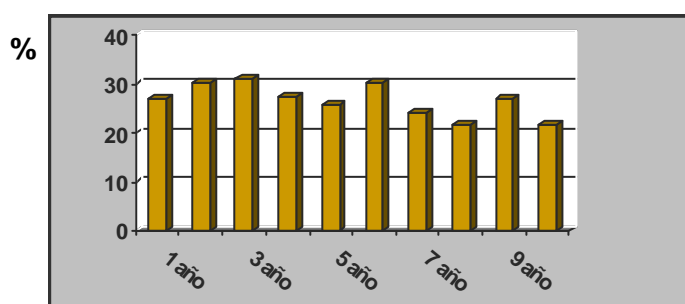


Tabla 55. -Función hepática al final del 1º-2º año postTH. Función hepática al final del 3º-4º año postTH

Variable			Variable		
Función hepática 1 año	Total	279 (100,0%)	Función hepática 3 año	Total	216 (100,0%)
	Normal	203 (72,8%)		Normal	149 (69,0%)
	Alterada	76 (27,2%)		Alterada	67 (31,0%)
AST 1 año	N	279	AST 3 año	N	216
	Media (DE)	70,88 (93,81)		Media (DE)	62,90 (69,59)
	Mediana	32,0		Mediana	34,5
	(Mín; Máx)	(9,0; 564,0)		(Mín; Máx)	(5,0; 420,0)
ALT 1 año	N	279	ALT 3 año	N	216
	Media (DE)	87,45 (111,66)		Media (DE)	78,55 (112,44)
	Mediana	43,0		Mediana	37,0
	(Mín; Máx)	(7,0; 978,0)		(Mín; Máx)	(5,0; 1250,0)
Bilirrubina Total 1 año	N	279	Bilirrubina Total 3 año	N	216
	Media (DE)	1,21 (2,11)		Media (DE)	1,11 (2,45)
	Mediana	0,7		Mediana	0,8
	(Mín; Máx)	(0,2; 26,6)		(Mín; Máx)	(0,2; 33,7)
Función hepática 2 año	Total	278 (100,0%)	Función hepática 4 año	Total	182 (100,0%)
	Normal	194 (69,8%)		Normal	132 (72,5%)
	Alterada	84 (30,2%)		Alterada	50 (27,5%)
AST 2 año	N	278	AST 4 año	N	182
	Media (DE)	62,76 (78,01)		Media (DE)	70,42 (154,38)
	Mediana	34,0		Mediana	38,0
	(Mín; Máx)	(9,0; 694,0)		(Mín; Máx)	(11,0; 2000,0)
ALT 2 año	N	278	ALT 4 año	N	182
	Media (DE)	75,50 (87,49)		Media (DE)	114,29 (551,69)
	Mediana	42,0		Mediana	48,0
	(Mín; Máx)	(7,0; 659,0)		(Mín; Máx)	(5,0; 7450,0)
Bilirrubina Total 2 año	N	278	Bilirrubina Total 4 año	N	182
	Media (DE)	1,38 (3,36)		Media (DE)	1,03 (1,26)
	Mediana	0,8		Mediana	0,8
	(Mín; Máx)	(0,2; 34,0)		(Mín; Máx)	(0,2; 15,0)

Tabla 56. -Función hepática al final del 5^o-6^o año postTH. Función hepática al final del 7^o-8^o año postTH

Variable			Variable			N(%)		
Función hepática 5 año	Total	148 (100,0%)	Función hepática 7 año	Total	95 (100,0%)			
	Normal	110 (74,3%)		Normal	72 (75,8%)			
	Alterada	38 (25,7%)		Alterada	23 (24,2%)			
AST 5 año	N	148	AST 7 año	N	96			
	Media (DE)	56,41 (63,96)		Media (DE)	122,82 (519,93)			
	Mediana	39,5		Mediana	36,0			
	(Mín; Máx)	(0,0; 520,0)		(Mín; Máx)	(0,0; 4194,0)			
ALT 5 año	N	148	ALT 7 año	N	96			
	Media (DE)	71,95 (120,90)		Media (DE)	123,48 (452,19)			
	Mediana	46,0		Mediana	43,0			
	(Mín; Máx)	(0,0; 1363,0)		(Mín; Máx)	(0,0; 3630,0)			
Bilirrubina Total 5 año	N	148	Bilirrubina Total 7 año	N	95			
	Media (DE)	1,09 (2,01)		Media (DE)	1,05 (1,35)			
	Mediana	0,7		Mediana	0,8			
	(Mín; Máx)	(0,0; 22,0)		(Mín; Máx)	(0,0; 10,6)			
Función hepática 6 año	Total	115 (100,0%)	Función hepática 8 año	Total	78 (100,0%)			
	Normal	80 (69,6%)		Normal	61 (78,2%)			
	Alterada	35 (30,4%)		Alterada	17 (21,8%)			
AST 6 año	N	116	AST 8 año	N	79			
	Media (DE)	63,66 (72,66)		Media (DE)	49,76 (43,24)			
	Mediana	38,0		Mediana	34,0			
	(Mín; Máx)	(0,0; 611,0)		(Mín; Máx)	(0,0; 218,0)			
ALT 6 año	N	116	ALT 8 año	N	79			
	Media (DE)	77,61 (108,45)		Media (DE)	59,23 (67,03)			
	Mediana	42,5		Mediana	42,0			
	(Mín; Máx)	(0,0; 1016,0)		(Mín; Máx)	(0,0; 475,0)			
Bilirrubina Total 6 año	N	116	Bilirrubina Total 8 año	N	79			
	Media (DE)	1,70 (5,37)		Media (DE)	0,75 (0,34)			
	Mediana	0,7		Mediana	0,7			
	(Mín; Máx)	(0,0; 46,5)		(Mín; Máx)	(0,0; 2,1)			

Tabla 57. -Función hepática al final del 9^a-10^o año postTH

Variable		N(%)
Función hepática 9 año	Total	59 (100,0%)
	Normal	43 (72,9%)
	Alterada	16 (27,1%)
AST 9 año	N	60
	Media (DE)	58,35 (49,81)
	Mediana	39,5
	(Mín; Máx)	(0,0; 234,0)
ALT 9 año	N	60
	Media (DE)	62,17 (58,40)
	Mediana	48,0
	(Mín; Máx)	(0,0; 321,0)
Bilirrubina Total 9 año	N	60
	Media (DE)	0,91 (0,59)
	Mediana	0,8
	(Mín; Máx)	(0,0; 3,6)
Función hepática 10año	Total	37 (100,0%)
	Normal	29 (78,4%)
	Alterada	8 (21,6%)
AST 10 año	N	37
	Media (DE)	52,11 (39,68)
	Mediana	40,0
	(Mín; Máx)	(8,0; 171,0)
ALT 10 año	N	37
	Media (DE)	53,11 (46,14)
	Mediana	41,0
	(Mín; Máx)	(4,0; 205,0)
Bilirrubina Total 10 año	N	37
	Media (DE)	0,84 (0,30)
	Mediana	0,8
	(Mín; Máx)	(0,4; 1,6)

OTRAS COMPLICACIONES

Un total de 51 pacientes (18.3%) han presentado alguna **complicación neurológica**, con un total de 58 episodios. En un 5% de los pacientes el evento ha ocurrido durante el primer año, porcentaje que se ha mantenido también durante el segundo año. Durante el tercer y cuarto año el 2.5% y 1.8% respectivamente, han presentado alguna complicación neurológica, manteniéndose la incidencia de aparición en un 0.7% por año hasta el noveno año (*Tabla 58*).

La complicación más frecuente ha sido la *depresión* en 12 casos, seguida de *enfermedad cerebrovascular* en 11 casos, *desorientación* en 6 casos, *neuropatía periférica* en 5 casos, coma en 3 casos, un caso de *alucinación*, un caso de *cefalea* intensa de difícil control, un caso de *disartria* y un caso de *mielinolisis central pontina*. Otros procesos neurológicos han afectado a 18 casos.

Tabla 58. -Complicaciones neurológicas postTH

Variable		N(%)	
Pacientes con complicación neurológica	Total	279 (100,0%)	
	No	228 (81,7%)	
	Sí	51 (18,3%)	
Nº de complicaciones neurológicas por paciente	Total	279 (100,0%)	
	0	228 (81,7%)	
	1	45 (16,1%)	
	2	5 (1,8%)	
	3	1 (0,4%)	
Nº de complicaciones neurológicas	Total	58	
Fecha de la 1ª complicación neurológica	Total	51 (100,0%)	N=279
	1 año	14 (27,5%)	14 (5%)
	2 año	14 (27,5%)	14 (5%)
	3 año	7 (13,7%)	7 (2,5%)
	4 año	5 (9,8%)	5 (1,8%)
	5 año	2 (3,9%)	2 (0,7%)
	6 año	2 (3,9%)	2 (0,7%)
	7 año	2 (3,9%)	2 (0,7%)
	8 año	2 (3,9%)	2 (0,7%)
	9 año	2 (3,9%)	2 (0,7%)
	10 año	1(2,0%)	1 (0,3%)

En nuestra serie, 75 pacientes (27.1%) han presentado algún tipo de **complicación osteomuscular**, el 8.6% durante el primer año, el 9% durante el segundo año, el 4.3% durante el tercer año, el 1.8% durante el cuarto y quinto año y el 0.7% durante el sexto y octavo año. La complicación más frecuente ha sido el *dolor osteoarticular* en más de la mitad de los casos (15%), seguida de la *osteoporosis* (7.5%) y menos frecuentemente la *atrofia muscular*, *fractura patológica* y *osteomielitis* (Tabla 59).

Tabla 59. -Complicaciones osteomusculares postTH

Variable	N(%)		
Complicaciones osteomusculares	Total	277 (100,0%)	
	No	202 (72,9%)	
	Sí	75 (27,1%)	
Fecha complicacion osteomuscular	Total	75 (100,0%)	N=279
	1 año	24 (32,0%)	24 (8,6%)
	2 año	25 (33,3%)	25 (9%)
	3 año	12 (16,0%)	12 (4,3%)
	4 año	5 (6,7%)	5 (1,8%)
	5 año	5 (6,7%)	5 (1,8%)
	6 año	2 (2,7%)	2 (0,7%)
	8 año	2 (2,7%)	2 (0,7%)
Tipo complicación osteomuscular	Total	75 (100,0%)	N=279
	Dolor osteoarticular	42 (56,0%)	42 (15%)
	Osteoporosis	21 (28,0%)	21 (7,5%)
	Atrofia muscular	4 (5,3%)	4 (1,4%)
	Fractura patológica	2 (2,7%)	2 (0,7%)
	Osteomielitis	1 (1,3%)	1 (0,3%)
	Otras	5 (6,7%)	5 (1,8%)

Tumores de novo

Un total de 37 pacientes (13.6%) han presentado un **tumor de novo** durante el período de seguimiento, con un total de 41 casos, dado que cuatro pacientes presentaron recidiva del tumor de novo.

Durante el primer año, la proporción de pacientes con tumor de novo ha sido del 1.4%, cifra que se ha elevado al 2.8% durante el segundo año. Durante el tercer y cuarto año la cifra se ha mantenido entre el 1% y 1.8% respectivamente, alcanzando un nuevo pico de incidencia al quinto año con un 2.9%. A partir del séptimo año, la incidencia de aparición se ha mantenido entre un 0.3% y un 1% por año hasta el décimo año (*Tabla 60*).

Tabla 60. -Tumores de novo postTH

Variable	N(%)		
Tumor de novo	Total	279 (100,0%)	
	No	242 (86,4%)	
	Sí	37 (13,6%)	
Nº de tumores de novo por paciente	Total	279 (100,0%)	
	0	242 (86,4%)	
	1	33 (12,2%)	
	2	4 (1,4%)	
Total tumores de novo	Total	41	
Fecha 1er tumor de novo	Total	37 (100,0%)	N=279
	1 año	4 (10,8%)	4 (1,4%)
	2 año	8 (21,6%)	8 (2,8%)
	3 año	3 (8,1%)	3 (1%)
	4 año	5 (13,5%)	5 (1,8%)
	5 año	8 (21,6%)	8 (2,9%)
	7 año	1 (2,7%)	1 (0,3%)
	8 año	3 (8,1%)	3 (1,1%)
	9 año	3 (8,1%)	3 (1,1%)
	10 año	1 (2,7%)	1 (0,3%)
	>10 año	1 (2,7%)	1 (0,3%)

El tipo de tumor más frecuente de nuestra serie ha sido el **carcinoma cutáneo**, con 12 pacientes (4.3%) afectados y cuatro casos de recidiva: 7 casos de *carcinoma basocelular* (dos recidivas), tres casos de *carcinoma escamoso* (una recidiva), un caso de *tumor neuroendocrino cutáneo* (una recidiva) y hemos incluido un *tumor glómico de extremidades inferiores*. Le ha seguido en frecuencia el **carcinoma de pulmón** con 5 casos (1.8%), habiendo debutado uno de ellos con metástasis cerebrales sincrónicas. Asimismo, tres pacientes (1.1%) han presentado **cáncer de laringe** y otros 3 (1.1%) **cáncer de vejiga**, seguido de **cáncer de colon y esófago** con dos casos (0.7%) cada uno. Destacar que en nuestra serie sólo se han presentado tres casos de **enfermedades linfoproliferativas** (1%): dos *linfomas gástricos* y un *linfoma ileal* (Tabla 61).

Tabla 61. - Tipos de tumores de novo postTH

Tipos de tumor de novo	Total pacientes	37 (100,0%)	N=279
CA.CUTÁNEO (12+ 4 recidivas)	12 (32,4%)	4,3%	
CA.PULMON (uno con M1 cerebral)	5 (13,5%)	1,8%	
CA. LARINGE	3 (8,1%)	1%	
CA.VEJIGA	3 (8,1%)	1%	
ADK COLON	2 (5,4%)	0,7%	
ADK ESÓFAGO	2 (5,4%)	0,7%	
ADK GÁSTRICO	1 (2,7%)	0,3%	
GIST GÁSTRICO	1 (2,7%)	0,3%	
LINFOMA GÁSTRICO	2 (5,4%)	0,7%	
ADK PÁNCREAS	1 (2,7%)	0,3%	
CA.DUCTAL INFILTRANTE	1 (2,7%)	0,3%	
CA. PAPILAR TIROIDES	1 (2,7%)	0,3%	
CA.ESCAMOSO ANAL	1 (2,7%)	0,3%	
MELANOMA	1 (2,7%)	0,3%	
LINFOMA ILEAL	1 (2,7%)	0,3%	

Ca = Carcinoma ADK = Adenocarcinoma

Recidiva de enfermedad primaria

RECIDIVA DE HEPATOCARCINOMA

En nuestra serie, hemos tenido 97 casos (34.8%) de **carcinoma hepático** en la pieza de explante, 94 *hepatocarcinomas* (96.9%), 1 caso de *hepatocarcinoma fibrolamelar* (1%) y dos casos de *hepatocolangiocarcinoma* (2.1%), de los cuales el 85.6% (83 casos) era conocido previo al trasplante y en un 14.4% (14 casos) el hallazgo ha sido incidental postTH.

De este grupo de pacientes con hepatocarcinoma, en dieciséis de ellos (16.5%) se ha objetivado **recidiva de HCC**, con una media de aparición de 27 meses postTH, entre un mínimo de 1 año y un máximo de 4 años postTH (*Tabla 62*).

Tabla 62. -Neoplasias hepáticas sometidas a TH y recidiva de Hepatocarcinoma

Variable		N(%)
Tumor hepático en la pieza de explante	Total	279 (100,0%)
	No	182 (65,2%)
	Sí	97 (34,8%)
Tipos de tumores hepáticos	Total	97 (100,0%)
	Hepatocarcinoma	94 (96,9%)
	Fibrolamelar	1 (1,0%)
	Hepatocolangiocarcinoma	2 (2,1%)
Diagnóstico	Total	97 (100,0%)
	Conocido	83 (85,6%)
	Incidental	14 (14,4%)
Recidiva HCC	Total	97 (100,0%)
	No	81 (83,5%)
	Sí	16 (16,5%)
Meses hasta la fecha de recidiva desde el trasplante	N	16
	Media (DE)	26,93 (12,69)
	Mediana	22,0
	(Mín; Máx)	(11,0; 47,0)

RECIDIVA DE VHC

En nuestra serie, 151 pacientes (54.1%) eran **VHC+ pretrasplante**, de los cuales 92 (61%) han presentado recidiva de la enfermedad a lo largo del seguimiento postTH. De este grupo 58 pacientes (38.4%) han recidivado durante el primer año, 21 pacientes (14%) durante el segundo año, 5 pacientes (3.3%) durante el tercer y cuarto año y posteriormente un caso (0.6%) cada año hasta el noveno año postTH (*Tabla 63*).

En 46 casos (30.5%) la **recidiva de la enfermedad** ha sido *leve*, en 30 pacientes (19.8%) *moderada* y en 16 casos (10.6%) *severa*. Según el curso evolutivo de la enfermedad 24 pacientes (15.9%) han requerido tratamiento médico y 5 pacientes (3.3%) han sido sometidos a retrasplante (*Tabla 63*).

Tabla 63. -Recidiva de VHC a lo largo del seguimiento

VHC+ preTH	Total	279 (100,0%)	
	No	128 (45,9%)	
	Sí	151 (54,1%)	
Recidiva VHC	Total	151 (100,0%)	
	No	59 (39%)	
	Sí	92 (61%)	
Fecha recidiva VHC	Total	92 (100,0%)	N=151
	1 año	58 (63,0%)	58 (38,4%)
	2 año	21 (22,8%)	21 (14%)
	3 año	5 (5,4%)	5 (3,3%)
	4 año	5 (5,4%)	5 (3,3%)
	6 año	1 (1,1%)	1 (0,6%)
	8 año	1 (1,1%)	1 (0,6%)
	9 año	1 (1,1%)	1 (0,6%)
Tipo de hepatitis en 1º episodio	Leve	46 (50,0%)	46 (30,5%)
	Moderada	30 (32,6%)	30 (19,8%)
	Severa	16 (17,4%)	16 (10,6%)
Tratamiento VHC	Total	92 (100,0%)	N=151
	No	63 (68,5%)	63 (41,7%)
	Sí	29 (31,5%)	29 (19,2%)
Tipo de tratamiento	Total	29 (100,0%)	N=151
	INF+RBV	16 (55,1%)	16 (10,6%)
	INF	8 (27,6%)	8 (5,3%)
	Retrasplante	5 (17,3%)	5 (3,3%)

RECIDIVA VHB

Veinte pacientes (7.2%) de nuestra serie han sido **VHB+ pretrasplante**, los cuales presentaron recidiva de la enfermedad cinco (25%). De estos cinco pacientes tres (15%) han recidivado durante el primer año, uno (5%) durante el segundo año y un último (5%) durante el tercer año. Todos han sido sometidos a tratamiento médico independientemente de la gravedad de la recidiva y ninguno ha sido sometido a retrasplante (*Tabla 64*).

Tabla 64. -Recidiva de VHB a lo largo del seguimiento

Variable		N(%)	
VHB+ preTH	Total	279 (100%)	
	No	259 (92.8%)	
	Sí	20 (7,2%)	
Recidiva VHB	Total	20 (100,0%)	
	No	15 (75,0%)	
	Sí	5 (25,0%)	
Fecha recidiva VHB	Total	5 (100,0%)	N=20
	1 año	3 (60,0%)	3 (15%)
	2 año	1 (20,0%)	1 (5%)
	3 año	1 (20,0%)	1 (5%)
Evolución VHB	Total	5 (100,0%)	N=20
	Leve	2 (40,0%)	2 (10%)
	Moderada	1 (20,0%)	1 (5%)
	Severa	2 (40,0%)	2 (10%)
Tratamiento VHB	Total	5 (100,0%)	N=20
	Sí	5 (100,0%)	5 (25%)
Tipo tratamiento VHB	Total	5 (100,0%)	N=20
	Lamivudina+ Adefovir	2 (40,0%)	2 (10%)
	Lamivudina	3 (60,0%)	3 (15%)

Retrasplante hepático

En nuestro grupo de estudio, ha habido 27 **retrasplantes** (9.7%), 14 de ellos (5%) durante el primer año, 6 (2.1%) durante el segundo año, uno (0.3%) al tercer año, y dos (0.7%) al quinto, sexto y séptimo año postTH.

Durante el segundo año, cinco retrasplantes han sido debidos a *trombosis arterial* y un caso de *recidiva de VHC*. El retrasplante ocurrido durante el tercer año ha sido debido a *recidiva del VHC*, durante el quinto año por *trombosis arterial* y *recidiva del VHC*, y al sexto año ha habido un caso de *rechazo crónico* y un caso de *rechazo agudo* como causa de retrasplante. Por último, al séptimo año se han retrasplantedo dos pacientes por *recidiva de enfermedad primaria (VHC y colangitis esclerosante primaria)* (Tabla 65).

Tabla 65. -Incidencia de retrasplante, causas y momento de aparición a lo largo del seguimiento

Variable		N(%)	
Retrasplante hepático	Total	279 (100,0%)	
	No	252 (90,3%)	
	Sí	27 (9,68%)	
Causa Retrasplante después 1ª	Total	13 (100,0%)	N=279
	Trombosis arterial	6 (46%)	6 (2,1%)
	Recurrencia de enfermedad 1ª: VHC+	4 (31%)	4 (1,4%)
	Recurrencia de enfermedad 1ª: Colangitis esclerosante	1 (7,7%)	1 (0,3%)
	Rechazo agudo	1 (7,7%)	1 (0,3%)
	Rechazo crónico	1 (7,6%)	1 (0,3%)
Fecha retrasplante hepático	Total	27 (100,0%)	N=279
	1º año	14 (51,9%)	14 (5%)
	2º año	6 (22,2%)	6 (2,1%)
	3º año	1 (3,7%)	1 (0,3%)
	5º año	2 (7,4%)	2 (0,7%)
	6º año	2 (7,4%)	2 (0,7%)
	7º año	2 (7,4%)	2 (0,7%)

Mortalidad del paciente en el seguimiento, causas y curvas de supervivencia

Durante el período de seguimiento de nuestra serie, que ha sido de 12 años, un total de **75 pacientes (26.9%) han muerto** tras una supervivencia mínima de un año.

La principal **causa de mortalidad tardía** de nuestra serie ha sido por *recidiva de la enfermedad primaria* en el 10.7% de los casos sobre todo a expensas de recidiva del VHC (5.7%) y recidiva de hepatocarcinoma (4.3%). La segunda causa de mortalidad ha sido por *complicaciones médicas* en el 6.8% de los casos, destacando la mortalidad por fallo renal (2.2%) y respiratorio (1.8%). La tercera causa de mortalidad ha sido por aparición de *tumores de novo* en el 4.6%, seguido de *complicaciones técnicas* en el 1.8% de los casos. De forma anecdótica señalar como causa de mortalidad primaria 3 casos (1,1%) por *motivos sociales*, un caso (0.3%) por *rechazo agudo*, un caso (0.3%) por *rechazo crónico*, un caso (0.3%) por *infección de novo del VHB* y 2 casos de *muerte en domicilio*, sin causa determinada (Tabla 66) (Gráfico 13).

En la Tabla 67 (Gráfico 14), podemos apreciar como en 33 pacientes muertos, ha existido una **segunda causa** que contribuye al éxitus del paciente. En este caso, han sido las *complicaciones médicas* la principal causa concomitante en el 4.3% de los casos, seguidas de la *recidiva de la enfermedad primaria* en el 2.5% (a expensas de recidiva del VHC). Las *infecciones* y el *rechazo*, han sido causas concomitantes frecuentes, contribuyendo al éxitus final del paciente en el 2% y 1.7% respectivamente. Casi anecdóticas han sido los *tumores de novo* y la *trombosis venosa*, como causas concomitantes de éxitus en el 0.7% y 0.3% respectivamente.

Durante el período de seguimiento se han **perdido 88 injertos** (31.5%), que corresponden a los 75 pacientes muertos más 13 trasplantes a partir del primer año. La principal causa de pérdida del injerto, ha sido la *recidiva de enfermedad primaria* en el 14.6% de los casos debido fundamentalmente a recidiva del VHC (7.8%) y hepatocarcinoma (5.7%). Le sigue y a más distancia como causa de pérdida del injerto, las *complicaciones técnicas* (3.2%) sobre todo a expensas de la trombosis de la arteria hepática, el *rechazo agudo* (0.7%), el *rechazo crónico* (0.7%), y un caso por *infección de novo de VHB* (0.3%). El resto de los injertos se perdieron en el contexto de muerte del paciente por causas ajenas al injerto en sí mismo.

Tabla 66. -Éxitus del paciente y causa primaria de éxitus

Variable		N(%)	
Éxitus paciente	Total	279 (100,0%)	
	Muerto	75 (26,9%)	
	Vivo	204 (73,1%)	
Causa primaria de éxitus	Total	75 (100,0%)	N=279
	Recurrencia de enfermedad primaria:	30 (40,0%)	30 (10,7%)
	Virus C	16 (21,3%)	16 (5,7%)
	HCC	12 (16,0%)	12 (4,3%)
	Virus B	1 (1,3%)	1 (0,3%)
	Enolismo	1 (1,3%)	1 (0,3%)
	Complicaciones médicas:	19 (25,3%)	19 (6,8%)
	Afección pulmonar	6 (8,0%)	6 (2,2%)
	Fallo renal	5 (6,7%)	5 (1,8%)
	Cardiovascular	5 (6,7%)	5 (1,8%)
	Cerebrovascular. Hemorragia cerebral	1 (1,3%)	1 (0,3%)
	Gastrointestinal. HDA	1 (1,3%)	1 (0,3%)
	Gastrointestinal. Pancreatitis	1 (1,3%)	1 (0,3%)
	Tumor de novo	13 (17,5%)	13 (4,6%)
	Complicaciones técnicas:	5 (6,6%)	5 (1,8%)
	Trombosis arterial	2 (2,7%)	2 (0,7%)
	Trombosis venosa	1 (1,3%)	1 (0,3%)
	Complicaciones biliares	2 (2,7%)	2 (0,7%)
	Complicaciones sociales	3 (4,0%)	3 (1%)
	No cumplimiento inmunosupresión	2 (2,7%)	2 (0,7%)
	Trauma (Motor, Vehículo,..)	1 (1,3%)	1 (0,3%)
	Rechazo agudo	1 (1,3%)	1(0,3%)
	Rechazo crónico	1 (1,3%)	1(0,3%)
	Infección de novo por Virus B	1 (1,3%)	1(0,3%)
	Desconocido	2 (2,7%)	2(0,7%)

Tabla 67.-Causa de éxitus concomitante o secundaria del paciente

Causa 2ª de éxitus	Total	33 (100,0%)	N=279
Complicaciones médicas:	12 (36,3%)	12 (4,3%)	
Fallo renal	5 (15,1%)	5 (1,8%)	
Afección pulmonar	4 (12,1%)	4 (1,4%)	
Gastrointestinal. HDA	2 (6,1%)	2 (0,7%)	
Cerebrovascular. Ictus	1 (3,0%)	1 (0,3%)	
Recurrencia de enfermedad primaria:	7 (21,2%)	7 (2,5%)	
Virus C	5 (15,2%)	5 (1,8%)	
Virus B	1 (3,0%)	1 (0,3%)	
HCC	1 (3,0%)	1 (0,3%)	
Infecciones	3 (9,1%)	3 (1,1%)	
Bacterianas	2 (6,1%)	2 (0,7%)	
Fúngicas	1 (3,0%)	1 (0,3%)	
Infección de novo por virus B	3 (9,1%)	3 (1,1%)	
Rechazo crónico	3 (9,1%)	3 (1,1%)	
Rechazo agudo	2 (6,1%)	2 (0,7%)	
Tumores de novo	2 (6,1%)	2 (0,7%)	
Trombosis portal	1 (3,0%)	1 (0,3%)	

Gráfico 13.-Causa 1ª de éxitus del paciente

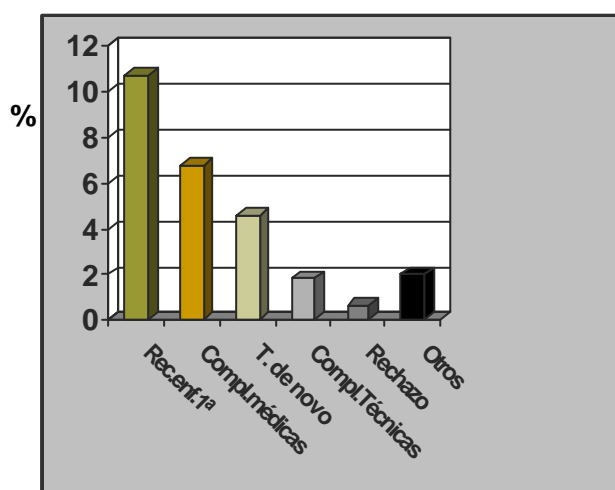
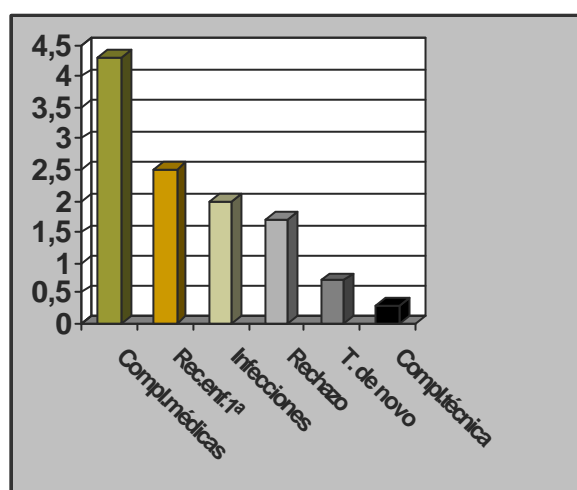


Gráfico 14.-Causa 2ª de éxitus del paciente



En la *Tabla 68* podemos apreciar la **supervivencia actuarial de los pacientes** de nuestra serie, de forma que a los dos, tres, cinco, diez y doce años, la supervivencia ha sido del 94%, 89%, 79%, 60% y 54% respectivamente (*Gráfico 15*). El **tiempo medio de supervivencia** ha sido de 107,6 meses.

En la *Tabla 69* se refleja la distribución de los éxitos a lo largo del período de seguimiento, de forma que durante los cinco primeros años el porcentaje de éxitos ha sido superior a los cinco últimos. Así durante el segundo año de supervivencia se ha muerto el 6.1% de la población de estudio, al tercer año el 4.3%, y al cuarto y quinto año el 3.6% y 3.9% respectivamente. A partir del sexto año se ha muerto entre el 1.1% y el 0.4% de la población en estudio cada año.

En la *Tabla 70* podemos apreciar la **supervivencia del injerto**, durante el período de seguimiento habiendo incluido los 14 trasplantes durante el primer año, lo que explica que la supervivencia del injerto al año haya sido del 95%. La supervivencia actuarial a los dos, tres, cinco, diez y doce años del injerto ha sido del 87%, 83%, 74%, 59% y 54% respectivamente (*Gráfico 16*). El **tiempo medio de supervivencia del injerto** ha sido de 102 meses.

Tabla 68. -Estimación de supervivencia del paciente y media(Met. Kaplan-Meier)

Tiempo supervivencia (meses)	Supervivencia	IC(95%)	
12	1,00	1,00	1,00
24	0,93907	0,91100	0,96714
36	0,89393	0,85739	0,93048
48	0,85013	0,80641	0,89384
60	0,79502	0,74338	0,84666
72	0,75395	0,69668	0,81122
84	0,73380	0,67370	0,79391
96	0,71713	0,65410	0,78015
108	0,69748	0,63055	0,76440
120	0,60338	0,51929	0,68747
132	0,56691	0,47359	0,66023
144	0,53991	0,43713	0,64270
Media (meses)		Error Estándar	
107,605		2,846	

Tabla 69. -Distribución anual de éxitos

Variable	N(%)	
Exitos	Total pac.	279 (100,0%)
	2º año	17 (6,1%)
	3er año	12 (4,3%)
	4º año	10 (3,6%)
	5º año	11 (3,9%)
	6º año	7 (2,5%)
	7º año	3 (1,1%)
	8º año	2 (0,7%)
	9º año	2 (0,7%)
	10º año	8 (2,9%)
	11º año	2 (0,7%)
	12º año	1 (0,4%)
	Total superv.	204 (73,1%)

Gráfico 15.- Curva de supervivencia del paciente

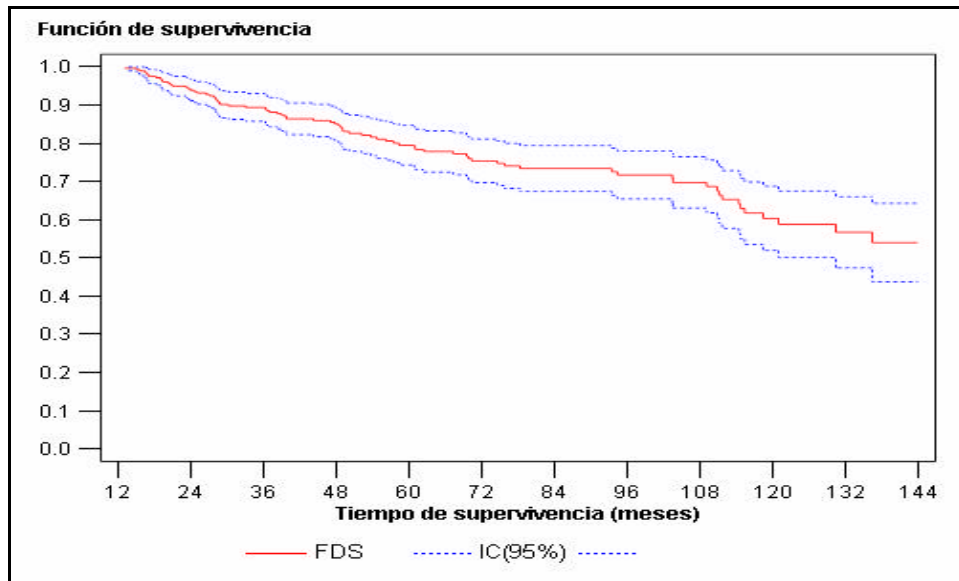


Gráfico 16.- Curva de supervivencia del injerto

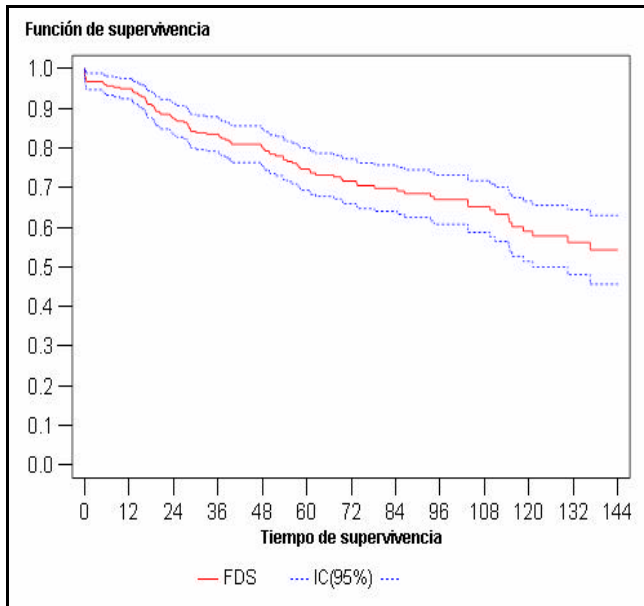


Tabla 70.- Función de supervivencia del injerto (Kaplan-Meier) y media

Tiempo supervivencia (meses)	Supervivencia	IC(95%)	
12	0,949821	0,924204	0,975438
24	0,874552	0,835686	0,913418
36	0,835125	0,791585	0,878666
48	0,800996	0,753845	0,848147
60	0,746896	0,693886	0,799906
72	0,716011	0,659712	0,77231
84	0,698274	0,639895	0,756653
96	0,66974	0,607386	0,732094
108	0,652115	0,586792	0,717438
120	0,589566	0,513612	0,66552
132	0,561725	0,47991	0,64354
144	0,543001	0,456071	0,629931

Media (meses)	Error Estándar
101,918	3,050

5.2 FACTORES DE RIESGO DE MORTALIDAD TARDÍA

Análisis univariante

En este capítulo el objetivo ha sido analizar los **factores de riesgo** asociados con una menor supervivencia del paciente tras un año de trasplante hepático. Para ello, en primer lugar, se ha realizado un análisis univariante de supervivencia con las *variables pretrasplante del receptor, las características del donante, las variables de cirugía, y las variables recogidas durante el primer año postTH del paciente*. Para cada una de las variables categóricas, se ha estimado la supervivencia mediante *el método de Kaplan-Meier* y se han realizado los tests del *Log-rank* y *de Wilcoxon* para las comparaciones de las distintas categorías del factor. Mientras que para las variables continuas se ha realizado el *test de la razón de verosimilitudes (Likelihood test) de la regresión de Cox*.

En las *Tablas 71-74* se muestran las variables consideradas, el p-valor del test realizado y el n^o de casos válidos, esto es, n^o de casos sin datos ausentes. En el caso de las variables categóricas, se indica el p-valor del test del Log-Rank, mientras que el test de Wilcoxon únicamente se ha presentado cuando éste ha resultado significativo al contrario del primer test.

Tabla 71. -Análisis univariante. Variables del receptor

Variable	Test	P-valor	N
Sexo del receptor	Log-Rank	0,8539	279
Edad del receptor	Likelihood	0,0096	279
Receptor >60	Log-Rank	0,0348	279
Receptor >65	Log-Rank	0,1484	279
Compatibilidad ABO	Log-Rank	0,4810	279
Child-Pugh	Log-Rank	0,4804	279
UNOS	Log-Rank	0,8240	279
Diagnóstico principal	Log-Rank	0,2230	279
VHC preTH	Log-Rank	0,5805	279
VHB preTH	Log-Rank	0,3716	279
Core del receptor	Log-Rank	0,2690	206
Alcohol	Log-Rank	0,5448	279
HCC preTH	Log-Rank	0,1210	279
Creatinina preTH>1,5	Log-Rank	0,6046	279
HTA preTH	Log-Rank	0,3431	279
Diabetes Mellitus preTH	Log-Rank	0,4494	279
Cardiopatía preTH	Log-Rank	0,0622	279
	Wilcoxon	0,0384	
Cirugía mayor previa	Log-Rank	0,0620	279
Hepatectomía previa	Log-Rank	0,1398	279
Derivación portal previa	Log-Rank	0,9115	279

Tabla 72. -Análisis univariante. Variables del donante

Variable	Test	P-valor	N
Edad del donante	Likelihood	0,7069	279
Edad del donante (<50/50-70/>70)	Log-Rank	0,8601	279
Edad del donante>65	Log-Rank	0,6202	279
Edad del donante>70	Log-Rank	0,9231	279
Sexo del donante	Log-Rank	0,2324	279
Causa de éxitus del donante	Log-Rank	0,0640	279
Obesidad donante	Log-Rank	0,7599	274
Enolismo del donante	Log-Rank	0,2053	277
HTA donante	Log-Rank	0,5051	277
Diabetes donante	Log-Rank	0,3578	277
Core donante	Log-Rank	0,8117	202
Sodio del donante	Likelihood	0,8788	259
Sodio > 155, > 160, > 165	Log-Rank	0,74-0,44-0,99	259
Días de UCI	Likelihood	0,7450	278
Días de UCI > 3, > 5, > 7	Log-Rank	0,17- 0,63- 0,84	278
Esteatosis >20%	Log-Rank	0,0639	279

Tabla 73. -Análisis univariante. Variables de la cirugía

Variable	Test	P-valor	N
Tiempo de isquemia	Likelihood	0,1138	278
Preservación > 8 horas	Log-Rank	0,3158	278
Preservación > 10 horas	Log-Rank	0,4474	278
Tipo injerto (split, completo)	Log-Rank	0,4470	279
Técnica fase anhepática	Log-Rank	0,4380	279
Anastomosis portal	Log-Rank	0,2759	279
Anastomosis biliar	Log-Rank	0,3706	279
Trombosis portal pretrasplante (no/parcial/total)	Log-Rank	0,0428	279
Trombosis portal total	Log-Rank	0,0040	279
Media de concentrados hematies	Likelihood	0,1676	264
Transfusión > 10 concentrados hematies	Log-Rank	0,0889	278
Media unidades plasma	Likelihood	0,0920	255
Media unidades de plaquetas	Likelihood	0,1811	169

Tabla 74. -Análisis univariante. Variables 1º año postTH

Variable	Test	P-valor	N
Inducción CyA/FK	Log-Rank	0,0613	279
	Wilcoxon	0,0264	.
Inmunosupresión 1º año con CyA/FK ⁽¹⁾	Log-Rank	0,5988	277
Stop corticoides 1º año	Log-Rank	0,3822	260
Días medios de UCI	Likelihood	0,2379	279
Días medios de hospital	Likelihood	0,1367	279
Lesión de reperfusión (leve/moderada/severa)	Log-Rank	0,6296	279
Peor AST días 1-3	Likelihood	0,3520	279
Peor ALT días 1-3	Likelihood	0,2216	279
Peor TP días 1-3	Likelihood	0,7178	279
Trombosis arterial durante 1º año	Log-Rank	0,2131	279
Trombosis portal durante 1º año	Log-Rank	0,2479	279
Complicación drenaje venoso 1º año	Log-Rank	0,4377	279
Complicación biliar durante 1º año	Log-Rank	0,0768	279
Rechazo agudo durante 1º año	Log-Rank	0,1006	279
	Wilcoxon	0,0296	279
Infección grave durante 1º año	Log-Rank	0,0695	279
	Wicoxon	0,0020	279
CMV durante 1º año	Log-Rank	0,1408	279
	Wilcoxon	0,0458	279
Complicación renal durante el 1º año	Log-Rank	0,0030	274
Complicación renal final 1º año	Log-Rank	0,0137	279
HTA final 1º año	Log-Rank	0,4377	277
DM final 1º año	Log-Rank	0,7997	276
Hipercolesterolemia final 1º año	Log-Rank	0,2776	279
Hipertrigliceridemia final 1º año	Log-Rank	0,2554	279
Complicación. cardiovascular final 1º año	Log-Rank	0,7582	279
Disfunción hepática final 1º año	Log-Rank	0,0006	279

¹⁾No se han incluido para este análisis los 2 pacientes con otras terapias de inmunosupresión durante el 1er año

A continuación se presenta, para cada una de las variables anteriores cuyo valor del *test de comparación de curvas* ha resultado significativo (considerando un nivel de significación del **0,05**), la *gráfica de la estimación de la función de supervivencia mediante el método Kaplan-Meier* según las categorías de cada variable. En este caso, las representaciones de la función de supervivencia han sido realizadas hasta el último evento (éxito) acontecido, y el tiempo de supervivencia se ha expresado en meses (*Tablas 75-84*) (*Gráficos 17-26*).

Así, han resultado variables estadísticamente significativas en análisis univariante como factores de riesgo de mortalidad tardía, las siguientes:

1. **Con respecto al receptor:** *la edad y cardiopatía pretrasplante.*
2. **Con respecto al donante,** *ninguna variable ha resultado significativa.*
3. **Con respecto a la Cirugía** únicamente la *trombosis portal pretrasplante* ha resultado estadísticamente significativa.
4. **Con respecto a las variables analizadas durante el primer año postTH** han resultado: *la inducción con ciclosporina versus tacrolimus, el rechazo agudo, la infección grave, la infección por citomegalovirus y alguna complicación renal durante el primer año. La disfunción renal y hepática al final del primer año postTH* también han resultado estadísticamente significativas.

