



Universidad de Oviedo

TESIS DOCTORAL

PROGRAMA DE DOCTORADO  
EN CIENCIAS DE LA SALUD

**TRASPLANTE HEPÁTICO EN EL PRINCIPADO  
DE ASTURIAS EN EL PERIODO 2002-2017:  
ANÁLISIS DE INDICACIONES Y RESULTADOS**

REALIZADA POR:  
**JANET PAGNOZZI ÁNGEL**

OVIEDO, MAYO DE 2023





Universidad de Oviedo

**TESIS DOCTORAL**

PROGRAMA DE DOCTORADO  
EN CIENCIAS DE LA SALUD

**TRASPLANTE HEPÁTICO EN EL PRINCIPADO  
DE ASTURIAS EN EL PERIODO 2002-2017:  
ANÁLISIS DE INDICACIONES Y RESULTADOS**

**REALIZADA POR: Janet Pagnozzi Ángel**

**DIRIGIDA POR: Dr. Ignacio González-Pinto Arrillaga**

OVIEDO, MAYO DE 2023





## RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

<b>1.- Título de la Tesis</b>	
Español/Otro Idioma: Trasplante hepático en el Principado de Asturias en el período 2002-2017: análisis de indicaciones y resultados	Inglés: Liver transplantation in the Principado de Asturias in the period 2002-2017: analysis of indications and results
<b>2.- Autor</b>	
Nombre: Janet Pagnozzi Ángel	DNI/Pasaporte/NIE:
Programa de Doctorado: Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud	
Órgano responsable: Centro de Internacional de Posgrado, Universidad de Oviedo	

### RESUMEN (en español)

Se considera indicado el trasplante hepático (TH) en pacientes con hepatopatías agudas o crónicas cuando se hayan agotado otras alternativas terapéuticas y cuando la esperanza de vida estimada sea inferior al año a la que se prevea con el trasplante. Desde el desarrollo de las técnicas de cirugía vascular por Alexis Carrel, las cuales dieron lugar al comienzo de los trasplantes de órganos sólidos, pasando por los primeros TH experimentales en perros por Staudacher se realizaron los primeros trasplantes de hígado en humanos en 1963. Con el desarrollo posterior de la inmunosupresión, la historia del TH se ha ido afianzando lentamente, hasta que en 1968 se acepta el concepto de muerte encefálica, lo cual fue un hito adicional para este procedimiento, junto con la puesta a punto de la técnica quirúrgica y el desarrollo de soluciones de preservación que permiten la conservación de órganos en mejores condiciones. En España se cuenta con una de las mayores tasas de TH por millón de habitantes del mundo, para lo cual es fundamental una selección adecuada de candidatos, además de tener claras tanto las indicaciones como las contraindicaciones, las cuales son dinámicas y dependen en gran medida de la evolución de los tratamientos médicos, los avances en la técnica quirúrgica, los descubrimientos científicos, etc., pudiendo variar de unos centros a otros, reflejando la experiencia personal y el interés investigador de cada programa. Se dispone de una gran cantidad de datos sobre los trasplantes realizados en el Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), recogidos de forma sistemática desde la apertura de la unidad de TH hasta la actualidad. Ello brinda la oportunidad de llevar a cabo un análisis del perfil de los receptores de TH, de los donantes, de las variables del procedimiento quirúrgico, y de la evolución postoperatoria, así como de estudiar las posibles correlaciones existentes entre los hallazgos y procedimientos con los resultados obtenidos, para poder mejorar el protocolo de actuación de la Unidad de TH del HUCA. A tal efecto se ha realizado un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, transversal, no intervencionista, unicentro, analizando 533 TH realizados que cumplían los requisitos entre abril 2002 (fecha de inicio de la actividad de la Unidad) y diciembre 2017. A partir de este estudio ha sido posible extrapolar que los datos obtenidos a nivel autonómico coinciden con la media nacional, tanto en lo asimilable al receptor como al donante, en aspectos de edad, sexo, y causa de TH, así como causa de muerte encefálica que llevo a la donación. Otra conclusión de dicho estudio ha sido que la tasa de retrasplante de Asturias es ligeramente superior a la media nacional (8,1% frente a 5,5% de España). En cuanto al análisis de complicaciones vasculares y biliares, se ha observado que es más frecuente la aparición de las mismas cuando existen determinadas indicaciones de TH, así como alteraciones como la disección de la íntima arterial. En cuanto a la detección de complicaciones, se ha podido observar que, si bien el Doppler es una herramienta eficaz para detectar alteraciones vasculares en el injerto, se siguen realizando un alto número de pruebas diagnósticas complementarias para poder tomar la decisión de reintervenir a un paciente. Del estudio y análisis realizado en la presente Tesis Doctoral se puede afirmar que la curva de aprendizaje de las cirujanas y cirujanos de la Unidad de TH del HUCA probablemente ya está completada, dado que la duración de las cirugías se ha reducido desde la apertura de la Unidad y se sitúa actualmente en su mayoría entre las 4 y las 8 horas. También se observa una tendencia en la disminución del tiempo de isquemia caliente, si bien el tiempo de isquemia frío se ha visto incrementado paulatinamente a más de 8 horas. Dicha finalización de la curva de aprendizaje es también aplicable al manejo anestésico por parte del equipo de anestesiólogos



encargados de TH, lo cual se traduce en un menor número de hemoderivados empleados, presentándose inestabilidad durante la cirugía en un porcentaje bajo de pacientes, así como bajos porcentajes de síndrome de reperfusión. La falta de una correcta recolección de los datos en la historia clínica dificulta la realización de estudios observacionales más completos que aporten datos fidedignos del estado de TH en Asturias, por lo que una de las acciones que se proponen a raíz del trabajo realizado en la presente Tesis Doctoral, y aprovechando la disponibilidad del actual sistema informático Millennium, es la creación de una plantilla o formulario en la historia clínica del receptor de TH que haga más fácil y protocolizada la recogida de datos del donante manteniendo el anonimato del mismo, de sus datos demográficos, e historia clínica, con el fin de facilitar futuros estudios y recogidas de datos.

### RESUMEN (en Inglés)

Liver transplantation (LT) is the treatment used in patients with acute or chronic liver disease when other therapeutic alternatives are no longer possible and when the estimated life expectancy is less than one year than that expected with the transplant. After the development of vascular surgery techniques by Alexis Carrel, which led to the initiation of solid organ transplantation, and the first experimental LT in dogs carried out by Staudacher, the first liver transplantations in humans were made in 1963. The subsequent development of immunosuppression allowed the steady evolution of LT methods until the concept of brain death was accepted in 1968, resulting in a significant milestone for this procedure, together with the improvements in surgical methods and better techniques that allowed the preservation of organs in better conditions. Spain has one of the highest LT rates in the world, for which an adequate selection of candidates is essential, as well as a set of clear indications and contraindications. The latter are dynamic and depend to a great extent of the evolution of medical treatments, advances in surgical technique, scientific discoveries, etc., and may vary from one center to another, based on the experience of the surgical team and the research interest of each center. A large amount of data on liver transplants performed at the Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) is available. These data were collected systematically since the creation of the LT unit up to the present day. This provides the opportunity to carry out an analysis of the profile of LT recipients, LT donors, parameters of the surgical procedure, as well as the postoperative evolution; besides, it also allows studying the potential correlations between the findings and procedures with the results obtained. This extensive analysis would eventually result in a potential improvement of the procedures and methods of the LT unit of the HUCA. For this purpose, an observational, retrospective, descriptive, cross-sectional, non-interventional, single-center study has been carried out, analyzing 533 LT that met the requirements between April 2002 (the start date of the activity of the unit) and December 2017. In this study, it was found that the data obtained at the regional level was in good agreement with the national average, as regards both the recipient and the donor, in aspects of age, sex, and cause of LT, as well as the cause of brain death that led to the donation. Another conclusion of this study has been that the retransplantation rate in Asturias is slightly higher than the national average (8.1% compared to 5.5% in Spain). Regarding the analysis of vascular and biliary complications, it has been observed that they are more common when certain indications for LT are present, as well as alterations such as dissection of the arterial intima. Regarding the detection of complications, it has been possible to observe that, although Doppler is an effective tool to detect vascular alterations in the graft, a high number of complementary diagnostic tests are still required to make the decision to re-operate on a patient. The analysis conducted in this Thesis allows concluding that the learning curve of the surgical team of the LT unit of the HUCA is likely completed, as the time to complete the surgeries has been reduced since the beginning of the unit, and is currently between 4 and 8 hours. There is also a trend in the decrease in warm ischemia time, although cold ischemia time has gradually increased to more than 8 hours. The aforementioned completion of the learning curve is also applicable to anesthetic management by the team of anesthetists in charge of LT unit, which results in a lower number of blood products used, observing a low percentage of patients with instability during surgery, as well as low percentages of reperfusion syndrome. The lack of a correct data collection in the clinical history makes it difficult to carry out more complete observational studies that provide reliable data on the state of LT in Asturias. Thus, one of the outcomes inferred from the work carried out in this Thesis is the creation of a reference template or form to simplify and systematize the collection of the LT donor information, taking advantage of the current Millennium computer system. This form would be included in the recipient's