Edad del receptor mayor de 60 años

Gráfico 17.- Curva de supervivencia según edad del paciente

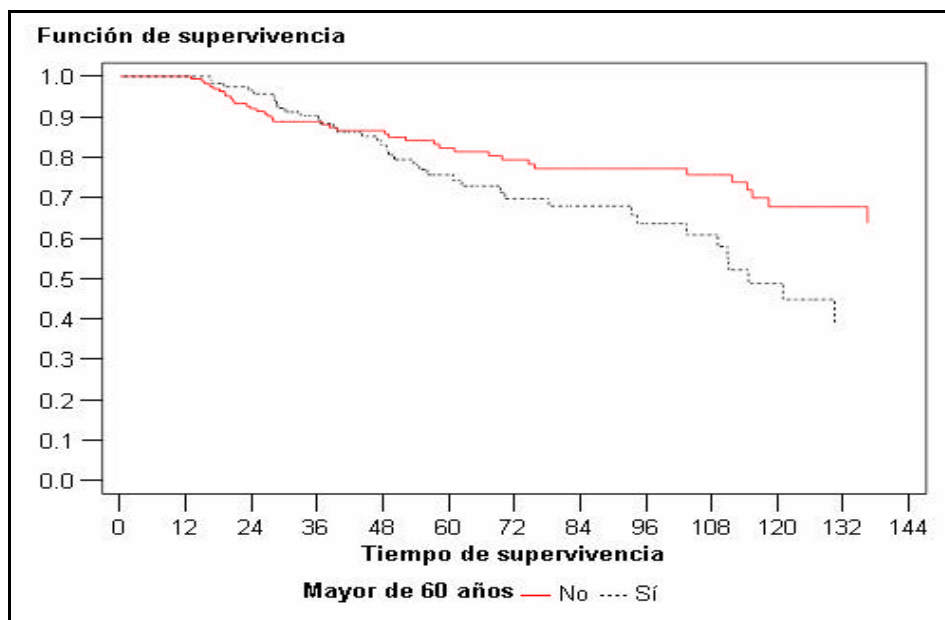


Tabla 75.- Estimación de la supervivencia del paciente según edad (Kaplan-Meier) y media

T supervi vencia	Supervi vencia	IC(95%)		T supervi vencia	Supervi vencia	IC(95%)	
R>60 = No				R>60 = Sí			
12	1,00	1,00	1,00	12	1,00	1,00	1,00
24	0,920245	0,878656	0,961835	24	0,965517	0,932313	0,998722
36	0,888221	0,839512	0,93693	36	0,902766	0,848108	0,957424
48	0,865948	0,812333	0,919562	48	0,828993	0,75634	0,901645
60	0,823001	0,760164	0,885839	60	0,756498	0,670031	0,842964
72	0,793786	0,725016	0,862556	72	0,697276	0,599904	0,794648
84	0,771885	0,698619	0,845151	84	0,679397	0,578413	0,780381
108	0,756447	0,678649	0,834245	108	0,607932	0,489064	0,726799
120	0,677071	0,575451	0,778691	120	0,488516	0,346321	0,630711
132	0,677071	0,575451	0,778691	132	0,383834	0,209923	0,557745
144	0,637243	0,515249	0,759237	144	0,383834	0,209923	0,557745

Receptor > 60 años	Media	Error Estándar
No	112,224	3,609
Sí	98,280	4,245

Cardiopatía pretrasplante del receptor

Gráfico 18- Curva de supervivencia según cardiopatía pretrasplante

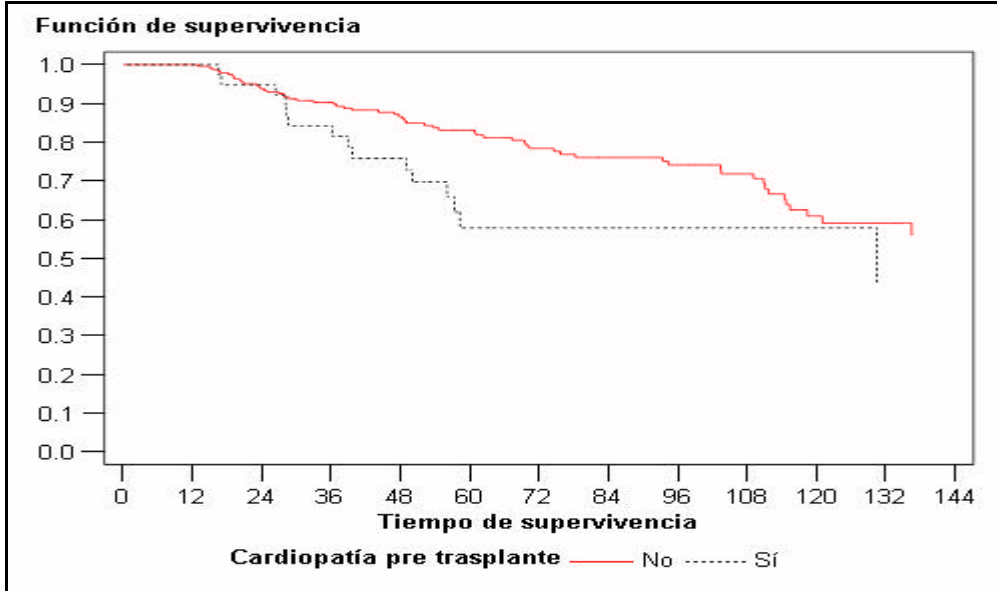


Tabla 76. -Estimación de la supervivencia del paciente según cardiopatía preTH (Kaplan-Meier) y media

Cardiopatía preTH = No	Cardiopatía pre-TH= Sí																																																																																																								
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Tiempo superviven cia</th> <th>Supervi vencia</th> <th colspan="2">IC(95%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>12</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr> <tr><td>24</td><td>0,937759</td><td>0,907258</td><td>0,968261</td></tr> <tr><td>36</td><td>0,902636</td><td>0,864777</td><td>0,940495</td></tr> <tr><td>48</td><td>0,865915</td><td>0,820841</td><td>0,910989</td></tr> <tr><td>60</td><td>0,831056</td><td>0,779883</td><td>0,882229</td></tr> <tr><td>72</td><td>0,783646</td><td>0,724521</td><td>0,842771</td></tr> <tr><td>84</td><td>0,760197</td><td>0,697163</td><td>0,823231</td></tr> <tr><td>96</td><td>0,740951</td><td>0,674108</td><td>0,807795</td></tr> <tr><td>108</td><td>0,718153</td><td>0,646285</td><td>0,79002</td></tr> <tr><td>120</td><td>0,608742</td><td>0,515803</td><td>0,701681</td></tr> <tr><td>132</td><td>0,590838</td><td>0,494235</td><td>0,687441</td></tr> <tr><td>144</td><td>0,558014</td><td>0,447411</td><td>0,668617</td></tr> </tbody> </table>	Tiempo superviven cia	Supervi vencia	IC(95%)		12	1	1	1	24	0,937759	0,907258	0,968261	36	0,902636	0,864777	0,940495	48	0,865915	0,820841	0,910989	60	0,831056	0,779883	0,882229	72	0,783646	0,724521	0,842771	84	0,760197	0,697163	0,823231	96	0,740951	0,674108	0,807795	108	0,718153	0,646285	0,79002	120	0,608742	0,515803	0,701681	132	0,590838	0,494235	0,687441	144	0,558014	0,447411	0,668617	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Tiempo supervivencia</th> <th>Supervi vencia</th> <th colspan="2">IC(95%)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>12</td><td>1</td><td>1</td><td>1</td></tr> <tr><td>24</td><td>0,947368</td><td>0,876372</td><td>1</td></tr> <tr><td>36</td><td>0,842105</td><td>0,726168</td><td>0,958042</td></tr> <tr><td>48</td><td>0,757697</td><td>0,619455</td><td>0,895939</td></tr> <tr><td>60</td><td>0,578151</td><td>0,403019</td><td>0,753283</td></tr> <tr><td>72</td><td>0,578151</td><td>0,403019</td><td>0,753283</td></tr> <tr><td>84</td><td>0,578151</td><td>0,403019</td><td>0,753283</td></tr> <tr><td>96</td><td>0,578151</td><td>0,403019</td><td>0,753283</td></tr> <tr><td>108</td><td>0,578151</td><td>0,403019</td><td>0,753283</td></tr> <tr><td>120</td><td>0,578151</td><td>0,403019</td><td>0,753283</td></tr> <tr><td>132</td><td>0,433613</td><td>0,15533</td><td>0,711897</td></tr> <tr><td>144</td><td>0,433613</td><td>0,15533</td><td>0,711897</td></tr> </tbody> </table>	Tiempo supervivencia	Supervi vencia	IC(95%)		12	1	1	1	24	0,947368	0,876372	1	36	0,842105	0,726168	0,958042	48	0,757697	0,619455	0,895939	60	0,578151	0,403019	0,753283	72	0,578151	0,403019	0,753283	84	0,578151	0,403019	0,753283	96	0,578151	0,403019	0,753283	108	0,578151	0,403019	0,753283	120	0,578151	0,403019	0,753283	132	0,433613	0,15533	0,711897	144	0,433613	0,15533	0,711897
Tiempo superviven cia	Supervi vencia	IC(95%)																																																																																																							
12	1	1	1																																																																																																						
24	0,937759	0,907258	0,968261																																																																																																						
36	0,902636	0,864777	0,940495																																																																																																						
48	0,865915	0,820841	0,910989																																																																																																						
60	0,831056	0,779883	0,882229																																																																																																						
72	0,783646	0,724521	0,842771																																																																																																						
84	0,760197	0,697163	0,823231																																																																																																						
96	0,740951	0,674108	0,807795																																																																																																						
108	0,718153	0,646285	0,79002																																																																																																						
120	0,608742	0,515803	0,701681																																																																																																						
132	0,590838	0,494235	0,687441																																																																																																						
144	0,558014	0,447411	0,668617																																																																																																						
Tiempo supervivencia	Supervi vencia	IC(95%)																																																																																																							
12	1	1	1																																																																																																						
24	0,947368	0,876372	1																																																																																																						
36	0,842105	0,726168	0,958042																																																																																																						
48	0,757697	0,619455	0,895939																																																																																																						
60	0,578151	0,403019	0,753283																																																																																																						
72	0,578151	0,403019	0,753283																																																																																																						
84	0,578151	0,403019	0,753283																																																																																																						
96	0,578151	0,403019	0,753283																																																																																																						
108	0,578151	0,403019	0,753283																																																																																																						
120	0,578151	0,403019	0,753283																																																																																																						
132	0,433613	0,15533	0,711897																																																																																																						
144	0,433613	0,15533	0,711897																																																																																																						
<table border="1"> <thead> <tr> <th>Cardiopatía pre-trasplante</th> <th>Media</th> <th>Error Estándar</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>No</td> <td>109,791</td> <td>2,980</td> </tr> <tr> <td>Sí</td> <td>92,295</td> <td>8,264</td> </tr> </tbody> </table>		Cardiopatía pre-trasplante	Media	Error Estándar	No	109,791	2,980	Sí	92,295	8,264																																																																																															
Cardiopatía pre-trasplante	Media	Error Estándar																																																																																																							
No	109,791	2,980																																																																																																							
Sí	92,295	8,264																																																																																																							

Trombosis portal pretrasplante

Gráfico 19- Curva de supervivencia según trombosis portal pretrasplante

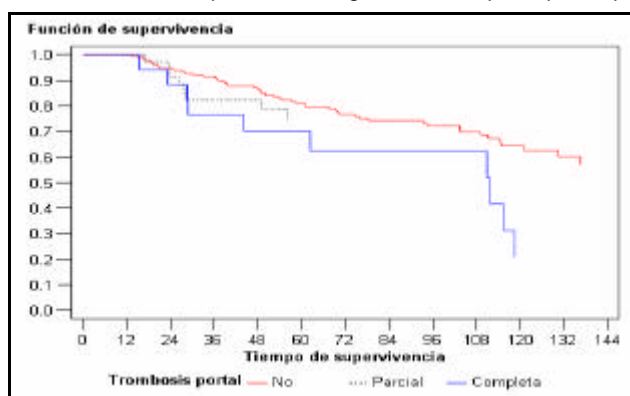


Tabla 77.- Estimación de la supervivencia del paciente según trombosis portal preTH (Kaplan-Meier) y media

Tiempo supervivencia	Supervivencia	IC(95%)	
Trombosis portal = No			
12	1	1	1
24	0,947368	0,918384	0,976353
36	0,914811	0,878119	0,951504
48	0,866019	0,819413	0,912626
60	0,80991	0,753701	0,866119
72	0,76697	0,704072	0,829868
84	0,742558	0,675866	0,809249
96	0,722214	0,65164	0,792787
108	0,698534	0,62303	0,774039
120	0,644618	0,558362	0,730874
132	0,600632	0,500611	0,700653
144	0,570601	0,459604	0,681597
Trombosis portal= parcial			
24	0,911765	0,816426	1
36	0,823529	0,69539	0,951669
48	0,823529	0,69539	0,951669
60	0,741387	0,582506	0,900268
72	0,741387	0,582506	0,900268
84	0,741387	0,582506	0,900268
96	0,741387	0,582506	0,900268
108	0,741387	0,582506	0,900268
120	0,741387	0,582506	0,900268
132	0,741387	0,582506	0,900268
144	0,741387	0,582506	0,900268

Tiempo supervivencia	Supervivencia	IC(95%)	
Trombosis portal = Completa			
12	1	1	1
24	0,882353	0,729197	1
36	0,764706	0,563066	0,966345
48	0,70098	0,480834	0,921126
60	0,70098	0,480834	0,921126
72	0,623094	0,38018	0,866007
84	0,623094	0,38018	0,866007
96	0,623094	0,38018	0,866007
108	0,623094	0,38018	0,866007
120	0,207698	0	0,456282
132	0,207698	0	0,456282
144	0,207698	0	0,456282
Trombosis portal	Media	Error Estándar	
No	109,467	3,109	
Parcial	50,259	2,227	
Completa	85,334	10,561	

Terapia de inducción con Ciclosporina versus Tacrolimus

Gráfico 20- Curva de supervivencia según terapia de inducción

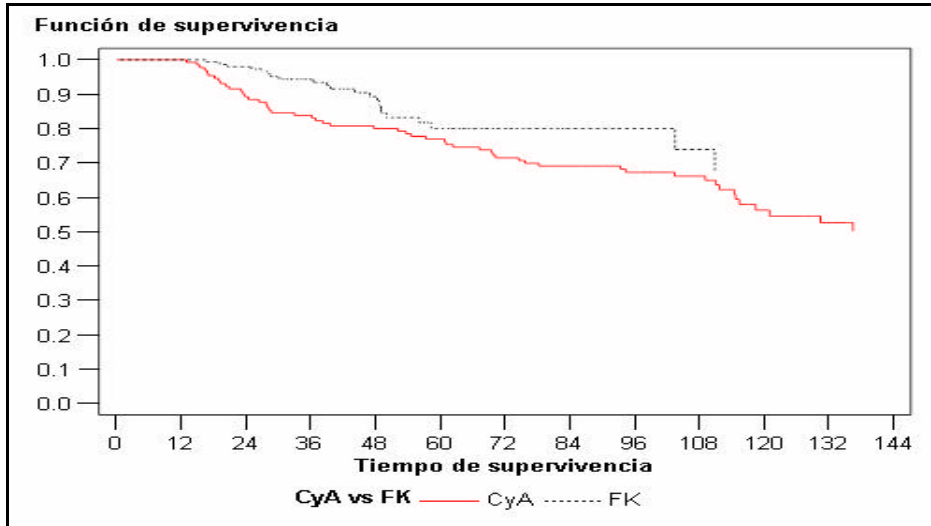


Tabla 78. -Estimación de la supervivencia del paciente según terapia de inducción (Kaplan-Meier) y media

Tiempo supervivencia	Supervi vencia	IC(95%)		Tiempo supervivencia	Supervi vencia	IC(95%)	
CyA				FK			
12	1	1	1	12	1	1	1
24	0,892308	0,83902	0,945595	24	0,979866	0,957313	1
36	0,838462	0,775198	0,901725	36	0,943401	0,905232	0,981569
48	0,8	0,73124	0,86876	48	0,892784	0,836316	0,949253
60	0,768932	0,696414	0,84145	60	0,800369	0,71748	0,883257
72	0,714563	0,636788	0,792338	72	0,800369	0,71748	0,883257
84	0,691	0,61135	0,770651	84	0,800369	0,71748	0,883257
96	0,672574	0,591056	0,754091	96	0,800369	0,71748	0,883257
108	0,661364	0,578297	0,744431	108	0,738802	0,599896	0,877708
120	0,562517	0,464356	0,660677	120	0,677235	0,505303	0,849167
132	0,52599	0,421889	0,630091	132	0,677235	0,505303	0,849167
144	0,500943	0,390831	0,611055	144	0,677235	0,505303	0,849167

Inducción	Media	Error Estándar
CYA	102,668	4,027
FK	96,596	2,911

Rechazo agudo durante el primer año postTH

Gráfico 21.- Curva de supervivencia según rechazo agudo durante el 1º año

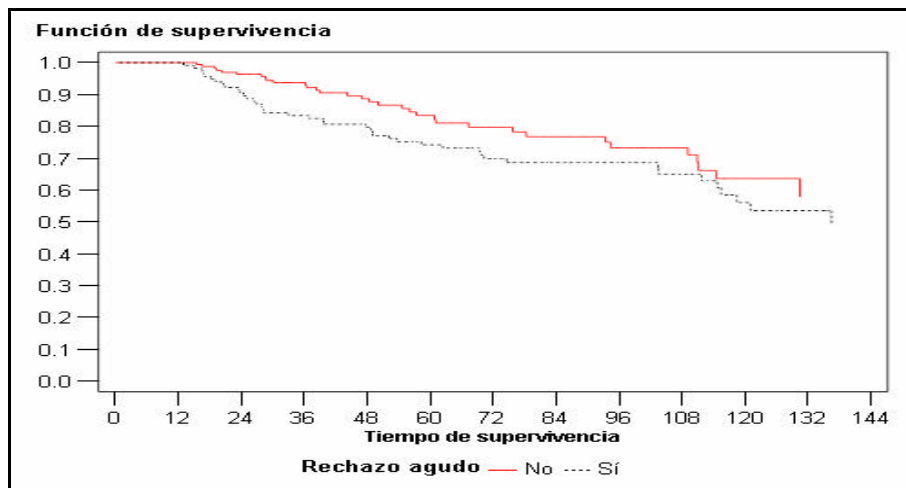


Tabla 79.- Estimación de la supervivencia del paciente según rechazo agudo durante 1º año (Kaplan-Meier) y media

Rechazo agudo= No				Rechazo agudo= Sí			
Tiempo supervivencia	Supervivencia	IC(95%)		Tiempo supervivencia	Supervivencia	IC(95%)	
12	1	1	1	12	1	1	1
24	0,963415	0,934681	0,992148	24	0,904348	0,850593	0,958102
36	0,936922	0,899021	0,974823	36	0,833654	0,765329	0,90198
48	0,886506	0,833208	0,939805	48	0,797698	0,723788	0,871607
60	0,833933	0,766715	0,90115	60	0,74179	0,660611	0,822968
72	0,79737	0,721386	0,873354	72	0,697861	0,610791	0,784931
84	0,767554	0,683924	0,851184	84	0,686033	0,597406	0,774659
96	0,732665	0,639905	0,825424	96	0,686033	0,597406	0,774659
108	0,732665	0,639905	0,825424	108	0,649926	0,552859	0,746992
120	0,636024	0,516376	0,755673	120	0,560415	0,443399	0,67743
132	0,578204	0,424886	0,731522	132	0,534941	0,413058	0,656825
144	0,578204	0,424886	0,731522	144	0,493792	0,357182	0,630402

Rechazo agudo	Media	Error Estándar
No	107,949	3,513
Sí	102,126	4,471

Infección grave durante el primer año que requiere ingreso superior a 15 días, UCI, cirugía y/o radiología intervencionista.

Gráfico 22.-Curva de supervivencia según infección grave 1ºaño

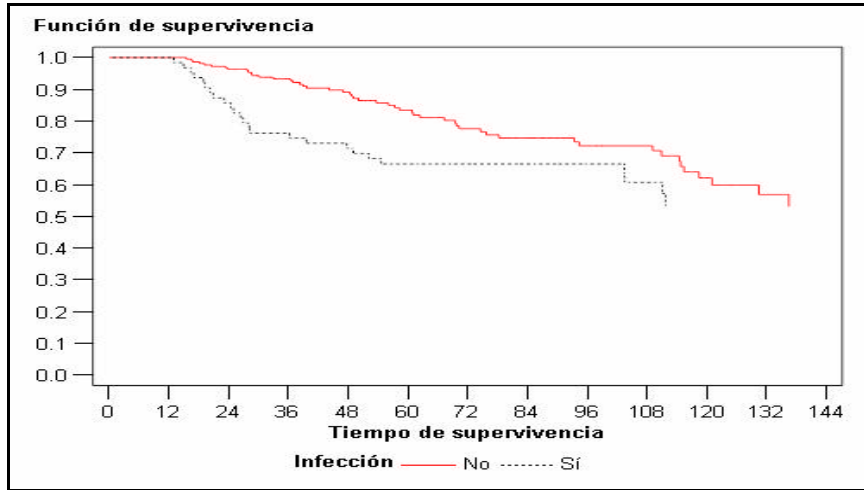


Tabla 80.-Estimación de la supervivencia del paciente según infección grave 1ºa (Kaplan-Meier) y media

Tiempo supervivencia			Tiempo supervivencia		
Supervivencia	IC(95%)		Supervivencia	IC(95%)	
Infección = No			Infección = Sí		
12	1	1	12	1	1
24	0,962963	0,937778	24	0,857143	0,770735
36	0,932809	0,898753	36	0,761905	0,656732
48	0,891137	0,846723	48	0,714286	0,602733
60	0,83456	0,778196	60	0,664811	0,547771
72	0,77583	0,708657	72	0,664811	0,547771
84	0,746456	0,674059	84	0,664811	0,547771
96	0,721982	0,644419	96	0,664811	0,547771
108	0,721982	0,644419	108	0,607002	0,475547
120	0,620778	0,520087	120	0,533209	0,383041
132	0,568677	0,452829	132	0,533209	0,383041
144	0,530765	0,40098	144	0,533209	0,383041

Infección	Media	Error Estándar
No	110,448	3,195
Sí	83,424	5,094

Infección por CMV durante el primer año

Gráfico 23.-Curva de supervivencia según infección por CMV 1ºaño

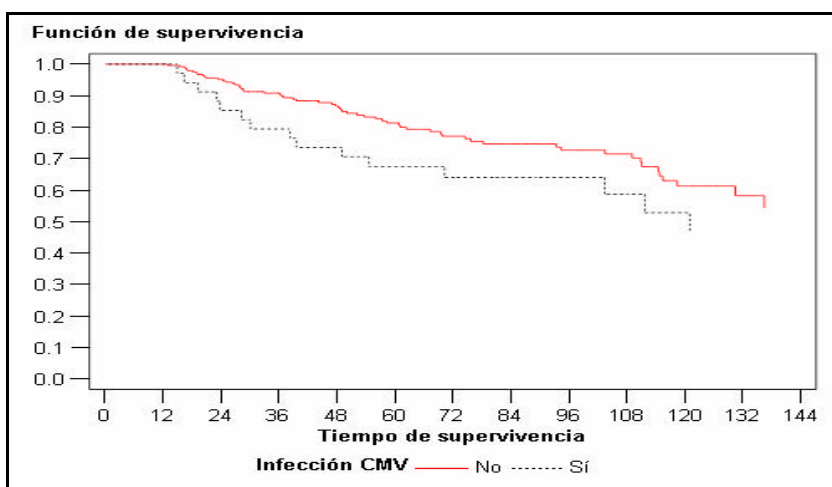


Tabla 81.-Estimación de la supervivencia del paciente según infección por CMV 1ºa (Kaplan-Meier) y media

Tiempo supervivencia	Supervivencia	IC(95%)		Tiempo supervivencia	Supervivencia	IC(95%)	
No				Sí			
12	1	1	1	12	1	1	1
24	0,95102	0,923995	0,978045	24	0,852941	0,733896	0,971987
36	0,908031	0,871358	0,944703	36	0,794118	0,658205	0,93003
48	0,86675	0,821916	0,911584	48	0,735294	0,587001	0,883587
60	0,813165	0,759096	0,867234	60	0,673797	0,515216	0,832377
72	0,771108	0,710219	0,831997	72	0,640107	0,476284	0,80393
84	0,746564	0,681582	0,811546	84	0,640107	0,476284	0,80393
96	0,726656	0,657797	0,795514	96	0,640107	0,476284	0,80393
108	0,714743	0,643165	0,786321	108	0,586765	0,406291	0,767239
120	0,612621	0,519063	0,706178	120	0,528088	0,332421	0,723755
132	0,58199	0,475577	0,688403	132	0,469412	0,264457	0,674367
144	0,543191	0,419653	0,666728	144	0,469412	0,264457	0,674367

CMV	Media	Error Estándar
No	109,394	3,023
Sí	88,432	7,503

Alguna complicación renal durante el primer año

Gráfico 24.- Curva de supervivencia según aparición de complicación renal durante el 1º año

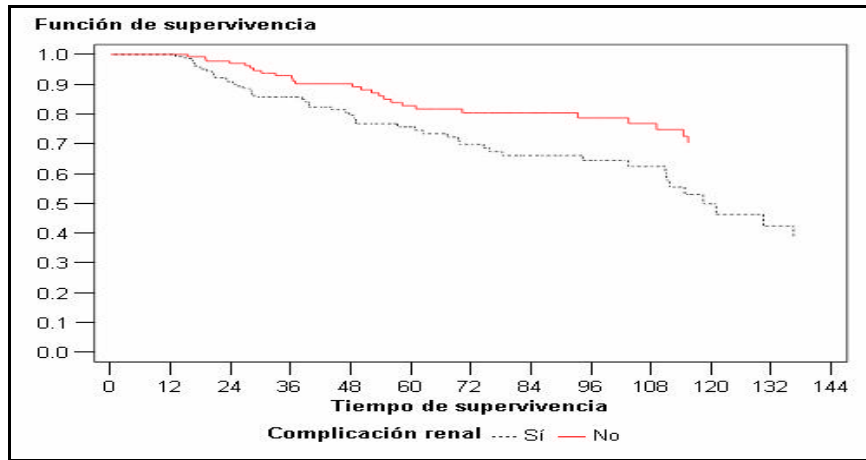


Tabla 82.- Estimación de la supervivencia del paciente según aparición de complicación renal 1ª (Kaplan-Meier) y media

Tiempo supervivencia	Supervivencia	IC(95%)		Tiempo supervivencia	Supervivencia	IC(95%)	
Complicación renal = No				Complicación renal = Sí			
12	1	1	1	12	1	1	1
24	0,969925	0,940898	0,998951	24	0,907801	0,860049	0,955554
36	0,928681	0,883668	0,973694	36	0,857056	0,799028	0,915085
48	0,901367	0,848113	0,95462	48	0,795542	0,725983	0,865102
60	0,827838	0,756261	0,899415	60	0,756583	0,680632	0,832533
72	0,803835	0,726937	0,880732	72	0,69828	0,612673	0,783887
84	0,803835	0,726937	0,880732	84	0,660621	0,569634	0,751608
96	0,786732	0,704488	0,868976	96	0,644508	0,550419	0,738597
108	0,768	0,679901	0,8561	108	0,623718	0,52423	0,723205
120	0,702469	0,595009	0,80993	120	0,498085	0,37045	0,625719
132	0,702469	0,595009	0,80993	132	0,423965	0,279646	0,568283
144	0,702469	0,595009	0,80993	144	0,385423	0,235754	0,535091

Complicación renal	Media	Error Estándar
No	100,347	2,898
Sí	99,563	4,232

Disfunción renal al año postTH

Gráfico 25. - Curva de supervivencia según disfunción renal al final del 1º año postTH

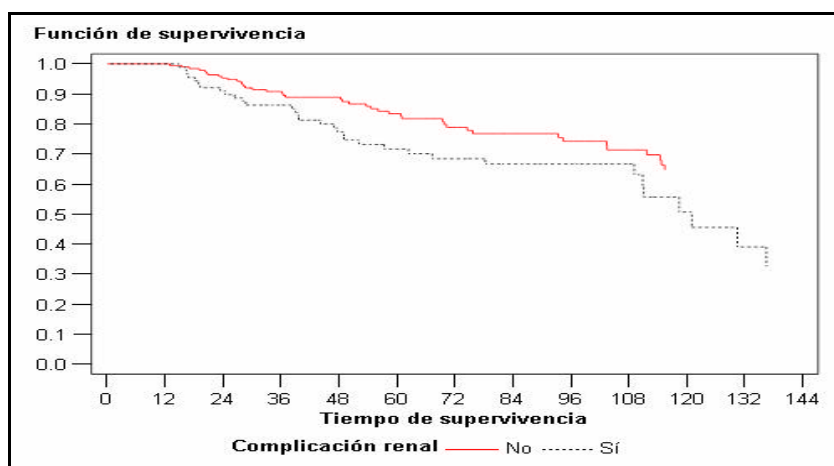


Tabla 83. -Estimación de la supervivencia del paciente según disfunción renal al final del 1º año (Kaplan-Meier) y media

Tiempo supervivencia	Supervivencia	IC(95%)		Tiempo supervivencia	Supervivencia	IC(95%)	
Disfunción renal = No				Disfunción renal = Sí			
12	1	1	1	12	1	1	1
24	0,95288	0,922829	0,98293	24	0,909091	0,849027	0,969155
36	0,908044	0,866307	0,94978	36	0,862758	0,790604	0,934913
48	0,888811	0,842631	0,934992	48	0,772741	0,682345	0,863138
60	0,834268	0,775818	0,892717	60	0,716767	0,617587	0,815948
72	0,788673	0,721061	0,856285	72	0,684153	0,579682	0,788623
84	0,767634	0,695811	0,839457	84	0,666149	0,558633	0,773665
96	0,742046	0,664354	0,819738	96	0,666149	0,558633	0,773665
108	0,713506	0,629334	0,797679	108	0,666149	0,558633	0,773665
120	0,647133	0,548821	0,745446	120	0,50622	0,344283	0,668158
132	0,647133	0,548821	0,745446	132	0,390513	0,20061	0,580416
144	0,647133	0,548821	0,745446	144	0,325427	0,128947	0,521908

Disfunción renal	Media	Error Estándar
No	98,024	2,548
Sí	99,131	5,265

Disfunción hepática al año postTH

Gráfico 26.-Curva de supervivencia según disfunción hepática al final del 1º año postTH

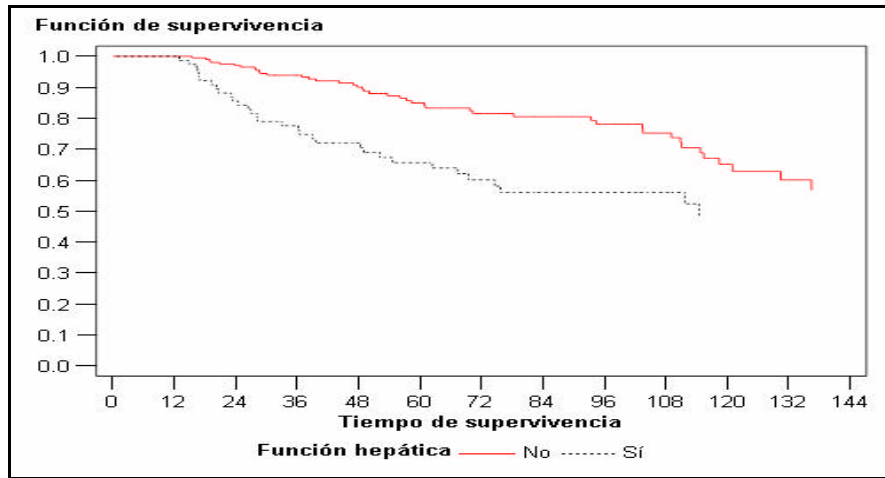


Tabla 84.-Estimación de supervivencia del paciente según disfunción hepática al final del 1º año (Kaplan-Meier) y media

Tiempo supervivencia	Supervivencia	IC(95%)	Tiempo supervivencia	Supervivencia	IC(95%)
Disfunción hepática = No			Disfunción hepática = Sí		
12	1	1	12	1	1
24	0,970443	0,947146	24	0,855263	0,776163
36	0,938887	0,90534	36	0,775862	0,681984
48	0,900417	0,856289	48	0,719436	0,617391
60	0,849139	0,793474	60	0,656393	0,546125
72	0,81509	0,752429	72	0,600831	0,483228
84	0,805027	0,74011	84	0,560775	0,438612
96	0,780997	0,709986	96	0,560775	0,438612
108	0,752071	0,673182	108	0,560775	0,438612
120	0,651259	0,549355	120	0,48313	0,337889
132	0,600696	0,484905	132	0,48313	0,337889
144	0,567324	0,440834	144	0,48313	0,337889

Disfunción hepática	Media	Error Estándar
No	113,934	3,070
Sí	81,014	4,832

En resumen, aquellas variables cuyo **análisis univariante** indicaba una asociación significativa ($p < 0.05$) con la supervivencia tardía de los pacientes trasplantados se detallan en la *Tabla 85*.

Tabla 85. -Factores de riesgo de mortalidad tardía en análisis univariante

FACTOR	NUMERO (n)	MEDIA SUPERVIVENCIA (meses)	SUPERVIVENCIA (%)					P
			2 a	3a	5a	8a	10a	
Receptor								
>60años	163	98	96	90	75	63	49	0,03
<60 años	116	112	92	89	82	75	67	
Cardiop. preTH								
No	241	109	94	90	83	74	61	0,04
Sí	38	92	95	84	58	58	58	
Trombosis portal pre TH								
No	228	109	94	91	80	72	64	0,04
Parcial	34	50	91	82	74	74	74	
Completa	17	85	88	76	70	62	20	
T. inducción								
Cya	130	103	89	84	77	67	56	0,03
Fk	149	96	98	94	80	80	68	
R. Agudo 1ºaño								
No	164	108	96	94	83	73	64	0,03
Si	115	102	90	83	74	69	56	
Infección 1º año								
No	216	110	96	93	83	72	62	0,002
Sí	63	83	86	76	66	66	53	
CMV 1º año								
No	245	109	95	90	81	73	61	0,04
Sí	34	88	85	79	67	64	53	
Compl.renal durante 1ªa								
No	133	100	97	93	83	79	70	0,003
Sí	141	99	91	86	76	64	50	
Disfunción renal al año								
No	191	98	95	91	83	74	65	0,01
Sí	88	99	91	86	72	66	51	
Disfunción hepática al año								
No	203	114	97	94	85	78	65	0,0006
Sí	76	81	85	77	66	65	48	

Análisis multivariante

Seguidamente, aquellas variables cuyo análisis univariante ha mostrado una *asociación significativa* ($p < 0,05$) con la supervivencia tardía de los pacientes trasplantados han sido introducidas en un modelo de *regresión de Cox de riesgos proporcionales*. La selección del modelo de Cox se ha llevado a cabo mediante un proceso de eliminación paso a paso (*stepwise*). A continuación se presenta el modelo de regresión de Cox, así como los riesgos relativos (Hazard ratios) resultantes (*Tabla 86*).

Tabla 86. -Factores de riesgo de mortalidad tardía en análisis multivariante

Variable	Estimación del parámetro	Error Estándar	Pr > ChiSq	Hazard Ratio	IC(95%) de Hazard Ratio	
Edad del receptor	0,03368	0,01515	0,0263	1,034	1,004	1,065
Complicación renal durante el 1º año	0,74175	0,24382	0,0023	2,100	1,302	3,386
Disfunción hepática al año	0,80950	0,23417	0,0005	2,247	1,420	3,555

De todas las variables analizadas, aquellas con valor predictivo independiente de mortalidad tardía han sido:

- 1. La edad del receptor.** A mayor edad, más riesgo de mortalidad tardía (OR 1,03).
- 2. El deterioro de la función renal durante el primer año postTH.** Los niveles de creatinina superiores a 1.5 mg/dL, duplicaron el riesgo de mortalidad tardía en el paciente trasplantado hepático (OR 2,1).
- 3. La disfunción hepática al año del trasplante hepático.** Los valores de AST/ALT superiores a 100 UI o bilirrubina total superior a 1.5 mg/dL, multiplicó el riesgo de mortalidad tardía por 2,2.

5.3 ESTUDIO DE LAS VARIABLES RELACIONADAS CON LOS FACTORES DE RIESGO DE MORTALIDAD

Disfunción renal al año

Las variables analizadas para estudiar el riesgo del paciente trasplantado de desarrollar **disfunción renal al año**, como factor determinante de supervivencia a largo plazo han sido *edad del receptor, VHC pretrasplante, insuficiencia renal pretrasplante (incluyendo pacientes en diálisis pretrasplante), diabetes pretrasplante, insuficiencia renal durante el primer año postTH, infecciones durante el primer año postTH, terapia de inducción y terapia de inmunosupresión durante el primer año.*

Tabla 87. - Disfunción renal

Variable	Total	Complicación renal		P-valor	
		No	Sí		
Receptor > 60 años	Total	279 (100,0%)	191 (68,5%)	88 (31,5%)	0,0065[c]
	No	163 (100%)	122 (74,8%)	41 (25,2%)	
	Sí	116 (100%)	69 (59,5%)	47 (40,5%)	
Receptor > 65 años	Total	279 (100,0%)	191 (68,5%)	88 (31,5%)	0,2912[c]
	No	249 (100%)	173 (69,5%)	76 (30,5%)	
	Sí	30 (100%)	18 (60,0%)	12 (40,0%)	
VHC pretrasplante	Total	279 (100,0%)	191 (68,5%)	88 (31,5%)	0,8712[c]
	No	128 (100%)	87 (68,0%)	41 (32,0%)	
	Sí	151 (100%)	104 (68,9%)	47 (31,1%)	
Creatinina >1.5 pretrasplante	Total	279(100,0%)	191 (68,5%)	88 (31,5%)	0,0007[c]
	No	248 (100,0%)	178 (71,8%)	70 (28,2%)	
	Sí	31 (100%)	13 (41,9%)	18 (58,1%)	
Pacientes en diálisis preTH	Total	276 (100,0%)	189 (68,5%)	87 (31,5%)	0,0103[c]
	No	273 (100%)	189 (69,2%)	84 (30,8%)	
	Sí	3 (100%)		3 (100,0%)	
Pacientes con diabetes preTH	Total	279 (100,0%)	191 (68,5%)	88 (31,5%)	0,6759[c]
	No	234 (100%)	159 (67,9%)	75 (32,1%)	
	Sí	45 (100%)	32 (71,1%)	13 (28,9%)	

Variable		Total	Complicación renal		P-valor
			No	Sí	
Infecciones durante el 1º año	Total	279 (100,0%)	191 (68,5%)	88 (31,5%)	0,1140[c]
	No	216 (100%)	153 (70,8%)	63 (29,2%)	
	Sí	63 (100%)	38 (60,3%)	25 (39,7%)	
Pacientes con insuficiencia renal el 1º año	Total	279 (100,0%)	191 (68,5%)	88 (31,5%)	0,0411[c]
	No	138 (100%)	108 (69,2%)	30 (30,8%)	
	Sí	141 (100%)	83(33,3%)	58 (66,7%)	
Inducción con Cya o FK	Total	279 (100,0%)	191 (68,5%)	88 (31,5%)	0,0098[c]
	Cya	130 (100%)	79 (60,8%)	51 (39,2%)	
	FK	149 (100%)	112 (75,2%)	37 (24,8%)	
Inmunosupresión de mantenimiento al año	Total	279 (100,0%)	191 (68,5%)	88 (31,5%)	0,2004[f]
	CyA	108 (100%)	68 (63,0%)	40 (37,0%)	
	FK	169 (100%)	122 (72,2%)	47 (27,8%)	
	Otros	2 (100%)	1 (50,0%)	1 (50,0%)	
Inmunosupresión de mantenimiento al año con corticoides	Total	279 (100,0%)	191 (68,5%)	88 (31,5%)	0,5945[c]
	No	127 (100%)	89 (70,1%)	38 (29,9%)	
	Sí	152 (100%)	102 (67,1%)	50 (32,9%)	

[c] Test Chi-cuadrado.
[f] Test exacto de Fisher.

Según los resultados mostrados en la *Tabla 87* aquellos pacientes *trasplantados hepáticos mayores de 60 años, con insuficiencia renal pretrasplante o en diálisis pretrasplante, aquellos que desarrollan insuficiencia renal durante el primer año y los pacientes que reciben ciclosporina como terapia de inducción*, tienen más riesgo de desarrollar disfunción renal al año, y por tanto peor supervivencia a largo plazo.

La condición del receptor de ser VHC+ o diabético pretrasplante, las infecciones durante el primer año postTH, la utilización de corticoides hasta el final del primer año postTH y la inmunosupresión de mantenimiento durante el primer año, no determinan mayor riesgo de desarrollar disfunción renal al año del trasplante de forma estadísticamente significativa.

Disfunción hepática al año

Las variables analizadas para estudiar el riesgo del paciente trasplantado de desarrollar **disfunción hepática al año**, como factor determinante de supervivencia a largo plazo han sido: *VHC pretrasplante, recidiva de VHC al año, complicación biliar durante el primer año postTH, infección por CMV durante el primer año postTH, rechazo agudo durante el primer año postTH, terapia de inducción y terapia de inmunosupresión durante el primer año.*

Tabla 88. - Disfunción hepática

Variable	Total	Función hepática		P-valor	
		Normal	Alterada		
VHC receptor	Total	279 (100,0%)	203 (72,8%)	76 (27,2%)	<0,0001[c]
	No	128 (100%)	110 (85,9%)	18 (14,1%)	
	Sí	151 (100%)	93 (61,6%)	58 (38,4%)	
Recidiva VHC al año	Total	279 (100,0%)	203 (72,8%)	76 (27,2%)	<0,0001[c]
	No	221 (100%)	182 (82,4%)	39 (17,6%)	
	Sí	58 (100%)	21 (36,2%)	37 (63,8%)	
Rechazo agudo durante el 1º año	Total	279 (100,0%)	203 (72,8%)	76 (27,2%)	0,0178[c]
	No	164 (100%)	128 (78,0%)	36 (22,0%)	
	Sí	115 (100%)	75 (65,2%)	40 (34,8%)	
CMV durante 1º año	Total	279 (100,0%)	203 (72,8%)	76 (27,2%)	0,0514[c]
	No	245 (100%)	183 (74,7%)	62 (25,3%)	
	Sí	34 (100%)	20 (58,8%)	14 (41,2%)	
Complicaciones biliares 1º año	Total	279 (100,0%)	203 (72,8%)	76 (27,2%)	0,9682[c]
	No	239 (100%)	174 (72,8%)	65 (27,2%)	
	Sí	40 (100%)	29 (72,5%)	11 (27,5%)	
Inducción con Cya o FK	Total	279 (100,0%)	203 (72,8%)	76 (27,2%)	0,0206[c]
	Cya	130 (100%)	86 (66,2%)	44 (33,8%)	
	FK	149 (100%)	117 (78,5%)	32 (21,5%)	
Inmunos. de mantenimiento al año	Total	279 (100,0%)	203 (72,8%)	76 (27,2%)	0,8851[f]
	CyA	108 (100%)	77 (71,3%)	31 (28,7%)	
	FK	169 (100%)	124 (73,4%)	45 (26,6%)	
	Otros	2 (100%)	2 (100,0%)		
Inmunos. con corticoides al año	Total	279 (100,0%)	203 (72,8%)	76 (27,2%)	0,3317[c]
	No	127 (100%)	96 (75,6%)	31 (24,4%)	
	Sí	152 (100%)	107 (70,4%)	45 (29,6%)	

c]Test Chi-cuadrado.[f] Test exacto de Fisher

Según los resultados mostrados en la *Tabla 88* aquellos pacientes trasplantados hepáticos que son *VHC + pretrasplante*, que *presentan algún episodio de rechazo agudo*, que *presentan recidiva del VHC durante el primer año postTH* y *aquellos que reciben Ciclosporina como terapia de inducción*, tienen más riesgo de desarrollar disfunción hepática al año, y por tanto peor supervivencia a largo plazo. La *infección por CMV durante el primer año postTH* aunque no es estadísticamente significativa muestra cierta tendencia con una $p=0.0514$.