Universidad de Oviedo

clinical history, while maintaining the anonymity, demographic data, and clinical history of the donor. This would facilitate future studies and data collection in the field of LT.

**SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN ACADÉMICA DEL PROGRAMA DE DOCTORADO  
EN CIENCIAS DE LA SALUD**





A Emma, Bruno, Marley.

A Yuri, el amor de mi vida, sin ti esto no hubiera sido posible.



## **AGRADECIMIENTOS**

Quiero expresar mi agradecimiento a todas las personas que me han acompañado en este largo camino, y sin las cuales no hubiera sido posible llegar hasta aquí.

A mi director de tesis, el Dr. Ignacio González-Pinto, por sembrar en mí el interés por el trasplante hepático con su ejemplo, dedicación incasable, perseverancia y excelencia. Por acogerme desde el principio de mis andares por la cirugía y enseñarme y brindarme todos sus conocimientos, sin límites y sin distinciones, siempre, con cariño, simpatía y sobre todo paciencia. El HUCA tiene suerte de contar con su trabajo.

A mi amiga Rocío, gran profesional y aun mejor ser humano, con la cual empecé estas andanzas, la cual me inspiró a trabajar en el área del trasplante hepático, y fue una fiel compañera y apoyo durante los largos años de mi residencia, aunque la vida nos haya separado el cariño permanece intacto. Eres el mejor ejemplo de que con la perseverancia y la preparación se logra todo lo que uno se proponga.

Me gustaría dedicar esta tesis doctoral tanto a mi director de tesis como a mi familia; a mi marido Yuri, por estar siempre a mi lado, por animarme cuando los ánimos flaqueaban y el cansancio hacia acto de presencia, por compartir conmigo las largas horas de trabajo durante la elaboración de esta tesis y por los consejos que me has brindado a nivel profesional; sabes que sin ti esta tesis no hubiera sido posible, así que este triunfo es más tuyo como mío.

A mis niños, Emma y Bruno, porque con sus sonrisas, inocencia y ocurrencias brindan alegría a mis días; gracias por impulsarme a ser cada día mejor.

A todos vosotros, sin ustedes este viaje no hubiera sido ni la mitad de interesante.



## RESUMEN

Se considera indicado el trasplante hepático (TH) en pacientes con hepatopatías agudas o crónicas cuando se hayan agotado otras alternativas terapéuticas y cuando la esperanza de vida estimada sea inferior al año a la que se prevea con el trasplante. Desde el desarrollo de las técnicas de cirugía vascular por Alexis Carrel, las cuales dieron lugar al comienzo de los trasplantes de órganos sólidos, pasando por los primeros TH experimentales en perros por Staudacher, se realizaron los primeros trasplantes de hígado en humanos en 1963. Con el desarrollo posterior de la inmunosupresión, la historia del TH se ha ido afianzando lentamente, hasta que en 1968 se acepta el concepto de muerte encefálica, lo cual fue un hito adicional para este procedimiento, junto con la puesta a punto de la técnica quirúrgica y el desarrollo de soluciones de preservación que permiten la conservación de órganos en mejores condiciones. En España se cuenta con una de las mayores tasas de TH por millón de habitantes del mundo, para lo cual es fundamental una selección adecuada de candidatos, además de tener claras tanto las indicaciones como las contraindicaciones, las cuales son dinámicas y dependen en gran medida de la evolución de los tratamientos médicos, los avances en la técnica quirúrgica, los descubrimientos científicos, etc., pudiendo variar de unos centros a otros, reflejando la experiencia personal y el interés investigador de cada programa. Se dispone de una gran cantidad de datos sobre los trasplantes realizados en el Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA), recogidos de forma sistemática desde la apertura de la unidad de TH hasta la actualidad. Ello brinda la oportunidad de llevar a cabo un análisis del perfil de los receptores de TH, de los donantes, de las variables del procedimiento quirúrgico, y de la evolución postoperatoria, así como de estudiar las posibles correlaciones existentes entre los hallazgos y procedimientos con los resultados obtenidos, para poder mejorar el protocolo de actuación de la Unidad de TH del HUCA. A tal efecto se ha realizado un estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, transversal, no intervencionista, unicentro, analizando 533 TH realizados que cumplían los requisitos entre abril 2002 (fecha de inicio de la actividad de la Unidad) y diciembre 2017. A partir de este estudio ha sido posible extrapolar que los datos obtenidos a nivel autonómico coinciden con la media nacional, tanto en lo asimilable al receptor como al donante, en aspectos de edad, sexo, y causa de TH, así como causa de muerte encefálica que llevó a la donación. Otra conclusión de dicho estudio ha sido que la tasa de retrasplante de Asturias es ligeramente superior a la media nacional (8,1% frente a 5,5% de España). En cuanto al análisis de complicaciones vasculares y biliares, se ha observado que es más frecuente la aparición de estas cuando existen determinadas indicaciones de TH, así como alteraciones como la disección de la íntima arterial. En cuanto a la detección de complicaciones, se

ha podido observar que, si bien el Doppler es una herramienta eficaz para detectar alteraciones vasculares en el injerto, se siguen realizando un alto número de pruebas diagnósticas complementarias para poder tomar la decisión de reintervenir a un paciente. Del estudio y análisis realizado en la presente Tesis Doctoral se puede afirmar que la curva de aprendizaje de las cirujanas y cirujanos de la Unidad de TH del HUCA probablemente ya está completada, dado que la duración de las cirugías se ha reducido desde la apertura de la Unidad y se sitúa actualmente en su mayoría entre las 4 y las 8 horas. También se observa una tendencia en la disminución del tiempo de isquemia caliente, si bien el tiempo de isquemia frío se ha visto incrementado paulatinamente a más de 8 horas. Dicha finalización de la curva de aprendizaje es también aplicable al manejo anestésico por parte del equipo de anestesistas encargados de TH, lo cual se traduce en un menor número de hemoderivados empleados, presentándose inestabilidad durante la cirugía en un porcentaje bajo de pacientes, así como bajos porcentajes de síndrome de reperfusión. La falta de una correcta recolección de los datos en la historia clínica dificulta la realización de estudios observacionales más completos que aporten datos fidedignos del estado de TH en Asturias, por lo que una de las acciones que se proponen a raíz del trabajo realizado en la presente Tesis Doctoral, y aprovechando la disponibilidad del actual sistema informático Millennium, es la creación de una plantilla o formulario en la historia clínica del receptor de TH que haga más fácil y protocolizada la recogida de datos del donante manteniendo el anonimato del mismo, de sus datos demográficos, e historia clínica, con el fin de facilitar futuros estudios y recogidas de datos.