La aparición de *complicaciones biliares durante el primer año postTH*, la *inmunosupresión de mantenimiento al año con tacrolimus versus ciclosporina* y la *utilización de corticoides hasta el final del primer año postTH*, no han resultado estadísticamente significativos, a la hora de valorar su implicación en el deterioro de la función hepática al año.

5.4 FACTORES DE RIESGO DE MORBILIDAD TARDÍA

Este apartado tiene como objetivo analizar las principales complicaciones médicas que aparecen a largo plazo en un paciente trasplantado hepático, como son la *disfunción renal*, *HTA*, *diabetes mellitus*, *hipercolesterolemia*, *hipertrigliceridemia*, *complicaciones cardiovasculares*, *osteomusculares* y *neurológicas*, *rechazo crónico* y *tumores de novo*.

Para cada una de las mencionadas morbilidades se ha realizado un **análisis de supervivencia** hasta los 10 años postTH, considerando como evento: *presencia de la morbilidad o éxitus del paciente*. En segundo lugar, y teniendo como finalidad la **detección de los factores de riesgo** de las distintas morbilidades se han realizado análisis de regresión logística univariantes y multivariantes. Para la regresión logística la *variable respuesta es presencia de morbilidad (Sí/No)*.

Disfunción renal

Curvas de supervivencia

Las curvas de supervivencia de los pacientes trasplantados que desarrollan disfunción renal a lo largo del seguimiento se muestran en los *Gráficos 27 y 28*.

En estas gráficas podemos comprobar como al año del TH el 68% de los pacientes han estado libres de enfermedad. A los dos años de supervivencia el 59% de los pacientes trasplantados hepáticos no han presentado disfunción renal. A los cinco años el 47% han estado libres de enfermedad y a los diez años de supervivencia sólo el 34% no han presentado disfunción renal. Por lo tanto, al final del período de seguimiento más de la mitad de los pacientes trasplantados hepáticos vivos (66%) han presentado disfunción renal. La media de supervivencia de los pacientes con disfunción renal ha sido de 5.4 años (*Tabla 89*).

Gráfico 27.- Curva de supervivencia libre de disfunción renal (Kaplan-Meier)

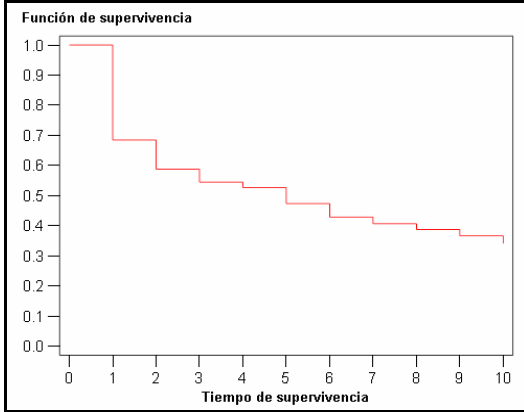


Gráfico 28.- Comparación entre la curva de supervivencia del paciente y la curva de supervivencia libre de disfunción renal (Kaplan-Meier)

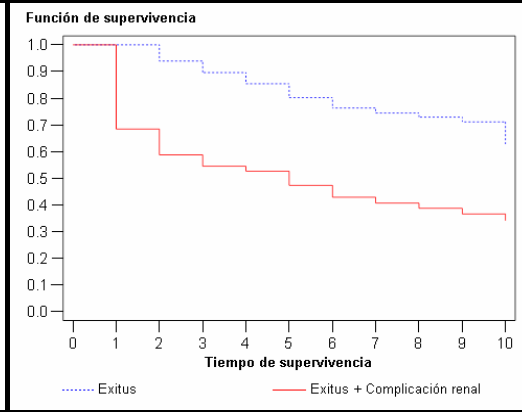


Tabla 89.- Estimación de la supervivencia libre de enfermedad (Kaplan-Meier) y media

Tiempo de supervivencia (años)	Supervivencia	IC(95%)
0	1	1
1	0,6845878	0,6300624 0,7391132
2	0,5878136	0,5300557 0,6455716
3	0,5448029	0,486369 0,6032367
4	0,5267929	0,4676853 0,5859004
5	0,4735815	0,4119262 0,5352367
6	0,4287832	0,3646478 0,4929187
7	0,4066048	0,34106 0,4721495
8	0,3872426	0,3195487 0,4549366
9	0,3663106	0,2963354 0,4362858
10	0,3410478	0,2676603 0,4144353
Media (años)	5,4065	Error Estándar 0,2481

Factores de riesgo en análisis univariante y multivariante

En las *Tablas 90-92* detallamos las variables que resultaron estadísticamente significativas en **análisis univariante** como factores de riesgo de desarrollar *disfunción renal* después del primer año.

Tabla 90. -Factores de riesgo del receptor de disfunción renal. Análisis univariante

Variable	Efecto	P-valor	Estimación del		N	
			odds ratio	IC(95%)		
RECEPTOR						
Edad receptor		0,0004	1,051	1,022	1,080	279
Receptor>60 ^a	Sí vs No	0,0090	1,923	1,177	3,142	279
Receptor>65 ^a	Sí vs No	0,2279	1,635	0,735	3,635	279
Sexo receptor	Femenino vs Masculino	0,6663	0,897	0,548	1,470	279
Periodo del trasplante	96-01 vs 91-95	<,0001	0,279	0,167	0,465	279
Compatibilidad	Sí vs No	0,6551	0,768	0,242	2,444	279
Indicación de TH	Postnecrótica vs aguda	0,2590	0,620	0,098	3,906	279
	Colostática vs aguda	,	0,465	0,146	1,479	
	Metabólica vs aguda	,	0,465	0,041	5,330	
	Tumor vs aguda	,	1,474	0,867	2,506	
	Retrasplante vs aguda	,	1,395	0,222	8,788	
CHILD-PUGH	C vs A	0,9626	0,947	0,453	1,979	279
	B vs A		0,906	0,433	1,896	
UNOS	UCI vs casa	0,4602	1,219	0,336	4,427	279
	Hospital vs casa	,	1,950	0,667	5,699	
VHC+ receptor	Sí vs No	0,1448	1,425	0,885	2,293	279
VHB+ receptor	Sí vs No	0,1343	0,492	0,195	1,245	279
Alcohol	Sí vs No	0,2631	1,370	0,789	2,378	279
HCC	Sí vs No	0,3202	0,776	0,471	1,279	279
Creatinina preTH>1,5	Sí vs No	0,0352	2,045	0,906	4,619	279
HTA preTH	Sí vs No	0,6940	1,183	0,512	2,734	279
Diabetes preTH	Sí vs No	0,4467	0,780	0,412	1,479	279
Cardiopatía preTH	Sí vs No	0,0229	2,431	1,131	5,225	279
Cirugía mayor previa	Si vs No	0,2225	0,713	0,414	1,228	279
Hepatectomía previa	Sí vs No	0,8560	0,902	0,295	2,755	279
Derivación portal	Sí vs No	0,7614	0,886	0,405	1,939	279

Variable	Efecto	Estimación del			N	
		P-valor	odds ratio	IC(95%)		
DONANTE						
Edad donante		0,8582	1,001	0,988	1,015	279
Edad donante tres categorías	>70 vs 50-70	0,3209	0,377	0,103	1,385	279
	<50 vs 50-70	,	0,825	0,492	1,386	
Donante>65a	Sí vs No	0,2954	0,614	0,246	1,532	279
Donante>70a	Sí vs No	0,1859	0,430	0,123	1,502	279
Sexo donante	Femenino vs Masculino	0,4270	1,222	0,745	2,004	279
Causa de exitus	Tráfico vs ACV	0,0470	0,708	0,425	1,179	279
	Anoxia vs ACV	,	3,253	1,042	10,154	
	Tumor vs ACV	,	4,591	0,539	39,109	
	Otros vs ACV	,	1,531	0,272	8,629	
IMC >30 donante	Sí vs No	0,0223	0,356	0,147	0,863	274
Enolismo donante	Sí vs No	0,0621	0,440	0,185	1,042	277
HTA donante	Sí vs No	0,4227	1,277	0,702	2,323	277
Diabetes donante	Sí vs No	0,6998	0,780	0,221	2,758	277
Sodio						
>150	Sí vs No	0,7242	1,096	0,660	1,820	259
>155	Sí vs No	0,6472	1,145	0,641	2,043	259
>160	Sí vs No	0,7418	1,119	0,574	2,179	259
>165	Sí vs No	0,7802	1,144	0,444	2,945	259
Core donante	Sí vs No	0,1316	0,551	0,254	1,196	202
Días de UCI		0,2845	0,972	0,923	1,024	278
> 3	Sí vs No	0,7653	1,076	0,666	1,737	278
>5	Sí vs No	0,9375	1,022	0,590	1,770	278
>7	Sí vs No	0,3069	0,707	0,364	1,374	278
Esteatosis>20%	>20% vs <20%	0,0077	0,288	0,116	0,720	279
Esteatosis	Nula o Leve vs Modera	0,2888	2,193	0,514	9,363	279

Tabla 91. -Factores de riesgo del donante de disfunción renal. Análisis univariante

Variable	Efecto	P-valor	Estimación del		N	
			odds ratio	IC(95%)		
CIRUGÍA Y POST-TH						
Injerto	Split vs Completo	0,7174	0,771	0,189	3,148	279
Técnica	by-pass vs piggy-back	0,9078	0,846	0,233	3,070	279
	clásica vs piggy-back	,	1,111	0,164	7,506	
Anastomosis portal	arterialización vs T-T	1,0000	<0,001	<0,001	>999,999	279
	injerto vs T-T	,	<0,001	<0,001	>999,999	
	otros vs T-T	,	<0,001	<0,001	>999,999	
Anastomosis Biliar	CC-TT+Kehr vs CC-TT	0,1003	0,625	0,221	1,764	279
	C-Y vs CC-TT	,	1,461	0,708	3,014	
Trombosis portal total	Sí vs No	0,0116	13,723	1,795	104,949	279
Tiempo de isquemia		0,0141	1,002	1,000	1,004	278
Preservación 8 horas	Sí vs No	0,0185	1,805	1,104	2,952	278
Preservación 10 horas	Sí vs No	0,0056	2,498	1,307	4,772	278
Transfusión CCHH		0,0860	1,047	0,994	1,102	264
CCHH>10	Sí vs No	0,9782	0,990	0,471	2,080	278
Media Unidad plasma		0,0262	1,049	1,006	1,095	279
Media Unidad plaquetas		0,1137	1,023	0,995	1,053	279
Inducción con CYA o Fk	FK vs Cya	<,0001	0,186	0,110	0,314	279
Inmunosupresión de mantenimiento el 1er año con Cya o FK	FK vs CyA	<,0001	0,247	0,145	0,422	277
Inmunosupresión de mantenimiento el 1er año con corticoides	Sí vs No	0,0005	2,362	1,455	3,833	279
Peor AST días 1-3		0,7804	1,000	1,000	1,000	279
Peor ALT días 1-3		0,4119	1,000	1,000	1,000	279
Peor TP días 1-3		0,6688	0,997	0,981	1,012	279
Estancia media UCI		0,0649	1,030	0,998	1,063	279
Estancia media hospital		0,0277	1,015	1,002	1,029	278

Tabla 92. -Factores de riesgo de la Cirugía y postTH de disfunción renal. Análisis univariante

En el análisis univariante como **factores de riesgo de desarrollar disfunción renal, con $p < 0.05$ y $OR > 1$** han resultado: *la edad del receptor mayor de 60 años, creatinina superior a 1.5mg/dL preTH, cardiopatía preTH, trombosis portal total, tiempo de ischemia prolongado (>8h), transfusión de plasma durante la intervención, estancia hospitalaria prolongada del receptor y mantenimiento con corticoides al año.* El segundo período del trasplante (1996-2001), *la causa de éxitus del donante por tráfico, la inmunosupresión de inducción con tacrolimus y la inmunosupresión de mantenimiento al año con tacrolimus* han resultado como **factores protectores con una $OR < 1$.**

De estos factores, las variables significativas en el **modelo multivariante** de regresión logística han sido (Tabla 93):

1. La *edad del receptor* superior a 60 años multiplica por 2.7 el riesgo de desarrollar disfunción renal a largo plazo.
2. La *presencia de cardiopatía preTH* triplica el riesgo de estos pacientes de desarrollar disfunción renal a largo plazo.
3. La *inducción con tacrolimus* como inmunosupresor disminuye el riesgo de desarrollar disfunción renal con una OR de 0,13.
4. La *causa de éxitus del donante por accidente de tráfico* disminuye el riesgo de desarrollar disfunción renal a largo plazo frente ACV con una OR 0,5.
5. *Estancia hospitalaria prolongada* del receptor aumenta el riesgo de desarrollar disfunción renal con una OR 1,05.

Tabla 93. -Modelo multivariante de regresión logística

Variable	Estimación del parámetro	Error Estándar	Pr > ChiSq	Odds Ratio	IC (95%)	
					Odds Ratio	Odds Ratio
Receptor>60	0,5086	0,4421	0,0039	2,765	1,523	5,022
Cardiopatía preTH	0,5757	0,2306	0,0126	3,163	1,281	7,811
Inducción con FK o CYA	-1,0097	0,1543	<,0001	0,133	0,072	0,243
Exitus del donante						
Tráfico vs ACV	-1,2250	0,4162	0,0032	0,525	0,289	0,955
Días hospital	0,0146	0,00740	0,0479	1,015	1,000	1,030

Hipertensión arterial

Curvas de supervivencia

Las curvas de supervivencia de los pacientes trasplantados que presentan HTA a lo largo del seguimiento se muestran en los Gráficos 29 y 30. En estas gráficas podemos comprobar como al año el 68% de los pacientes vivos han estado libres de enfermedad, a los dos años el 55% de los pacientes no han presentado HTA, a los cinco años sólo el 39% ha estado libre de enfermedad y a los 10 años el 24% de los pacientes no han presentado HTA. De forma que al final del período de seguimiento el 76% de los pacientes vivos trasplantados hepáticos han presentado HTA. La media de supervivencia de los pacientes con HTA ha sido de 4,7 años (Tabla 94).

Gráfico 29.- Curva de supervivencia libre de HTA (Kaplan-Meier)

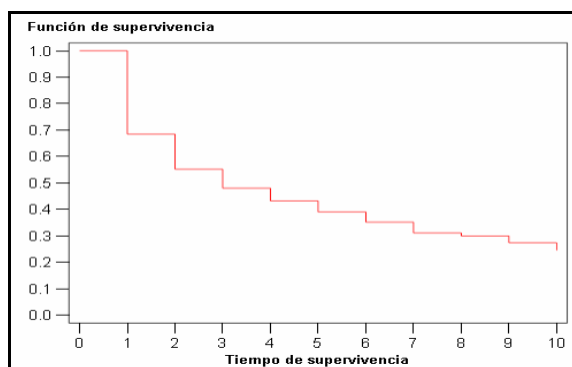


Gráfico 30.- Comparación entre la curva de supervivencia del paciente y la curva de supervivencia libre de HTA (Kaplan-Meier)

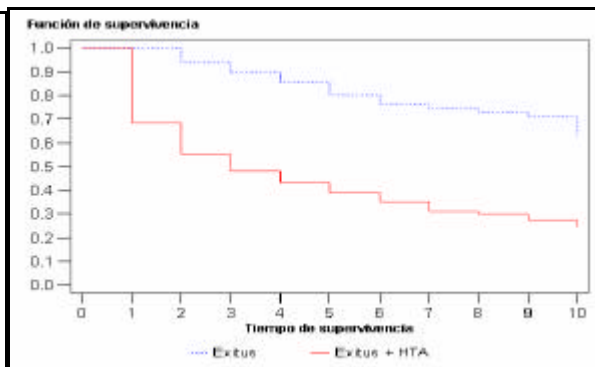


Tabla 94.- Estimación de la supervivencia libre de HTA (Kaplan-Meier) y media

Tiempo de supervivencia (años)	Supervivencia	IC(95%)	
0	1	1	1
1	0,6845878	0,6300624	0,7391132
2	0,5519713	0,4936193	0,6103234
3	0,4802867	0,4216625	0,538911
4	0,4322581	0,3730227	0,4914934
5	0,3900865	0,3298518	0,4503213
6	0,3517174	0,2900779	0,4133569
7	0,31082	0,2467667	0,3748733
8	0,2997193	0,2343629	0,3650757
9	0,2736567	0,2047212	0,3425923
10	0,2448508	0,1725297	0,3171718
Media (años)		Error Estándar	
4,7751		0,2361	

Factores de riesgo en análisis univariante y multivariante

En las *Tablas 95-97* detallamos, las variables que han resultado estadísticamente significativas en **análisis univariante** como factores de riesgo de desarrollar HTA.

Tabla 95. -Factores de riesgo del Receptor de HTA. Análisis univariante

Variable	Effect	P-valor	Estimación del odds ratio	IC(95%)	N	
RECEPTOR						
Edad receptor		0,1430	1,019	0,994	1,046	279
Receptor>60a	Sí vs No	0,4980	1,179	0,732	1,899	279
Receptor>65a	Sí vs No	0,9834	0,992	0,465	2,116	279
Sexo receptor	Femenino vs Masculino	0,5614	1,157	0,708	1,890	279
Periodo del trasplante	96-01 vs 91-95	<,0001	0,344	0,210	0,563	279
Compatibilidad	Sí vs No	0,5653	1,411	0,437	4,556	279
Indicación de TH	Postnecrótica vs aguda	0,4981	0,463	0,073	2,918	279
	Colostática vs aguda	,	0,463	0,151	1,420	
	Metabólica vs aguda	,	0,347	0,030	3,981	
	Tumor vs aguda	,	0,631	0,371	1,074	
	Retrasplante vs aguda	,	0,463	0,073	2,918	
VHC receptor	Sí vs No	0,0485	1,612	1,003	2,590	279
VHB receptor	Sí vs No	0,9867	0,992	0,400	2,465	279
Alcohol	Sí vs No	0,4710	0,820	0,478	1,407	279
HCC	Sí vs No	0,0259	1,772	1,071	2,931	279
CHILD-PUGH	C vs A	0,1599	0,518	0,247	1,088	279
	B vs A	,	0,734	0,349	1,543	
UNOS	UCI vs casa	0,3996	0,677	0,187	2,458	279
	Hospital vs casa	,	1,863	0,668	5,191	
Creatinina preTH >1,5	Sí vs No	0,1928	1,662	0,774	3,569	279
HTA preTH	Sí vs No	0,0014	5,955	1,988	17,838	279
Diabetes preTH	Sí vs No	0,0390	2,008	1,036	3,894	279
Cardiopatía preTH	Sí vs No	0,1584	0,605	0,301	1,216	279
Cirugía mayor previa	Sí vs No	0,7560	0,918	0,534	1,577	279
Hepatectomía previa	Sí vs No	0,3911	0,606	0,193	1,902	279
Derivación portal	Sí vs No	0,6763	0,846	0,387	1,852	279

Variable	Effect	P-valor	Estimación del odds ratio	IC(95%)	N	
DONANTE						
Edad donante		0,0116	0,982	0,969	0,996	279
Edad donante en 3 categorías	>70 vs 50-70	0,4121	1,508	0,428	5,311	279
	<50 vs 50-70	,	1,404	0,841	2,344	
Donante>65a	Sí vs No	0,6312	0,799	0,321	1,994	279
Donante>70a	Sí vs No	0,7685	1,199	0,357	4,025	279
Sexo donante	Femenino vs Masculino	0,7425	1,085	0,666	1,769	279
Causa de éxitus	Tráfico vs ACV	0,0121	2,541	1,507	4,285	279
	Anoxia vs ACV	,	2,012	0,796	5,083	
	Tumor vs ACV	,	2,012	0,434	9,327	
	Otros vs ACV	,	1,509	0,294	7,739	
IMC>30	Sí vs No	0,3360	0,659	0,282	1,540	274
Enlismo donante	Sí vs No	0,9557	0,977	0,423	2,256	277
HTA donante	Sí vs No	0,8349	1,064	0,592	1,914	277
Diabetes donante	Sí vs No	0,1994	0,407	0,103	1,607	277
Sodio donante						
>150	Sí vs No	0,0100	0,509	0,304	0,851	259
>155	Sí vs No	0,1517	0,654	0,365	1,169	259
>160	Sí vs No	0,3827	0,743	0,382	1,447	259
>165	Sí vs No	0,0477	0,345	0,121	0,989	259
Core Donante	Positivo vs negativo	0,4268	0,731	0,337	1,584	202
Días UCI donante		0,7240	0,992	0,948	1,038	278
> 3	Sí vs No	0,2326	0,748	0,465	1,205	
>5	Sí vs No	0,8354	0,944	0,548	1,627	
>7	Sí vs No	0,5782	0,828	0,426	1,610	
Esteatosis >20%	>20% vs <20%	0,3851	0,687	0,294	1,603	279
Esteatosis	Nula o Leve vs Moderada	0,9918	1,007	0,247	4,111	279

Tabla 96. - Factores de riesgo del Donante de HTA. Análisis univariante

Variable	Effect	P-valor	Estimación del odds ratio	IC(95%)	N	
CIRUGÍA Y POST-TH						
Injerto	Split vs Completo	0,1690	0,321	0,064	1,620	279
Técnica	by-pass vs piggy-back	0,4631	0,419	0,106	1,656	279
	clásica vs piggy-back	,	0,429	0,062	2,973	
Anastomosis portal	arterialización vs T-T	1,0000	>999,999	<0,001	>999,999	279
	injerto vs T-T	,	1,000	<0,001	>999,999	
	otros vs T-T	,	>999,999	<0,001	>999,999	
Anastomosis biliar	CC-TT+Kehr vs CC-TT	0,8267	0,964	0,346	2,685	279
	C-Y vs CC-TT	,	1,177	0,571	2,428	,
Trombosis portal total	Sí vs No	0,4641	1,451	0,536	3,926	279
Tiempo de isquemia		0,1503	1,001	1,000	1,003	278
Preservación 8h	Sí vs No	0,2634	1,315	0,814	2,123	278
Preservación 10 h	Sí vs No	0,2571	1,407	0,779	2,542	,
Transfusión CCHH		0,7304	0,994	0,961	1,029	264
CCHH >10	Sí vs No	0,4278	0,741	0,353	1,555	278
Media Unidad plasma		0,5748	1,009	0,978	1,041	279
Media Unidad plaquetas		0,1474	1,020	0,993	1,049	279
Inducción con CyA o FK	FK vs CyA	<,0001	0,224	0,136	0,372	279
Inmunosupresión de mantenimiento durante el 1er año con CYA o FK	FK vs CyA	<,0001	0,217	0,128	0,367	277
Inmunosupresión de mantenimiento el 1er año con corticoides	Sí vs No	0,0010	2,235	1,382	3,616	279
Peor AST días 1-3		0,1112	1,000	1,000	1,000	279
Peor ALT días 1-3		0,1171	1,000	1,000	1,000	279
Peor TP días 1-3		0,4434	1,006	0,991	1,022	279
Estancia media en UCI		0,0885	0,979	0,955	1,003	279
Estancia media Hospital		0,0662	0,989	0,978	1,001	278

Tabla 97. - Factores de riesgo de la Cirugía y postTH de HTA. Análisis univariante

Las variables estadísticamente significativas en el análisis univariante como **factores de riesgo de desarrollar HTA, con $p < 0.05$ y $OR > 1$** , han resultado: *VHC+*, *presencia de HCC*, *diabetes e HTA pretrasplante* en el receptor; con respecto al donante la *causa de éxitus*; ninguna variable relacionada con la cirugía ha resultado significativa; y con respecto al período postTH, ha sido estadísticamente significativo el *mantenimiento de corticoides al año*. *El segundo período del trasplante (1996-2001)*, los niveles de sodio en sangre del donante superiores a 150mEq, la inducción con tacrolimus y la utilización en la fase de mantenimiento durante el primer año de tacrolimus han resultado como **factores protectores con una $OR < 1$** . Con respecto a la *edad del donante*, la OR es próxima a 1, de forma que no la hemos considerado como factor de riesgo ni factor protector.

De estos factores, las variables significativas en el **modelo multivariante** de regresión logística han sido (*Tabla 98*):

1. La *presencia de HCC* preTH multiplica por dos el riesgo de desarrollar HTA ($OR\ 2,1$).
2. Si el receptor es *hipertenso previamente al trasplante* tiene cinco veces más de riesgo de seguir siéndolo postTH ($OR\ 5,5$).
3. La *causa de éxitus del donante*, de forma que la muerte por accidente de tráfico aumenta el riesgo de desarrollar HTA con una $OR\ 2,5$.
4. La *inmunosupresión de inducción* con Tacrolimus versus Ciclosporina disminuye el riesgo relativo de desarrollar HTA con una $OR\ 0,19$.

Tabla 98. -Modelo multivariante de regresión logística

Variable	Estimación del parámetro	Error Estándar	Pr > ChiSq	Odds Ratio	IC (95%)	
					Odds Ratio	
HCC preTH	0,3721	0,1561	0,0172	2,105	1,141	3,882
HTA preTH	0,8603	0,2978	0,0039	5,588	1,739	17,955
Exitus del donante						
Tráfico vs ACV	1,2470	0,3472	0,0003	2,484	1,362	4,529
Inducción FK vs CYA	-0,8135	0,1485	<,0001	0,196	0,110	0,352

Diabetes Mellitus

Curvas de supervivencia

Las curvas de supervivencia de los pacientes trasplantados que presentan DM a lo largo del seguimiento se muestran en los Gráficos 31 y 32. En estas gráficas podemos comprobar como al año del TH el 78% de los pacientes han estado libres de DM. A los dos años de supervivencia el 70% de los pacientes trasplantados hepáticos no han presentado DM. A los cinco años casi la mitad de los pacientes (57%) han estado libres de enfermedad y a los diez años de supervivencia el 45% no han presentado DM. Por lo tanto, la tendencia ha sido a que durante el período de seguimiento cada vez más pacientes trasplantados hepáticos padezcan DM, alcanzando al 55% de los pacientes vivos al final del período de seguimiento. La media de supervivencia de los pacientes con DM ha sido de 6, 3 años (Tabla 99).

Gráfico 31.- Curva de supervivencia libre de DM (Kaplan-Meier)

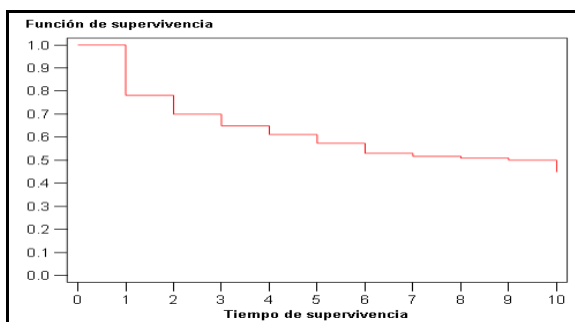


Gráfico 32.- Comparación entre la curva de supervivencia del paciente y la curva de supervivencia libre de DM (Kaplan-Meier)

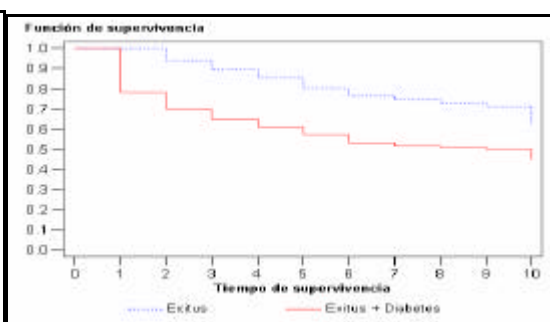


Tabla 99.- Estimación de la supervivencia libre de DM (Kaplan-Meier) y media

Tiempo de supervivencia (años)	Supervivencia	IC(95%)	
0	1	1	1
1	0,781362	0,7328629	0,8298612
2	0,6989247	0,645098	0,7527514
3	0,6487455	0,592732	0,7047591
4	0,6108318	0,5528732	0,6687904
5	0,5729508	0,5129359	0,6329657
6	0,5292974	0,4666941	0,5919007
7	0,5165432	0,453002	0,5800845
8	0,5088336	0,4444692	0,5731981
9	0,5002093	0,4347539	0,5656648
10	0,4481042	0,3752557	0,5209527
Media (años)	Error Estándar		
6,3677	0,2425		

Factores de riesgo en análisis univariante y multivariante

En las *Tablas 100-102* hemos detallado, las variables que han resultado estadísticamente significativas en **análisis univariante** como factores de riesgo de desarrollar diabetes.

Tabla 100.-Factores de riesgo del Receptor de DM. Análisis univariante

Variable	Effect	P-valor	Estimación		N	
			del odds ratio	IC(95%)		
RECEPTOR						
Edad receptor		0,0741	1,028	0,997	1,059	279
Receptor >60a	Sí vs No	0,6885	0,899	0,533	1,516	279
Receptor >65a	Sí vs No	0,3821	1,423	0,645	3,141	279
Sexo receptor	Femenino vs Masculino	0,6912	0,896	0,522	1,538	279
Periodo trasplante	96-01 vs 91-95	0,7308	0,913	0,544	1,532	279
Compatibilidad	Sí vs No	0,7815	1,190	0,348	4,065	279
Indicación de TH	Postnecrótica vs aguda	0,6407	<0,001	<0,001	>999,999	279
	Colostática vs aguda	,	0,148	0,019	1,186	
	Metabólica vs aguda	,	<0,001	<0,001	>999,999	
	Tumor vs aguda	,	1,010	0,576	1,769	
	Retrasplante vs aguda	,	<0,001	<0,001	>999,999	
VHC receptor	Sí vs No	0,0007	2,569	1,488	4,437	279
VHB receptor	Sí vs No	0,6305	0,774	0,272	2,202	279
Alcohol	Sí vs No	0,5239	0,822	0,450	1,501	279
HCC	Sí vs No	0,2642	1,356	0,794	2,315	279
Child- Pugh	C vs A	0,8522	1,172	0,516	2,662	279
	B vs A	,	1,263	0,557	2,868	
UNOS	UCI vs casa	0,1117	0,239	0,030	1,918	279
	Hospital vs casa	,	0,287	0,064	1,284	
Creatinina preTH>1.5	Sí vs No	0,9267	0,962	0,423	2,189	279
HTA preTH	Sí vs No	0,4750	1,368	0,579	3,235	279
Diabetes preTH	Sí vs No	<,0001	22,800	9,559	54,380	279
Cardiopatía preTH	Sí vs No	0,7907	1,105	0,528	2,311	279
Cirugía mayor previa	Sí vs No	0,1473	0,628	0,335	1,178	279
Hepatectomía previa	Sí vs No	0,2600	0,415	0,090	1,916	279
Derivación portal	Sí vs No	0,0051	3,105	1,405	6,864	279

Variable	Effect	P-valor	Estimación		N	
			del odds ratio	IC(95%)		
DONANTE						
Edad donante		0,0966	0,987	0,972	1,002	279
Edad donante tres categorías	>70 vs 50-70	0,6917	0,530	0,107	2,622	279
	<50 vs 50-70	,	1,049	0,601	1,831	
Donante>65a	Sí vs No	0,9796	1,013	0,375	2,734	279
Donante>70a	Sí vs No	0,4000	0,513	0,108	2,427	279
Sexo donante	Femenino vs Masculino	0,7950	1,073	0,630	1,827	279
Causa de éxitus	Tráfico vs ACV	0,9921	1,137	0,654	1,978	279
	Anoxia vs ACV	,	0,995	0,361	2,742	
	Tumor vs ACV	,	0,995	0,186	5,336	
	Otros vs ACV	,	1,244	0,219	7,056	
IMC>30 donante	Sí vs No	0,3984	1,455	0,609	3,473	274
Enolismo donante	Sí vs No	0,7064	1,187	0,487	2,891	277
HTA donante	Sí vs No	0,0902	1,697	0,920	3,130	277
Diabetes donante	Sí vs No	0,9980	1,002	0,253	3,973	277
Sodio donante						
>150	Sí vs No	0,1455	0,654	0,369	1,159	259
>155	Sí vs No	0,5417	0,818	0,429	1,560	259
>160	Sí vs No	0,3911	0,715	0,332	1,539	259
>165	Sí vs No	0,4578	1,446	0,546	3,826	259
Core donante	Sí vs No	0,1898	0,507	0,184	1,399	202
Días UCI donante		0,2282	1,031	0,981	1,082	278
> 3	Sí vs No	0,9006	1,034	0,615	1,736	278
>5	Sí vs No	0,8554	0,946	0,520	1,720	278
>7	Sí vs No	0,3095	1,434	0,716	8,873	278
Esteatosis >20%	>20% vs <20%	0,3221	0,597	0,215	1,657	279
Esteatosis	Nula o Leve vs Modera	0,3025	3,036	0,368	25,073	279

Tabla 101.-Factores de riesgo del Donante de DM. Análisis univariante

Variable	Effect	P-valor	Estimación del odds ratio	IC(95%)	N
CIRUGIA Y POST-TH					
Injerto	Split vs Completo	0,2173	2,430	0,593 9,957	279
Técnica	by-pass vs piggy-back	0,3328	0,403	0,113 1,434	279
	clásica vs piggy-back	,	0,600	0,090 3,987	
Anastomosis portal	arterialización vs T-T	1,000	>999,999	<0,001 >999,999	279
	injerto vs T-T	,	>999,999	<0,001 >999,999	
	otros vs T-T	,	>999,999	<0,001 >999,999	
Anastomosis biliar	CC-TT+Kehr vs CC-TT	0,1017	3,306	1,064 10,274	279
	C-Y vs CC-TT	,	1,593	0,660 3,843	
Trombosis portal total	Sí vs No	0,2922	1,713	0,629 4,667	279
Tiempo de isquemia		0,1695	1,001	0,999 1,003	278
Preservación 8 h	Sí vs No	0,0645	1,631	0,971 2,741	278
Preservación 10 h	Sí vs No	0,4567	1,268	0,679 2,368	278
Transfusión CCHH		0,0717	1,036	0,997 1,076	264
CCHH >10	Sí vs No	0,0717	1,996	0,941 4,232	278
Media Unidad plasma		0,0448	1,035	1,001 1,071	279
Media Unidad plaquetas		0,0735	1,026	0,998 1,055	279
Inducción CYA o FK	FK vs Cya	0,7278	0,913	0,546 1,526	279
Inmunosupresión de mantenimiento el 1er año con CYA o FK	FK vs CyA	0,5842	0,863	0,510 1,461	277
Inmunosupresión de mantenimiento el 1er año con corticoides	Sí vs No	0,6395	1,131	0,675 1,897	279
Peor AST días 1-3		0,3556	1,000	1,000 1,000	279
Peor ALT días 1-3		0,4369	1,000	1,000 1,000	279
Peor TP días 1-3		0,3396	0,992	0,975 1,009	279
Estancia media en UCI		0,2677	1,011	0,992 1,030	279
Estancia media Hospital		0,3308	1,005	0,995 1,016	278

Tabla 102.-Factores de riesgo de la Cirugía y postTH de DM. Análisis univariante

Las variables estadísticamente significativas en el análisis univariante como **factores de riesgo de desarrollar DM, con $p < 0.05$ y $OR > 1$** , han sido: *receptor VHC+*, *DM preTH*, *ser portador de derivación portal previo al trasplante* y *la transfusión de plasma durante el implante*. Ningún factor ha resultado significativo con una $OR < 1$.

De estos factores, las variables significativas en el **modelo multivariante** de regresión logística han sido (*Tabla 103*):

1. *Serología positiva para el VHC* en el receptor multiplica por tres el riesgo de desarrollar diabetes.
2. Si el *receptor es diabético preTH* tiene veintisiete veces más de riesgo de seguir siéndolo postTH.
3. La *transfusión de plasma* durante el trasplante aumenta el riesgo de desarrollar DM con una OR 1,05.

Tabla 103.-Modelo multivariante de regresión logística

Variable	Estimación del parámetro	Error Estándar	Pr > ChiSq	Odds Ratio	IC (95%)	
					Odds Ratio	
VHC preTH	0,6464	0,1761	0,0002	3,643	1,827	7,263
Diabetes preTH	1,6535	0,2232	<,0001	27,305	11,383	65,494
Plasma	0,0534	0,0198	0,0069	1,055	1,015	1,097

Hipercolesterolemia

Curva de supervivencia

Las curvas de supervivencia de los pacientes trasplantados que desarrollan hipercolesterolemia a lo largo del seguimiento se muestran en los Gráficos 33 y 34. En estas gráficas podemos comprobar como al año del TH el 92% de los pacientes han estado libres de enfermedad. A los dos años de supervivencia el 81% de los pacientes trasplantados hepáticos no han presentado hipercolesterolemia. A los cinco años el 67% han estado libres de enfermedad y a los diez años de supervivencia el 53% no han presentado hipercolesterolemia. Por lo tanto, al final del período de seguimiento casi la mitad de los pacientes (47%) han presentado hipercolesterolemia. La media de supervivencia de los pacientes con hipercolesterolemia ha sido de 7, 3 años (Tabla 104).

Gráfico 33.- Curva de supervivencia libre de hipercolesterolemia (Kaplan-Meier)

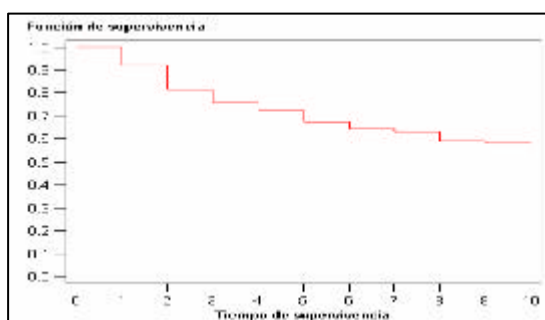


Gráfico 34.- Comparación entre la curva de supervivencia del paciente y la curva de supervivencia libre de hipercol. (Kaplan-Meier)

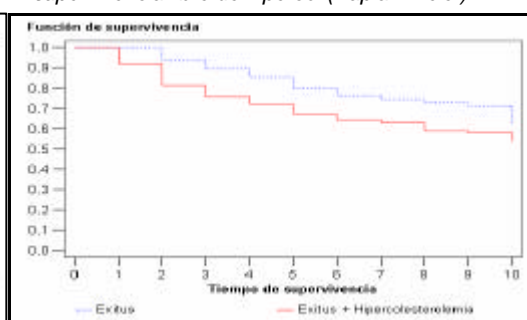


Tabla 104.- Estimación de la supervivencia libre de hipercolesterolemia (Kaplan-Meier) y media

Tiempo de supervivencia (años)	Supervivencia	IC(95%)	
0	1	1	1
1	0,921147	0,8895228	0,9527711
2	0,8136201	0,7679265	0,8593137
3	0,7562724	0,7058949	0,8066499
4	0,7220906	0,6687113	0,7754699
5	0,6722912	0,6143529	0,7302296
6	0,6430612	0,5822403	0,7038821
7	0,6295231	0,5671557	0,6918904
8	0,589169	0,5215088	0,6568293
9	0,5801049	0,5111927	0,649017
10	0,5354814	0,4592475	0,6117153
Media (años)		Error Estándar	
7,3273		0,2193	

Factores de riesgo en análisis univariante y multivariante

En las Tablas 105-107 hemos detallado las variables que resultaron estadísticamente significativas en **análisis univariante** como factores de riesgo de desarrollar hipercolesterolemia.

Tabla 105.-Factores de riesgo del Receptor de hipercolesterolemia. Análisis univariante

Variable	Effect	P-valor	Estimación		N	
			del odds ratio	IC(95%)		
RECEPTOR						
Edad receptor		0,5943	0,992	0,961	1,023	279
Receptor>60a	Sí vs No	0,5288	0,821	0,444	1,518	279
Receptor>65a	Sí vs No	0,1944	0,442	0,129	1,517	279
Sexo receptor	Femenino vs Masculino	0,3094	1,373	0,745	2,532	279
Periodo del trasplante	96-01 vs 91-95	0,0053	0,418	0,227	0,772	279
Compatibilidad	Sí vs No	0,8336	0,847	0,180	3,985	279
Indicación de TH	Postnecrótica vs aguda	0,5847	1,636	0,167	16,019	279
	Colostática vs aguda	,	1,007	0,200	5,080	
	Metabólica vs aguda	,	3,273	0,273	39,194	
	Tumor vs aguda	,	1,913	0,922	3,971	
	Retrasplante vs aguda	,	<0,001	<0,001	>999,999	
VHC receptor	Sí vs No	0,2604	0,709	0,389	1,291	279
VHB receptor	Sí vs No	0,0656	2,493	0,943	6,594	279
Alcohol	Sí vs No	0,1163	1,679	0,880	3,204	279
HCC	Sí vs No	0,2154	0,655	0,336	1,279	279
CHILD-PUGH	C vs A	0,6218	0,735	0,294	1,837	279
	B vs A	,	0,997	0,407	2,443	
UNOS	UCI vs casa	0,7582	0,460	0,057	3,719	279
	Hospital vs casa	,	0,888	0,246	3,210	
Creatinina preTH>1,5	Sí vs No	0,5901	1,281	0,520	3,153	279
HTA preTH	Sí vs No	0,2340	1,758	0,694	4,455	279
Diabetes preTH	Sí vs No	0,8514	1,080	0,485	2,404	279
Cardiopatía preTH	Sí vs No	0,7283	1,161	0,499	2,703	279
Cirugía mayor previa	Sí vs No	0,0027	0,198	0,069	0,570	279
Hepatectomía previa	Sí vs No	0,3093	0,343	0,044	2,697	279
Derivación portal	Sí vs No	0,0669	2,228	0,946	5,252	279

Variable	Effect	Estimación			N		
		P-valor	del odds ratio	IC(95%)			
DONANTE							
Edad donante		0,1977	0,989	0,971	1,006	279	
Edad donante 3 categorías	>70 vs 50-70	0,4241	0,529	0,063	4,464	279	
	<50 vs 50-70	,	1,414	0,721	2,776		
Donante>65a	Sí vs No	0,6377	0,738	0,208	2,615	279	
Donante>70a	Sí vs No	0,4073	0,415	0,052	3,318	279	
Sexo donante	Femenino vs Masculino	0,7961	1,085	0,585	2,014	279	
Causa de exitus	Tráfico vs ACV	0,9825	1,048	0,551	1,995	279	
	Anoxia vs ACV	,	1,011	0,315	3,247		
	Tumor vs ACV	,	1,719	0,316	1,995		
	Otros vs ACV	,	<0,001	<0,001	>999,999		
IMC>30 donante	Sí vs No	0,1918	0,373	0,085	1,640	274	
Enolismo donante	Sí vs No	0,7824	0,854	0,279	2,614	277	
HTA donante	Sí vs No	0,3420	1,411	0,694	2,871	277	
Diabetes donante	Sí vs No	0,9794	<0,001	<0,001	>999,999	277	
Sodio donante							
	>150	Sí vs No	0,0049	0,329	0,152	0,714	259
	>155	Sí vs No	0,0227	0,322	0,121	0,854	259
	>160	Sí vs No	0,1101	0,414	0,140	1,221	259
	>165	Sí vs No	0,3598	0,496	0,111	2,224	259
Core donante	Sí vs No	0,3912	1,544	0,572	4,170	202	
Días UCI donante		0,0128	1,106	1,022	1,198	278	
	>3	Sí vs No	0,1030	1,649	0,904	3,009	278
	>5	Sí vs No	0,1760	1,571	0,816	3,025	278
	>7	Sí vs No	0,0755	1,978	0,932	4,197	278
Esteatosis>20%	>20% vs <20%	0,4011	0,586	0,168	2,041	279	
Esteatosis	Nula o Leve vs Modera	0,9815	>999,999	<0,001	>999,999	279	

Tabla 106. -Factores de riesgo del Donante de hipercolesterolemia. Análisis univariante

Variable	Effect	P-valor	Estimación		IC(95%)	N
			del odds ratio			
CIRUGIA Y POSTTH						
Injerto	Split vs Completo	0,9815	<0,001	<0,001	>999,999	279
Técnica	by-pass vs piggy-back	0,0012	1,296	0,080	1,093	279
	clásica vs piggy-back	,	4,497	0,585	34,580	
Anastomosis portal	arterialización vs T-T	1,0000	>999,999	<0,001	>999,999	279
	injerto vs T-T	,	1,000	<0,001	>999,999	
	otros vs T-T	,	1,000	<0,001	>999,999	
Anastomosis biliar	CC-TT+Kehr vs CC-TT	0,0299	8,471	1,641	43,720	279
	C-Y vs CC-TT	,	3,797	0,875	16,473	
Trombosis portal total	Sí vs No	0,0218	3,287	1,189	9,088	279
Transfusión sanguínea		0,2856	1,020	0,984	1,058	264
CCHH>10	Sí vs No	0,9618	0,977	0,381	2,509	278
Tiempo de isquemia		0,8395	1,000	0,998	1,002	278
Preservación 8 horas	Sí vs No	0,4822	1,241	0,679	2,269	278
Preservación 10 horas	Sí vs No	0,5243	0,775	0,353	1,700	278
Media Unidad plasma		0,2758	1,019	0,985	1,054	279
Media Unidad plaquetas		0,0004	1,059	1,026	1,092	279
Inducción con CYA o FK	FK vs Cya	0,0008	0,336	0,178	0,634	279
Inmunosupresión de mantenimiento el 1er año con Cya o Fk	FK vs CyA	0,0003	0,319	0,171	0,595	277
Inmunosupresión de mantenimiento el 1er año con corticoides	Sí vs No	0,0626	1,811	0,969	3,386	279
Peor AST días 1-3		0,9379	1,000	1,000	1,000	279
Peor ALT días 1-3		0,2639	1,000	1,000	1,000	279
Peor TP días 1-3		0,8591	0,998	0,978	1,018	279
Estancia media UCI		0,1660	1,014	0,994	1,034	279
Estancia media Hospital		0,2534	1,006	0,995	1,018	278

Tabla 107.-Factores de riesgo de la Cirugía y postTH de hipercolesterolemia. Análisis univariante

Las variables estadísticamente significativas en análisis univariante como **factores de riesgo de desarrollar hipercolesterolemia, con $p < 0.05$ y $OR > 1$** , han resultado ser: *la estancia media en UCI del donante, la trombosis portal total, la técnica quirúrgica, el tipo de anastomosis biliar y la transfusión de plaquetas durante la cirugía. El segundo período del trasplante (1996-2001), la cirugía mayor previa del receptor, los niveles de sodio del donante superiores a 150mEq en el donante, la inmunosupresión de inducción y de mantenimiento durante el primer año con tacrolimus* han resultado **como factores protectores con una $OR < 1$** .

De estos factores, la variable significativa en el **modelo multivariante** de regresión logística ha sido (*Tabla 108*):

1. La *Inmunosupresión de mantenimiento durante el primer año con tacrolimus* disminuye el riesgo de desarrollar hipercolesterolemia a largo plazo ($OR 0.3$).

Tabla 108.-Modelo multivariante de regresión logística

Variable	Estimación del parámetro	Error Estándar	Pr > ChiSq	Odds Ratio	IC (95%)	
					Odds Ratio	Odds Ratio
Inmunosupresión de mantenimiento el 1er año con FK o CYA	-0,5546	0,1724	0,0013	0,330	0,168	0,648

Hipertrigliceridemia

Curvas de supervivencia

Las curvas de supervivencia de los pacientes trasplantados que han desarrollado hipertrigliceridemia a lo largo del seguimiento se muestran en los *gráficos 35 y 36*. En estas gráficas podemos comprobar como al año del TH el 90% de los pacientes han estado libres de enfermedad. A los dos años de supervivencia el 82% de los pacientes trasplantados hepáticos no han presentado hipertrigliceridemia. A los cinco años el 67% han estado libres de enfermedad y a los diez años de supervivencia el 54% no ha presentado hipertrigliceridemia. Por lo tanto, al final del período de seguimiento casi la mitad de los pacientes trasplantados hepáticos vivos (46%) han presentado hipertrigliceridemia. La media de supervivencia de los pacientes con hipertrigliceridemia ha sido de 7, 3 años (*Tabla 109*).

Gráfico 35.- Curva de supervivencia libre de hipertrigliceridemia (Kaplan-Meier)

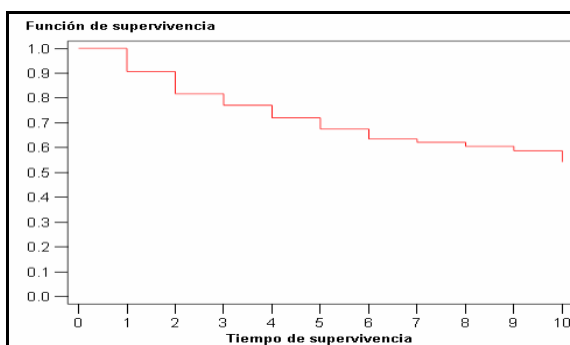


Gráfico 36.- Comparación entre la curva de supervivencia del paciente y la curva de supervivencia libre de hipertrigliceridemia (Kaplan-Meier)

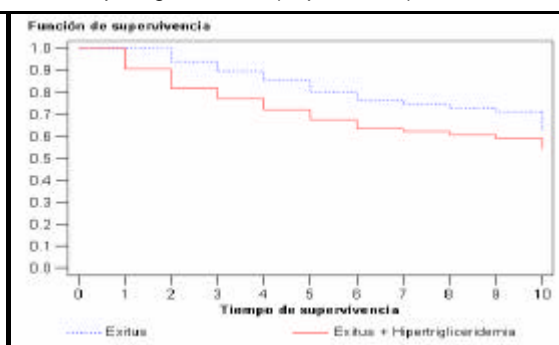


Tabla 109.- Estimación de la supervivencia libre de hipertrigliceridemia (Kaplan-Meier) y media

Tiempo de supervivencia (años)	Supervivencia	IC(95%)	
0	1	1	1
1	0,90681	0,8726996	0,9409205
2	0,8172043	0,7718526	0,862556
3	0,7706093	0,7212749	0,8199437
4	0,7197999	0,6659906	0,7736093
5	0,6751227	0,6172758	0,7329695
6	0,6347307	0,5730899	0,6963716
7	0,6216435	0,5586616	0,6846254
8	0,6057039	0,540578	0,6708299
9	0,5876232	0,5197917	0,6554547
10	0,5424214	0,4667131	0,6181297
Media (años)	Error Estándar		
7,3392	0,2203		

Factores de riesgo en análisis univariante y multivariante

En la Tablas 110-112 detallamos las variables que han resultado estadísticamente significativas en **análisis univariante** como factores de riesgo de desarrollar hipertrigliceridemia.

Tabla 110.-Factores de riesgo del Receptor de hipertrigliceridemia. Análisis univariante

Variable	Efecto	P-valor	Estimación		N	
			del odds ratio	IC(95%)		
RECEPTOR						
Edad receptor		0,1338	1,028	0,992	1,066	279
Receptor>60a	Sí vs No	0,1336	1,595	0,867	2,935	279
Receptor>65a	Sí vs No	0,4499	1,418	0,573	3,511	279
Sexo receptor	Femenino vs Masculino	0,9750	0,990	0,525	1,868	279
Periodo del trasplante	96-01 vs 91-95	0,0128	0,457	0,246	0,847	279
Compatibilidad	Sí vs No	0,5401	1,522	0,397	5,831	279
Indicación de TH	Postnecrótca vs aguda	0,9916	<0,001	<0,001	>999,999	279
	Colostática vs aguda	,	<0,001	<0,001	>999,999	
	Metabólica vs aguda	,	2,267	0,193	26,656	
	Tumor vs aguda	,	1,150	0,586	2,257	
	Retrasplante vs aguda	,	1,133	0,118	10,877	
VHC receptor	Sí vs No	0,6640	1,145	0,621	2,113	279
VHB receptor	Sí vs No	0,4227	1,543	0,534	4,460	279
Alcohol	Sí vs No	0,2840	1,438	0,740	2,796	279
HCC	Sí vs No	0,6984	0,879	0,458	1,687	279
CHILD-PUGH	C vs A	0,5530	0,817	0,314	2,123	279
	B vs A	,	1,178	0,464	2,989	
UNOS	UCI vs casa	0,4431	1,063	0,219	5,164	279
	Hospital vs casa	,	0,266	0,034	2,052	
Creatinina preTH>1,5	Sí vs No	0,5121	1,352	0,548	3,336	279
HTA preTH	Sí vs No	0,1932	1,856	0,731	4,712	279
Diabetes preTH	Sí vs No	0,1157	1,818	0,863	3,829	279
Cardiopatía preTH	Sí vs No	0,3555	1,471	0,649	3,335	279
Cirugía mayor previa	Sí vs No	0,0193	0,342	0,139	0,840	279
Hepatectomía previa	Sí vs No	0,7825	0,805	0,173	3,749	279
Derivación portal	Sí vs No	0,1430	1,935	0,800	4,680	279

Variable	Efecto	P-valor	Estimación		N	
			del odds ratio	IC(95%)		
DONANTE						
Edad donante		0,0080	0,975	0,957	0,993	279
Edad donante tres categorías	>70 vs 50-70	0,1458	0,700	0,082	6,013	279
	<50 vs 50-70	,	1,936	0,938	3,996	
Donante>65a	Sí vs No	0,3303	0,476	0,107	2,121	279
Donante>70a	Sí vs No	0,4338	0,436	0,055	3,485	279
Sexo donante	Femenino vs Masculino	0,0080	0,367	0,175	0,770	279
Causa de exitus	Tráfico vs ACV	0,4111	1,513	0,786	2,912	279
	Anoxia vs ACV	,	1,294	0,398	4,212	
	Tumor vs ACV	,	4,125	0,863	19,716	
	Otros vs ACV	,	<0,001	<0,001	>999,999	
IMC>30 donante	Sí vs No	0,2163	0,393	0,089	1,728	274
Enlismo donante	Sí vs No	0,9684	<0,001	<0,001	>999,999	277
HTA donante	Sí vs No	0,9665	0,984	0,458	2,114	277
Diabetes donante	Sí vs No	0,9797	<0,001	<0,001	>999,999	277
Sodio donante						
>150	Sí vs No	0,0572	0,491	0,236	1,022	259
>155	Sí vs No	0,5376	0,779	0,352	1,724	259
>160	Sí vs No	0,5649	0,761	0,300	1,930	259
>165	Sí vs No	0,6613	1,294	0,409	4,100	259
Core donante	Sí vs No	0,1079	2,202	0,841	5,765	202
Día UCI donante		0,6613	1,011	0,962	1,063	278
>3	Sí vs No	0,3220	1,306	0,740	2,502	278
>5	Sí vs No	0,1219	1,683	0,870	3,254	278
>7	Sí vs No	0,5190	1,306	0,580	2,939	278
Esteatosis>20%	>20% vs <20%	0,7352	1,196	0,425	3,368	279
Esteatosis	Nula o Leve vs Moderada	0,6704	1,584	0,191	13,163	279

Tabla 111.-Factores de riesgo del Donante de hipertrigliceridemia. Análisis univariante

Variable	Efecto	P-valor	Estimación		N	
			del odds ratio	IC(95%)		
CIRUGÍA Y POST-TH						
Injerto	Split vs Completo	0,6704	0,631	0,076	5,248	279
Técnica	by-pass vs piggy-back	0,0043	1,192	0,053	0,692	279
	clásica vs piggy-back	,	1,000	0,156	6,420	
Anastomosis portal	arterialización vs T-T	1,0000	>999,999	<0,001	>999,999	279
	injerto vs T-T	,	>999,999	<0,001	>999,999	
	otros vs T-T	,	1,0000	<0,001	>999,999	
Anastomosis biliar	CC-TT+Kehr vs CC-TT	0,3317	2,763	0,712	10,725	279
	C-Y vs CC-TT	,	1,676	0,559	5,026	
Trombosis portal total	Sí vs No	0,0167	3,468	1,252	9,606	279
Transfusión CCHH		0,0025	1,096	1,033	1,163	264
CCHH>10	Sí vs No	0,0495	2,273	1,002	5,156	278
Tiempo de isquemia		0,0747	1,002	1,000	1,004	278
Preservación 8 horas	Sí vs No	0,0019	2,689	1,441	5,017	278
Preservación 10 horas	Sí vs No	0,7790	1,112	0,529	2,338	278
Media unidad plasma		0,0012	1,078	1,030	1,128	279
Media unidad plaquetas		<0,001	1,076	1,040	1,113	279
Inducción con CYA o FK	FK vs CyA	0,0049	0,404	0,215	0,759	279
Inmunosupresión de mantenimiento el 1er año con CYA o FK	FK vs CyA	0,0006	0,333	0,178	0,623	277
Inmunosupresión de mantenimiento el 1er año con corticoides	Sí vs No	0,0120	2,317	1,203	4,465	279
Peor AST día 1-3		0,1653	1,000	1,000	1,000	279
Peor ALT día 1-3		0,0147	1,000	1,000	1,000	279
Peor TP día 1-3		0,0355	0,977	0,956	0,998	279
Estancia media en UCI		0,0126	1,027	1,006	1,048	279
Estancia media Hospital		0,0007	1,020	1,008	1,032	278

Tabla 112.-Factores de riesgo de la Cirugía y postTH de hipertrigliceridemia. Análisis univariante

Las variables estadísticamente significativas en el análisis univariante como **factores de riesgo de desarrollar hipertrigliceridemia, con $p < 0.05$ y $OR > 1$** , han resultado las siguientes: *la técnica quirúrgica, la trombosis portal total, el tiempo de preservación superior a 8 horas, la transfusión de sangre, plasma y plaquetas durante el acto quirúrgico, las cifras elevadas de ALT y Tiempo de Quick en los tres primeros días del postTH, la estancia media prolongada en UCI y hospitalaria, y el mantenimiento con corticoides durante el primer año postTH. El segundo período del trasplante (1996-2001), la cirugía mayor previa en el receptor, el sexo femenino del donante, la inducción con tacrolimus y la inmunosupresión de mantenimiento con tacrolimus durante el primer año* han resultado ser **factores protectores con $OR < 1$** . Con respecto a la *edad del donante*, la OR es próxima a 1, de forma que no la hemos considerado como factor de riesgo ni factor protector.

De estos factores, las variables significativas en el **modelo multivariante** de regresión logística han sido (*Tabla 113*):

1. *El tiempo de preservación superior a las 8 horas* triplica el riesgo de desarrollar hipertrigliceridemia a largo plazo.
2. Si *el donante* es masculino tiene 2,65 más de riesgo de desarrollar hipertrigliceridemia que si el donante es femenino.
3. La *transfusión de plaquetas* durante la cirugía aumenta el riesgo un 1,07.
4. La *estancia media en UCI prolongada* aumenta el riesgo un 1,03.

Tabla 113.-Modelo multivariante de regresión logística

Variable	Estimación del parámetro	Error Estándar	Pr > ChiSq	Odds Ratio	IC (95%)	
					Odds Ratio	Odds Ratio
Preservación 8 horas (Sí vs No)	0,5747	0,1796	0,0014	3,156	1,561	6,382
Sexo donante (Masculino vs Femenino)	0,4884	0,2156	0,0235	2,656	1,141	6,185
Media unidad de plaquetas	0,0745	0,0189	<0,0001	1,077	1,038	1,118
Estancia media en UCI	0,0342	0,0111	0,0020	1,035	1,013	1,058

Complicaciones cardiovasculares.

Curvas de supervivencia

Las curvas de supervivencia de los pacientes trasplantados que desarrollaron algún tipo de complicación cardiovascular a lo largo del seguimiento se muestran en los *gráficos 37 y 38*. En estas gráficas podemos comprobar como al año del TH el 97% de los pacientes han estado libres de enfermedad. A los dos años de supervivencia el 87% de los pacientes no han presentado complicaciones cardiovasculares. A los cinco años el 72% han estado libres de enfermedad y a los diez años de supervivencia el 54% de pacientes vivos no han presentado complicaciones cardiovasculares. Por lo tanto, al final del período de seguimiento casi la mitad de los pacientes (46%) han presentado complicaciones cardiovasculares (*Tabla 114*).

Gráfico 37.- Curva de supervivencia libre de complic. cardiovasculares (Kaplan-Meier)

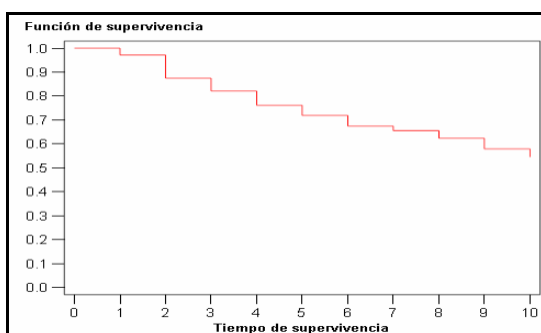


Gráfico 38.- Comparación entre la curva de supervivencia del paciente y la curva de supervivencia libre de complic. cardiovasculares (Kaplan-Meier)

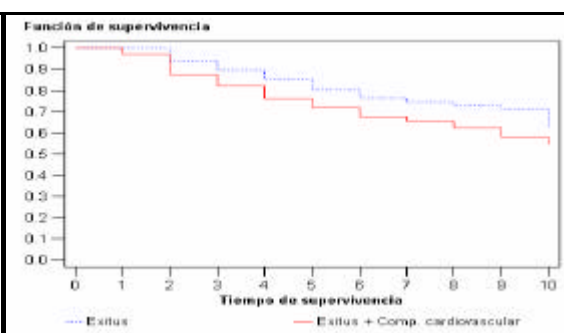


Tabla 114.- Estimación de la supervivencia libre de complic. cardiovasculares (Kaplan-Meier) y media

Tiempo de supervivencia (años)	Supervivencia	IC(95%)
0	1	1
1	0,9713262	0,9517436 0,9909088
2	0,874552	0,835686 0,913418
3	0,8207885	0,7757853 0,8657918
4	0,7615564	0,7102072 0,8129055
5	0,7187188	0,6631523 0,7742853
6	0,67449	0,614483 0,7344969
7	0,6552188	0,5930902 0,7173475
8	0,623642	0,5572469 0,6900371
9	0,5790962	0,5068695 0,6513228
10	0,5450317	0,4674465 0,6226169
Media (años)	7,6794	Error Estándar 0,2014

Factores de riesgo en análisis univariante y multivariante

En las *Tablas 115-117* detallamos las variables que han resultado estadísticamente significativas en el **análisis univariante** como factores de riesgo de desarrollar algún tipo de complicación cardiovascular.

Tabla 115.-Factores de riesgo del Receptor de complic. cardiovasculares. Análisis univariante

Variable	Effect	P-valor	Estimación		N	
			del odds ratio	IC(95%)		
RECEPTOR						
Edad receptor		0,0248	1,051	1,006	1,097	279
Receptor>60 a	Sí vs No	0,0183	2,213	1,144	4,282	279
Receptor>65 a	Sí vs No	0,4628	1,433	0,549	3,743	279
Sexo receptor	Femenino vs Masculino	0,6631	0,858	0,430	1,712	279
Periodo del trasplante	96-01 vs 91-95	0,0478	0,543	0,282	1,046	279
Compatibilidad	Sí vs No	0,9021	1,102	0,233	5,216	279
Indicación de TH	Postnecrótica vs aguda	0,9038	<0,001	<0,001	>999,999	279
	Colostática vs aguda	,	0,385	0,046	3,183	
	Metabólica vs aguda	,	2,692	0,227	31,905	
	Tumor vs aguda	.	1,077	0,525	2,207	
	Retrasplante vs aguda	,	<0,001	<0,001	>999,999	
VHC+ receptor	Sí vs No	0,0596	1,936	0,974	3,848	279
VHB+ receptor	Sí vs No	0,2104	0,272	0,035	2,087	279
Alcohol	Sí vs No	0,6875	1,161	0,560	2,406	279
HCC	Sí vs No	0,8573	1,065	0,538	2,108	279
CHILD-PUGH	C vs A	0,3765	1,533	0,540	4,357	279
	B vs A	,	0,952	0,322	2,818	
UNOS	UCI vs casa	0,5376	<0,001	<0,001	>999,999	279
	Hospital vs casa	,	0,312	0,040	2,421	
Creatinina preTH>1,5	Sí vs No	0,5201	1,369	0,526	3,565	279
HTA preTH	Sí vs No	0,6220	0,730	0,209	2,553	279
Diabetes preTH	Sí vs No	0,6317	1,229	0,528	2,860	279
Cardiopatía preTH	Sí vs No	0,0157	2,661	1,203	5,885	279
Cirugía mayor previa	Sí vs No	0,4951	0,759	0,345	1,674	279
Hepatectomía previa	Sí vs No	0,9978	0,998	0,213	4,668	279
Derivación portal	Sí vs No	0,7059	1,219	0,436	3,403	279

Variable	Effect	P-valor	Estimación		N	
			del odds ratio	IC(95%)		
DONANTE						
Edad donante		0,9037	0,999	0,980	1,018	279
Edad donante tres categorías	>70 vs 50-70	0,8411	0,529	0,063	4,464	279
	<50 vs 50-70	,	0,974	0,484	1,959	
Donante>65a	Sí vs No	0,9582	0,967	0,271	3,451	279
Donante>70a	Sí vs No	0,5596	0,538	0,067	4,315	279
Sexo donante	Femenino vs Masculino	0,6211	1,183	0,607	2,305	279
Causa de exitus	Tráfico vs ACV	0,5236	0,571	0,267	1,220	279
	Anoxia vs ACV	,	1,475	0,494	4,400	
	Tumor vs ACV	,	0,787	0,091	6,825	
	Otros vs ACV	,	0,944	0,106	8,435	
IMC>30 donante	Sí vs No	0,3294	0,477	0,108	2,110	274
Enolismo donante	Sí vs No	0,9709	<0,001	<0,001	>999,999	277
HTA donante	Sí vs No	0,2976	1,498	0,700	3,206	277
Diabetes donante	Sí vs No	0,9813	<0,001	<0,001	>999,999	277
Sodio donante						
>150	Sí vs No	0,5292	0,789	0,376	1,653	259
>155	Sí vs No	0,9048	1,051	0,466	2,369	259
>160	Sí vs No	0,3380	1,525	0,643	3,618	259
>165	Sí vs No	0,0321	3,112	1,102	8,789	259
Core donante	Sí vs No	0,4237	0,598	0,169	2,110	202
Días UCI donante		0,8781	0,995	0,931	1,063	278
>3	Sí vs No	0,9942	1,002	0,516	1,946	278
>5	Sí vs No	0,8693	0,938	0,435	2,022	278
>7	Sí vs No	0,5740	0,751	0,277	2,039	278
Esteatosis>20%	>20% vs <20%	0,1442	0,221	0,029	1,678	279
Esteatosis	Nula o Leve vs Moderada	0,8175	1,284	0,154	10,703	279

Tabla 116.-Factores de riesgo del Donante de complic. cardiovasculares. Análisis univariante

Variable	Effect	P-valor	Estimación		N	
			del odds ratio	IC(95%)		
CIRUGÍA Y POST-TH						
Injerto	Split vs Completo	0,9832	<0,001	<0,001	>999,999	279
Técnica	by-pass vs piggy-back	0,6813	1,629	0,201	13,213	279
	clásica vs piggy-back	,	3,000	0,220	40,931	
Anastomosis portal	arterialización vs T-T	1,0000	>999,999	<0,001	>999,999	279
	injerto vs T-T	,	>999,999	<0,001	>999,999	
	otros vs T-T	,	1,000	<0,001	>999,999	
Anastomosis Biliar	CC-TT+Kehr vs CC-TT	0,5212	0,389	0,072	2,109	279
	C-Y vs CC-TT	,	0,888	0,342	2,302	
Trombosis portal total	Sí vs No	0,0257	3,317	1,156	9,514	279
Tiempo de isquemia		0,4579	0,999	0,997	1,002	278
Preservación 8 horas	Sí vs No	0,9013	1,043	0,539	2,016	278
Preservación 10 horas	Sí vs No	0,7844	0,890	0,388	2,044	278
Transfusión CCHH		0,6700	0,988	0,936	1,044	264
CCHH>10	Sí vs No	0,5859	1,304	0,502	3,384	278
Media Unidad plasma		0,7698	1,006	0,967	1,047	279
Media Unidad plaquetas		0,9147	1,002	0,966	1,039	279
Inducción Cya o FK	FK vs Cya	0,1015	0,577	0,299	1,114	279
Inmunosupresión de mantenimiento el 1er año con Cya o FK	FK vs CyA	0,0559	0,525	0,271	1,016	277
Inmunosupresión de mantenimiento el 1er año con corticoides	Sí vs No	0,2362	1,498	0,767	2,925	279
Peor AST días 1-3		0,6709	1,000	1,000	1,000	279
Peor ALT días 1-3		0,3157	1,000	1,000	1,000	279
Peor TP días 1-3		0,4373	0,991	0,970	1,013	279
Estancia media UCI		0,1878	0,956	0,893	1,022	279
Estancia media Hospital		0,3004	0,990	0,971	1,009	278

Tabla 117.-Factores de riesgo de la Cirugía y postTH de complic. cardiovasculares. Análisis univariante

Las variables estadísticamente significativas en el análisis univariante, como **factores de riesgo de desarrollar algún tipo de complicación cardiovascular, con $p < 0.05$ y $OR > 1$** , han resultado ser: *la edad del receptor mayor de 60 años, cardiopatía preTH, los niveles de sodio en el donante superiores a 165mEq y la trombosis portal total. El segundo período del trasplante (1996-2001) ha resultado como factor protector con una $OR < 1$.*

De estos factores, las variables significativas en el **modelo multivariante** de regresión logística han sido (*Tabla 118*):

1. La *edad del receptor superior a 60 años* multiplica por 2.5 el riesgo de complicaciones cardiovasculares.
2. La *presencia de cardiopatía previa* multiplica por 2.6 el riesgo de desarrollar algún tipo de complicación cardiovascular.
3. La *antigüedad del TH* también ha resultado ser un factor de riesgo en el análisis multivariante con una OR de 1.2.

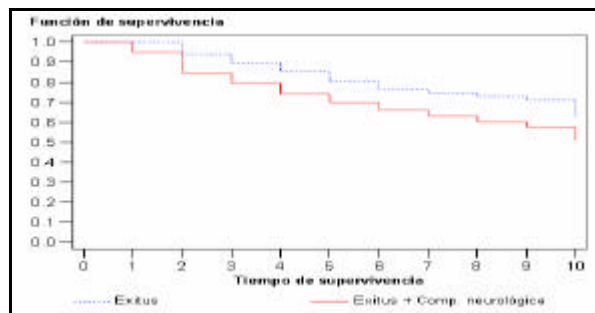
Tabla 118.-Modelo multivariante de regresión logística

Variable	Estimación del parámetro	Error Estándar	Pr > ChiSq	Odds Ratio	IC (95%)	
					Odds Ratio	
Receptor>60	0,5475	0,1984	0,0058	2,989	1,373	6,506
Cardiopatía previa	0,4722	0,2320	0,0418	2,571	1,036	6,384
Antigüedad del TH	0,1953	0,0635	0,0021	1,216	1,073	1,377

Complicaciones neurológicas

En nuestro estudio la curva de supervivencia libre de enfermedad neurológica (*Gráfica 39*) no ha diferido de forma significativa, de la curva de supervivencia global, con una supervivencia media de 7 años. No se han demostrado factores de riesgo de las variables analizadas en el donante, receptor, cirugía o inmunosupresión, para el desarrollo de algún tipo de complicación neurológica a largo plazo ni en análisis univariante ni multivariante de regresión logística.

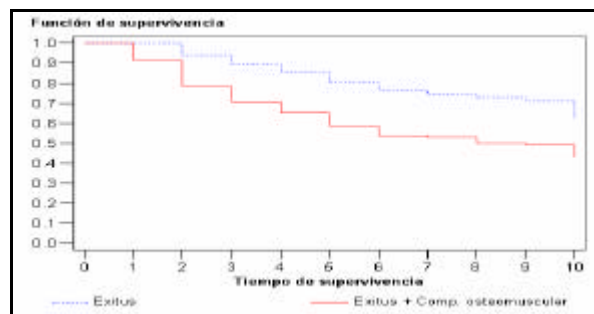
Gráfico 39.-Comparación de la curva de supervivencia del paciente y curva de supervivencia libre de complicaciones neurológicas (Kaplan- Meier)



Complicaciones osteomusculares

Según nuestro estudio ambas curvas de supervivencia han discurrido bastante paralelas hasta los tres años. A los cinco años el 58% de los pacientes vivos han carecido de enfermedad, a los 8 años el 50% de los vivos han carecido de problemas osteomusculares y a los 10 años sólo el 43% de los vivos no han presentado enfermedad osteomuscular (*Gráfico 40*). No se han demostrado factores de riesgo de las variables analizadas en el donante, receptor, cirugía o inmunosupresión para el desarrollo de algún tipo de complicación osteomuscular a largo plazo ni en análisis univariante ni multivariante de regresión logística.

Gráfico 40.-Comparación entre la curva de supervivencia del paciente y la curva de supervivencia libre de complicaciones osteomusculares (Kaplan- Meier)



Rechazo crónico

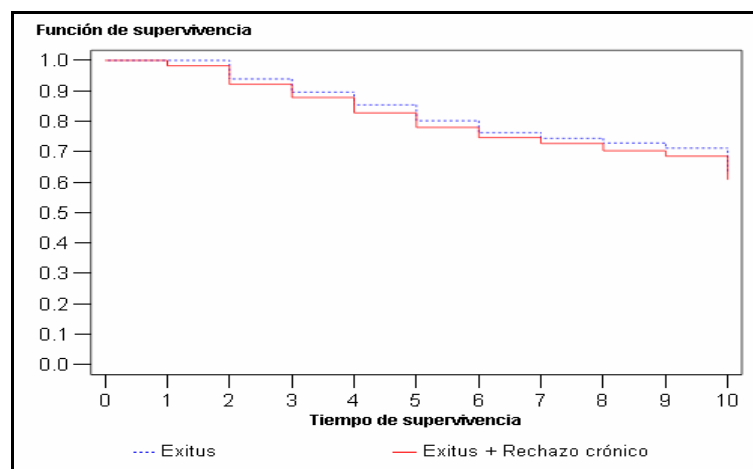
Curva de supervivencia

En nuestro estudio la curva de supervivencia libre de rechazo crónico (*Gráfica 41*) no ha diferido de forma significativa, de la curva de supervivencia global, con una supervivencia media de 8.8 años (*Tabla 119*).

Tabla 119.-Estimación de la supervivencia libre de rechazo crónico (Kaplan-Meier) y media

Tiempo supervivencia	Supervivencia	IC(95%)
0	1	1
1	0,9820789	0,966512 0,9976457
2	0,921147	0,8895228 0,9527711
3	0,8781362	0,839751 0,9165214
4	0,8277169	0,7821523 0,8732815
5	0,7795938	0,7278286 0,831359
6	0,7459423	0,689844 0,8020406
7	0,7266507	0,6679091 0,7853923
8	0,7029555	0,6403081 0,765603
9	0,684931	0,6190977 0,7507644
10	0,6076001	0,5280902 0,6871101
	Media	Error Estándar
	8,8568	0,2124

Gráfico 41.-Comparación entre la curva de supervivencia del paciente y la curva de supervivencia libre de rechazo crónico (Kaplan- Meier)



Factores de riesgo en análisis univariante y multivariante

En las *Tablas 120-122* detallamos las variables que han resultado estadísticamente significativas en el **análisis univariante** como factores de riesgo de desarrollar algún tipo de rechazo crónico.

Tabla 120.-Factores de riesgo del Receptor de rechazo crónico. Análisis univariante

Variable	Efecto	P-valor	Odds Ratio	IC(95%)	N
RECEPTOR					
Edad		0,3012	0,977	0,934 1,021	279
Receptor>60	Sí vs No	0,0278	0,244	0,069 0,858	279
Receptor>65	Sí vs No	0,9661	<0,001	<0,001 >999,999	279
Sexo	Femenino vs Masculino	0,0129	3,409	1,296 8,967	279
Periodo del trasplante	96-01 vs 91-95	0,0013	0,036	0,005 0,273	279
Compatibilidad	Compatible vs Isogrupo	0,9787	<0,001	<0,001 >999,999	279
Indicación	Postnecrótica vs Aguda	0,4506	<0,001	<0,001 >999,999	279
	Colostática vs Aguda	,	12,615	1,066 149,254	.
	Metabólica vs Aguda	,	<0,001	<0,001 >999,999	.
	Tumor vs Aguda	,	8,632	1,125 66,253	.
	Retrasplante vs Aguda	,	<0,001	<0,001 >999,999	.
CHILD	C vs A	0,0953	4,413	0,558 34,896	279
	B vs A	,	1,623	0,184 14,339	.
UNOS	UCI vs Casa	0,9803	<0,001	<0,001 >999,999	279
	Hospitalizado vs Casa	,	0,813	0,102 6,480	.
VHC+ receptor	Sí vs No	0,7327	1,179	0,459 3,026	279
VHB+ receptor	Sí vs No	0,5599	1,582	0,339 7,388	279
Alcohol	Sí vs No	0,5262	1,385	0,506 3,792	279
HCC	Sí vs No	0,0427	0,215	0,049 0,950	279
Creatinina preTH>1,5	Sí vs No	0,5046	1,554	0,426 5,666	279
HTA preTH	Sí vs No	0,2893	2,029	0,548 7,504	279
Diabetes preTH	Sí vs No	0,4961	0,594	0,132 2,664	279
Cardiopatía preTH	Sí vs No	0,2940	0,335	0,043 2,584	279
Cirugía mayor	Sí vs No	0,0710	0,154	0,020 1,174	279
Hepatectomía previa	Sí vs No	0,9778	<0,001	<0,001 >999,999	279
Derivación portal	Sí vs No	0,9413	1,059	0,232 4,842	279

Variable	Efecto	P-valor	Odds Ratio	IC(95%)	N	
DONANTE						
Edad donante		0,0182	0,964	0,936	0,994	279
Edad en 3 categorías	>70 vs 50-70	0,1418	<0,001	<0,001	>999,999	279
	<50 vs 50-70	,	4,485	1,012	19,864	.
Donante>65	Sí vs No	0,9724	<0,001	<0,001	>999,999	279
Donante>70	Sí vs No	0,9796	<0,001	<0,001	>999,999	279
Sexo donante	Femenino vs Masculino	0,9518	1,030	0,392	2,706	279
Exitus del donante	Tráfico vs ACV	,	0,831	0,292	2,365	.
	Anoxia vs ACV	,	0,665	0,081	5,478	.
	Tumor vs ACV	0,3679	5,320	0,914	30,961	279
	Otros vs ACV	,	<0,001	<0,001	>999,999	.
IMC>30 donante	Sí vs No	0,9703	<0,001	<0,001	>999,999	274
Enolismo donante	Sí vs No	0,9697	<0,001	<0,001	>999,999	277
HTA donante	Sí vs No	0,6203	0,725	0,204	2,582	277
Diabetes donante	Sí vs No	0,9805	<0,001	<0,001	>999,999	277
Sodio >150	Sí vs No	0,8682	1,087	0,407	2,905	259
Sodio >155	Sí vs No	0,3152	1,691	0,607	4,713	259
Sodio >160	Sí vs No	0,0491	2,847	1,004	8,072	259
Sodio >165	Sí vs No	0,1302	2,813	0,737	10,734	259
CORE donante	Positivo vs Negativo	0,0333	6,000	1,153	31,228	202
Días UCI donante		0,4632	1,022	0,964	1,085	278
> 3 días	Sí vs No	0,1746	1,922	0,748	4,939	278
> 5 días	Sí vs No	0,4818	1,436	0,524	3,935	278
> 7días	Sí vs No	0,4257	1,600	0,503	5,086	278
Esteatosis >20%	>20% vs <20%	0,9698	<0,001	<0,001	>999,999	279
Tipo de esteatosis	Nula vs Leve	0,9956	>999,999	<0,001	>999,999	279
	Moderada vs Leve	,	1,000	<0,001	>999,999	.

Tabla 121.-Factores de riesgo del Donante de rechazo crónico. Análisis univariante

Variable	Efecto	P-valor	Odds Ratio	IC(95%)	N	
CIRUGÍA Y POST-TH						
Injerto	Split vs Completo	0,9826	<0,001	<0,001	>999,999	279
Técnica quirúrgica	by-pass vs piggy-back	<,0001	1,054	0,013	0,224	279
	clásica vs piggy-back	,	4,500	0,585	34,608	.
Anastomosis portal	arterialización vs T-T	1,0000	>999,999	<0,001	>999,999	279
	injerto vs T-T	,	1,000	<0,001	>999,999	.
	otros vs T-T	,	1,000	<0,001	>999,999	.
Anastomosis Biliar	CC-TT+Kehr vs CC-TT	0,0900	>999,999	<0,001	>999,999	279
	C-Y vs CC-TT	,	>999,999	<0,001	>999,999	.
Trombosis total	Sí vs No	0,0824	3,295	0,858	12,653	279
Tiempo isquemia		0,4202	0,998	0,995	1,002	278
Preservación 8 horas	Sí vs No	0,5601	1,320	0,519	3,359	278
Preservación 10 horas	Sí vs No	0,6255	0,729	0,205	2,594	278
Transfusión CCHH		0,1049	1,035	0,993	1,078	264
CCHH >10	Sí vs No	0,0450	3,069	1,025	9,184	278
Media Unidad Plasma		0,0203	1,047	1,007	1,089	279
Media Unidad Plaquetas		0,0007	1,069	1,028	1,111	279
Inducción con CYA o FK	FK vs CyA	0,0022	0,042	0,006	0,320	279
Inmunosupresión de mantenimiento durante el 1er año con CYA o FK	FK vs CyA	0,0010	0,150	0,048	0,466	277
Inmunosupresión de mantenimiento el 1er año con corticoides	Sí vs No	0,0063	16,925	2,227	128,648	279
Peor AST		0,9211	1,000	1,000	1,000	279
Peor ALT		0,3451	1,000	1,000	1,000	279
Peor TP		0,3776	0,986	0,955	1,018	279
Días UCI		0,9221	0,998	0,960	1,038	279
Días hospital		0,6108	0,993	0,969	1,019	278

Tabla 122.-Factores de riesgo de la Cirugía y postTH de rechazo crónico. Análisis univariante

Las variables estadísticamente significativas en el análisis univariante como **factores de riesgo de desarrollar rechazo crónico a largo plazo, con una $p < 0.05$ y $OR > 1$** , han resultado ser: *el sexo femenino del receptor, core positivo en el donante, la técnica quirúrgica, la transfusión de más de 10 U de sangre, la transfusión de plasma y plaquetas durante el acto quirúrgico y el mantenimiento con corticoides durante el primer año postTH. El segundo período del trasplante (1996-2001), la edad del receptor superior a 60 años y la presencia de HCC pretrasplante, la inducción y la inmunosupresión de mantenimiento con tacrolimus durante el primer año* han resultado ser **factores protectores con $OR < 1$** . Con respecto a la *edad del donante*, la OR es próxima a 1, de forma que no la hemos considerado como factor de riesgo ni factor protector.

De estos factores, las variables significativas en el **modelo multivariante** de regresión logística han sido (*Tabla 123*):

1. *Antigüedad del trasplante*, duplicando el riesgo de desarrollo de rechazo crónico a largo plazo (OR 2.5).
2. *Core positivo en el donante*, aumenta el riesgo de rechazo crónico con una OR 23.

Tabla 123.-Modelo multivariante de regresión logística

Variable	Estimación del parámetro	Error Estándar	Pr > ChiSq	Odds Ratio	IC (95%)	
					Odds Ratio	
Antigüedad del TH	0,9442	0,3210	0,0033	2,571	1,370	4,823
Core positivo	1,5819	0,5915	0,0075	23,662	2,329	240,414

Tumores de novo

Curva de supervivencia

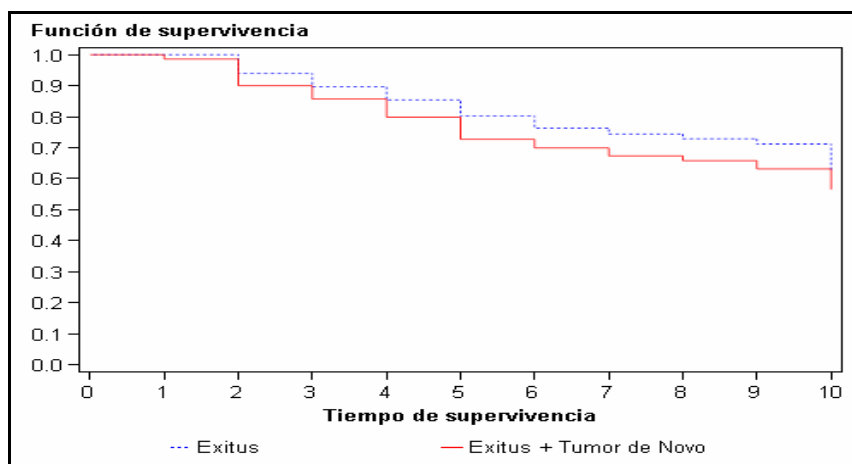
En nuestro estudio la curva de supervivencia libre de tumores de novo (*Gráfica 42*) no ha diferido de forma significativa, de la curva de supervivencia global, con una supervivencia media de 8.5 años (*Tabla 124*).

Tabla 124.-Estimación de la supervivencia libre de tumores de novo (Kaplan-Meier) y media

Tiempo supervivencia	Supervivencia	IC(95%)
0	1	1
1	0,9856631	0,9622547
2	0,8996416	0,8579598
3	0,8566308	0,8097489
4	0,7984132	0,7448445
5	0,7266994	0,6660674
6	0,6989628	0,6356295
7	0,673546	0,6074675
8	0,6580622	0,5898333
9	0,631384	0,5590682
10	0,5649225	0,4820953

Media	Error Estándar
8,4939	0,2224

Gráfico 42.-Comparación entre la curva de supervivencia del paciente y la curva de supervivencia libre de tumor de novo (Kaplan- Meier)



Factores de riesgo en análisis univariante y multivariante

En las *Tablas 125-127* detallamos las variables que han resultado estadísticamente significativas en el **análisis univariante** como factores de riesgo de desarrollar tumores de novo a largo plazo.