## **ABSTRACT**

Liver transplantation (LT) is the treatment used in patients with acute or chronic liver disease when other therapeutic alternatives are no longer possible and when the estimated life expectancy is less than one year than that expected with the transplant. After the development of vascular surgery techniques by Alexis Carrel, which led to the initiation of solid organ transplantation, and the first experimental LT in dogs carried out by Staudacher, the first liver transplantations in humans were made in 1963. The subsequent development of immunosuppression allowed the steady evolution of LT methods until the concept of brain death was accepted in 1968, resulting in a significant milestone for this procedure, together with the improvements in surgical methods and better techniques that allowed the preservation of organs in better conditions. Spain has one of the highest LT rates in the world, for which an adequate selection of candidates is essential, as well as a set of clear indications and contraindications. The latter are dynamic and depend to a great extent of the evolution of medical treatments, advances in surgical technique, scientific discoveries, etc., and may vary from one center to another, based on the experience of the surgical team and the research interest of each center. A large amount of data on liver transplants performed at the Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) is available. These data were collected systematically since the creation of the LT unit up to the present day. This provides the opportunity to carry out an analysis of the profile of LT recipients, LT donors, parameters of the surgical procedure, as well as the postoperative evolution; besides, it also allows studying the potential correlations between the findings and procedures with the results obtained. This extensive analysis would eventually result in a potential improvement of the procedures and methods of the LT unit of the HUCA. For this purpose, an observational, retrospective, descriptive, cross-sectional, non-interventional, single-center study has been carried out, analyzing 533 LT that met the requirements between April 2002 (the start date of the activity of the unit) and December 2017. In this study, it was found that the data obtained at the regional level was in good agreement with the national average, as regards both the recipient and the donor, in aspects of age, sex, and cause of LT, as well as the cause of brain death that led to the donation. Another conclusion of this study has been that the retransplantation rate in Asturias is slightly higher than the national average (8.1% compared to 5.5% in Spain). Regarding the analysis of vascular and biliary complications, it has been observed that they are more common when certain indications for LT are present, as well as alterations such as dissection of the arterial intima. Regarding the detection of complications, it has been possible to observe that, although Doppler is an effective tool to detect vascular alterations in the graft, a high number of complementary diagnostic tests are still required to make the decision to re-operate on a patient.

The analysis conducted in this Thesis allows concluding that the learning curve of the surgical team of the LT unit of the HUCA is likely completed, as the time to complete the surgeries has been reduced since the beginning of the unit, and is currently between 4 and 8 hours. There is also a trend in the decrease in warm ischemia time, although cold ischemia time has gradually increased to more than 8 hours. The aforementioned completion of the learning curve is also applicable to anesthetic management by the team of anesthesiologists in charge of LT unit, which results in a lower number of blood products used, observing a low percentage of patients with instability during surgery, as well as low percentages of reperfusion syndrome. The lack of a correct data collection in the clinical history makes it difficult to carry out more complete observational studies that provide reliable data on the state of LT in Asturias. Thus, one of the outcomes inferred from the work carried out in this Thesis is the creation of a reference template or form to simplify and systematize the collection of the LT donor information, taking advantage of the current Millennium computer system. This form would be included in the recipient's clinical history, while maintaining the anonymity, demographic data, and clinical history of the donor. This would facilitate future studies and data collection in the field of LT.



## GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AFP	Alfafetoproteína
Alfa 1 AT	Alfa 1 antitripsina
AH	arteria hepática
CH	concentrados de hematíes
CHC	carcinoma hepatocelular
CMV	citomegalovirus
CPRE	colangiopancreatografía retrógrada endoscópica
CTPH	colangiografía transparietohepática
CX	cirugía
DM	diabetes mellitus
DTPH	drenaje TransParietoHepático
HBcAb +	anticuerpos anticore de la hepatitis B
HBcAg	antígeno core
HBsAg	antígeno de superficie
HR	<i>Hazard Ratio</i>
HTA	hipertensión arterial
HTP	hipertensión portal
HUCA	Hospital Universitario Central de Asturias
IMC	índice de masa corporal
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
IR	índice de resistencia
MELD	<i>Model for End stage Liver Disease</i>
Na	sodio
NA	<i>Not Available</i> (valores no disponibles en la base de datos de pacientes).
OH	alcohol
ONT	Organización Nacional de Trasplantes
OR	<i>Odds Ratio</i>
PCR	parada cardiorrespiratoria
ReTH	retrasplante hepático
RM	resonancia magnética
TARGA	tratamiento antirretroviral de gran actividad.