Tabla 125.-Factores de riesgo del Receptor de Tumor de novo. Análisis univariante

Variable	Efecto	P-valor	Odds Ratio	IC(95%)	N	
RECEPTOR						
Edad		0,0321	1,051	1,004	1,101	279
Receptor>60	Sí vs No	0,4366	1,313	0,661	2,610	279
Receptor>65	Sí vs No	0,6073	1,309	0,469	3,659	279
Sexo	Femenino vs Masculino	0,1064	0,521	0,236	1,150	279
Periodo del trasplante	96-01 vs 91-95	0,0004	0,256	0,121	0,541	279
Compatibilidad	Compatible vs Isogrupo	0,7535	1,284	0,270	6,097	279
Indicación	Postnecrótica vs Aguda	0,9816	<0,001	<0,001	>999,999	279
	Colostática vs Aguda	,	0,423	0,051	3,517	.
	Metabólica vs Aguda	,	<0,001	<0,001	>999,999	.
	Tumor vs Aguda	,	1,034	0,491	2,178	.
	Retrasplante vs Aguda	,	<0,001	<0,001	>999,999	.
CHILD-PUGH	C vs A	0,8851	1,142	0,394	3,315	279
	B vs A	,	0,952	0,322	2,818	.
UNOS	UCI vs Casa	0,9984	<0,001	<0,001	>999,999	279
	Hospitalizado vs Casa	,	<0,001	<0,001	>999,999	.
VHC+ receptor	Sí vs No	0,8428	0,933	0,470	1,852	279
VHB+ receptor	Sí vs No	0,2683	0,316	0,041	2,430	279
Alcohol	Sí vs No	0,0862	1,883	0,914	3,880	279
HCC	Sí vs No	0,6587	1,174	0,576	2,392	279
Creatinina preTH >1,5	Sí vs No	0,1077	0,190	0,025	1,437	279
HTA preTH	Sí vs No	0,8047	0,853	0,243	3,002	279
Diabetes	Sí vs No	0,6797	1,206	0,495	2,939	279
Cardiopatía preTH	Sí vs No	0,6752	1,225	0,475	3,160	279
Cirugía mayor previa	Sí vs No	0,0756	0,410	0,154	1,096	279
Hepatectomía previa	Sí vs No	0,5306	0,516	0,065	4,085	279
Derivación portal	Sí vs No	0,1361	0,214	0,028	1,625	279

Variable	Efecto	P-valor	Odds Ratio	IC(95%)	N	
DONANTE						
Edad donante		0,0244	0,976	0,956	0,997	279
Edad en 3 categorías	>70 vs 50-70	0,3252	2,222	0,408	12,113	279
	<50 vs 50-70	,	1,842	0,802	4,229	.
Donante>65	Sí vs No	0,6266	0,689	0,153	3,094	279
Donante>70	Sí vs No	0,6537	1,433	0,298	6,899	279
Sexo donante	Femenino vs Masculino	0,1262	1,713	0,859	3,416	279
Exitus donante	Tráfico vs ACV	0,7373	1,014	0,473	2,176	279
	Anoxia vs ACV	,	1,634	0,494	5,404	.
	Tumor vs ACV	,	2,778	0,501	15,400	.
	Otros vs ACV	,	1,389	0,153	12,574	.
IMC>30 donante	Sí vs No	0,4182	0,540	0,122	2,398	274
Enolismo donante	Sí vs No	0,8560	0,890	0,252	3,141	277
HTA donante	Sí vs No	0,1187	0,423	0,144	1,247	277
Diabetes donante	Sí vs No	0,9822	<0,001	<0,001	>999,999	277
Sodio >150	Sí vs No	0,7144	0,870	0,411	1,838	259
Sodio >155	Sí vs No	0,9170	0,956	0,410	2,230	259
Sodio >160	Sí vs No	0,7393	0,842	0,307	2,313	259
Sodio >165	Sí vs No	0,7633	1,219	0,336	4,419	259
CORE donante	Sí vs No	0,3203	0,467	0,104	2,096	202
Días UCI donante		0,4404	0,957	0,855	1,070	278
>3 días	Sí vs No	0,7957	1,095	0,550	2,181	278
>5 días	Sí vs No	0,3286	0,648	0,272	1,547	278
>7días	Sí vs No	0,4327	0,645	0,216	1,927	278
Esteatosis >20%	>20% vs <20%	0,6496	1,300	0,419	4,035	279
Tipo de esteatosis	Nula vs Leve	0,4128	1,633	0,604	4,420	279
	Moderada vs Leve	,	3,267	0,516	20,692	.

Tabla 126.-Factores de riesgo del Donante de Tumor de novo. Análisis univariante

Variable	Efecto	P-valor	Odds Ratio	IC(95%)	N
CIRUGÍA Y POST-TH					
Injerto	Split vs Completo	0,9254	0,903	0,108 7,556	279
Técnica quirúrgica	by-pass vs piggy-back	0,0547	0,326	0,080 1,325	279
	clásica vs piggy-back	,	1,400	0,195 10,031	.
Anastomosis portal	arterialización vs T-T	1,0000	>999,999	<0,001 >999,999	279
	injerto vs T-T	,	1,000	<0,001 >999,999	.
	otros vs T-T	,	1,000	<0,001 >999,999	.
Anastomosis Biliar	CC-TT+Kehr vs CC-TT	0,2770	3,100	0,695 13,832	279
	C-Y vs CC-TT	,	1,577	0,453 5,493	.
Trombosis portal total	Si vs No	0,0033	0,043	0,005 0,395	279
Tiempo isquemia		0,5966	1,001	0,998 1,003	278
Preservación 8 horas	Sí vs No	0,8823	1,054	0,527 2,108	278
Preservación 10 horas	Sí vs No	0,1492	1,765	0,815 3,822	278
Transfusión CCHH		0,0232	1,046	1,006 1,088	264
CCHH >10	Sí vs No	0,0529	2,400	0,989 5,825	278
Media Unidad Plasma		0,0080	1,052	1,013 1,092	279
Media Unidad Plaquetas		0,1546	1,025	0,991 1,060	279
Inducción con CYA o FK	FK vs CyA	0,0671	0,521	0,259 1,047	279
Inmunosupresión de mantenimiento durante el 1er año con CYA o FK	FK vs CyA	0,0044	0,360	0,178 0,727	277
Inmunosupresión de mantenimiento el 1er año con corticoides	Sí vs No	0,2501	1,513	0,747 3,066	279
Peor AST		0,2138	1,000	1,000 1,000	279
Peor ALT		0,2194	1,000	1,000 1,000	279
Peor TP		0,8770	0,998	0,976 1,021	279
Estancia media UCI		0,3129	0,972	0,919 1,027	279
Estancia media hospital		0,5576	1,004	0,991 1,017	278

Tabla 127.-Factores de riesgo de la Cirugía y postTH de Tumor de novo.
Análisis univariante

Las variables estadísticamente significativas en el análisis univariante, como **factores de riesgo de desarrollar tumores de novo a largo plazo, con una $p < 0.05$ y $OR > 1$** , han resultado ser: *la edad del receptor y la transfusión de sangre y plasma durante el acto quirúrgico. El segundo período del trasplante (1996-2001), la trombosis portal total y la inmunosupresión de mantenimiento con tacrolimus durante el primer año* han resultado ser **factores protectores con $OR < 1$** . Con respecto a la *edad del donante*, la OR es próxima a 1, de forma que no la hemos considerado como factor de riesgo ni factor protector.

De estos factores, las variables significativas en el **modelo multivariante** de regresión logística han sido (*Tabla 128*):

1. *La edad del receptor* aumenta el riesgo de tumores de novo con una OR 1,07.
2. *El segundo período de trasplante (1996-2001)* disminuye el riesgo de tumores de novo a largo plazo con una OR 0,19.

Tabla 128. -Modelo multivariante de regresión logística

Variable	Estimación del parámetro	Error Estándar	Pr > ChiSq	Odds Ratio	IC (95%)	
					Odds Ratio	
Edad del receptor	0,0745	0,0283	0,0084	1,077	1,019	1,139
Período de trasplante (96-01 vs 91-95)	-0,8230	0,2095	<0,0001	0,193	0,085	0,438

6. DISCUSSION

Justificación

Los numerosos estudios de mortalidad a corto y medio plazo postTH, ponen de manifiesto la importancia de los 3 primeros meses en el devenir futuro del paciente trasplantado. Este período crítico se hace extensible al 1º año postTH en cuanto a mayor riesgo de morbi-mortalidad del paciente trasplantado comparado con la población general. Sin embargo, el paciente trasplantado, se diferencia del resto de los pacientes crónicos, en que requiere de por vida una medicación inmunosupresora no exenta de efectos adversos graves. Por otra parte, dicha medicación inmunosupresora, a diferencia de otros fármacos, tiene una estrecha ventana terapéutica, por lo que es necesaria una monitorización de sus niveles en sangre. Todo ello condiciona que el paciente trasplantado ha de ser controlado de por vida.

Hoy en día la supervivencia a corto plazo de los pacientes trasplantados hepáticos está superada. Nos encontramos por tanto con pacientes que cada vez sobreviven más tiempo, expuestos de forma crónica a unos medicamentos inmunosupresores, que impiden una buena calidad de vida. Existen muy pocos estudios que analicen el seguimiento a largo plazo quizás por la heterogeneidad de los protocolos de inmunosupresión, diferencias en la categorización de causas de enfermedad hepática y en muchos casos por pérdida de seguimiento de pacientes o uniformidad en el mismo. Este hecho dificulta establecer una relación objetiva y exacta entre la morbi-mortalidad a largo plazo y el tratamiento inmunosupresor.

El trasplante hepático es un procedimiento costoso, por lo que se hace imperativo optimizar los recursos tanto humanos como materiales. Los estudios económicos del trasplante hepático son difíciles de categorizar y los escasos estudios existentes hacen tan sólo referencia al período perioperatorio hasta el alta. El único estudio existente en Cataluña, es un estudio realizado por *R.Gotzens* (250) sobre un total de 281 trasplantes hepáticos, realizados entre 1994-97 en el Hospital Clínico de Barcelona. El coste del TH fue de aproximadamente 8 millones de pesetas, considerando únicamente desde el día que ingresa para el TH hasta el alta hospitalaria. No se incluyeron los ingresos previos del paciente, el estudio pretrasplante como candidato, los controles y seguimiento en Consultas Externas tras el alta hospitalaria, ni los reingresos. No existen estudios de coste del trasplante hepático a largo plazo. Probablemente en un futuro no muy lejano acabarán imponiéndose.

En esta línea, hemos querido analizar los resultados a largo plazo en los pacientes trasplantados en nuestro centro, compararlos con otras series y tratar de establecer estrategias de optimización.

Serie analizada

La serie estudiada en esta tesis ha incluido 306 trasplantados hepáticos realizados en 279 pacientes en el Hospital Vall d'Hebrón, que han sobrevivido más de un año postTH, en un período comprendido entre Enero 1991 y Diciembre 2001. La idea inicial de incluir todos los pacientes de la serie desde el inicio del programa de trasplante, ha sido desestimada tras un análisis preliminar de los datos. Para adecuar los resultados a lo que se realiza en la actualidad en trasplante hepático, hemos decidido eliminar los primeros 28 trasplantes de la serie realizados desde 1998 a principios de 1991. De esta manera, los pacientes incluidos en el estudio han guardado una cierta homogeneidad, no incluyendo por tanto aquellos, que por estar en el período de aprendizaje de una técnica novedosa, podrían inducir a errores de diagnóstico e interpretación clínicos, sobre todo en una serie retrospectiva.

El análisis de los factores de riesgo a partir de series retrospectivas adolece del *bias* que supone el factor tiempo en las variables en estudio. Así, *Cameron N. Ghent* (251) afirma que los factores de riesgo que contribuyen finalmente a los resultados, son virtualmente desconocidos en el sentido estricto científico, ya que no hay estudios de supervivencia controlados en los que todas las variables excepto una sean constantes en el tiempo, de manera que podamos saber la influencia exacta de esa variable. Así las mejoras obtenidas en términos de supervivencia, son simplemente debidas a la experiencia acumulada y por tanto a nuestra habilidad de excluir de entrada a aquellos pacientes que no hubieran sobrevivido tras el trasplante.

Período de seguimiento

Esta tesis doctoral está basada en el análisis de los factores de riesgo de morbi-mortalidad tardía de aquellos pacientes que han sobrevivido más de un año tras el TH. Cada paciente ha sido seguido como mínimo dos años y como máximo doce años o hasta el momento de la muerte. De esta manera, además de analizar la mortalidad y la supervivencia prolongada a los dos, cinco y diez años de la serie también podemos clasificar la morbilidad del paciente en base a su evolución en el tiempo, y a su implicación en la cronicidad de una determinada complicación. Hemos incluido el último paciente en Diciembre 2001, finalizando el período de seguimiento en Diciembre 2003.

Durante este período se ha constatado un incremento progresivo del número de trasplantes con supervivencia superior al año. De forma que entre 1991-1995 están incluidos el

43% de la serie y entre 1996-2001 el 57%, con un aumento del 14% de los pacientes trasplantados que sobreviven más de un año en el segundo período. Este hecho podría explicarse por un incremento en la experiencia acumulada y a las variaciones en la inmunosupresión utilizada.

Teniendo en cuenta que durante el primer año ocurre la máxima incidencia de mortalidad, a partir del primer año de supervivencia el riesgo de mortalidad disminuye ostensiblemente. Uno de los trabajos más representativos en este sentido es el trabajo de *Bismuth* (243), en el que detecta que la incidencia de mortalidad en el primer año llega al 15.5% para descender hasta el 2.6% de riesgo anual a partir del 5º año. En nuestra serie la incidencia de mortalidad entre el 2º-5º año oscila entre un 6-4%, y a partir del 6º año este porcentaje se mantiene en el 1%.

Criterios de exclusión

Aunque se trata de una serie consecutiva, se han excluido todos aquellos pacientes trasplantados en nuestro centro con una supervivencia inferior a 1 año y los trasplantes combinados u otros trasplantes (injerto hepático auxiliar) que no cumplen la definición estricta de trasplante hepático ortotópico completo o parcial, en total 112 pacientes (28.6%). De esta forma estamos seguros que la morbi-mortalidad presentada por el paciente es atribuible sólo y exclusivamente al TH.

Los retrasplantes han sido incluidos como complicación dentro del curso evolutivo de un mismo paciente.

La exclusión de los primeros 28 trasplantes realizados en nuestro programa, dejan fuera del estudio casi todos los trasplantes hepáticos realizados con solución de Euro-Collins y casi todos aquellos en los que se utilizó el clampaje y/o el by-pass de forma rutinaria en la fase anhepática. Con ello también conseguimos homogeneizar la serie y adecuar los resultados a la práctica actual. No cabe duda que la solución de Wisconsin y la utilización del piggy-back en la fase anhepática son dos de los principales avances en la mejora global de resultados a lo largo del tiempo. Por todo ello todos los pacientes de nuestra serie pertenecen a la época de estandarización de estos avances.

El otro gran factor que ha cambiado a lo largo de estos años es el tipo de inmunosupresión utilizada. Sin embargo ésta es una variable que no podemos eliminar por sus cambios constantes en el tiempo, y porque homogeneizar una serie por la inmunosupresión implicaría una serie muy corta de pacientes como para extraer conclusiones.

Análisis descriptivo de la serie

1. CARACTERÍSTICAS DEL RECEPTOR PRETRASPLANTE

La **edad media** ha sido de 55+/-5 años, con un 41.6% de los pacientes mayores de 60 años y un 10.8% mayores de 65 años. Las series europeas tienen una edad media más baja entre 40-50 años (150, 154, 156, 161, 242) y según el *Registro Americano de Trasplante* (48) el 49% de los pacientes tienen entre 50-64 años con un incremento del 13% en este grupo entre 2002 y 2003, destacando en una serie de *Busuttil* (195) que el 26.2% son mayores de 55 años. Dados los resultados podemos decir que los pacientes de nuestro programa de TH tienen una edad media superior al resto de los grupos de trasplante fuera de nuestro país. Además la tendencia en los últimos años es a seguir aumentando, probablemente en la misma relación que aumenta la edad media de la población general.

La **indicación principal de TH** en esta serie ha sido la cirrosis postnecrótica (60%), la mayoría por cirrosis VHC+ como diagnóstico primario en el 30% de los casos, y por cirrosis enólica en el 20.4%. Le sigue en frecuencia el carcinoma hepatocelular sobre hígado cirrótico en el 27.6%. La cirrosis secundaria a enfermedades colostáticas ha sido indicación para TH en el 5.5% y por enfermedades metabólicas ha sido de un 2.3% de nuestra serie. Esta distribución es categóricamente similar a la de los países europeos, destacando en el resto de Europa un menor porcentaje de pacientes trasplantados por carcinoma hepatocelular (12%) y un aumento discreto por enfermedades colostáticas (11%) y metabólicas (6%) (*Registro Europeo de Trasplante 2004*) (252). Según el *Registro Americano de Trasplante* (48) la primera indicación para trasplante hepático también resulta ser la cirrosis no colostática, incluyendo la cirrosis por VHC, cirrosis por VHB y la cirrosis secundaria al alcohol, que acontecieron en un 59% de los pacientes. Le sigue en frecuencia la cirrosis secundaria a enfermedades colostáticas en un 9% y los tumores malignos en el 6%, experimentando ésta última causa un aumento en los últimos años por la mayor prioridad asignada a los pacientes con estadio T1 y T2 de HCC según el sistema MELD. La razón de por qué en nuestra serie, la segunda causa de TH es por tumores malignos a diferencia de la series europeas y americanas, se puede explicar por la mayor edad media de nuestro grupo de estudio y que no incluye las series infantiles.

La **distribución de los grupos sanguíneos** en el receptor obedece a la distribución de grupos en la población general de nuestro entorno. La política de nuestro centro es no

trasplantar con un órgano incompatible. Así la mayoría de los incluidos en esta serie han sido trasplantados en situación de compatibilidad de grupo.

El porcentaje de pacientes en los diferentes subtipos de la clasificación de **Child-Pugh** es la habitual en las Unidades de Trasplante. Cabría esperar que el porcentaje variase al eliminar la mortalidad durante el primer año, pero no es así. La mayoría de los pacientes con supervivencias superiores al año son Child B o C. Resaltar que incluso un 2.5% de los pacientes trasplantados en situación urgente han sobrepasado el año de supervivencia.

El 54% de los pacientes trasplantados han sido **VHC positivos** y sólo el 30% se ha trasplantado por cirrosis VHC como indicación primaria de TH. Aunque en nuestro estudio la condición de ser VHC+ pretrasplante no ha resultado estadísticamente significativa como factor de riesgo de mortalidad tardía, sí que ha resultado como factor determinante junto con la recidiva de VHC durante el primer año, de la disfunción hepática al año lo que implica peor supervivencia a largo plazo del paciente trasplantado. En nuestra serie, la recidiva por VHC ha sido responsable del 21% de la mortalidad tardía y ha sido causa de retrasplante en el 18.5% de los casos. La mayoría de los estudios observan (156, 249) que los pacientes con VHC y recurrencia de la hepatitis en el injerto, tienen una tendencia de mortalidad superior, así como que la interrelación entre rechazo, inmunosupresión adicional y recidiva de VHC es muy estrecha y multidireccional (253,254). De nuevo la búsqueda de inmunosupresores selectivos ayudará a mejorar los resultados de nuestros pacientes a largo plazo (255, 256, 257).

Entre la **patología asociada** ha destacado la Diabetes Mellitus en el 16%, la insuficiencia renal en el 11,1% e HTA en el 9% de los pacientes. Una cuarta parte de los pacientes han sido sometidos a algún tipo de cirugía abdominal en hemiabdomen superior y un 10% han sido portadores de una derivación portal. Estos porcentajes son similares a otras series generales en las que no se ha eliminado la mortalidad del primer año, como la de *Baliga* (161), donde el 27% de sus pacientes son sometidos a cirugía previa de hemiabdomen superior y el 19.2% de sus pacientes presentan insuficiencia renal pretrasplante, y a la de *Showstack* (150) donde el 26% de sus pacientes son sometidos a cirugía hepato-biliar y el 9% presentan creatininas superiores a 2mg/dL pretrasplante.

2. CARACTERÍSTICAS DEL DONANTE

El 11.8% de los donantes de esta serie, es decir 33 de un total de 279, han sido **mayores de 65 años**. Son porcentajes similares a otras series retrospectivas coincidentes en el tiempo

(150), donde la prevalencia de donantes mayores de 60 años es del 7%. Sin embargo en series más recientes el porcentaje va en aumento alcanzando un 21.5% de donantes mayores de 65 años en la última serie publicada por el *Hospital Clínic de Barcelona* (258). Según el *Registro Americano de Trasplante* (48) la proporción de donantes mayores de 65 años pasó de un 4% en 1994 a un 9% en 2003. Esto nos indica que la proporción de donantes mayores de 60 años va aumentando con el paso de los años y obedece a la misma política de liberación de criterios de selección que en los receptores. Así en nuestra serie, todos los donantes mayores de 70 años (4% del total) han sido aceptados a partir de 1996, dato importante a la hora de analizar series futuras donde los donantes son cada vez más añosos.

El aumento en la edad de los donantes también está íntimamente relacionado con el aumento relativo de donantes cuya **causa de éxitus** es por hemorragia cerebral, causa que afecta principalmente a gente de mayor edad. Así, mientras en los primeros años del programa de trasplante de nuestro centro, la principal causa de muerte en la donación de órganos era el traumatismo craneoencefálico, en la actualidad esa relación se ha invertido, de forma que el 51,3% de las muertes de donantes se han debido a hemorragia cerebral y el 36,6% a traumatismo craneal. Para el *Registro Americano de Trasplante* (48) ambas causas de muerte del donante por traumatismo craneal y hemorragia cerebral se igualan en un 41% y un 42% respectivamente.

Hay que resaltar la importancia que la edad del donante puede tener en la supervivencia del injerto y por tanto del paciente. Así entre los factores de riesgo de recidiva del VHC en el injerto se cita la edad del donante (256). Y en algunas series (195) la edad avanzada del donante también repercute en la menor supervivencia del receptor. A ello hay que añadir que los antecedentes patológicos o enfermedades asociadas del donante como son la obesidad, HTA, DM o enolismo, presentan cifras relacionadas con un determinado tipo de paciente de edad media/avanzada, cuya principal causa de mortalidad ha sido un ACV.

El 47% de los donantes han presentado **hipernatremias superiores** 155mEq/L. Este es un factor considerado de riesgo y la explicación la podríamos encontrar en que un órgano es trasladado de un medio hipernatrémico a otro normonatrémico e incluso hiponatrémico como es el paciente cirrótico, sufriendo alteraciones electrolíticas importantes a través de la membrana celular, cuya consecuencia final es la balonización de los hepatocitos por entrada masiva de agua al interior celular, para igualar la osmolaridad a ambos lados de la membrana citoplasmática (190). En un estudio llevado a cabo por varias unidades de trasplante hepático (183) de nuestro país quedó demostrado el efecto deletéreo de la hipernatremia del donante en

la posterior función del injerto, pero según nuestro estudio no ha afectado en la supervivencia a largo plazo.

Todos los pacientes son testados para **serología** de VHB, VHC, VIH y CMV. Desde hace pocos años se ha empezado a investigar el AcHBc de los donantes, lo que puede ocasionar la aparición de Hepatitis B de novo. De 202 donantes testados, 31 han sido positivos para el AcHBc (15.3%) y 14 pacientes de nuestra serie (18.4%) han desarrollado Hepatitis B de novo, de los cuales 9 pacientes eran core positivos. La recomendación actual, es la utilización de lamivudina como profilaxis a la aparición de hepatitis B de novo postTH en caso positivo, lo que supondría una buena estrategia para el aprovechamiento de estos órganos (259).

Casi una cuarta parte de los donantes han tenido una **estancia en UCI** superior a cinco días. La estancia prolongada en UCI está relacionada con más probabilidad de sufrir períodos de inestabilidad hemodinámica por parte de un paciente que se debate entre la vida y la muerte, lo que implica un mayor requerimiento de drogas vasoactivas. La posible relación entre la necesidad de grandes dosis de drogas ionotropas y la aparición de efectos indeseables, disfunción inicial del injerto y supervivencia a corto plazo del paciente, es un hecho constatado por algunos autores (182), y demostrado en un estudio realizado en nuestro centro (191), resultando como factor de riesgo más importante de fallo primario del injerto la estancia en UCI del donante superior a cinco días. Su relación en la supervivencia a largo plazo no ha resultado significativa en nuestro estudio. Probablemente esté más en relación con la morbi-mortalidad durante el primer año (102).

En la aceptación de donantes, el factor discriminatorio que finalmente tiene más peso en la aceptación o rechazo de un órgano, es el **aspecto macroscópico del hígado**. *Busuttil* (192) en el análisis comparativo de los períodos inicial y final de su serie de 1000 trasplantes, uno de los pocos criterios de exclusión que persisten a lo largo del tiempo en la exclusión de donantes, es el aspecto macroscópico del hígado. No existe hasta la fecha ningún parámetro objetivo predictivo del futuro funcionamiento del hígado. Así su valoración por un experto en extracciones hepáticas, sigue siendo el factor decisivo más importante. La biopsia hepática que podría ayudar a la cuantificación de la esteatosis hepática, es un dato que en nuestro centro se obtiene de forma retrospectiva, en la biopsia postreperfusión del órgano una vez trasplantado, por lo tanto no es un dato en el que nos podamos apoyar a priori. Sólo en casos dudosos hemos realizado biopsia del donante durante la extracción del injerto. La esteatosis hepática es para muchos autores (158, 189, 190) el factor predictivo de fallo primario del injerto más importante de las características objetivas del donante. La mayoría de los autores (179-182)

desaconsejan utilizar órganos con macroesteatosis (>25-30%). Nuestra serie sólo ha presentado un 2.9% de injertos con esteatosis superior al 30% que han llegado a ser implantados.

La calidad del donante, valorada por todos estos parámetros, se manifiesta finalmente en la **función hepática**. En esta serie ha habido un 64.5% de los pacientes que ha presentado transaminasas inferiores a 1000 y tasa de Quick superior a 60% en los tres primeros días postTH, un 30.1% ha presentado unas transaminasas entre 1000-5000 y una tasa de Quick entre 30-60%, y un 3.9% ha presentado unas transaminasas superiores a 5000 y una tasa de Quick inferior a 30%. Un 1.4% ha cumplido criterios de fallo primario del injerto. La prevalencia de disfunción primaria del injerto en esta serie ha sido del 34%, superior a la publicada por la literatura, de 2 a 23% (158, 193, 181). Las diferencias se basan en la definición de disfunción primaria del injerto. La mayoría de autores definen la alteración a partir de transaminasas de 1500. Nosotros hemos iniciado la clasificación en 1000, por considerar que hay un importante número de pacientes, más de la mitad, que presentan transaminasas inferiores a 1000, y que por tanto hay que diferenciarlos del resto.

3. CARACTERÍSTICAS DE LA CIRUGÍA

La cirugía del trasplante hepático consta de una serie de técnicas que son electivas y que dependen de cada centro la aplicación de unas u otras. Nos referimos al tipo de técnica utilizada en la fase anhepática, al tipo de anastomosis portal, arterial y biliar, y a la secuencia anastomótica. Pero también existe toda una serie de variables intraoperatorias, que en realidad han sido la primera expresión de la situación basal del receptor, del donante y de la adecuada elección del binomio donante-receptor. Nos referimos al tiempo de preservación, a la necesidad de politransfusión y de drogas vasoactivas.

A partir del año 1991, la **técnica de preservación de vena cava inferior** empezó a utilizarse en casos factibles, siendo a partir de 1992 utilizada de forma sistemática. Así, en la mayoría de casos de esta serie en los que se ha utilizado la técnica de clampaje con o sin by-pass veno-venoso es por presencia de dificultad quirúrgica. Sin embargo es importante reseñar que la mayoría de dichos pacientes corresponden a los años 1992-1994, lo que indica que a medida que la técnica de preservación de vena cava inferior ha sido aprendida y utilizada de forma rutinaria, cada vez son menos los casos en que no es aplicable. Desde el principio de nuestro programa hemos realizado la anastomosis entre la vena cava suprahepática del

donante y la bifurcación de las tres venas suprahepáticas del receptor, así como la anastomosis portal ha sido en prácticamente todos los casos término-terminal, con un caso de arterialización de la vena porta y un caso de injerto venoso.

Durante los primeros años de nuestro programa (110), se utilizó la **anastomosis colédoco-coledocal** con Kehr de forma sistemática. A partir del año 1993 en vista de los problemas ocasionados por la extracción del Kehr, nuestro centro adoptó la anastomosis coledocal término-terminal sin Kehr de forma rutinaria. Desde entonces, sólo ha sido utilizado el Kehr cuando existe una discrepancia de calibre entre los dos extremos, o bien cuando persisten dudas sobre la idoneidad de la anastomosis. La anastomosis colédoco-yeyunal ha sido reservada para casos de reintervenciones sobre la vía biliar, en retrasplantes, o cuando existe una patología biliar de base. Por ello, en el 78.5% de nuestra serie se ha utilizado la anastomosis colédoco-coledocal término-terminal sin Kehr.

La media de **transfusión sanguínea** ha sido de 7 Unidades (+/-7 U) con un 11.5% de pacientes que recibieron más de 10 Unidades, y en 15 casos no ha sido necesario administrarlos durante la cirugía. La media de transfusión de plasma ha sido de 9 Unidades (+/- 7 U), con 24 pacientes que no han requerido dicha transfusión y la media de transfusión de plaquetas ha sido de 12 Unidades (+/-8 U) excepto en 110 pacientes que no la han requerido. En la serie publicada por el *Hospital de Bellvitge* en el 2000 (260) se demuestra como la necesidad de transfusión de hemoderivados disminuye de forma significativa con la experiencia acumulada, de forma que el consumo medio de concentrados de hematíes varía de 29 en el primer período a 4 en el último período, de plasma de 37 en el primer período a 3 en el último período y de plaquetas de 15 en el primer período a 9 en el último período. El *Hospital Clínic de Barcelona* (258) muestra resultados similares en la necesidad de hemoderivados intraoperatoriamente, convirtiéndose en un indicador de calidad y evolución de las técnicas quirúrgicas empleadas actualmente.

El **tiempo de preservación medio**, que transcurre desde la perfusión del injerto en el donante hasta la revascularización en el receptor, ha sido de 498 minutos (+/-135 min) que equivale a 8h30min. En el 41% de los casos se ha superado las 8 horas y en un 20% el tiempo de preservación ha superado las 10 horas, y en ningún caso se han superado las 15 horas tiempo límite para evitar lesiones de preservación muy importantes. Más importante que el tiempo de preservación es el tiempo de isquemia caliente. Debido a que sólo en un pequeño porcentaje de pacientes, ha sido medido el tiempo real de isquemia caliente, este parámetro no ha podido ser incluido en nuestro estudio. En un estudio experimental realizado por *Ong HS*

(261) en 1999 en cerdos, demuestra que el 50% de los animales sometidos a isquemia caliente superior a 120 minutos, fallecen de insuficiencia hepática aguda. En otro artículo reciente de *Busuttil* (195) demuestra como el tiempo medio de isquemia fría de una serie de 3200 trasplantados es de 7 horas y el de isquemia caliente es de 43 minutos, de forma que la supervivencia a un año, cinco y diez años mejora significativamente cuando el tiempo de isquemia fría es inferior a 6.5 horas ($p < 0.001$) y el de isquemia caliente es inferior a 45 minutos ($p < 0.001$). Analizando el tiempo de preservación por períodos, la tendencia es a acortar el tiempo de preservación al máximo. Así en nuestra serie, la mayoría de pacientes con tiempo de preservación superior a 10 horas corresponden al primer período, donde también la mayoría de donantes eran jóvenes y el injerto soportaba mejor los insultos de esta lesión de preservación. En el momento actual, en el que los donantes son cada vez más añosos, el tiempo de preservación se ha acortado por debajo de las 8 horas.

4. CARACTERÍSTICAS DEL POSTOPERATORIO HASTA EL PRIMER AÑO

Desde el inicio de la Unidad en 1988 hasta el año 1994, la Ciclosporina en doble terapia con esteroides, fue la única terapia utilizada. A partir del año 1994, con la introducción del Tacrolimus en nuestro centro se ha utilizado mayoritariamente pautas basadas en Tacrolimus y esteroides. Como en el segundo período de nuestra serie (1996-2001), el número de pacientes trasplantados es superior que en el primer período (1991-1995), el porcentaje de pacientes tratados con Tacrolimus y esteroides es mayor que los tratados con Ciclosporina y esteroides. Las otras **pautas inmunosupresoras** que no incluyen cualquiera de los previamente mencionados, corresponden a ensayos clínicos (Tacrolimus-Daclizumab; Tacrolimus-Mofetil micofenolato; Tacrolimus en monoterapia) y a pacientes con insuficiencia renal pretrasplante (Ciclosporina-Azatioprina; Tacrolimus-prednisona-Mofetil micofenolato; Tacrolimus-prednisona-Anti CD25). Al final del primer año, el 59.7% de los pacientes han abandonado los esteroides, lo que refleja la política de nuestro centro en cuanto a la inmunosupresión: *doble terapia en la inducción y monoterapia lo más precoz posible en el seguimiento del paciente*.

Catorce pacientes de esta serie (5%) han llegado vivos al año del TH, tras ser trasplantado en dos ocasiones.

Las **estancias en UCI y de hospitalización** quizás reflejan con mayor criterio estadístico, las estancias reales en nuestro centro. Al eliminar la mortalidad durante el primer año, eliminamos aquellos pacientes que mueren en el postoperatorio inmediato y por tanto tienen

una estancia corta, rebajando falsamente la media. También eliminamos aquellos pacientes con múltiples complicaciones, que han presentado largas estancias hospitalarias y en UCI, y que finalmente han muerto alargando falsamente las estancias.

En cuanto a la **lesión de preservación** podemos decir que a pesar de ser una serie en la que se excluye los pacientes muertos durante el primer año, período crítico en el que sucumben los pacientes con problemas derivados de la lesión de preservación, hay 15 pacientes que han superado una lesión de preservación grave y han conseguido una supervivencia por encima del año.

Si analizamos las complicaciones postoperatorias durante el primer año, vemos que la más frecuente es la **insuficiencia renal postTH**, de forma que el 50% de los pacientes han presentado algún tipo de disfunción renal durante el primer año. La mitad de ellos durante los primeros quince días, con un 6.8% de los pacientes que han requerido diálisis a lo largo del primer año. Al final del primer año, el 31.5% han presentado insuficiencia renal con un 2.2% de los pacientes en diálisis. Nuestras cifras se corresponden con la literatura (220,221) donde la prevalencia de insuficiencia renal postTH varía del 21% al 73% y la de diálisis del 4% al 18% con una mortalidad asociada de 55% a 90%. Estas variaciones tan amplias obedecen a diferencias en la definición de insuficiencia renal por los diversos autores. Si tenemos en cuenta que la aparición de insuficiencia renal postTH, está en relación directa con la presencia de insuficiencia renal pretrasplante (99, 161, 223, 224, 228), podemos decir a groso modo que hay un 20.5% de pacientes que han presentado insuficiencia renal de novo al año del trasplante. *Moreno y Cuervas-Mons* (262) demuestran que factores como la disfunción renal pretrasplante y la disfunción renal durante los primeros 6 meses postTH están significativamente asociadas con el desarrollo de disfunción renal crónica, y por tanto con menor supervivencia (63% vs 71%, $p=0.029$).

La segunda complicación más frecuente ha sido el **rechazo agudo**. Así el 41% de los pacientes han presentado algún episodio de rechazo agudo durante el primer año postTH. El 80% de los casos ha sido corticosensible, y en el 20% restante corticorresistente, habiendo que recurrir en estos casos a fármacos más potentes como el OKT3 o a la conversión. La tasa total de rechazos de esta serie es algo superior a la presentada en nuestro hospital en un estudio previo (263). Hay que tener en cuenta que es una serie histórica donde una buena parte de los pacientes están trasplantados en una época donde el único régimen inmunosupresor existente era ciclosporina con esteroides. Si lo comparamos a la incidencia de rechazos en series similares, vemos que nuestra incidencia está dentro del rango considerado normal. *C Lama* en

su serie del *Hospital de Bellvitge* (264) presenta una incidencia de rechazo del 34.1% utilizando cuádruple terapia secuencial en la mayoría de sus pacientes. La mayoría de los estudios (265) demuestran que ni la ocurrencia ni la severidad del rechazo agudo precoz durante el primer año postTH tienen efectos en el riesgo inmunológico a largo plazo ni en la supervivencia tardía del injerto.

La tercera complicación más frecuente ha sido la **HTA** de forma que el 31.5% de los pacientes han sido hipertensos al final del primer año, con un 22.5% de hipertensos de novo, dato discretamente inferior al publicado en la mayoría de las series que cifran entre un 50-75% (266) de pacientes que presentan HTA durante los primeros meses después del trasplante. Esta diferencia puede ser debida a nuestra definición de HTA basada en la necesidad de medicación antihipertensiva cuando no responde a medidas dietéticas, y no en la definición estándar de HTA (TA=140/90). Su relación con la inmunosupresión ha sido suficientemente demostrada, pero pueden existir otros factores. En un reciente estudio de *Neal* (267) con un 50% de pacientes hipertensos a los seis meses del trasplante hepático, demostró como los niveles de endotelina (ET-1) en plasma se elevaban de forma significativa en este grupo en comparación con los normotensos.

La cuarta complicación más frecuente durante el primer año postTH, han sido las **infecciones** que han acontecido en un 22.6% de los pacientes. Hay que tener en cuenta que hemos considerado aquellas que han requerido ingreso hospitalario superior a 15 días, ingreso en UCI, tratamiento quirúrgico o por radiología intervencionista. Algunos autores (268, 269, 270) han descrito el desarrollo de rechazo como factor de riesgo de infecciones bacterianas durante el primer mes postTH, por lo cual es necesario identificar con precisión el rechazo para no administrar a ciegas tratamientos que produzcan más inmunosupresión y como consecuencia, más infecciones. Asimismo, el 12.2% de los pacientes han presentado infección por CMV, cifra discretamente superior a la publicada en otras series que oscila entre el 4.8%-10% (268). Algunos estudios han demostrado una estrecha relación entre infección por CMV y rechazo crónico del injerto, aunque se desconoce la etiopatogenia (271).

En cuanto al resto de las complicaciones, le han seguido en frecuencia la diabetes mellitus (22%), las complicaciones técnicas (13.8% a expensas principalmente de complicaciones biliares y trombosis de arteria hepática), hipertrigliceridemia (9.3%), osteomusculares (8.6%), hipercolesterolemia (8%), neurológicas (5%), cardiovasculares (3%) y tumores de novo (1.4%).

Mención a parte es la **función hepática al año**, determinada por los valores de AST/ALT y bilirrubina, y cuya alteración será un indicador de la buena o mala función del injerto. Al final del primer año el 27.2% de los pacientes trasplantados de nuestra serie han presentado disfunción hepática con unos valores de AST/ALT superiores a 100 UI/L. Las causas de esta disfunción como veremos más tarde, están en relación con la recidiva de la enfermedad de base y con problemas inmunológicos.

5. CARACTERÍSTICAS GENERALES POST-TRASPLANTE A PARTIR DEL AÑO

Comenzaremos analizando la **inmunosupresión** utilizada durante el período de seguimiento de nuestro estudio, aunque no podemos extraer grandes conclusiones dada la variabilidad de las pautas utilizadas a lo largo del tiempo y en función del paciente. Sí podemos decir que la experiencia acumulada en la utilización de los fármacos inmunosupresores nos ha permitido obtener el máximo beneficio con los mínimos efectos adversos posibles. En nuestra serie, al final del segundo año postTH más de la mitad de los pacientes (63%) han utilizado Tacrolimus como inmunosupresor basal ya sea en monoterapia, doble o triple terapia y en el 36% de los casos Ciclosporina como principal agente inmunosupresor. Esta relación se ha invertido al décimo año en el que el 51% han utilizado ciclosporina, probablemente porque existan más pacientes históricos que han comenzado dicho fármaco antes de que se introdujese el tacrolimus como inmunosupresor. Paralelamente ha existido un aumento progresivo de las pautas sin anticalcineurínicos en relación a los efectos secundarios que éstos ocasionan. Al décimo año postTH, el 5.1% de los pacientes vivos ha recibido mofetil micofenolato, el 2.6% rapamicina y el 5.1% han abandonado la inmunosupresión. La mayoría de las conversiones realizadas han sido de Ciclosporina a Tacrolimus y corresponden a pacientes históricos que han sido convertidos, muchos por rechazo corticorresistente y otros en el contexto de una recidiva del VHC. Otro porcentaje menor de conversiones han sido pacientes estables con efectos secundarios a anticalcineurínicos que han sido convertidos a Mofetil micofenolato, Azatioprina o Rapamicina. Este tipo de conversiones han aparecido en mayor porcentaje en pacientes con mayor supervivencia y que llevan años tomando anticalcineurínicos. De ahí el incremento progresivo a lo largo del seguimiento de pautas exentas de anticalcineurínicos. El 82.8% de los casos han abandonado los esteroides como fármaco inmunosupresor. La mayoría de los pacientes que han mantenido los esteroides a lo

largo del tiempo corresponden a pacientes que los han requerido por su enfermedad de base, o por usar regímenes inmunosupresores exentos de anticalcineurínicos.

A partir del primer año postTH las **reintervenciones** más frecuentes en los pacientes trasplantados han sido las derivadas de la **pared abdominal**. Esto nos ha motivado para cambiar el tipo de incisión. En los inicios practicábamos una incisión en cruz tipo *Mercedes-Benz* y en la actualidad realizamos una incisión en *J invertida*. La segunda causa más frecuente de reintervenciones ha correspondido a problemas biliares. La vía biliar es muy sensible al proceso de preservación del injerto, durante la extracción y el implante, y sus consecuencias se reflejan incluso después de pasado el tiempo. De ahí la importancia de practicar una técnica exquisita durante el acto quirúrgico y también de contar con un buen equipo de endoscopia o radiología intervencionista que ayuden a minimizar estas complicaciones.

Con respecto a las **complicaciones técnicas**, las más frecuentes como hemos referido previamente, han sido las complicaciones biliares, el “*talón de Aquiles*” del trasplante (272,273). Después de haber utilizado varias técnicas de reconstrucción, nuestro procedimiento estándar consiste en la anastomosis colédoco-coledocal sin Kehr, dado que no hemos encontrado ventajas en la tutorización sistemática. Por otra parte, tanto la presencia de un cuerpo extraño durante 3 meses, así como su extracción, pueden originar complicaciones específicas. La persistencia de las complicaciones biliares a pesar de la utilización de estas medidas nos hace considerar que, en muchos casos, las lesiones de la vía biliar se deben a problemas de preservación no modificables por variaciones técnicas. En nuestra serie el índice de complicaciones biliares ha sido del 14.3% fundamentalmente a expensas de estenosis de la anastomosis (24%) y molde biliar (32%). Más de la mitad de los casos se han diagnosticado antes del año, con una incidencia de aparición posterior del 1.4% el segundo año y un 0.7% a partir del tercer año. El hecho de eliminar los pacientes muertos durante el primer año, podría explicar que nuestros resultados sean discretamente inferiores a los presentados por otros grupos como el *Hospital de Bellvitge* (260) con un 22.6% de complicaciones biliares sin variaciones significativas a lo largo del tiempo, e incluso inferiores a la serie presentada por el *Hospital Clínic* (255) con un 25% de complicaciones biliares en el primer período del TH, cifra que asciende al 39.5% en el segundo período, resultado que se podría justificar por la introducción de la técnica de donante vivo en la que se está observando un alto índice de fugas anastomóticas. La introducción de la técnica de donante vivo también podría justificar el aumento de de complicaciones biliares de un 4.6% en el primer período del TH al 14.5% en el segundo, que presenta *Busuttill* en su serie recientemente publicada (195).

La segunda complicación técnica más frecuente y también la más grave que puede aparecer tras el trasplante ha sido la trombosis arterial y que con frecuencia obliga al retrasplante. En nuestra serie ha habido 10 casos (3.6%), la mitad de los cuales han aparecido a partir del año, y 7 (2.5%) de ellos han requerido retrasplante. Cuatro pacientes (1.4%) han sido diagnosticados de estenosis arterial aunque sólo uno ha sido sintomático y ha requerido angioplastia percutánea. El índice de trombosis arterial ha sido similar al publicado por otras series que oscila entre el 7.2%-3.8% (258,260). Su presentación depende de aspectos técnicos, aunque también puede influir el calibre de la arteria lo que explicaría la mayor frecuencia de trombosis arterial en la población pediátrica (249) y en el donante vivo. Otro aspecto a tener en cuenta es la edad cada vez más avanzada tanto del donante como del receptor. La calidad de las arterias influye en la evolución posterior de esa anastomosis. Dada la importancia vital que la anastomosis arterial tiene en la evolución a largo plazo de un injerto, muchos grupos utilizan microscopio para la realización de la anastomosis arterial. Otros recursos técnicos alternativos para evitar realizar la anastomosis con una arteria en malas condiciones son la anastomosis con la arteria esplénica, directamente con la aorta a nivel supracelíaco o utilizando injertos arteriales para realizar una anastomosis con la aorta infrarrenal. En la actualidad, el empleo de un medidor de flujo antes y después de realizada la sutura, nos permite confirmar la presencia de un buen flujo arterial, y por tanto disminuir la tasa de trombosis. A pesar de que nuestro grupo no contraindica el TH en casos de trombosis portal, nuestro porcentaje de trombosis durante el seguimiento ha sido bajo y similar a lo descrito en la literatura (250). La utilización sistemática de las tres venas suprahepáticas convertidas en una única común hace que nuestro porcentaje de complicaciones de vena cava haya sido bajo y anecdótico.

A partir del primer año el 9% de los pacientes han desarrollado algún episodio de **rechazo agudo**, con una tasa de incidencia de aparición que ha oscilado entre el 3.2% durante el segundo año y entre un 2.5% y un 0.7% entre el tercer y octavo año el TH. Estos episodios han sido etiquetados de *leves* en el 5% de los casos, *moderados* en el 2.3% y *severos* en el 1%. El 6.9% ha sido corticosensible y en el 2.1% restante hubo que recurrir a otras pautas con micofenolato mofetil, azatioprina o ajustar la dosis del anticalcineurínico, pudiendo controlar así el episodio de rechazo agudo, sin tener que recurrir al retrasplante por pérdida del injerto en ningún caso. Esto indica que a partir del primer año, las necesidades de inmunosupresión se reducen extraordinariamente, aunque nunca podemos bajar la guardia, porque aunque la incidencia de rechazos es anecdótica, todavía hay algún paciente que presenta rechazo severo requiriendo triple terapia inmunosupresora después del primer año postTH.

La tasa de **rechazo crónico** se ha reducido en todos los programas de trasplante (2-3%). En los últimos años, las nuevas pautas de inmunosupresión más agresivas han logrado disminuir la incidencia de rechazo agudo, el rescate del rechazo agudo refractario y el tratamiento anticipado del rechazo crónico. A pesar de ello, el rechazo crónico es una causa frecuente de disfunción grave del injerto, que sólo puede ser tratado, si no hay contraindicaciones, mediante el retrasplante, justificando el 20-25% de los retrasplantes en los registros nacional y europeo (274, 275, 276). En nuestra serie, 19 pacientes (6.8%) han presentado rechazo crónico, cinco de ellos (1.8%) durante el primer año. A partir del año la tasa de incidencia ha oscilado entre el 1.1% durante el segundo año y un 0.3% a partir del quinto año. La evolución del rechazo crónico ha sido bastante infausta, de forma que en 11 pacientes (4%) se ha objetivado progresión de la enfermedad y en 4 casos (1.4%) ha sido causa de éxitus.

A pesar de los considerables progresos ocurridos en los últimos años, la **infección** sigue siendo una amenaza real para el paciente sometido a un trasplante de hígado y un tratamiento inmunosupresor de por vida. Afortunadamente, el refinamiento de la técnica quirúrgica, la mejor selección de los candidatos y más recientemente, la implantación de estrategias profilácticas para prevenir estas infecciones, han reducido de manera significativa la cifra global y la mortalidad asociada a éstas. Las complicaciones infecciosas en el receptor de TH siguen una cronología en el que clásicamente se distinguen tres períodos: el *inicial* que abarca aproximadamente el primer mes tras la cirugía, un *período intermedio* hasta el sexto mes tras el trasplante, y finalmente un *período tardío* que a partir del sexto mes se extiende durante el resto de la vida del paciente trasplantado, siendo la fase que nos interesa en este estudio. Esta cronología refleja la influencia variable que determinados factores de riesgo tienen en la evolución del paciente trasplantado (277). El riesgo de infección en el paciente sometido a un TH está determinado por la interacción de cuatro grupos de factores: 1) la situación del paciente antes del trasplante, incluyendo la presencia de ciertas infecciones latentes, siendo conveniente estudiarlas dentro de la pertinente evaluación de todo candidato a TH, 2) las complicaciones del acto quirúrgico, 3) la exposición ambiental a determinados microorganismos y 4) la inmunosupresión.

De esta manera, la mayoría de las infecciones que ocurren durante el primer mes están fundamentalmente relacionadas con la situación del enfermo antes del trasplante, con las complicaciones del acto quirúrgico o con la aparición de disfunción del injerto. Durante el período que se extiende desde el segundo al sexto mes postTH, el tratamiento inmunosupresor

utilizado para prevenir o tratar el rechazo se constituye como el factor de riesgo más importante para el desarrollo de infecciones. Por último, el período tardío se caracteriza por un número relativamente pequeño de complicaciones infecciosas en aquellos pacientes con buena función del injerto. Sin embargo, aquellos pacientes con mala función del injerto, bien por el desarrollo de rechazo, o por la aparición de complicaciones biliares o vasculares del injerto, continúan teniendo un elevado riesgo de padecer complicaciones infecciosas similares a las de los dos primeros períodos.

Según nuestros resultados y teniendo en cuenta que la recidiva del VHC y VHB también la hemos considerado como complicaciones infecciosas, a diferencia de lo que ocurre durante el primer año, la tasa de infecciones a partir del año del TH ha sido muy superior a la tasa de rechazos agudos, lo que puede ser un indicador de exceso de inmunosupresión de estos pacientes. El 48% de los pacientes ha presentado algún episodio infeccioso a partir del año y la mitad de ellos durante el segundo año, con una incidencia de aparición que oscila entre el 6.8% durante el tercer año y un 1% a partir del sexto año. En el 40% ha sido de origen bacteriano (61% por BGN), aunque la gravedad de los cuadros ha sido limitada y no ha representado en la actualidad un problema clínico importante. El 34% de los pacientes ha presentado infección por virus, fundamentalmente a expensas de *recidiva del VHC* en el 44.7% (34 casos), *VHB de novo* en el 18% (14 casos) y *Herpes Simplex* en el 14% (11 casos). Asimismo ha habido en nuestra serie 6 casos (7%) de VHC de novo, 8 casos (10.5%) de infección por CMV y dos casos (2.6%) de recidiva del VHB durante el período de seguimiento. La tasa de infección por hongos y protozoos ha sido baja, entre un 9% y 0.9% respectivamente. La localización más frecuente de las infecciones a partir del año ha estado en el área hepato-biliar, lo que demuestra de nuevo la importancia del buen funcionamiento del injerto en la evolución general del paciente.

Si analizamos las complicaciones médicas en nuestra serie, las más importantes por la alta prevalencia han sido la hipertensión arterial y la insuficiencia renal crónica, probablemente también en relación a la edad media más elevada de nuestra serie, con respecto a otras series.

La **hipertensión arterial** en estos pacientes está fuertemente relacionada con el tratamiento inmunosupresor, especialmente con la administración de inhibidores de la calcineurina y corticoides, por ello es una complicación común en los pacientes con trasplantes de órganos sólidos (278,279). Los anticalcineurínicos producen HTA por vasoconstricción arterial de la microcirculación renal mediante activación del sistema renino-angiotensina (280,281), alteración del control endotelial del tono vascular (282), activación del sistema nervioso simpático (283), y por retención renal de sodio (284). Los corticoides actúan

favoreciendo un aumento de la reabsorción renal de sodio debido a un cierto efecto mineralcorticoide (285) y probablemente por un aumento de la expresión de receptores de angiotensina II (286). A ello hay que añadir que muchos presentan insuficiencia renal que cuando es marcada también puede contribuir a la HTA. Alrededor del 50-75% de los pacientes presentan HTA durante los primeros meses después del trasplante (266) y se puede estimar que alrededor del 35-50% desarrollan HTA mantenida a largo plazo. En nuestra serie, la tasa de HTA ha sido del 50.2%, de forma que el 31.5% de los pacientes ha sido hipertenso al final del primer año, con una incidencia de aparición que ha oscilado entre el 8.6% durante el segundo año, y un 1% a partir del quinto año, descenso que podría explicarse por una modificación de las pautas inmunosupresoras. Un estudio realizado en el *Mount Sinai Medical Center* (247) demuestra que la prevalencia de HTA en pacientes con TH que sobreviven más de cinco años era de 3,07 veces (95% de intervalo de confianza: 2,35-3,93) mayor que la población general con características demográficas similares.

La segunda complicación más frecuente ha sido la **disfunción renal**. Diversos factores se han implicado en su etiopatogenia, tales como la insuficiencia renal previa o asociada a la hepatopatía, el clampaje de la vena cava inferior infrahepática, los cambios hemodinámicas durante la cirugía, la hemorragia o pérdida importante de líquidos, disfunción del injerto y la medicación nefrotóxica (anticalcineurínicos, aciclovir). La disfunción primaria del injerto, el rechazo agudo grave y las infecciones importantes provocan un fallo renal agudo grave de mal pronóstico, por lo que sólo la corrección del proceso primario puede ofrecer posibilidades de supervivencia. Los anticalcineurínicos son otro factor fundamental en el desarrollo de insuficiencia renal postrasplante. La nefrotoxicidad por anticalcineurínicos, puede ser **aguda**, dosis dependiente, funcional y reversible, producida por una vasoconstricción de la arteriola aferente al reducir la actividad de la *prostaciclina (PGI₂)*, con la consiguiente disminución de la producción de prostaglandinas lo que provoca agregación plaquetaria en los capilares glomerulares. Además, la PGI₂ está implicada en la regulación del flujo sanguíneo renal y en su ausencia se produciría un grave vasoespasmo. También se ha demostrado una disminución de la capacidad regenerativa del epitelio renal. El segundo tipo de lesión renal producida por los anticalcineurínicos es **crónica**, estructural y por tanto irreversible. En su producción se han implicado diversos mediadores inflamatorios que incrementarían la actividad fibroblástica, la infiltración celular y la regulación del tono vascular produciendo vasoconstricción por *efecto simpático alfa*, disminución de *prostaglandinas* vasodilatadores y aumento de la síntesis de *tromboxanos*. En ocasiones se asocia con la presencia de *acidosis tubular renal tipo IV*

provocando una mayor elevación de potasio en sangre. En aproximadamente el 2% de los pacientes, el daño progresará hasta la insuficiencia renal crónica terminal, precisando hemodiálisis. Aunque algunos datos preliminares sugieren que la utilización del tacrolimus produce menos toxicidad renal que la ciclosporina, parece que la nefrotoxicidad es muy similar y podría ser mayor en los pacientes con deterioro renal previo, reconvertidos a tacrolimus tras el fracaso de otras alternativas terapéuticas, o en aquellos en los que se asocia a otros fármacos nefrotóxicos (262, 287,288). En la mayoría de los estudios se demuestra que un porcentaje superior al 60% de los pacientes con TH desarrollan algún grado de insuficiencia renal durante el seguimiento (289). En nuestra serie en torno al 48.7% de pacientes ha presentado disfunción renal a partir del año y un 2.2% ha requerido diálisis. La curva de disfunción renal ha sido lentamente progresiva a lo largo del tiempo, alcanzando su clímax alrededor del 5º-6º año. A partir de ahí, la curva ha descendido probablemente por la importancia del fallo renal como factor de comortalidad en los pacientes trasplantados. Es decir, no es que la disfunción renal mejora y afecta a menos pacientes, sino que probablemente muchos de los que tienen disfunción renal se van muriendo, contribuyendo a este descenso en la prevalencia a partir del 6º año.

Estudios previos han sugerido que no es la función renal en el momento del trasplante el mejor predictor de la función renal a largo plazo, sino la función renal al año del TH. Así *Ari J. Cohen* (289), en un estudio de 527 pacientes y un seguimiento de 8 años, el 27% de los pacientes presentan disfunción renal a los 5 años postTH (GFR<40mL/min/superficie), con una incidencia acumulativa del 6,25% a 7 años y 10% a 10 años. En su experiencia, aquellos pacientes con un baja tasa de filtración glomerular al año (GFR<40mL/min/superf.) son pacientes de alto riesgo, que se beneficiarían de intervenciones terapéuticas precoces para prevenir el fallo renal, sin poder hallar diferencias estadísticamente significativas según el tratamiento inmunosupresor ciclosporina versus tacrolimus.

La tercera complicación médica más frecuente tras el TH es la **Diabetes Mellitus**. En su etiopatogenia destaca que, por un lado desaparecen la hiperinsulinemia e hiperglucagonemia asociadas a insulino-resistencia características de la cirrosis (290) y por otro los inhibidores de la calcineurina disminuyen la síntesis o la secreción de insulina por las células beta de los islotes pancreáticos (291) y pueden causar insulina-resistencia. Además éstos pueden atenuar el efecto incretina, efecto por el que el aumento de la secreción de insulina en respuesta a la administración oral de glucosa es mayor que el aumento de insulina que se produce tras la misma dosis de glucosa administrada por vía intravenosa (292). Los esteroides son

especialmente diabetógenos, fundamentalmente porque causan resistencia periférica a la acción de la insulina. El efecto neto de todos estos cambios, es una importante mejoría de la insulino-resistencia, de forma que una proporción considerable de los pacientes normaliza su manejo de los hidratos de carbono (293, 294). Sin embargo, algunos pacientes continúan siendo diabéticos tras el TH y otros desarrollan DM de novo (294, 295, 296).

En nuestra serie, la tasa de DM ha sido del 30%, de forma que el 22% de los pacientes trasplantados ha sido diabético al final del primer año, con una incidencia de aparición del 4% al segundo año, un 2.5% al tercer año, un 0.3% al cuarto año y un 0.7% al sexto año. Estos datos están en consonancia con la mayoría de los trabajos publicados, de forma que la tasa de DM a largo plazo oscila entre el 10%-20% (293). El hecho de que en nuestra serie, la incidencia de diabetes vaya disminuyendo a lo largo de los años, puede estar relacionado con una normalización de las glucemias como consecuencia del descenso de las dosis de esteroides y anticalcineurínicos o a una mayor mortalidad de este tipo de pacientes. Un estudio realizado en el *Mount Sinai Medical Center* (250) de Nueva York demostró que la prevalencia de DM en pacientes con TH que sobrevivían más de cinco años era de 5,99 veces (95% de intervalo de confianza: 4,15-8,38) mayor que la población general con características demográficas similares.

La etiopatogenia de la **hiperlipidemia** postTH es multifactorial (297). Una de las causas es la obesidad, dado que los pacientes que evolucionan sin complicaciones redescubren su apetito después de años de anorexia, y en consecuencia, aumentan de peso, a menudo excesivamente. Los corticoides juegan un papel importante en el desarrollo de la hiperlipemia postTH al producir un aumento del apetito y la ingesta, y un aumento de la secreción por parte del hígado de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Ello se refleja con claridad en el efecto beneficioso de la retirada de los corticoides o de una reducción significativa de la dosis sobre el perfil lipídico. De los fármacos anticalcineurínicos la ciclosporina induce hiperlipemia con más frecuencia que tacrolimus (298,299). Se ha señalado que este fármaco puede inhibir la *enzima 26-hidroxilasa*, disminuyendo de esta forma la síntesis de ácidos biliares a partir del colesterol, se une al receptor LDL aumentando así los niveles circulantes de colesterol LDL y reduce la actividad de la *enzima lipoproteín lipasa* y por tanto el aclaramiento periférico de las VLDL y quilomicrones. La aparición de diabetes e insuficiencia renal postTH también son factores añadidos y condicionantes de hiperlipemia (300,301,302). A diferencia de los receptores de trasplante cardiaco o renal, los pacientes con cirrosis en estadio terminal suelen tener niveles de colesterol bajos en el momento del TH, ya que tanto la síntesis como la

esterificación de colesterol están gravemente alteradas. La excepción la constituyen los pacientes con hepatopatías colestásicas y algunos pacientes con cirrosis de origen enólico. Después del TH la situación anterior cambia por completo por las razones anteriormente expuestas y los niveles séricos aumentan, aunque en cualquier caso la prevalencia de hiperlipemia postTH es menor que en el trasplante renal y mucho menor que en el trasplante cardiaco. *Muñoz y cols* (301), fueron los primeros en describir las alteraciones lipídicas postTH, detectando hipercolesterolemia en el 43% e hipertrigliceridemia en el 38% de sus pacientes tras un seguimiento medio de 2,8 años postTH. En nuestra serie el 19% de los pacientes trasplantados han desarrollado hipercolesterolemia, el 8% durante el primer año y con una incidencia de aparición entre el 5.4% al segundo año y un 1% al octavo año. Un 18% ha presentado hipertrigliceridemia, el 9% durante el primer año y con una incidencia de aparición entre un 4% al segundo año y un 0.3% al noveno año. El hecho de que la incidencia disminuya lentamente a lo largo del tiempo, podría estar relacionada con la retirada de corticoides, la disminución de dosis de inmunosupresores, la introducción de hipolipemiantes y a la mayor mortalidad en este grupo de pacientes. *Sheiner y cols.* (247) presentan en su serie, una prevalencia de hipercolesterolemia del 27.4% con un seguimiento mínimo de 8 años, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los trasplantados y la población general después de ajustar por edad y sexo. Globalmente la prevalencia de hipercolesterolemia postTH oscila entre el 9% y el 66% en los diferentes estudios y esta gran variabilidad puede deberse a varios factores incluyendo los criterios utilizados para definir hipercolesterolemia, la pauta de inmunosupresión y posiblemente el tiempo transcurrido después del trasplante. Estas mismas diferencias existen a la hora de analizar la hipertrigliceridemia, cuya prevalencia en los diferentes estudios oscila entre el 8%-60% (302,303). Con respecto a los criterios utilizados, en algunos estudios emplean niveles de corte fijos que oscilan entre 200 y 250 mg/dL para definir hipercolesterolemia y entre 150 y 265 mg/dL para definir hipertrigliceridemia, mientras que en otros se han utilizado puntos de corte variables, ajustados a la edad y sexo del paciente, utilizando estadísticas de la población general. En nuestro caso hemos utilizado como punto de corte 300mg/dL tanto para el colesterol como para los triglicéridos, nivel a partir del cual iniciamos tratamiento médico, cuando las medidas dietéticas han fracasado. Finalmente, en cuanto a la pauta inmunosupresora utilizada, como ya he explicado, la ciclosporina induce hipercolesterolemia con más frecuencia que el tacrolimus, aunque no en el caso de la hipertrigliceridemia, y en ambos casos la proporción de pacientes afectados disminuye con el tiempo transcurrido postTH (302) al igual que acontece en nuestro estudio.

El **riesgo cardiovascular** de los receptores de TH en el momento del TH es muy diferente al de los receptores de trasplante renal o cardíaco por varias razones. La diferencia principal está en relación con los cambios metabólicos y hemodinámicas asociados a la enfermedad hepática crónica que provocan una vasodilatación periférica, una hipotensión arterial y niveles reducidos de colesterol sérico. Además, los pacientes con cirrosis tienen niveles de estrógenos altos, que pueden ayudar a prevenir la arterioesclerosis. Finalmente, en los pacientes con cirrosis enólica, el consumo de alcohol puede tener un efecto protector frente la cardiopatía isquémica (304,305). Por tanto, en el momento del trasplante, los sujetos con cirrosis en estadio terminal parecen tener un menor grado de arterioesclerosis que los receptores de trasplante renal o cardíaco, aunque los últimos estudios hayan demostrado una prevalencia de enfermedad coronaria previa al TH que oscila del 27% (*Carey y cols.*) (305) al 5% (*Morris y cols.*) (306).

Las complicaciones cardiovasculares en nuestra serie han acontecido en el 15% de los pacientes trasplantados, de forma que el 2.9% y 4% de los casos suceden durante el primer y segundo año respectivamente, con una incidencia de aparición posterior entre el 1.8%-1.4% hasta el noveno año. *Sheiner y cols* (247), demuestran que el riesgo de padecer una cardiopatía en receptores con más de cinco años de seguimiento postTH no es diferente al de la población general de edad y sexo similar. En cambio, la incidencia de diabetes e hipertensión arterial, dos factores de riesgo cardiovascular bien establecidos, es superior a la de la población general. En otro análisis más reciente, *Johnston y cols.* (304), muestran que los receptores de TH tienen un riesgo aumentado de complicaciones cardiovasculares isquémicas y de fallecer por causas cardiológicas en comparación con la población general de edad y sexo similares. Estos autores lo correlacionan con la mayor incidencia de hiperlipemia e hipertensión arterial entre los trasplantados. Globalmente, los datos anteriores sugieren que la hiperlipemia junto con otros factores de riesgo cardiovascular deben jugar un papel significativo en la mortalidad tardía de los receptores de TH. Probablemente, el que esto sea evidente, es una cuestión de tiempo y, por tanto, de un seguimiento prolongado postTH (>10 años). La aparición más tardía de las complicaciones cardiovasculares en los receptores de TH podría explicarse por el diferente perfil de riesgo cardiovascular basal (en el momento del trasplante) en la mayoría de estos pacientes, en comparación con los receptores renales o cardíacos (298,306).

Las primeras **alteraciones neurológicas** tras un TH fueron descritas por *Starzl y cols.* (307) en 1978; desde entonces se han descrito una amplia variedad de complicaciones neurológicas. Algunas son comunes a otros trasplantes, como la leucoencefalopatía posterior

reversible por Ciclosporina, o la miopatía aguda, pero otras son específicas como la mielinosi centropontina y extrapontina. Pero también existen otras de difícil explicación, como son los procesos vasculares cerebrales, tanto isquémicos como hemorrágicos, asociados al trasplante. A parte de la situación inherente al propio proceso del trasplante, hay que considerar que el paciente que se somete a un trasplante hepático, parte de una situación neurológica particular, con alteraciones clínicas, de neuroimagen y patológicas, lo que da lugar a que exista un trastorno neurológico ya establecido. Esta variable se ha relacionado con las posibles complicaciones neurológicas posteriores, junto con el estadio C de Child-Pugh, que algunos autores han encontrado como un predictor estadísticamente significativo. En cuanto a las alteraciones observadas en la Resonancia Magnética Cerebral, de pacientes afectos de hepatopatía crónica, no se han podido relacionar con las complicaciones neurológicas tras el TH. Por último, se ha demostrado la existencia de alteraciones en la barrera hematoencefálica, que posiblemente constituye la base de una mayor incidencia de alteraciones neurológicas, bien por mayor susceptibilidad a neurotoxicidad inducida por fármacos, bien por una mayor respuesta frente a la agresión hipóxica o dismetabólica en este tipo de trasplante. Basándose en datos patológicos de necropsias los diferentes síndromes pueden ser englobados en tres tipos: *hipoxia / anoxia y mielinosi centropontina*; *alteraciones cerebro-vasculares* causadas por trastornos de la coagulación (procesos isquémicos, hematomas cerebrales y la hemorragia subaracnoidea); y *procesos infecciosos*: meningitis / cerebritis bacteriana, microabscesos fúngicos y meningoencefalitis víricas. A ellos hay que añadir la toxicidad inducida por fármacos, y por último la patología traumática sobre el nervio periférico (308). El riesgo de complicaciones neurológicas tras el TH a largo plazo, no está establecido.

En nuestra serie el 18% de los pacientes ha presentado algún tipo de complicación neurológica, el 5% durante el primer año y el 5% durante el segundo año, con una incidencia posterior de aparición que oscila entre el 2.5% y el 0.3% entre el tercer y décimo año. Las patologías más frecuentes han sido la depresión (21%) y la enfermedad cerebrovascular (19%) en relación con la edad media más elevada de nuestra serie. Ello se correlaciona con un estudio realizado por *David J Bronster y cols* (309), con 463 trasplantados y un seguimiento de 5 años, en el que concluyen que el 20.1% de los pacientes desarrolla algún tipo de complicación neurológica tras el TH. La presentación más frecuente es la encefalopatía (11,8%) y un 5,6% presenta algún tipo de complicación relacionada con los inmunosupresores. El 80% ocurre en el primer mes postTH, siendo causa directa de muerte en el 2.6% de los casos. A partir del año las

complicaciones neurológicas más frecuentes en dicho estudio fueron la hemorragia cerebral y meningitis.

Tanto los esteroides como los anticalcineurícos son conocidos como causa de **pérdida ósea**. Los glucocorticoides directamente suprimen la función osteoblástica, inhiben la absorción intestinal de calcio y estimulan la excreción renal de calcio. Los anticalcineurícos inducen un alto recambio óseo. De forma que el uso mantenido y prolongado de los inmunosupresores se traduce a largo plazo en complicaciones osteomusculares en forma de osteoporosis, artrosis y fracturas patológicas fundamentalmente (274).

En nuestra serie el 27% de los pacientes ha presentado alguna alteración osteomuscular, el 8.6% durante el primer año, el 9% y 4% durante el segundo y tercer año respectivamente, y con una incidencia posterior de aparición del 1% hasta el octavo año. La mayor parte de los síntomas aparece en los dos-tres primeros años, cuando la medicación inmunosupresora es administrada a dosis más altas. Coincide también con una época en que muchos de ellos han estado tomando esteroides. La presentación más frecuente ha sido en forma de artralgias (56%) y osteoporosis (28%). *McDonald y cols.* (308) demuestran una disminución de la densidad ósea en la columna vertebral del 24% en los 3 primeros meses después del trasplante hepático, con una incidencia de fracturas atraumáticas del 35% en los 6 primeros meses. *Patricia A. Sheiner y cols.* (247), demuestran una alta prevalencia de fracturas en mujeres receptoras de un injerto hepático en comparación con la población general y una mayor predisposición a fracturas secundaria a la medicación inmunosupresora.

Mención a parte son los **tumores de novo**. Se denomina *neoplasia de novo al tumor* que aparece por primera vez después de la cirugía del trasplante, siempre que no existiera en el momento de la misma. La prevalencia de tumores de novo en los pacientes trasplantados es mayor que la esperada en una cohorte de población no trasplantada, de similar edad y situación general. Además el riesgo de desarrollar una neoplasia aumenta con los años transcurridos desde la realización del trasplante. La medicación inmunosupresora administrada para prevenir o para tratar el rechazo del injerto desempeña un papel muy importante en la patogenia de alguno de estos tumores, bien por efecto oncogénico directo, bien de manera indirecta a través de una disminución del mecanismo de vigilancia del sistema inmune o por la activación de virus oncogénicos, que son importantes cofactores en el desarrollo de algunos tipos de cáncer, de manera especial en el paciente inmunodeprimido. Hay una fuerte evidencia de que los procesos linfoproliferativos se relacionan con la infección por el virus de Epstein-Barr y el sarcoma de Kaposi con el virus Herpes Humano tipo 8. Otros virus con alta sospecha de producir

carcinomas de cérvix uterino, vulva, periné, ano y posiblemente piel, son los papilomavirus. No todos los tumores malignos son más frecuentes en la población trasplantada que en la población general. Así en la población general los tumores más frecuentes son los carcinomas de pulmón, mama, próstata o colorrectales, que no tienen una mayor incidencia en el paciente trasplantado y sí, el cáncer de piel y labio, los trastornos linfoproliferativos, el sarcoma de Kaposi y el carcinoma de cérvix uterino, de vulva y periné, relacionados con virus oncogénicos. La frecuencia relativa del resto de las neoplasias malignas que se desarrollan en el paciente trasplantado depende de otros factores como el tiempo transcurrido desde que se realizó el trasplante, la intensidad y duración de la inmunosupresión utilizada, la enfermedad subyacente por la que se realizó el trasplante, la existencia de factores generales de riesgo de cáncer (tabaco, alcohol) y la incidencia local de cáncer en la que vive el paciente. La historia natural de los tumores malignos en el paciente trasplantado es diferente a la de esos mismos tumores en la población general, de forma que en el paciente trasplantado se presenta a una edad más temprana, suele estar en un estadio más avanzado en el momento del diagnóstico y es más agresivo y rápido en su evolución que en la población general, originando una alta mortalidad directamente relacionada con la neoplasia.

La tasa de tumores de novo en nuestra serie ha sido del 13.6% (41 casos en 37 pacientes), parecida a la de otras series similares en tiempo cuya tasa oscila entre un 5% -15% (310-313). Durante el primer año postTH, el 1.4% de los pacientes ha presentado tumor de novo, con una incidencia máxima de aparición del 2.9% al quinto año, manteniéndose posteriormente entre un 0.3% y un 1.1% por año hasta el décimo año. Los tumores más frecuentes han sido los carcinomas cutáneos afectando a 12 pacientes (4.3%) con cuatro casos de recidiva: 7 casos de carcinoma basocelular (dos recidivas), tres casos de carcinoma escamoso (una recidiva), un caso de tumor neuroendocrino cutáneo (una recidiva) y hemos incluido un tumor glómico de extremidades inferiores. Le ha seguido en frecuencia el cáncer de pulmón con cinco casos (1.8%) y el carcinoma de vejiga y laringe con tres casos cada uno (1%). Ello podría explicarse por la tradición en nuestro país a exponerse a rayos UVA y por el alto porcentaje de pacientes con historia presente o pasada de consumo de tabaco. En nuestro estudio a diferencia de otras series, la incidencia de linfomas es relativamente bajo (1%) quizás por la tendencia a usar una mínima inmunosupresión. En un estudio (310) de 500 trasplantes hepáticos realizados entre 1988 y 1994 y con un seguimiento medio de 50 meses, la incidencia de neoplasias fue del 7.2%. Comparando cuatro regímenes de inmunosupresión ciclosporina versus tacrolimus, asociados a globulina antitimocito versus antagonistas de los receptores IL-2, no se apreciaron

diferencias entre los diferentes grupos. En otro estudio realizado en los Países Bajos (314), de 174 trasplantes hepáticos que habían sobrevivido al año del trasplante, se analizó la incidencia y se comparó con la población general del mismo país, observando un 12% de tumores de novo, de las cuales el 52% eran de piel y labio, con un riesgo acumulado de neoplasia a los 5, 10 y 15 años del 6%, 20% y 55%. De todo ello podemos concluir que en el paciente trasplantado cobran especial importancia las medidas encaminadas a la prevención de los tumores malignos, desde programas básicos de detección precoz del cáncer, la no exposición prolongada al sol y la prohibición de tabaco y alcohol, hasta intentar mantener el nivel de inmunosupresión lo más bajo posible y compatible con la normofunción del injerto, así como evitar aquellos agentes (preparaciones antilinfocitarias) que aumentan el riesgo de alguna de estas neoplasias. También se debe evitar en lo posible la infección por virus oncogénicos (citomegalovirus, virus Epstein-Barr y virus Herpes humano 8), siendo necesarios estudios a largo plazo para valorar la profilaxis antiviral.

Con respecto al **hepatocarcinoma** de un total de 97 casos, 16 pacientes (16.5%) han recidivado en un tiempo medio de aparición desde la fecha del trasplante de 26 meses. Según la literatura los resultados varían entre un 4% si se siguen de forma estricta los criterios de Milán hasta un 15% (315). Además de los criterios de Milán se han demostrado como factores de riesgo de recurrencia el estadio TNM, el grado histológico y la invasión microvascular tumoral. El papel de la inmunosupresión está todavía por dilucidar (316).

La alta incidencia de **recidiva de hepatopatía por VHC** después del trasplante y la mortalidad más elevada en este grupo de pacientes, es motivo de constante controversia tanto del manejo adecuado del tratamiento inmunosupresor como del tratamiento antiviral que deben recibir y del momento más oportuno del retrasplante. En nuestra serie, en 151 pacientes (54.1%) se han detectado anticuerpos frente al VHC antes del trasplante. De este grupo, 92 pacientes (61%) han presentado recidiva de VHC, el 21% durante el primer año, el 14% durante el segundo año, y con una incidencia posterior de aparición entre el 3.3% y el 0.6% hasta el noveno año. De este grupo, 46 pacientes (30.5%) han presentado una hepatitis leve, 30 pacientes (19.8%) una hepatitis moderada y en 16 pacientes (10.6%) una hepatitis severa. El tratamiento se ha indicado en 29 pacientes (19.2%), de los cuales cinco (3.3%) han sido sometidos a retrasplante. El diagnóstico se ha establecido a los 19 meses de media después del trasplante. Estos datos son similares a los de otras series como la presentada por *PA. Sheiner* (247) con una tasa de recidiva del VHC del 55.6% o el *Hospital de Bellvitge* (260) donde la tasa de recidiva de VHC es del 52%, con un tiempo medio de diagnóstico de 18.5

meses tras el trasplante e indicándose el retrasplante en el 9% de los casos. Los últimos estudios han demostrado diferentes factores de riesgo de recurrencia de VHC. El papel de los anticalcineurínicos todavía no está definido, en cambio la edad elevada del donante, la exposición a altos niveles de corticoides, una carga viral elevada pre y/o postTH y la infección por CMV se relacionan con mayor y más severa recurrencia de VHC (317,318).

De 20 pacientes trasplantados por **VHB+**, han recidivado 5 pacientes (25%), tres (15%) durante el primer año, uno (5%) al segundo año y otro (5%) al tercer año. A diferencia de la recidiva del VHC postTH cuya progresión a fibrosis severa del injerto es a menudo rápida con escasa respuesta a los antivirales disponibles (319), los cinco casos de recidiva del VHB han sido resueltos con tratamiento médico: tres han recibido únicamente lamivudina y dos pacientes han recibido lamivudina y adefovir. Estos casos corresponden a los primeros años de la serie dado que desde la introducción universal de la profilaxis del VHB postTH con inmunoglobulinas específicas por vía endovenosa, la recidiva del VHB es anecdótica (320).

Retrasplante

Ya hemos dicho que esta serie consta de 279 pacientes con una supervivencia mayor de un año habiendo sido sometidos a 306 trasplantes hepáticos. El índice de retrasplante es del 9.7% (27 pacientes), produciéndose durante el primer año el 5% de los retrasplantes (14 casos) y a partir del año el 4.7% (13 casos). La incidencia de retrasplante a partir del primer año ha sido muy baja (entre 2.1% y un 0.7% al año), una situación por otra parte lógica al desaparecer las causas más importantes que ocurren en el postoperatorio inmediato como son la disfunción primaria del injerto, los fallos técnicos y los problemas inmunológicos. La escasez de donantes obliga a los equipos médicos a seleccionar muy bien las indicaciones de retrasplante por causas ajenas a las previamente descritas, para poder ofrecer a todos los pacientes la misma oportunidad de ser trasplantados al menos una primera vez.

Nuestros datos son similares a lo publicado en la literatura como en la serie presentada por *Hospital de Bellvitge* (260) con un índice de retrasplante del 13%, del 9.5% en la serie del *Hospital Clínic* (258) o del 8.8% en la serie publicada por *Busuttil* de 1000 pacientes trasplantados a lo largo de 8 años (195). *Ashok* (249) muestra en su serie de 4000 trasplantados, como la tasa de retrasplante disminuye con el transcurso del tiempo de forma que en si en la primera etapa (1981-1985) la tasa de retrasplante es de un 33%, en la segunda etapa (1986-1990) esta cifra disminuye al 23.7% para alcanzar un 13.4% en la última etapa

(1991-1998), siendo el fallo primario del injerto y la trombosis de la arteria hepática las causas más frecuentes de retrasplante hepático en las tres etapas, apreciando una disminución progresiva de la tasa de retrasplante por rechazo del 13% al 1% en la última etapa, y siendo la tasa de retrasplante por recidiva de la enfermedad primaria casi anecdótica (1%).

Entre las causas de retrasplante en nuestra serie, hemos diferenciado los que acontecen durante el primer año y los que acontecen a partir del primer año del TH. Durante el primer año las principales causas de retrasplante se reparten *entre causas inmunológicas, técnicas y de disfunción primaria del injerto*. Los casos de retrasplante por rechazo agudo e hiperagudo han ocurrido en pacientes trasplantados al principio de la serie con crossmatch positivo. En la actualidad los pacientes con crossmatch positivo han sido sometidos a inmunosupresión con Tacrolimus y corticoides en pauta descendente lenta, hecho que junto con el cumplimiento estricto de la compatibilidad de grupo ha contribuido a la no aparición de rechazo hiperagudo en los últimos años. A partir del primer año del TH las principales causas de retrasplante han sido las complicaciones arteriales tardías y la recidiva del VHC. El hecho de que la tasa de retrasplante por recidiva de VHC sea tan elevada comparada con otros estudios, se puede justificar por ser la principal causa de trasplante en nuestra serie y el largo período de seguimiento. Otras causas de retrasplante tardío, como son el rechazo crónico, el rechazo agudo y la recidiva de colangitis esclerosante, han sido anecdóticas.

Mortalidad y causas.

En lo que respecta a la mortalidad a largo plazo, nuestros resultados de supervivencia (94%, 79% y 60% a 2, 5 y 10 años) han sido similares a los de otras series como la de *J. Rabkin* (245) con un 95%, 85% y 80% a los 2, 5 y 9 años o la de *J. Ashok* (249) con una supervivencia a 1, 5, 10, 15 y 18 años del 79%, 67%, 50% y 48% o la de *Busuttil* (195) con una supervivencia del 75%, 72%, 68% y 64% a los 2, 5, 10 y 15 años. Hemos de destacar que nuestra serie se diferencia de otras en que la edad media de la población trasplantada es aproximadamente 4-5 años superior. En nuestro centro hasta 2005 se había establecido la edad superior en 70 años como contraindicación al TH, a diferencia de otros centros nacionales o extranjeros cuya edad límite para el trasplante es 65 años.

El *Registro Europeo de Trasplante Hepático* (252) muestra como la supervivencia ha aumentado de forma significativa en los últimos años de forma que si entre 1968-1988 la supervivencia a los 3, 5 y 10 años era del 45%, 41% y 36%, entre 1988-2004 estas cifras se

elevan al 74%, 70% y 61% similar a nuestra serie y que supone un incremento de casi 30 puntos, poniendo de manifiesto que las mejoras introducidas en los últimos años en trasplante hepático, desde la técnica quirúrgica a la inmunosupresión, están consiguiendo un aumento de la supervivencia del trasplantado hepático.

La supervivencia del injerto ha ofrecido en nuestra serie unos resultados a 2, 5 y 10 años de 87%, 74% y 59%. Estos resultados son similares a los presentados por *Ashok* (70%, 59% y 49% al año, cinco y diez años) (249) y *Busuttil* (73%, 64% y 59% al año, cinco y diez años) (195). Asimismo el *Registro Europeo de Trasplante Hepático* (252) muestra como paralelamente al aumento de la supervivencia del paciente, la supervivencia del injerto también aumenta una media de 30 puntos alcanzando el 67%, 62% y 53% a los 3, 5 y 10 años.

La tasa de mortalidad de nuestra serie, que corresponde a aquellos que han sobrevivido más de un año, es del 26.9% (75 pacientes). En lo que respecta a las causas de mortalidad tardía, hemos diferenciado causas fundamentales y causas secundarias, de forma que la principal causa primaria de mortalidad tardía en nuestra serie ha sido la recidiva de la enfermedad primaria en 30 pacientes (10.7%), destacando dentro de ellas, la recidiva del VHC en el injerto siendo causa primaria de éxitus en 16 pacientes (5.7%). El hecho de que en nuestro país la incidencia de VHC es la más elevada del área mediterránea, explica que más de la mitad de nuestros pacientes (53%) sean VHC+, muy por encima de otras series europeas, influyendo en los resultados a largo plazo. Hasta la fecha no existe una terapéutica preventiva ni curativa para la hepatitis C. La aceleración de su agresividad hacia la cronicidad en presencia de la inmunosupresión, ha transformado la recurrencia del VHC en el paciente trasplantado, como uno de los principales campos de batalla para el manejo de estos pacientes a largo plazo. La segunda y tercera causa primaria de mortalidad tardía, han sido causas no relacionadas con el injerto: *las complicaciones médicas* en 19 pacientes (6.8%), principalmente aquellas relacionadas con la afectación pulmonar en 6 casos (2.2%) y disfunción renal en 5 casos (1.8%); y los *tumores de novo* en 13 pacientes (4.6%). Con respecto a los tumores de novo, cuatro pacientes (1.4%) han muerto por cáncer de pulmón, dos por linfoma gástrico (0.7%), un carcinoma esofágico (0.3%), un ADK gástrico (0.3%), un carcinoma de laringe (0.3%), un carcinoma de vejiga (0.3%), un carcinoma anal (0.3%), un adenocarcinoma de colon (0.3%) y un tumor de páncreas (0.3%). Cabe destacar que el carcinoma de pulmón (13% de todos los tumores de novo) presenta en nuestra serie una incidencia superior a la encontrada en otras series (312,321). Aproximadamente un 1-2% del total de tumores de novo postTH en el *Registro Americano de Tumores*, son neoplasias pulmonares (48). Probablemente esté relacionado con

la alta tasa de fumadores en nuestra área y con la mayor edad de los pacientes de nuestra serie.

Como causas concomitantes de mortalidad tardía han destacado las complicaciones médicas en doce casos (4.3%), principalmente a expensas de la disfunción renal en cinco casos (1.8%), y la recurrencia de la enfermedad primaria en 7 casos (2.5%), cinco de ellos (1.8%) por recidiva del VHC. Los rechazos e infecciones han sido también causas concomitantes frecuentes de mortalidad tardía (1.8% y 1.1% respectivamente).

En la serie presentada por *Pruthi* (246), que analiza las causas de mortalidad en aquellos que sobreviven al menos tres años tras del TH, presenta una tasa de mortalidad del 13%. A diferencia de nuestra serie, las causas no relacionadas con el injerto suponen un 58% de las causas mortalidad tardía, principalmente a expensas de los tumores de novo y enfermedad cardiovascular. Ello se puede explicar por la mayor prevalencia de factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, incluyendo obesidad, diabetes mellitus, hipertensión e hiperlipidemia en la sociedad americana, junto con una menor incidencia de cirrosis VHC positivos como causa de trasplante hepático. Las causas hepáticas a expensas de la recurrencia de VHC y rechazo crónico ocurren en el 42% de los pacientes. Resultados similares presentan *Nueberger y col.* (322) y *Sudan y col.* (323), en sus series de 617 y 686 trasplantes hepáticos en adultos respectivamente. En la serie presentada por *Rabkin* (245), en la que analiza las causas de mortalidad tardía de 459 pacientes que sobreviven más de un año, la tasa de mortalidad es similar a la nuestra (24%), destacando como causa primaria los tumores de novo seguida de la recurrencia de VHC.

Por tanto, la recurrencia del VHC en nuestra serie y las complicaciones médicas y tumores de novo en otras series, han sido las principales causas de mortalidad tardía. Si bien la supervivencia ha mejorado en los últimos años, nuestros esfuerzos a partir de ahora se deben centrar en un mejor entendimiento de los factores que influyen en la supervivencia a largo plazo en el paciente trasplantado, de forma que se pueda maximizar los beneficios que se consiguen tras el trasplante de un paciente con enfermedad hepática terminal.

Factores de riesgo de mortalidad tardía

En cuanto a los factores de riesgo de mortalidad tardía en nuestra serie, de todas las características analizadas en el donante, receptor, cirugía y acontecimientos durante el primer año postTH, destacar que todas las variables significativas han sido dependientes del receptor y

la morbilidad durante el primer año. No ha resultado estadísticamente significativa en el análisis univariante ninguna variable del donante ni de la cirugía.

De todas las variables dependientes del receptor, tres han sido variables pretrasplante como son la *edad mayor de 60 años*, la *presencia de cardiopatía pretrasplante* y la *presencia de trombosis portal*. La edad avanzada ya lleva implícita en sí misma una menor supervivencia, por lo tanto es lógico pensar que influye de forma importante en un procedimiento tan delicado como es el trasplante hepático. La existencia de una cardiopatía previa puede ser un factor importante, sobre todo en nuestra serie, donde la media de edad es cinco años superior a otras series. El gran reto a la longevidad en nuestra sociedad son las enfermedades cardiovasculares, por lo tanto también es lógico pensar que puede tener su importancia en la supervivencia prolongada de un paciente trasplantado. La trombosis portal pretrasplante sabemos que tiene un mayor riesgo quirúrgico y puede influir negativamente en la mortalidad precoz de un paciente trasplantado. Su influencia a largo plazo está poco estudiada. Podemos pensar que estos pacientes pueden tener más tendencia a episodios de retrombosis, sin embargo no ha sido el caso de nuestra serie. La mortalidad tardía no ha tenido como causa mayoritaria problemas de retrombosis portal.

Otros factores significativos en el análisis univariante han tenido una *relación directa con la inmunosupresión y el tipo de inmunosupresores*, lo que demuestra la importancia que tiene en sus dos vertientes, por defecto con la aparición de rechazos y por exceso con la aparición de infecciones graves y disfunción renal. Finalmente en el análisis univariante la función del injerto al año del trasplante ha sido otro factor decisivo en la supervivencia prolongada. Aquellos injertos cuya bilirrubina total es inferior a 1.5 mg/dL y los valores de transaminasas inferiores a 100 UI/L tienen mayor probabilidad de sobrevivir más años.

La mayoría de estos parámetros pierden fuerza en análisis multivariante, de forma que los únicos factores de riesgo significativos de forma independiente han resultado ser: la *disfunción hepática al año* del trasplante hepático con una OR 2.24 (IC 95%: 1,420-3,555), *deterioro de la función renal durante el primer año* postTH con una OR 2.10 (IC 95%: 1,302-3,386) y la *edad avanzada del receptor* con una OR 1.03 (IC 95%: 1,004-1,065).

Si analizamos detenidamente estos tres factores, vemos que de todas las variables postoperatorias, la insuficiencia renal (creatinina >1.5mg/dL) es la complicación príncipes en el trasplante hepático y la que presenta un mayor peso específico tanto en la mortalidad precoz como tardía al igual que para otros autores (262,287,288) y cuya asociación con la

inmunosupresión está bastante establecida. Entre los parámetros que conducen a la **disfunción renal al año** han destacado en nuestra serie *la edad del receptor* (riñones más sensibles y con menos reserva funcional ante las agresiones externas), *la existencia de insuficiencia renal pretrasplante* y *el tipo de inmunosupresor en la inducción*. En definitiva, indica la importancia de lo que ocurre en el postTH inmediato en el devenir a largo plazo. De los parámetros que influyen en la disfunción renal al año, el único modificable es la elección del fármaco de inducción. De forma que en pacientes añosos o con deterioro de la función renal de base, emplearemos pautas menos nefrotóxicas, intentando evitar la ciclosporina durante la inducción.

La **disfunción hepática al año** definida en nuestro estudio como unos valores de AST/ALT>100UI y/o una Bilirrubina>1.5mg/dL, ha sido la segunda variable como predictiva de mortalidad a largo plazo. Parece lógico pensar, que el injerto que tras un año de vida no es capaz de realizar sus funciones correctamente, tiene menos probabilidades de sobrevivir a largo plazo. De todos los factores involucrados en la disfunción del injerto al año, tienen mayor peso la recidiva del VHC en los pacientes VHC positivos, la aparición de rechazo y directamente relacionado con ambos, el tipo de inmunosupresión utilizado al inicio. Nuestros resultados han apuntado al Tacrolimus como mejor inmunosupresor de inducción, aunque hay que ser cautos en la afirmación ya que es un estudio retrospectivo y la inmunosupresión no ha sido administrada de forma randomizada. Por lo tanto, en un futuro nuestros esfuerzos se deberían centrar en un mejor control de la población VHC con pautas inmunosupresoras específicas para este grupo. Igualmente nuestros esfuerzos deben centrarse en evitar la infección por CMV durante el primer año. Aunque en nuestra serie, la infección por CMV ha mostrado una tendencia a inducir peor función hepática, no ha resultado estadísticamente significativo. Sin embargo varios estudios han demostrado que es un factor de riesgo de recurrencia de VHC.

En ambos casos, un diagnóstico precoz y una actuación temprana y eficaz que nos permitiera disminuir la disfunción renal y hepática al año, mejorarían la supervivencia a largo plazo del paciente trasplantado.

El hecho de que la **edad del receptor** aparezca como tercer factor determinante e independiente de la mortalidad tardía, nos debe hacer reflexionar sobre las consecuencias futuras de aplicar un procedimiento como el TH en una población cada vez más envejecida. Es por este motivo que la edad límite en el TH es un tema controvertido con difícil consenso. Lo que pone de manifiesto nuestros resultados sobre la edad, similares a otros autores (324), es que tanto la comunidad científica, como la sociedad y las autoridades sanitarias, hemos de

realizar revisiones periódicas sobre la adecuación de un procedimiento costoso en términos de eficacia y de máximo beneficio. Sin embargo, tampoco debemos olvidar la evolución de una sociedad que envejece y adecuar nuestros procedimientos a las exigencias de la misma.

Comparando nuestros resultados con los presentados por la ONT en el RETH en 2004 (6) vemos que sus factores predictivos de mortalidad tardía en el análisis multivariante dependen tanto del donante como del receptor. Así la edad del donante superior a 75 años (OR 1.95), el receptor VHC+ (OR 1.65) y la causa del trasplante por enfermedad maligna (OR 1.83) resultaron ser factores de riesgo. Con respecto a las características técnicas únicamente resultaron significativos el retrasplante y la fecha del trasplante entre 1991-1999 con una OR del 1.7 y 2.15 respectivamente.

Comparando nuestros resultados con los presentados por *Busuttil* en una serie de 3200 trasplantados hepáticos tanto en adulto como infantil (195), demuestra como factores de riesgo de mortalidad tardía en análisis multivariante, la urgencia del trasplante (OR 1.32), la edad del receptor superior a 55 años (OR 1.45), la causa de trasplante por enfermedad maligna (OR 2.29), la edad del donante entre 55-60 años (OR 2.29), estancia hospitalaria del donante superior a 6 días (OR 1.39), el tiempo de isquemia fría superior a 10 horas (OR 1.43) y el tiempo de isquemia caliente superior a 55 minutos (OR 2.14). Estos resultados son similares a los del RETH a excepción de que incluye dos factores dependientes de la cirugía.

El hecho de que en nuestra serie la edad del receptor y no la causa del trasplante (VHC o HCC) haya resultado significativa en análisis multivariante como factor de riesgo de mortalidad tardía, se puede justificar por las características de la población de estudio con una edad media superior, y el menor número de pacientes en nuestra serie.

Factores de riesgo de morbilidad tardía

Al igual que la mortalidad, hemos analizado una serie de variables en el receptor, donante, cirugía y características hasta el primer año para determinar aquellos factores de riesgo determinantes de la morbilidad a largo plazo. Una vez más los resultados dependen exclusivamente del receptor y la inmunosupresión.

La **disfunción renal crónica** es una complicación muy frecuente entre los pacientes trasplantados. Por ello el estudio de los factores de riesgo y su impacto son motivo de muchos trabajos de la literatura. En nuestra serie han resultado significativos como factores de riesgo para el desarrollo de disfunción renal: *la edad del receptor superior a 60 años* (OR 2.76, IC

95%: 1,523-5,022), la *cardiopatía pretrasplante* (OR 3.1, IC95%: 1,281-7,811), y la *estancia hospitalaria prolongada del receptor* (OR 1.01, IC95%: 1,000-1,030). La *utilización de tacrolimus* como agente inmunosupresor en la inducción ha resultado como factor protector con una OR 0.14 (IC 95%: 0,079-0,248), al igual que la *causa de éxitus del donante por accidente de tráfico* con una OR 0,525 (IC 95%: 0,289-0,955). En un estudio reciente de *Moreno JM* (262) también aparece la edad del receptor superior a 45 años como factor de riesgo en el desarrollo futuro de disfunción renal crónica, junto con la duración de la cirugía superior a 6 horas, la disfunción renal pretrasplante, la disfunción renal en los primeros 6 meses postTH y el uso de ciclosporina como inmunosupresor. El papel nefrotóxico de la ciclosporina está bien reconocido en muchos estudios. Sin embargo *Ari J. Cohen* (288) en su serie de 527 trasplantados hepáticos demostró que no había diferencias significativas entre aquellos con pautas basadas en tacrolimus y aquellos con ciclosporina, señalando asimismo que el mejor parámetro que se correlaciona con la función renal tardía es la tasa de filtrado glomerular (TFG) al año, de forma que aquellos con una TFG inferior a 40mL/min serán grupo de alto riesgo que podrán beneficiarse de intervenciones terapéuticas precoces y prevenir el consiguiente fallo renal. Estancias hospitalarias prolongadas del receptor, han implicado un postoperatorio tórpido, supeditado a complicaciones médicas e infecciones, con requerimientos en la mayoría de los casos de fármacos nefrotóxicos. El hecho de que la causa de éxitus del donante, cuando ha sido por accidente de tráfico, haya aparecido como factor protector, comparado con otras causas de éxitus, probablemente está traduciendo un tipo de injerto joven, con pocos días de UCI previos al éxitus, que ha presentado una buena función hepática y que por tanto no ha condicionado el fallo renal que se ha asociado a la disfunción primaria del injerto. Otros factores implicados en la aparición, el mantenimiento y la progresión de la insuficiencia renal crónica en los pacientes con trasplante hepático, son la HTA o DM, y que analizaremos a continuación.

Con respecto a la **HTA** han resultado significativos como factores de riesgo en análisis multivariante: la *HTA preTH* (OR 5.58, IC 95%: 1,739-17,955), *HCC preTH* (OR 2.10, IC 95%: 1,141-3,882) y la *causa de éxitus del donante por tráfico* (OR 2.48, IC 95%: 1,362-4,529). La *inmunosupresión de inducción con Tacrolimus* ha resultado como factor protector (OR 0.196, IC 95%: 0,110-0,352). Es obvio pensar que el hecho de ser hipertenso antes del trasplante, sea un factor de riesgo para desarrollarlo de forma crónica tras el mismo. El TH conlleva todos unos fenómenos hemodinámicos, que representan un buen campo de desarrollo de insuficiencia renal y secundariamente HTA. Si a ello le sumamos la necesidad vital de tomar fármacos nefrotóxicos, el resultado es óptimo para el desarrollo de HTA. La prevalencia de HTA en la

población general después de la quinta década de la vida es alrededor del 20% y teniendo en cuenta que la mayoría de los pacientes trasplantados hepáticos por HCC se hallan en edades comprendidas entre los 50-70 años, los mismos factores genéticos o adquiridos capaces de causar HTA en la población general pueden darse en los pacientes trasplantados. Si fuera así, se podría especular que aproximadamente en la tercera parte de los pacientes hipertensos tras el trasplante hepático, la HTA se hubiese presentado aunque no hubieran sido trasplantados. En este caso, el papel de los fármacos inmunosupresores sería el de magnificar una HTA pre-determinada. En relación al papel que juegan los anticalcineurínicos, hay que señalar que en la mayoría de los estudios que han comparado ambos fármacos, la incidencia de HTA es menor cuando el fármaco administrado es tacrolimus, sugiriéndose indirectamente, que la intensidad de los mecanismos de acción vasoconstrictora y/o de retención renal de sodio de tacrolimus es menor que la de la ciclosporina. La causa de éxitus del donante por accidente de tráfico como factor de riesgo de HTA, se podría justificar por la edad joven de este tipo de donantes que confieren una mayor supervivencia al receptor y por tanto, mayor probabilidad de ser hipertenso a largo plazo, asociada históricamente a injertos de donantes jóvenes.

Los factores de riesgo significativos en análisis multivariante de **DM** en nuestro estudio han resultado ser: *la DM preTH* (OD 27, IC 95%: 11,383-65,494), *la infección por VHC* (OR 3.6, IC 95%: 1,827-7,263) y *la transfusión de plasma peroperatoria* (OR 1.05, IC 95%: 1,0515-1,097). En otros estudios también resultan como factores de riesgo el tratamiento con dosis altas de esteroides por rechazo (290,295) y el uso de tacrolimus como inmunosupresor (325,326), hecho que no ha resultado significativo en nuestro estudio. Aunque la normalización de la función hepática, soluciona la insulino-resistencia que acompaña al hepatópatas terminal, los pacientes con reserva pancreática insuficiente y por tanto déficit de síntesis, persistirán con su DM después del TH (327,328). La infección por VHC se ha asociado a una mayor incidencia a la DM tanto en pacientes no trasplantados como en receptores de un TH (296, 329, 330). Aunque no todos los trabajos coinciden en ello, los receptores de TH por cirrosis VHC tienen más frecuentemente DM antes del TH y después del mismo, ya sea por persistencia de la DM o por desarrollo de DM de novo. En algunos casos, también se encuentra una correlación temporal entre la recidiva de la hepatitis C y el desarrollo de DM de novo (296). Además, existen indicios de que en los pacientes que responden al tratamiento de la recidiva de la hepatitis C con interferón puede mejorar el control metabólico (296). La causa de ello está todavía por dilucidar. No tenemos una explicación que correlacione la transfusión de plasma con el riesgo de desarrollar DM a largo plazo.

No se han hallado factores de riesgo de **hipercolesterolemia**, pero sí un factor protector relacionado con la inmunosupresión, como es el *mantenimiento durante el primer año con tacrolimus* (OR 0.33, IC 95%: 0,168-0,648) en consonancia con lo descrito en la literatura (302). Se ha señalado que la ciclosporina puede inhibir la enzima 26-hidroxilasa, disminuyendo de esta forma la síntesis de ácidos biliares a partir del colesterol y reduciendo el consiguiente transporte de colesterol hacia el intestino. Además la ciclosporina se une al receptor LDL, aumentando así los niveles circulantes de colesterol LDL. Asimismo, algunos estudios han demostrado que la conversión de ciclosporina a tacrolimus puede mejorar la hiperlipemia de forma significativa (331,332). Otros estudios han demostrado también que la obesidad, la utilización prolongada de corticoides, la DM tanto pre como postTH, el hipotiroidismo y la disfunción renal postTH son factores pronósticos de desarrollo de hiperlipemia postTH (333,334). En cuanto a la **hipertrigliceridemia** han resultado como factores de riesgo en nuestro estudio: *el tiempo de preservación superior a 8 horas* (OR 3.1, IC 95%: 1,561-6,185), *el sexo masculino del donante* (OR 2.65, IC 95%:1,141-6,185), *la transfusión peroperatoria de plaquetas* (OR 1.07, IC 95%: 1,038-1,118) y *la estancia prolongada del receptor en UCI* (OR 1.03, IC 95%: 1,013-1,058). No tenemos una explicación para estos hallazgos. Se podría elucubrar que la mayoría de los factores citados están involucrados en la disfunción primaria del injerto, bien como causa (tiempo de preservación prolongado) o como consecuencia (politransfusión de plaquetas, larga estancia en UCI con necesidad de NPT prolongada, etc.). Esta disfunción primaria podría dejar secuelas latentes que afectan al metabolismo lipídico a largo plazo.

En un estudio realizado en nuestro país (302), en el que se analiza la evolución de los factores de **riesgo cardiovascular** a largo plazo postTH, la presencia de factores como tabaquismo, obesidad, hipertensión e hipercolesterolemia, no es diferente a la esperada en la población general. Asimismo en un estudio reciente realizado en Alemania (335) analizando la validación de diferentes scores de riesgo cardiovascular en la población trasplantada hepática, establecieron como factores de riesgo independientes asociados a complicaciones cardiovasculares la edad del receptor, el sexo y los niveles de colesterol en sangre. En la serie de *Abbasoglu y cols.*(336), en la que las complicaciones cardiovasculares son la segunda causa de pérdida tardía del injerto, la presencia de cardiopatía preTH y la diabetes mellitus son factores de riesgo significativos de pérdida tardía del injerto por enfermedad cardiovascular. En nuestra serie también la presencia de *cardiopatía previa* ha resultado ser factor de riesgo significativo en análisis multivariante (OR 2.5, IC 95%: 1,036-6,384), conjuntamente con *la edad*

del receptor mayor de 60 años (OR 3, IC 95%: 1,373-6,506) y la *antigüedad del trasplante* (OR 1.2, IC 95%: 1,073-1,377). Ello está relacionado con el largo período de seguimiento de nuestra serie, mayor edad del paciente trasplantado y por tanto mayor riesgo de afectación cardiovascular.

En nuestra serie no se ha demostrado ningún factor de riesgo que contribuya a la aparición de **complicaciones neurológicas y osteomusculares** a largo plazo. Las complicaciones neurológicas más frecuentes han sido el temblor y episodios de cafalea no bien caracterizados, consistiendo el tratamiento en el control de los síntomas o la retirada del anticalcineurínico. Podemos afirmar que los factores de riesgo de las complicaciones osteomusculares, son similares a las de la población general. Algunos estudios en animales sugieren que la ciclosporina produce una mayor osteopenia que el tacrolimus (337), hallazgos que también se han reportado en receptores de TH. No obstante, esta diferencia cabe atribuirla a la menor dosis de esteroides que recibieron los pacientes tratados con tacrolimus (338). Algunos estudios también postulan que el dolor óseo difuso puede atribuirse al tratamiento con ciclosporina o tacrolimus como consecuencia de la vasoconstricción causada por estos fármacos o por un aumento de la presión intraósea (339), con una mejoría del cuadro tras reducir la dosis del anticalcineurínico (340). El hecho de que la edad media de nuestra serie hay sido elevada con un número considerable de pacientes añosos, puede condicionar un bias a la hora de recoger y valorar adecuadamente los síntomas osteomusculares. El paciente añoso puede considerar normal determinados síntomas osteomusculares, que no serán motivo de queja y por tanto no serán reflejados correctamente en las historias clínicas.

Existe una serie de factores relacionados con una mayor predisposición a desarrollar **rechazo crónico** (edad, sexo y raza del receptor, edad del donante, enfermedad de base, episodios previos de rechazo, compatibilidad HLA, terapia inmunosupresora e infección por CMV), pero en la mayor parte de los casos, dicha relación no ha podido ser absolutamente demostrada (341,342,343). Muchos estudios han sido realizados al final de la década de los años 80 cuando la histología, patogenia y evolución de esta entidad todavía no eran bien conocidas. Por otra parte, el reducido número de pacientes incluidos en muchos de ellos y la variedad de fármacos inmunosupresores empleados y sus dosificaciones, explican la dificultad de obtener datos concluyentes en este aspecto, al igual que en nuestro estudio.

Por último, en lo que respecta a los **tumores de novo**, el único factor de riesgo independiente de desarrollar a largo plazo ha resultado ser la *edad avanzada del receptor* (OR 1.07, IC 95%: 1,019-1,139). Otros autores han demostrado que además de la edad del receptor,

también el abuso de alcohol y tabaco son factores significativamente relacionados con el desarrollo de cáncer sólido no cutáneo (344). *Benlloch y col.* (345) recientemente han sugerido que los pacientes trasplantados por cirrosis alcohólica deberían ser estrictamente seguidos, con controles anuales de cáncer de cara y cuello por su alto riesgo. Con respecto a los cánceres cutáneos, también la edad del receptor y el estadio Child-Pugh A son factores predisponentes. Esta hallazgo está en relación con la radiación solar acumulada y con la relación existente entre el HCC (en su mayoría Child A) y el cáncer cutáneo como han demostrado *Xiol y col* (346). Es posible que estos pacientes tengan mayor susceptibilidad genética al cáncer lo que hace que la mayoría desarrolle ambos tipos de tumores (HCC y cáncer cutáneo). En nuestro estudio, el *último periodo de trasplante (1996-2001)* ha resultado como factor protector frente al desarrollo de tumores de novo (OR 0.19, IC 95%: 0,085-0,438). Por el contrario, otros estudios sugieren que el riesgo de neoplasia es más alto en los últimos años, con tumores más agresivos (345). La razón podría ser la inmunosupresión más agresiva utilizada y la edad cada vez más elevada del receptor en el momento del trasplante con respecto a hace una década. El hecho de que hayamos obtenido mejores resultados en los últimos años se podría explicar por nuestra política de disminuir al máximo la inmunosupresión en unos pacientes que por ser añosos tienen escasa inmunorreactividad. Al mismo tiempo, los pacientes trasplantados en el primer período, han tenido un seguimiento más largo y en el momento actual son pacientes añosos, dos factores claves para desarrollar neoplasias.

De todo ello podemos deducir que si queremos mejorar la supervivencia del paciente y disminuir la morbilidad habrá que tener en cuenta dos tipos de factores fundamentalmente:

1. **Dependientes del receptor:** *edad, VHC+, patología asociada.*
2. **Dependientes de la inmunosupresión:** *inducción o mantenimiento con ciclosporina.*

Sobre el primero es difícil de actuar, pero sí podemos realizar un seguimiento y control más estrecho sobre este grupo de pacientes, para poder actuar precozmente sobre los efectos adversos en cuanto aparecen y adoptar pautas inmunosupresoras personalizadas y adecuadas a sus características.

Con respecto a la inmunosupresión en nuestro estudio hemos comprobado dos hechos:

1. *Las pautas que incluyen Tacrolimus presentan mejores resultados.*
2. La importancia de *alcanzar un equilibrio entre el exceso de dosis* (infecciones, recidiva de VHC) y *defecto* (rechazos), para mejorar la calidad de vida del paciente trasplantado hepático a la espera de que aparezcan nuevos agentes inmunosupresores más específicos.

7. CONCLUSIONES

1. El 27% de los pacientes que sobreviven el primer año postTH morirán tras un período de seguimiento medio de 9 años. La supervivencia actuarial del paciente a 2, 5 y 10 años, es del 94%, 79% y 60% respectivamente. Las principales causas de mortalidad tardía son por *recidiva de HCC y VHC*, seguida de las complicaciones médicas y tumor de novo. La morbilidad tardía tras más frecuente tras un período de seguimiento medio de 9 años es la recidiva del VHC en el 61% de los pacientes VHC positivos, la HTA en el 50%, la disfunción renal crónica en el 49% y la DM que ocurre en un 30% de los pacientes trasplantados.

2. Entre los factores de riesgo de mortalidad tardía en análisis multivariante en pacientes con supervivencia mayor de un año son:
 - ✍ Edad superior a 60 años del receptor.
 - ✍ Disfunción renal durante el primer año.
 - ✍ Disfunción hepática al año.

3. Los pacientes en riesgo de padecer *disfunción renal al año* son pacientes añosos mayores de 60 años con insuficiencia renal pretrasplante y que han recibido inducción con ciclosporina como inmunosupresor basal. Los pacientes en riesgo de padecer *disfunción hepática al año* son pacientes VHC+, que han sufrido rechazo y que han recibido inducción con ciclosporina como inmunosupresor basal.

4. Factores de riesgo de morbilidad tardía son: la edad del receptor superior a 60 años, VHC positivo, HTA y DM pretrasplante, el donante joven y las pautas de inmunosupresión basadas en Ciclosporina.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Starzl TE, Marchioro TL, Von Kaulla KN et al. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet* 1963; 117: 659-76
2. Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L et al. Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg* 1968; 392-415.
3. European Liver Transplant Registry. European Liver Transplant Association Editeurs. Hôpital Paul Brousse, Villejuif, France.
4. Starzl TE, Klintmalm G, Porter K, et al. Liver transplantation with use of cyclosporine A and prednisone. *N. Engl. J. Med* 1980; 305: 266-269.
5. National Institute of Health. Consensus development conference statement: liver transplantation. June 20-23, 1983. *Hepatology* 1984; 4:107S-10S
6. VII Memoria de Resultados del Registro Español de Trasplante Hepático (1984-2004).
7. Welch CS. A note on transplantation of the whole liver in dogs. *Transplant Bull* 1995; 2:54.
8. Cannon JA. Brief report. *Transplant Bull* 1956; 3:7.
9. Benichon J, Halgrimson CG, Weill R III, Koep LJ, Starzl TE. Canine and human liver preservation for 6 to 18 hours by cold infusion. *Transplantation* 1977; 24:407-411.
10. Kalajoglu M, Sollinger WH, Strata RJ, et al. Extended preservation of the liver for clinical transplantation. *Lancet* 1988; 1:617-619.
11. Starzl TE, Iwatsuki S, Van Thiel DH, et al. Evolution of Liver Transplantation. *Hepatology* 1982; 2:614-636.
12. Schwartz R, Dameshek W. The effects of 6-mercaptopurine on homograft reactions. *J Clin Invest* 1960; 39:952-958.
13. Machioro TL, Axtell HK, Lavia MF, et al. The role of adrenocortical steroids in reversing established homograft rejection. *Surgery* 1964; 55: 412-7
14. Starzl TE, Machioro TL, Porter KA et al. The use of heterologous antilymphoid agents in canine renal and liver homotransplantation and in human renal homotransplantation. *Surg Gynecol Obstet* 1967; 124:301-318.
15. Calne RY, Rolles K, White DJ, et al. Cyclosporine A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 30 kidneys, 2 pancreas and 2 livers. *Lancet* 1979; 2: 1033-6.
16. Fung JJ, Demetris AJ, Porter KA, et al. Use of OKT3 with cyclosporine and steroids for reversal of rejection of kidney allografts. *Nephron* 1987; 46 (suppl 1): 19-33.

17. Starzl TE, Todo S, Fung J et al. FK in human liver, kidney and pancreas transplantation. *Lancet* 1987; 2: 1000-4.
18. Bismuth H, Houssin D. Reduced-size orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children. *Surgery* 1984; 95:367-372.
19. Broelsch CE, Edmond JC, Whittington PF et al. Application of reduced size liver transplants as split grafts, auxiliary orthotopic grafts and liver related segmental transplants. *Ann Surg* 1990; 212:368-377.
20. Edmond JC, Whittington PF, Thitlethwaite JR, et al. Transplantation of two patients with one liver: analysis of a preliminary experience with "split liver" grafting. *Ann Surg* 1990; 212:14.
21. Tanaka K, Vemoto S, Tokunaga y, et al. Surgical techniques and innovations in living related liver transplantation. *Ann Surg* 1993; 59(2): 197-203.
22. Reddy S, Zilvetti M, Brockmann J, McLaren A, Friend P. Liver transplantation from non-heart-beating donors: current status and future prospects. *Liver Transpl* 2004; 10(10): 1223-32.
23. Rimola A. Trasplante hepático. *Med Clin (Barcelona)* 1991; 97: 388-94.
24. Gilbert JR, Pascual M, Schoenfeld DA et al. Evolving trends in liver transplantation: an outcome and charge analysis. *Transplantation* 1999; 67 (2): 246-53.
25. Bonnard AM, Heathcote EJ, Lindor KD, et al. Clinical significance of serum bilirubin levels under ursodeoxycholic acid therapy in patients with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1999; 29(1): 39-43.
26. Pasha T, Heathcote J, Gabriel S, et al. Cost-effectiveness of ursodeoxycholic acid therapy in primary biliary cirrhosis. *Hepatology*; 29(1):21-6.
27. Hay JE. Liver Transplantation for primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis: does medical treatment alter timing and selection? *Liver Transplant Surg* 1998; 4(5Suppl 1): 9-17.
28. Fabra R, Levy MF, Testa G, et al. Colon carcinoma in patients undergoing liver transplantation. *Am J Surg* 1998; 176(3):265-9.
29. Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Catalunya Transplantament (1990-1996). Servei Català de Salut. Barcelona.

30. Poynard T, Marcellín P, Lee S, et al. Randomised trial of interferon alfa 2b plus ribarvirin for 48 weeks o for 24 weeks versus interferon alfa 2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. *Lancet* 1998; 352: 1426-32.
31. Wedemyer H, Caselman WH, Manns MP. Combination therapy of chronic hepatitis C: an important step but not the final goal (editorial). *J Hepatol* 1998; 29: 1010-4.
32. Starzl TE, Demetris AJ, Van Thiel DH. Medical progress. Liver transplantation. *N Engl J Med* 1989; 321: 109-29.
33. Lake JR. Changing indications for liver transplantation. *Gastroenterol Clin N Am* 1993; 22(2): 213-229.
34. Markowitz JS, Martin P, Conrad AJ, et al. Prophylaxis against hepatitis B recurrence following liver transplantation using combination lamivudine and hepatitis B immune globulin. *Hepatology* 1998; 28(2): 585-9.
35. Tillman HL, Trautwein C, Bock T, et al. Mutational pattern of hepatitis B virus on sequential therapy with famciclovir and lamivudine in patients with hepatitis B virus reinfection occurring under HB Ig immunoglobulin after liver transplantation. *Hepatology* 1999; 30(1): 244-56.
36. Hoofnagle JH, Carithers RL Jr, Shapiro R, et al. Fulminant hepatic failure: summary of a workshop. *Hepatology* 1995; 21; 240-252.
37. M Lee. Acute liver failure. *The American Journal of Medicine* 1994; 96(Suppl 1A): 3S-9S.
38. Williams R, Gimson AES. Intensive liver care and management of acute hepatic failure. *Digestive Dis Sci* 1991; 36: 820-826.
39. Bernuan J, Rueff B, Benhamon JP. Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes. *Semin Liver Dis* 1986; 6: 97-106.
40. Pitre J, Soubrane O, Dousset B, et al. How valid is emergency liver transplantation for acute liver necrosis in patients with multiple organ failure? *Liver Transplant Surg* 1996; 2: 1-7.
41. Pichlmayr R, Weimann A, Ringe B. Indications for liver transplantation in hepatobiliary malignancy. *Hepatology* 1994; 20: 33S-40S.
42. Shabahang M, Franceschi D, Yamashiki N, et al. Comparison of Hepatic resection and hepatic transplantation in the treatment of hepatocellular carcinoma among cirrhotic patients. *Annals of Surgical Oncology* 2002; 9(9): 881-886.

43. Frilling A, Rogiers X, Malago M, et al. Liver transplantation in patients with liver metastasis of neuroendocrine tumors. *Transplant Proc* 1998; 30 (7): 3298-300.
44. Le Tret YP, Delpero JR, Dousset B. Results of liver transplantation in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. A 31 case French multicentric report. *Ann Surg* 1997; 4: 355-64.
45. Figueras J, Torras J. Metástasis hepáticas. *Manual de la Asociación española de cirugía*. Ed. Med. Panamericana 2004; 495-519.
46. Runyon BA, Mc Hutchinson JG, Antillon MR, et al. Short-course versus long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis: a randomized controlled study of 100 patients. *Gastroenterology* 1991; 100: 1737-1742.
47. Rimola A, Navasa M, Rodés J, et al. Specific indications. Liver transplantation: practice and management. Neuberger J, Lucey MR, eds. London: BMJ Publishing Group 1994: 34-104.
48. American Liver Transplant Registry. OTN/SRTR 2004. Annual Report.
49. Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i Seguritat Social. Anàlisi de la mortalitat a Catalunya (1988-1992). Departament de Sanitat i Seguritat Social. Barcelona.
50. Llach J, Ginés P, Arroyo V, et al. Prognostic values of arterial pressure, endogenous vasoactive systems, and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascitis. *Gastroenterology* 1988; 94: 482-7.
51. Sánchez-Fueyo A, Fernández-Esparrach G, Ginés P, et al. Prognostic value of free water excretion in cirrhosis with ascitis. *J Hepatol* 1996; 25(suppl. 25): 65.
52. Rimola A, Bustamante J, Navasa M, et al. Prognostic value of hepatic encephalopathy in cirrhotic patients. *J. Hepatol* 1995; 23 (suppl.1): 124.
53. Christensen E, Krintel JJ, Hansen SM, et al. Prognosis after the first episode of bleeding or coma in cirrhosis. Survival and prognostic factors. *Scand J Gastroenterol* 1989; 24: 999-1006.
54. Pagliaro L, D'Amico G, Pasta L, et al. Portal hypertension in cirrosis: natural history. *J Hepatol* 1995; 23 (Suppl 1): 36-44
55. Evans RW, Manninen DL, Dong FB, et al., eds. The national cooperative transplantation study: final report. Seattle: Battelle Seattle Research Center, 1991: 32 (An economic evaluation of LT: costs, insurance coverage and reimbursement).

56. Spanier TB, Klein RD, Nasraway SA, et al. Multiple organ failure after liver transplantation. *Crit Care Med* 1995; 23 (1): 466-473.
57. Dickson ER, Grambsch PM, Fleming TR, et al. Prognosis in primary biliary cirrhosis: model for decision making. *Hepatology* 1989; 10 (1): 1-7.
58. Dickson ER, Murtangh P, Wiesner R, et al. Primary sclerosing cholangitis: refinement and validation of survival models. *Gastroenterology* 1992; 103: 1893-1901.
59. Farrant JM, Hayllar KM, Wilkinson ML, et al. Natural history and prognostic variables in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1991; 100: 1710-7.
60. Klintmalm G, Ramanan J, Jennings L. International registry of hepatic tumors in liver transplantation. Current treatments and overall results. XVI International Congress of the Transplantation Society. Book of abstracts, page 202. Barcelona 1996.
61. Olthoff KM. Surgical options for hepatocellular carcinoma resection and transplantation. *Liver Transpl Surg* 1998; 4 (5 Suppl 1): 98-104.
62. Llovet JM, Schwartz M, Mazzaferro V. Resection and liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005; 25(2): 181-200.
63. Dmitrewski J, El-Gazzaz G, McMaster P. Hepatocellular cancer: resection or transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 1998; 5(1): 18-23.
64. Llovet J, Concepcio B, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: The BCLC staging classification. *Semin Liver Dis* 1999; 19: 329-38.
65. Adam R, Castaing D, Azoulay D, et al. Indications and results of liver transplantation in the treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Ann Chir* 1998; 52 (6): 547-57.
66. Jaurreita E, Figueras J. Trasplante hepático en tumores de vías biliares. Avances, controversias y actualizaciones. *Cirugía General y del Aparato Digestivo*. Tomo V. Vesícula y vías biliares. S. Tamales y C. Martínez. Emisa Madrid 1994.
67. Shimoda M, Farmer DG, Busuttil R, et al. Liver transplantation for cholangiocellular carcinoma: analysis of a single-center experience and review of the literature. *Liver Transplant* 2001; Dec 7(12): 1023-33.
68. Heimbach JK, Haddock MG, et al. Transplantation for hilar cholangiocarcinoma. *Liver Transplant* 2004; Oct 10 (10 Suppl 2): S65-8.
69. Katy Cherry. Liver transplantation or resection for hilar cholangiocarcinoma?. *Nature Clinical Practice Oncology* 2005; 2: 605.

70. Rea DJ, Heimbach JK, Rosen CB, et al. Liver transplantation with neoadjuvant chemoradiation is more effective than resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 2005; Sep 242 (3): 451-8.
71. Anand AC, Nightingale P et Neuberger JM. Early indicators for fulminant hepatic failure: an assessment of the King's criteria. *J Hepatol* 1997; 26 (1): 62-8.
72. Mendoza A, Fernández F, Mutimer DJ. Liver transplantation for fulminant hepatic failure: importance of renal failure. *Transpl Int* 1997; 10: 55-60.
73. Kumashiro R, Sata M, Koya Y, et al. Selection of prognostic factors of acute hepatitis type non-A, non-B for patients listing for liver transplantation. *Transplantation* 1997; 64 (3): 418-21.
74. Bektas H, Schlitt HJ, Pichmayr r, et al. Indications for liver transplantation in severe amanita phalloides mushroom poisoning. *Chirurg* 1996; 67(10): 996-1001.
75. O'Grady JG. Acute liver failure. *Postgrad Med J* 2005; 81(953): 148-54..
76. Preira LM, Langley KM, Hayllar KM, et al. Coagulation factor V and VII/V ratio as predictors of outcome in paracetamol induced fulminant hepatic failure: relation to other prognostic indicators. *Gut* 1992; 23: 98-102.
77. Williams R, Wendum J. Indications for orthotopic liver transplantation in fulminant liver failure. *Hepatology* 1994; 20: 58-108.
78. Schiodt FV, Atillasoy E, Shakil AO, et al. Etiology and outcome for 295 patients with acute liver failure in the United States. *Liver Transpl Surg* 1999; 5(1): 29-34.
79. H. Nazer, Ede RJ, Mowat QP, Williams R. Wilson's disease: clinical presentation and use of pronostic index. *Gut* 1986; 27: 1377-81.
80. Murray JF, Dawson AM, Sherlock S. Circulatory changes in chronic liver diseases. *Am J Med* 1998; 24: 358-67.
81. Rubin DA, Schulman DS, Edwards TD, et al. Myocardial Ischemia after orthotopic liver transplant. *Am J Cardiol* 1994; 74: 53-6.
82. Yang YG. Hemodynamic changes during intrabdominal organ transplantation. *Transplant Proc* 1993; 25: 2583-7.
83. Donovan CL, Mascovitz PA, Punch JD, et al. Two-dimensional and dobutamine stress echocardiography in the preoperative assessment of patients with end-stage liver disease prior to orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1996; 61: 1180-8.

84. Axelrod D, Koffron A, Dewolf A, et al. Safety and efficacy of combined orthotopic liver transplantation and coronary artery bypass grafting. *Liver Transpl* 2004; Nov 10(11): 1386-90.
85. Yang Y. Update on anesthesia for orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1996; 1: 12-16.
86. Plotkin JS, Scott VL, Pinna A, et al. Morbidity and mortality in patients with coronary artery disease undergoing orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1996; 2(6): 426-30.
87. Acosta F. Cardiac evaluation of the candidate for liver transplantation. *Transplantation* 1996; 7: 10-11.
88. Therapondos G, Flapan AD, Plevieris JN, Hayes PC. Cardiac morbidity and mortality related to orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2004; 10(12): 1441-53
89. Martínez-Palli G, Taura P, García-Valdecasas JC et al. Liver transplantation in high-risk patients: hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension. *Transplant Proc* 2005; 37(9): 3861-4.
90. Cheng EY, Woekick HJ. Pulmonary artery hypertension complicating anesthesia for liver transplantation. *Anesthesiology* 1992; 77: 389-92.
91. Plevak DJ, Krowka MJ, Rettke SR, et al. Successful liver transplantation in patients with mild to moderate pulmonary hypertension. *Transplant Proc* 1993; 25: 1840.
92. Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary Síndrome. Current concepts in diagnostic and therapeutic considerations. *Chest* 1994; 105: 1528-37.
93. Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med*; 122: 521-9.
94. Schwarzenberg SJ, Freese DK, Regelman JH, et al. Resolution of severe intrapulmonary shunting after liver transplant. *Chest* 1993; 103: 1271-3
95. Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension: implications for liver transplantation. *Clin Chest Med* 2005; 26(4): 587-97.
96. Abrams GA, Jaffe CC, Hoffer PB, et al. Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1995; 109: 1283-8
97. Lasch HM, Fried MW, Zacks SL, et al. Use of transjugular intrahepatic portosystemic shunt as a bridge to liver transplantation in a patient with severe hepatopulmonary syndrome. *Liver Transpl* 2001; 7(2): 147-9.

98. Lamps LW, Carson K, Bradley AL, et al. Pulmonary vascular morphological changes in cirrhotic patients undergoing liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1999; 5(1): 57-64.
99. Nair S, Verma S, Thuluvath PHH. Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 2002; 35(5): 1179-85.
100. Arroyo V, Gines P, Navasa H, et al. Renal failure in cirrhosis and liver transplantation. *Transplant Proc* 1993; 25: 1734-9.
101. Platt JF, Marn CS, Baliga PK, et al. Renal dysfunction in hepatic disease: early identification with renal duplex doppler US in patients who undergo liver transplant. *Radiology* 1992; 183: 801-6.
102. Bilbao I. Factores de riesgo de morbi-mortalidad precoz en el trasplante hepático. Tesis doctoral. Universidad Autónoma de Barcelona 2001.
103. Lázaro JL, Bilbao I, Margarit C. Técnicas de extracción de órganos para trasplantes. Manual de coordinación de trasplantes. Capítulo 9. Pgnas 171-185.
104. Quiniones-Baldrick WJ, Memsic L, Rammning K, et al. Branch patch for arterialization of hepatic grafts. *Surg Gynecol Obstet* 1986; 162: 489-90.
105. Wojciech G Polak, Porte RJ. The sequence of revascularization in liver transplantation: it does make a difference. *Liver Transplantation* 2005; 12: 1566-70.
106. Vallera RA, Cotton PB, Clavien PA. Biliary reconstruction for liver transplantation and management of biliary complications: overview and surgery of current practicess in the United States. *Liver Transpl Surg* 1995; 1: 143-152.
107. Wood RP, Ozaki CLF, Katz SM, et al. Operative procedures. Transplantation of the liver. Maddrey WC and Sorell MF (Eds.), 2nd ed. Appleton and Lange. Norwalk 1995: 80.
108. Moser MA, Wall WJ. Management of biliary problems after liver transplantation. *Liver Transpl* 2001; 7(11 Suppl 1): S46-52.
109. Pascher A, Neuhaus P. Bile duct complications after liver transplantation. *Transpl Int* 2005; 18(6): 627-42.
110. Balsells J, Lázaro JL, Murio E, et al. Evolution of biliary complications in liver transplantation without biliary dranaige. *Transplant Proc* 1995; 27: 2064-5.
111. Neuhaus P, Blumhardt G, Bechstein WO, et al. Technique and results of biliary reconstruction using side to side choledocho-choledochostomy in 300 liver transplants. *Ann Surg* 1994; 219: 426-434.

112. Ringe B, Oldhafer K, Bunzendahl H, et al. Reduction of morbidity and mortality from biliary complications after liver transplantation. *Hepatology* 1991; 14: 818-23.
113. Davidson BR, Rai R, Nandy A, Doctor N, et al. *Liver Transpl* 2000; 6(2): 201-6..
114. Tzakis AG, Todo S, Stieber A, et al. Venous jump grafts for liver transplantation in patients with portal vein thrombosis. *Transplantation* 1989; 48: 530-1.
115. Shaw BW, Iwatsuki S, Starzl TE. Alternative methods of arterialization of the hepatic graft. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 159: 490-3.
116. Starzl TE, Halgrimson CG, Koep LJ, et al. Vascular homografts from cadaveric organ donors. *Surg Gynecol Obstet* 1979; 149: 737.
117. Stewart MT, Millikan WJ, Henderson JM, et al. Proximal abdominal graft for arterialization during hepatic transplantation. *Surg Gynecol Obstet* 1989; 169: 261-2.
118. Shaked AA, Takiff H, Busuttil RW. The use of supraceliac aorta for hepatic arterial revascularization in transplantation of the liver. *Surg Gynecol Obstet* 1991; 173: 198-202.
119. Goldstein RM, Secrest CL, Klintmalm GB, et al. Problematic vascular reconstruction in liver transplantation. Part I. *Surgery* 1990; 107: 540-3.
120. Starzl TE, Demetris AJ. Liver Transplantation: a 31 year experience. Part I. *Curr Probl Surg* 1990; 17.
121. Otte JB, Yandza T, de Ville de Goyet J, et al. Pediatric liver transplantation: report on 52 patients with a 2-year survival of 68%. *J Pediatr Surg* 1988; 23: 250-3.
122. Broelsch CE, Emond JC. Transplantation of hepatic segments. Bengmark S, ed. *Progress in Surgery of the liver, pancreas and biliary system*. Dordrecht, the Netherlands: Martinus-Nijhoff Publishers 1987: 379-93.
123. De Ville de Goyet J. Split liver transplantation in Europe-1988 to 1993. *Transplantation* 1995 ; 59 : 1371-6.
124. Yersiz H, Renz JF, Farmer DG, Hisatake GM, McDiarmid SV, Busuttil RW. One hundred *in situ* split liver transplantation. A single center experience. *Annals of Surgery* 2003; 238: 496-507.
125. Arroyo V, Gines P. Arteriolar vasodilation and the pathogenesis of the hiperdynamic circulation and renal sodium and water retention in cirrhosis. *Gastroenterology* 1992; 102: 1077-80.
126. Acosta F, Belmonte J, Diaz J, et al. Do liver transplant recipients with acute or chronic hepatic failure present a differential hemodynamic status?. *Transplantation* 1995; 6: 116-9.

127. Ma Z, Lee S. Cirrhotic cardiomyopathy: getting to the heart of the matter. *Hepatology* 1996; 24: 451-9.
128. Margarit C, Lázaro JI, Balsells J, et al. Recipient hepatectomy with preservation of inferior vena cava reduces the need for veno-venous bypass in liver transplantation. *Transplant Int* 1994; 7 (suppl): S152-4.
129. Acosta F. Hemodynamic stability during the anhepatic phase of liver transplantation. Influence of surgical technique: with bypass or with piggy-back. *Transplantation* 1996; 7: 54-6.
130. Rodríguez MA. Influencia de la técnica quirúrgica: bypass venovenoso y piggy-back, en las alteraciones hemodinámicas del trasplante ortotópico de hígado. Tesis doctoral. Universidad de Murcia 1997.
131. Chui AK, Shi L, Tanaka K, et al. Postreperfusion syndrome in orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2000; 32 (7): 2116-7.
132. Acosta F, Díaz J, Sansano T, et al. Hepatic reactive hyperemia as an etiopathogenic factor of postreperfusion syndrome in orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1995; 6: 130-3.
133. De Wolf A. Does ventricular dysfunction occur during liver transplantation?. *Transplant Proc* 1991; 23: 1922-3.
134. Díaz J, Acosta F, Parrilla P, et al. Serum ionized magnesium monitoring during orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1996; 61: 835-7.
135. Tzakis A, Todo S, Starzl TE. Orthotopic liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. *Ann Surgery* 1989; 210: 649-52.
136. Ville Y, Fernández H, Samuel D, et al. Pregnancy after hepatic transplantation. *J. Gynecol Obstet Biol Reprod* 1992; 21: 691-6.
137. Laifer SA, Darby MJ, Scantlebury VP, et al. Pregnancy and liver transplantation. *Obstet Gynecol* 1990; 76: 1083-8.
138. Casele ML, Laifer SA. Pregnancy after liver transplantation. *Semin Perinatol* 1998; 22 (2): 149-55.
139. Reily CA. Pregnancy in liver transplant patients and viceversa. *Gastroenterology* 1991; 101: 1443-4.

140. Armenti VT, Moritz MJ and Davison JM. Drug safety issues in pregnancy following transplantation and immunosuppression. Effects and outcomes. *Drug Safety* 1998;19 (3): 219-32.
141. Jacob M, Lewsey JD, Sharpin C, et al. Systematic review and validation of prognostic models in liver transplantation. *Liver Transplantation* 2005; 11(7): 814-825.
142. Bilbao I, Armadans L, Lázaro JL, Hidalgo E, Castells L, Margarit C. Predictive factors for early mortality following liver transplantation. *Clinical Transplantation* 2003; 17: 401-411.
143. Pirsch JD, Kalayoglu M, D'Alessandro AM, et al. Orthotopic liver transplantation in patients 60 years of age and older. *Transplantation* 1991; 51 (2): 431-3.
144. Belle SH, Detre KM, Beringer KC, et al. Liver transplant in the United States: 1988 to 1989. In: Teraski P, ed. *Clinical Transplants* 1990; 11-18.
145. Marino IR, Doria C, Doyle HR, et al. Matching donors and recipients. *Liver Transpl Surg* 1998; 4 (5 Suppl 1): 115-9.
146. Jimenez C, Gandara N, Moreno E, et al. Orthotopic liver transplantation in patients over 60 years of age. *Transplant Proc* 1999; 31 (6): 2449-52.
147. Bilbao I, Balsells J, Lázaro JL, et al. Liver transplantation in patients over 60 years of age. *Transplant Proc* 1995; 27: 2337-8.
148. Bilbao I, Lázaro JL, Murio E, et al. Limit of age in liver transplantation. 38th World Congress of Surgery. International Surgical Week. ISW99. August 15-20, 1999.
149. Sheiner PA, Emre S, Guy SR, et al. The older liver transplant candidate: What are the limits?. *Liver Transpl Surg* 1996; 2 (5): 9-11.
150. J. Showstack, P Katz, J Lake, et al. Resource utilization in liver transplantation. Effects of patient characteristics and clinical practice. *Jama* 1999; 281 (15): 1381-6.
151. Zetterman RK, Belle SH, Hoofnagle JH, et al. Age and liver transplantation: a report of the Liver Transplantation Database. *Transplantation* 1998; 66 (4): 500-6.
152. Dawson S, Imagawa DK, Busuttil RW, et al. UCLA liver transplantation: analysis of immunological factors affecting outcome: *Artif Organs* 1996; 20 (10): 1063-72.
153. Eckhoff DE, Mc Guire BM, Young CJ, et al. Race: a critical factors in organ donation, patient referral and selection, and orthotopic liver transplantation?. *Liver Transplant Surg* 1998; 4 (6): 499-505.
154. Whiting JF, Martin J, Zavala E, et al. The influence of clinical variables on hospital costs after orthotopic liver transplantation. *Surgery* 1999; 125 (2): 217-22.

155. Barshes NR, Lee TC, Goss JA, et al. Risk stratification of adult patients undergoing orthotopic liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Transplantation* 2006; 81 (2): 195-201.
156. Facciuto M, Heidt D, Sheiner PA, et al. Retransplantation for late liver graft failure: predictors of mortality. *Liver Transpl* 2000; 6(2): 174-9.
157. B Eghtesad, O Bronsther, W Irish, et al. Disease gravity and urgency of need as guidelines for liver allocation. *Hepatology* 1994; 20: 829-38.
158. Rull E, Vidal O, García-Valdecasas, et al. Evaluation of potential liver donors: limits imposed by donor variables in liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9(4): 389-93.
159. Deschenes M, Belle SH, Krom RA, et al. Early allograft dysfunction after liver transplantation: a definition and predictors of outcome. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Liver Transplantation database. *Transplantation* 1998; 66 (3): 302-10.
160. Deschenes M, Villeneuve JP, Dagenais M, et al. Lack of relationship between preoperative measures of the severity of cirrhosis and short-term survival after liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1997; 3 (5): 532-7.
161. Baliga P, Merion RM, Turcotte JG, et al. Preoperative risk factor assessment in liver transplantation. *Surgery* 1992; 112: 704-11.
162. Burton JR, Sonnenberg A, Rosen HF. Retransplantation for recurrent hepatitis C in the MELD era: maximizing utility. *Liver Transpl* 2004; 10 (10 Suppl 2): S59-64.
163. Jacob M, Copley LP, Lewsey JD, et al. Pretransplant MELD score and post liver transplantation survival in the UK and Ireland. *Liver Transpl* 2004; 10 (7): 908-10.
164. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, et al. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5 (2): 203-4.
165. Heuman DM, Abou-Assi SG, Habib A, et al. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. *Hepatology* 2004; 40 (4): 787-9.
166. Brown RS, Lombardero M et Lake JR. Outcome of patients with renal insufficiency undergoing liver or liver-kidney transplantation. *Transplantation* 1996; 62: 1788-93.
167. Guevara M, Rodes J. Hepatorenal syndrome. *Int J Biochem Cell Biol* 2005; 37 (1): 22-6

168. Arroyo V, Ginés P, Gerbes AL, et al. International Ascitis Club. Definition and diagnostic criteria of refractory ascitis and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23: 164-176.
169. Ortega R, Calahorra B, Ginés P. Vasoconstrictores en el tratamiento del síndrome hepatorenal. *Nefrología* 2002; 22 (Supl 5): 56-61.
170. Yoshida EM, Ecb SR, Pflugfelder PW, et al. Single-lung versus liver transplantation for the treatment of portopulmonary hypertension: a comparison of two patients. *Transplantation* 1993; 55: 688-690.
171. Harrison J, Mc Kiernan J, Neuberger JM, et al. A prospective study on the effect of recipient nutritional status on outcome in LT. *Transpl Int* 1997; 10 (5): 369-74.
172. Plank LD, McCall JL, Gane EJ, et al. Pre and postoperative immunonutrition in patients undergoing liver transplantation: a pilot study of safety and efficacy. *Clin Nutr* 2005; 24(2):288-96.
173. Keffe EB, Getty SC, Esquivel CO. Liver transplantation in patients with severe obesity. *Transplantation* 1994; 57: 309-11.
174. Koo Gomez M, Sabaté A, Ruiz V, et al. Preoperative hyponatremia increases the mortality rate after liver transplantation in adults. *Transplantology* 1998; 9: 1-5.
175. Abbasoglu O, Goldstein RM, Vodapally MS, et al. Liver transplantation in hyponatremic patients with emphasis on central pontine myelinolysis. *Clin Transplant* 1998; 12 (3): 263-9.
176. Biggings SW, Rodriguez HJ, Bacchetti P, et al. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41(1): 32-9.
177. Adam R, Bismuth H, Diamond T, et al. Effect of extended cold ischaemia with UW solution on graft function after liver transplantation. *The Lancet* 1992; 340: 1373-6.
178. Howards TK, Klintmalm GBG, Cofer JB, et al. The influence of preservation injury on rejection in the hepatic transplant recipient. *Transplantation* 1990; 49: 103-7.
179. Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, et al. Malfunction of the liver after transplantation: an analysis of potential risk factors. *Transplant Proc* 1993; 25: 1659-61.
180. Cameron AM, Ghobrial RM, Busuttil RW, et al. Optimal utilization of donor grafts with extended criteria: a single-center experience in over 1000 liver transplants. *Ann Surg* 2006; 243(6): 748-53.

181. Fernández-Merino DJ, Nuno-Garza J, López-Hervás P, et al. Impact of donor, recipient, and graft features on the development of primary dysfunction in liver transplants. *Transplant Proc* 2003; 35 (5): 1793-4.
182. De Carlis L, Sansalone CV, Rondinara, et al. Is the use of marginal donors justified in liver transplantation?. Analysis of results and proposal of modern criteria. *Transpl Int* 1996; 9 (Suppl 1): 414-7.
183. Figueras J, Busquets J, Grande L, et al. The deleterious effect of donor high plasma sodium and extended preservation in liver transplantation. *Transplantation* 1996; 61: 410-3.
184. Alexander JW , Vaughn WK. The use of marginal donors for organ transplantation. The influence of donor age on outcome. *Transplantation* 1991; 51: 135-141.
185. Grande L, González FX, V, a J, et al. Does donor age exclude liver grafting?. *Transplant Proc* 1993; 25: 3151-3.
186. Marino IR, Doyle HR, Starzl TE, et al. Outcome of liver transplantation using donors 60 to 79 years of age. *Transpl Proc* 1995; 27: 1181-3.
187. Adam R, Sanchez C, Bismuth H, et al. Deleterious effect of extended cold ischemia time on the post-transplant outcome of aged livers. *Transplant Proc* 1995; 27: 1181-3.
188. Margarit C, Hidalgo E, Lázaro JL, et al. Biliary complications secondary to late hepatic artery thrombosis in adult liver transplant patients. *Transpl Int* 1997; 29: 368-70.
189. Todo S, Demetris AJ, Makowka L. Primary nonfunction of hepatic allografts with preexisting fatty infiltration. *Transplantation* 1989; 47: 903-5.
190. Lawal A, Florman S, Fiel MI, Gordon R, et al. Identification of ultrastructural changes in liver allografts of patients experiencing primary nonfunction. *Transplant Proc* 2005; 37(10): 4339-42.
191. Bilbao I, Hidalgo E, Lázaro JL, et al. Risk factors for severe ischemic injury after liver transplantation. *Transplant Proc* 1997; 29: 368-7.
192. Busuttil RW, Shaked A, Mills JM, et al. One thousand liver transplants. The lessons learned. *Ann Surg* 1994; 219 (5): 490-9.
193. Van Der Hoeven JA, Lindell S, Van Suylichem PT, et al. Extended preservation and effect of nitric oxide production in liver. *Transpl Int* 1998; 11 (Suppl 1): 171-3.

194. Porte RJ, Ploeg RJ, Hansen B, et al. Long-term graft survival after liver transplantation in the UW era. Late effects of cold ischemia and primary dysfunction. European Multicentre Study Group. *Transpl Int* 1998; 11 Suppl 1: 164-7.
195. Busuttil RW, Farmer D, Yersiz H, et al. Analysis of long-term outcomes of 3200 liver transplantation over two decades. *Ann Surg* 2005; 241(6): 905-15.
196. Totsuka E, Fung JJ, Hakamada K, et al. Synergistic effect of cold and warm ischemia time on postoperative graft function and outcome in human liver transplantation. *Transplant Proc* 2004; 36 (7): 1955-8.
197. Haydon GH, Hiltunen Y, Lucey MR, et al. Self-organizing maps can determine outcome and match recipients and donors at orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 2005; 79 (2): 213-8.
198. Marino IR, Doria C, Doyle HR, et al. Matching donors and recipients. *Liver Transpl Surg* 1998; 4 (5 Suppl 1): S115-9
199. de Meester J, Bogers M, de Winter H, et al. Which ABO-matching rule should be the decisive factor in the choice between a highly urgent and an elective patient?. *Transpl Int* 2002; 15 (8): 431-5
200. Bilbao I, Dopazo C, Castro E, Margarit C. Análisis del matching entre donantes y receptores y su impacto en los resultados del trasplante hepático. *Medicina Clínica* 2006; 7(5): 18-22.
201. Lo CM, Shaked A, Busuttil RW. Risk factors for liver transplantation across the ABO barrier. *Transplantation* 1994; 58: 543-7.
202. Bathgate AJ, Ms Coll M, Garden OJ, et al. The effect of positive T-lymphocytotoxic crossmatch on hepatic allograft survival and rejection. *Liver Transpl Surg* 1998; 4: 280-4.
203. Demetris AJ, Nakamura K, Yagishshi A, et al. A clinicopathologic study of human liver allograft recipients harbouring preformed IgG lymphocytotoxic antibodies. *Hepatology* 1992; 16: 671-681.
204. Wiesner RM, Demetris AJ, Belle SH, et al. Acute hepatic allograft rejection: incidence, risk, factors, and impact on outcome. *Hepatology* 1998; 28 (3): 638-45.
205. Berrevoet F, Hesse UJ, de Laere S, Jacobs B, Pattyn P et, al. Impact of donor and recipient gender on liver transplantation. *Transplant Proc* 1997; 29(8): 3431-2.
206. Brooks BK, Levy MF, Klintmalm GB. Influence of donor and recipient gender on the outcome of liver transplantation. *Transplantation* 1996; 62: 1784-7.

207. Tucker ON, Heaton N. The "small for size" liver syndrome. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11 (2): 150-5.
208. Dahm F, Georgive P, Clavien PA. Small-for-size syndrome after partial liver transplantation: definition, mechanisms of disease and clinical implications. *Am J Transplant* 2005; 5 (11): 2605-10.
209. Glanemann M, Eipel C, Nussler AK, Vollmar B, Neuhaus P. Hyperperfusion syndrome in small for size livers. *Eur Surg Res* 2005; 37 (6): 335-41.
210. Eipel C, Glanemann M, Nuessler AK, et al. Ischemic preconditioning impairs liver regeneration in extended reduced-size livers. *Ann Surg* 2005; 241 (3): 477-84.
211. Gunsar F, Rolando N, Pastacaldi S, Burroughs AK, et al. Late hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9(6): 605-11.
212. Hendriks HG, Van der Meer J, de Wolf JT, et al. Intraoperative blood transfusion requirement is the main determinant of early surgical reintervention after orthotopic liver transplantation. *Transpl Int* 2005; 17(11): 673-9.
213. Dell'Era A, Grande L, Barros-Schelotto P, Turnes J, Fuster J, Charco R, Garcia-Valdecasas, Bosch J, Garcia-Pagan JC. Impact of prior portosystemic shunt procedures on outcome of liver transplantation. *Surgery* 2005; 137(6): 620-5.
214. Freeman RB, Fitz-Maurice SE, Greenfield A, et al. Is the transyugular intrahepatic portosystemic shunt procedure beneficial for liver transplant recipient?. *Transplantation* 1994; 58: 297.
215. Mazzioti A, Morelli MC, Grazik GL, et al. Beware of TIPS in liver transplant candidates. *Hepatogastroenterology* 1996; 43: 1606-10.
216. Murio E, Dávila R, Charco R, et al. Advantages of piggyback technique in liver transplantation. 9th Congress of the European Society for Organ Transplantation. Oslo June 19-24. 1999. *Transplant International Supplement*.
217. Davidson BR, Gibson M, Dick R, et al. Incidence, risk factors, management, and outcome of portal vein abnormalities at OLT. *Transplantation* 1994; 57: 1174-7.
218. Charco R, Fuster J, Fondevila C, Ferrer J, Mans E, García-Valdecasas JC. Portal vein thrombosis in liver transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37(9): 3904-5.
219. Mor E, Jennings L, Gonwa TA, et al. The impact of operative bleeding on outcome in transplantation of the liver. *Surgery, Gynecology and Obstetrics* 1993; 176: 219-27.

220. Gonwa TA, Mai ML, Klintmalm GB, et al. Renal replacement therapy and orthotopic liver transplantation: the role of continuous veno-venous hemodialysis. *Transplantation* 2001; 71(10): 1424-8.
221. Mc Cauley J, Van Thiel DH, Starzl TE, et al. Acute and chronic renal failure in liver transplantation. *Nephron* 1990; 55: 121-8.
222. Nuño J, Cuervas-Mons V, Vicente E, et al. Is liver transplantation an emergency or an elective surgical procedure?. Analysis of risk factors related to early mortality in 139 liver transplant recipients. *Transplant Proc* 1995; 27: 2321-2.
223. Lafayette RA, Pare G, Schmid CH, et al. Pretransplant renal dysfunction predicts poorer outcome in liver transplantation. *Clin Nephrol* 1997; 48 (3); 159-64.
224. Lebron M, Herrera ME, Sellar G, et al. Risk factors for renal dysfunction in the postoperative course of liver transplant. *Liver Transpl* 2004; 10 (11): 1379-85.
225. Paramesh AS, Roayaie S, Doan Y, et al. Post-liver transplant acute renal failure: factors predicting development of end-stage renal disease. *Clin Transplant* 2004; 18(1): 94-9.
226. Platz K, Muller AR, Blumhardt G, Neuhaus P, et al. Nephrotoxicity following orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1994; 58: 170-8.
227. Maestre JM, Arias M, Gómez-Fleitas, et al. Postoperative renal function after orthotopic liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. *Transplant Proc* 1994; 26: 3666.
228. Bilbao I, Charco R, Balsells J, et al. Risk factors for acute renal failure requiring dialysis after liver transplantation. *Clin Transplantation* 1998; 12: 123-9.
229. Jeyarajah DR, Gonwa TA, Klintmalm GB, et al. Hepatorrenal syndrome. Combined liver kidney transplants versus isolated liver transplant. *Transplantation* 1997; 64: 1760-5.
230. Jouet P, Meyrier A, Mal F, et al. Transjugular renal biopsy in the treatment of patients with cirrhosis and renal abnormalities. *Hepatology* 1996; 24 (5): 1143-7.
231. Bahra M, Neumann UP, Jacob D, Langrehr JM, Neuhaus P. Repeated steroid pulse therapies in HCV-positive liver recipients: significant risk factor for HCV-related graft loss. *Transplant Proc* 2005; 37(4): 1700-2.
232. Falagas ME, Snyderman DR, Griffith J, et al. Clinical and epidemiological predictors of recurrent cytomegalovirus disease in OLT recipients. *Clin Infect Dis* 1997; 25 (2): 314-7.
233. Cope AV, Sabin C, Burroughs A, et al. Interrelationships among quantity of human cytomegalovirus, DNA in blood, donor-recipient serostatus, and administration of

- methyprednisolone as risk factors for CMV disease following liver transplantation. *J Infect Dis* 1997 (6): 1484-90.
234. Otero J, Gavaldá J, Pahissa et al. Cytomegalovirus disease as a risk factor for graft loss and death after OLT. *Clin Infect Dis* 1998; 26: 865-70.
235. Singh N, Wannstedt C, Keyes L, et al. Indirect outcomes associated with cytomegalovirus (opportunistic infections, hepatitis C virus sequelae, and mortality) in liver transplant recipients with the use of preemitive therapy for 13 years. *Transplantation* 2005; 79(10): 1428-34.
236. George MJ, Snyderman DR, Werner BG, et al. The independent role of cytomegalovirus as a risk factor for invasive fungal disease in OLT recipients. *Am J Med* 1997; 103 (2): 106-13.
237. Dockrell DM, Mendez JD, Jones M, et al. Human Herpesvirus 6 seronegativity before transplantation predicts the occurrence of fungal infection in liver transplant recipients. *Transplantation* 1999; 67 (3): 399-403.
238. Facciuto M, Heidt D, Guarrera J, Sheiner PA, et al. Retransplantation for late liver graft failure: predictors of mortality. *Liver Transpl* 2000; 6(2): 174-9.
239. Markmann JF, Gornbein J, Markowitz JS, et al. A simple model to estimate survival after retransplantation of the liver. *Transplantation* 1999; 67 (3): 422-30.
240. Rosen HR, Madden JP, Martin P. A model to predict survival following liver retransplantation. *Hepatology* 1999; 29 (2): 365-70.
241. Belle SH, Detre KH, Beringer KC, et al. The relationship between outcome of LT and experience in new centers. *Liver Transpl Surg* 1995; 1 (6): 347-53.
242. Clavien PA, Camargo CA, Croxford R, et al. Definition and classification of negative outcomes in solid organ transplantation. *Annals of Surgery* 1994; 220: 109-20.
243. Bismuth H, Farges O, Samuel D, et al. Evaluation des résultats de la transplantation hépatique : expérience sur une série de 1052 transplantations. *La presse Médicale* 1995 ; 24 : 1106-52.
244. Schulak JA, Ferguson RM, Hanto DW. Liver transplantation in Ohio. *Surgery* 1997; 122 (4): 842-8.
245. John M. Rabkin, Violetta de La Melena, Susan L. Orloff et al. Late mortality after orthotopic liver transplantation. *The American Journal of Surgery* 2001; 181: 475-479.

246. Jatinder Pruthi, Katherine A. Medkiff, Karl T. Esrason et al. Analysis of causes of death in liver transplant recipients who survived more than 3 years. *Liver Transplantation* 2001; 9: 811-815.
247. Patricia A. Sheiner , Joseph F. Magliocca, Carol A Bodian et al. Long-term medical complications in patients surviving > 5 years after liver transplant. *Transplantation* 2000; 69: 781-789.
248. David P. Vogt, J. Michael Henderson, William D. Carey and David Barnes. The long-term survival and causes of death in patients who survive at least 1 year after liver transplantation. *Surgery* 2002; 132: 775-780.
249. Ashok Jain, Jorge Reyes, Randeep Kashyap, Forrest Dodson, Anthony J. Demetris, Kris Ruppert et al. Long-term survival after liver transplantation in 4000 consecutive patients at a single center. *Annals of Surgery* 2000; 232: 490-500.
250. Gotzens R. Aspectos económicos del trasplante hepático (H. Clinic i Provincial). Curso de actualización en Trasplante Hepático. Barcelona 3-4 de Diciembre de 1998.
251. Cameron N Ghent . MD Chapter 24. Transplantation of the liver 20 ed. WC Maddrey.
252. European Liver Transplantation Registry (1988-2004). [www. eltr.org](http://www.eltr.org).
253. Testa G, Golsdtein R, Brkic B, et al. Is there an effect of inmunosuppression given during the first 6 months on recurrence of hepatitis C in patients who survive more than 2 years?. The International Congress on inmunosuppression. Orlando 11-13 Diciembre 1997.
254. Shaked A. The interrelation between recurrent hepatitis C, alloimmune response, and inmunosuppression. *Liver Transplantation* 2005; 11 (11): 1329-1331.
255. Roy First M. Tailoring immunosuppressive therapy based on donor and recipient risk factors. 4th International Conference on new trends in Clinical and Experimental Inmunosuppression. Geneva, 17-20 de Febrero de 2000. (Plenary Session V).
256. Charlton M. Recurrence of hepatitis C infection: Where are we now?. *Liver Transplantation* 2005; 11(11) Suppl 1: S57-S62.
257. Christensen E, Schlichting P, Fanerholdt L, et al. Prognostic value of Child-Turcotte criteria in medically treated cirrhosis and acute variceal hemorrhage. Long-term follow-up. *N Engl J Med* 1987; 316: 11-15.
258. Amador A, Charco R, García-Valdecasas JC, et al. Mil trasplantes hepáticos en el Hospital Clinic i Provincial de Barcelona. *Cirugía Española* 2005; 78 (4): 231-237.

259. Dodson SF, Bonham CA, Geller DA, et al. Prevention of hepatitis B prevention in recipients of hepatic allografts from anti-HBc positive donors. *Transplantation* 1999; 68: 1058-61.
260. Jaurrieta E, Casais L, Figueras J, et al. Análisis de 500 trasplantes hepáticos en el Hospital de Bellvitge. *Medicina Clínica* 2000; 115 (14): 521-529.
261. Ong HS, Soo KC, Joseph VT, et al. The viability of liver graft for transplantation after prolonged warm ischemia. *Ann Acad Med Singapore* 1999; 28: 25-30.
262. Moreno JM, Cuervas-Mons V, Rubio E, et al. Chronic renal dysfunction after liver transplantation in adult patients: prevalence, risk factors, and impact on mortality. *Transpl Proc* 2003; 35: 1907-1908.
263. Bilbao I, Pou L, Lázaro JL, et al. Tacrolimus in monotherapy in liver transplantation. Comparison with a dual regimen of tacrolimus with steroids. 4th International Conference on new trends in Clinical and Experimental Immunosuppression. Geneva, 17-20 de Febrero de 2000.
264. Lama Borrajo C. Factores pronósticos de mortalidad precoz y tardía en el trasplante hepático. Tesis doctoral. Universidad de Barcelona. 1999.
265. Tippner C, Nashan B, Schlitt HJ, et al. Clinical and subclinical acute rejection early after liver transplantation: contributing factors and relevance for the long-term course. *Transplantation* 2001; 72 (6): 1122-1128.
266. Canzanello VJ, Schwartz L, Taler SJ, et al. Evolution of cardiovascular risk after liver transplantation: A comparison of cyclosporine A and tacrolimus. *Liver Transpl Surg* 1997; 3: 1-9.
267. Neal DA, Beown MJ, Wilkinson IB, Alexander GJ. Mechanisms of hipertensión after liver transplantation. *Transplantation* 2005; 79 (8): 935-40.
268. Losada I, Cuervas-Mons V, Millán I, Dámaso D. Infección precoz en el paciente con trasplante hepático: incidencia, gravedad, factores de riesgo y sensibilidad antibiótica de los aislados bacterianos. *Enf Inf y Microbiología Clínica* 2002; 20 (9): 422-430.
269. Wade JJ, Rolando N, Hayllar K, et al. Bacterial and fungal infections after liver transplantation: An analysis of 284 patients. *Hepatology* 1995; 21: 1328-36.
270. Wade JJ, Rolando N, Hayllar K, et al. Prospective study of bacterial and fungal infections following liver transplantation: An analysis of 284 patients. *Hepatology* 1994; 20: 135a.
271. Liang-Hui Gao, Shu-Sen Zheng. Cytomegalovirus and chronic allograft rejection in liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2004; 10 (13): 1857-1861.

272. Torras J, Lladó L, Figueras J. Biliary tract complication after liver transplantation: type, management, and outcome. *Transplant Proc* 1999; 31: 2406.
273. Sankary HN, McChesney L, Frye E et al. A simple modification in operative technique can reduce the incidence of nonanastomotic biliary structures after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1995; 21: 63-69.
274. Wiesner RH, Batts Kp, Krom RAF. Evolving concepts in the diagnosis, pathogenesis and treatment of chronic hepatic allograft rejection. *Liver Transpl Surg* 1999; 5: 388-400.
275. Vierling JM. Immunology of acute and chronic liver hepatic allograft rejection. *Liver Transpl Surg* 1999; 4 (Suppl 1): S1-S20.
276. Libby P, Pobert JS. Chronic rejection. *Immunity* 2001; 14: 387-397.
277. J. Berenguer, P. Parrilla. *Transplante hepático*. Ed. ELBA, 1999.
278. Thomas A. Gonwa. Hypertension and renal dysfunction in long-term liver transplant recipients. *Liver transplantation* 2001; 7: S22-S26.
279. Preeti R. John and Paul Thuluvath. Outcome of patients with new-onset diabetes mellitus after liver transplantation compared with those without diabetes mellitus. *Liver Transplantation* 2002; 8: 708-713.
280. Julien J, Farge D, Kreft-Jais C, et al. *Transplantation* 1993; 56: 885-891.
281. Avdonin PV, Cottet-Marie F, Ruegg Tu, et al. Cyclosporine A up-regulates angiotensin II receptors and calcium responses in human vascular smooth muscle cells. *Kidney Int* 1999; 55: 2407-2414.
282. Albillos A, Cacho G, Barrios C, et al. Selective impairment of endothelium-mediated vasodilation in liver transplant recipients with cyclosporine A-induced hypertension. *Hepatology* 1998; 27: 332-338.
283. Scherrer U, Vissing SF, Morgan BJ, et al. Cyclosporine-induced sympathetic activation and hypertension after heart transplantation. *NEJM* 1990; 323: 693-699.
284. Textor SC, Taler SJ, Canzanello VJ, et al. Posttransplantation hypertension related to calcineurin inhibitors. *Liver Transpl* 2000; 6: 521-530.
285. Williams GH. Vasculopatía hipertensiva. En: Braunwald E, Fauci A, Kasper D, editors. *Harrison's: Principios de Medicina Interna*. 15 de. McGraw Hill Interamericana; 2002. pp1660-1678.

286. Sato A, Suzuki H, Nakazato Y, et al. Increased expression of vascular angiotensin II type 1A receptor gene in glucocorticoid induced hypertension. *J. Hypertens* 1994; 12 (5): 511-516.
287. Neil C. Fisher, Peter G. Nightingale, Bridget K. Gunson, Graham W. Lipkin and James M. Neugberger. Chronic renal failure following liver transplantation. *Transplantation* 1999; 66:59-66.
288. Ari J. Cohen, Mark D. Stegall, Charles B. Rosen, Russell H. Wiesner et al. Chronic renal dysfunction late after liver transplantation. *Liver transplantation* 2002; 8: 916-921.
289. Ojo AO, Held PJ, Port FK, et al. Chronic renal dysfunction late after transplantation of a non-renal organ. *NEJM* 2003; 349: 931-940.
290. Navasa M, Bustamente J, Marroni C, et al. Diabetes mellitus after liver transplantation: prevalence and predictive factors. *J Hepatol* 1996; 25: 64-71.
291. Gilkison SG, Barlett ST, Cury DL. Synthesis-secretion coupling of insulin: effect on cyclosporine. *Diabetes* 1989; 38: 464-470.
292. Henchoz E, D'Alessio A, Gillet M, et al. Impaired insulin response after oral but not intravenous glucose in heart and liver transplant recipients. *Transplantation* 2003; 76: 923-929.
293. Blanco JJ, Herrero JI, Quiroga J, et al. Liver transplantation in cirrhotic patients with diabetes mellitus: mid-term results, survival and adverse events. *Liver Transpl* 2001; 7: 226-233.
294. Stockmann M, Steinmüller T, Noiting S, et al. Posttransplant diabetes mellitus after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2002; 34: 1571-1572.
295. AlDosary AA, Ramji AS, Elliot TG, et al. Post-liver transplantation diabetes mellitus: an association with hepatitis C. *Liver Transpl* 2002; 8: 356-361.
296. Baid S, Cosimi Ab, Farrell ML, et al. Posttransplantation diabetes mellitus in liver transplant recipients: risk factors, temporal relationships with hepatitis C virus allograft hepatitis and impact on mortality. *Transplantation* 2001; 72: 1006-1072.
297. Muñoz SJ. Hyperlipidemia and other coronary risk factors after orthotopic liver transplantation: pathogenesis, diagnosis, and management. *Liver Transpl Surg* 1995; 1(5 Suppl 1): 29-38.

298. John M. Rabkin, Christopher L. Corless, Hugo R. Rosen, Ali J Olyaei and Pharm D. Immunosuppression impact on long-term cardiovascular complications. *The American Journal of Surgery* 2002; 183: 595-599.
299. Textor S, Taler S, Canzanello V., Schwartz L., Augustine J. Posttransplantation hypertension related to calcinerurin inhibitors. *Liver Transplantation* 2000; 6: 521-530.
300. Adrian Reuben. Long-term management of the liver transplant patient: Diabetes, hyperlipidemia and obesity. *Liver transplantation* 2001; 7: ppS13-S21.
301. Muñoz SJ, Deems RO, Moritz MJ, Martín P, Jarrel B, Maddrey WC. Hyperlipidemia and obesity after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proceedings* 1991; 23: 1480-1483.
302. C. Fernández, M. Sanz, A. de la Calle, C. Loinaz, et al. Cardiovascular risk factors in 116 patients 5 years or more after liver transplantation. *Transplant Int* 2002; 15: 556-562.
303. Fernández-Miranda C, de la Calle A, Morales JM, et al. Lipoprotein abnormalities in long-term stable liver and renal transplanted patients. A comparative study. *Clin Transplant* 1998; 12 (2): 136-41.
304. Johnston S, Morris J, Cramb R, Gunson B and Neuberger J. Cardiovascular morbidity and mortality after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 2002; 73: 901-906.
305. Carey W, Dumot J, Pimentel R, Barnes D, Hobbs R, Henderson J, et al. The prevalence of coronary artery disease in liver transplant candidates over age 50. *Transplantation* 1995; 59: 859-864.
306. Morris J, Hellman C, Gawey B, Ramsay M, Valek T, Gunning T, et al. Case 3-1995. Three patients requiring both coronary artery bypass surgery and orthotopic liver transplantation. *J Cardiothoracic Vasc Anesth* 1995; 9: 322-332.
307. Starzl T., Scgneck S., Mazzoni G. et al. Acute neurological complications after liver transplantation with particular reference to intraoperative cerebral air embolus. *Annals of Surgery* 1978; 187: 236-240.
308. McDonald J, Dunstan C, Dilworth P, et al. Bone loss after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1991; 14:613-619.
309. David J Bronster, Sukru Emre, P. Boccagni, Patricia A. Sheiner, Myron E. Schwartz and Charles M. Miller. Central Nervous System complications in liver transplant recipients: incidence, timing and long- term follow-up. *Clinical Transplantation* 2000; 14: 1-7.

310. Jonas S, Rayes N, Neumann U, et al. De novo malignancies after liver transplantation using tacrolimus-based protocols or cyclosporine-based quadruple immunosuppression with an interleukin-2 receptor antibody or antithymocyte globulin. *Cancer* 1997; 80: 1141-50.
311. Jiménez C, Rodríguez D, Moreno E, et al. De novo tumors after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2002; 34: 297-298.
312. Marina Berenguer, Martín Prieto, Marco Bustamente, Joaquín Berenguer y cols. Incidencia de neoplasias internas después del trasplante hepático. *Medicina Clínica* 1998; 111: 481-484.
313. Abigail B, Supran S, Freeman RB. Risk factors associated with the development of skin cancer after liver transplantation. *Liver Transplantation* 2002; 8 (10): 939-944.
314. Haagsma E, Hagens V, Schaapveld M, et al. Increased cancer risk after liver transplantation: a population-based study. *J Hepatol* 2001; 34: 84-91.
315. Santoyo J, Suarez MA, de la Fuente A, et al. Liver transplant results for hepatocellular carcinoma applying strict preoperative selection criteria. *Transplant Proc* 2005; 37 (3): 1488-90.
316. Vivarelli M, Cucchetti A, Pinna D, et al. Analysis of risk factors for tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: key role of immunosuppression. *Liver Transplantation* 2005; 11 (5): 497-503.
317. Ghobrial RM, Steadman R, Busuttill RW, et al. A 10-year experience of liver transplantation for hepatitis C: Analysis of factors determining outcome in over 500 patients. *Ann Surg* 2001; 234 (3): 384-394.
318. Charlton M, Ruppert K, Everhart J, et al. long-term results and modeling to predict outcomes in recipients with HCV infection: results of the NIDDK liver transplantation database. *Liver Transplantation* 2004; 10 (9): 1120-1130.
319. Berenguer M. Recurrent allograft disease: viral hepatitis. *Acta Gastroenterol Belg* 2005; 68 (3): 337-346.
320. Han SH, Ofman J, Holt C, et al. An efficacy and cost-effectiveness analysis of combination hepatitis B immune globulin and lamivudine to prevent recurrent hepatitis B after orthotopic liver transplantation compared with hepatitis B immune globulin monotherapy. *Liver Transplant* 2001; 6: 741-8.

321. Sanjiv Saigal, Suzanne Norris, Paolo Muiesan, et al. Evidence of differential risk for posttransplantation malignancy based on pretransplantation cause in patients undergoing liver transplantation. *Liver Transplantation* 2002; 5: 482-487.
322. Neuberger J. Liver Transplantation. *J Hepatol* 2000; 32: 198-207
323. Sudan DL, Venkataramani A, Lynch J, et al. Causes of late mortality in survivors of liver transplantation (abstract). *Transplantation* 1999; 67: S564
324. Ghobrial RM, Gornbein J, Steadman R, et al. Pretrasplant model to predict posttransplant survival in liver transplant patients. *Annals of Surgery* 2002; 236 (3): 315-323.
325. Belli LS, de Carlis L, Rondinara G, et al. Early cyclosporine monotherapy in liver transplantation: a 5-year follow-up of a monotherapy of a prospective, randomized trial. *Hepatology* 1998; 27: 1524-1529.
326. Villamil F, EriczonBG, Risalti A, et al. Efficacy and safety of cyclosporine microemulsion with C2 monitoring versus tacrolimus in the novo liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2003; 9: C79.
327. Blanco JJ, Herrero JI, Quiroga J, et al. Liver Transplantation in cirrhotic patients with diabetes mellitus: mid-term results, survival and adverse events. *Liver Transpl* 2001; 7: 226-233.
328. Varo E, Padin E, Otero E, et al. Cardiovascular risk factors in liver allograft recipients: relationship with immunosuppressive therapy. *Transplant Proc* 2002; 34: 1553-1554.
329. Mehta SH, Brancati FL, Sulkowski MS, et al. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among persons with hepatitis C virus infection in the United States. *Ann Intern Med* 2000; 133: 592-599.
330. Bigam DV, Pennington JJ, Carpentier A, et al. Hepatitis C-related cirrhosis: a predictor of diabetes after liver transplantation. *Hepatology* 2000; 32: 87-90.
331. Charco R, Cantarell C, Vargas V, Capdevila L, Lázaro JL, Hidalgo E, Murio E, Margarit C. Serum cholesterol changes in long-term survivors of liver transplantation: a comparison between cyclosporine and tacrolimus therapy. *Liver Transpl Surg* 1999; 5(3): 204-8.
332. Manzarbeitia C, Reich DJ, Rothstein KD, et al. Tacrolimus conversion improves hyperlipidemic states in stable liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2001; 7 (2): 93-99.
333. Joven J, Vilella E, Ahmad S, Cheung MC, et al. Lipoprotein heterogeneity in end-stage renal disease. *Kidney Int* 1993; 43 (2): 410-8.

334. Gisbert C, Prieto M, Berenguer M, et al. Hyperlipidemia in liver transplant recipients: prevalence and risk factors. *Liver Transpl Surgery* 1997; 3 (4): 416-22.
335. Guckelberger O, Mutzke F, Glanemann M, et al. Validation of cardiovascular risk scores in a liver transplant population. *Liver Transplantation* 2006; 12: 394-401.
336. Abbasoglu O, Levy MF, Brkic BB, et al. Ten years of liver transplantation: an evolving understanding of late graft loss. *Transplantation* 1997; 64 (12): 1801-7.
337. Epstein S. Post-transplantation bone disease: the role of immunosuppressive agents on the skeleton. *J Bone Miner Res* 1996 ; 11 : 1-7.
338. Monegal A, Navasa M, Guanabens N, et al. Bone mass and mineral metabolism in liver transplant patients treated with FK506 or cyclosporine A. *Calcif Tissue Int* 2001; 68: 83-86.
339. Torres A, Lorenzo V, Salido E. Calcium metabolism and skeletal problems after transplantation. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 551-8.
340. Grotz WH, Breitenfeldt MK, Braune SW, et al. Calcineurin-inhibitor induced pain syndrome (CIPS): a severe disabling complication after organ transplantation. *Transpl Int* 2001; 72: 1689-91.
341. Blakolmer K, Jain A, Ruppert K et al. Chronic liver allograft rejection in a population treated primarily with tacrolimus as baseline immunosuppression. *Transplantation* 2000; 69: 2330-2336.
342. Jain A, Demetris AJ, Kashyap R et al. Does tacrolimus offer freedom from chronic rejection after primary liver transplantation? Risk and prognostic factors in 1.048 liver transplantations with a mean follow up of 6 years. *Liver Transplantation* 2001; 7: 623-630.
343. Charco R, Vargas V, Balsells J et al. Influence of anti-HLA antibodies and positive T-lymphocytotoxic crossmatch on survival and graft rejection in human liver transplantation. *J Hepatology* 1996; 24: 452-459.
344. Herrero JI, Lorenzo M, Quiroga J et al. De novo neoplasias after liver transplantation: an analysis of risk factors and influence on survival. *Liver Transplantation* 2005; 11 (1): 89-97.
345. Benlloch S, Berenguer M, Prieto M et al. De novo internal neoplasms after liver transplantation: increased risk and aggressive behavior in recent years?. *Am J Transplant* 2004; 4: 506-604.
346. Xiol X, Guardiola J, Menéndez S, et al. Risk factors for development of de novo neoplasia after liver transplantation. *Liver Transpl* 2001; 7:971-975.