TC	tomografía computarizada
TH	Trasplante Hepático
THO	trasplante hepático ortotópico
TIPS	<i>shunt</i> intrahepático porto-sistémico.
UCI	unidad de cuidados intensivos
UTH	unidad de trasplante hepático
VIH	virus de la inmunodeficiencia humana
VHB	virus de la hepatitis B
VHC	virus de la hepatitis C
VHD	virus de la hepatitis D

# ÍNDICE DE CONTENIDOS

<b>RESUMEN</b> .....	1
<b>ABSTRACT</b> .....	3
<b>GLOSARIO DE ABREVIATURAS</b> .....	5
<b>ÍNDICE DE CONTENIDOS</b> .....	7
<b>ÍNDICE DE FIGURAS</b> .....	9
<b>ÍNDICE DE TABLAS</b> .....	11
<b>1. INTRODUCCIÓN</b> .....	15
1.1. EVOLUCIÓN HISTÓRICA DEL TRASPLANTE HEPÁTICO.....	15
1.2. INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DEL TRASPLANTE HEPATICO.....	20
1.2.1. INDICACIÓN DE TRASPLANTE HEPÁTICO.....	20
1.2.2. PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE HEPÁTICO: CHILD Y MELD-NA.....	25
1.2.3. CONTRAINDICACIONES.....	28
1.3. SELECCIÓN Y EVALUACIÓN DE CANDIDATOS A TRASPLANTE.....	29
1.4. SELECCIÓN DE DONANTES.....	35
1.5. TÉCNICAS ESTÁNDAR EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO.....	42
1.5.1. TÉCNICA DE DONACIÓN: EXTRACCIÓN CLÁSICA Y MULTIORGÁNICA.....	42
1.5.2. PRESERVACIÓN HEPÁTICA.....	46
1.5.3. TÉCNICA EN EL RECEPTOR.....	47
1.6. ANESTESIA EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO.....	52
1.7. CUIDADOS POSTOPERATORIOS:.....	55
1.8. COMPLICACIONES EN EL TH.....	59
1.9. INMUNOSUPRESIÓN EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO.....	61
<b>2. HIPÓTESIS</b> .....	65
<b>3. OBJETIVOS</b> .....	67
<b>4. PACIENTES Y MÉTODOS</b> .....	69
4.1 TIPO DE ESTUDIO:.....	69
4.2 POBLACIÓN DEL ESTUDIO.....	69
4.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....	69
4.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....	69
4.3 ÁMBITO GEOGRÁFICO.....	70
4.4 FUENTE DE OBTENCIÓN Y RECOGIDA DE DATOS.....	70
4.5 CODIFICACIÓN DE LOS DATOS RECOGIDOS.....	70
4.6 ASPECTOS ÉTICOS.....	72
4.6.1 CONSIDERACIONES GENERALES.....	72
4.6.2 EVALUACIÓN BENEFICIO - RIESGO.....	73

4.6.3 CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS .....	73
4.6.4 RESPONSABILIDAD DEL INVESTIGADOR.....	73
4.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO .....	74
5. RESULTADOS .....	75
5.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS RECEPTORES PRETRASPLANTE .....	75
5.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS DONANTES .....	81
5.3. CARACTERÍSTICAS DE LA CIRUGÍA .....	83
5.4. CARACTERÍSTICAS DEL POSTOPERATORIO .....	90
5.5. ANÁLISIS DE COMPLICACIONES VASCULARES .....	100
5.6. ANÁLISIS DE COMPLICACIONES BILIARES .....	103
5.7. ANÁLISIS DE MORTALIDAD EN LOS PRIMEROS 30 DÍAS.....	106
5.8. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA .....	109
6. DISCUSIÓN.....	111
7. CONCLUSIONES .....	125
8. REFERENCIAS .....	127
ANEXOS.....	143
ANEXO I. PROTOCOLO PARA RECOGIDA DE DATOS .....	143
ANEXO II. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA BASE DE DATOS .....	145
II.1. ANÁLISIS DE COMPLICACIONES VASCULARES.....	145
II.2. ANÁLISIS DE COMPLICACIONES BILIARES .....	155
II.3. ANÁLISIS DE MORTALIDAD EN LOS PRIMEROS 30 DÍAS .....	164
II.4. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA .....	173

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Trasplante Hepático. Actividad en España. 1993-2017. ONT.....	21
Figura 2. Diagnóstico de lista de espera. Adultos 2017. ONT 2017 .....	24
Figura 3. Evolución del número de donantes hepáticos y porcentaje de utilización (donantes utilizados/donantes hepáticos) en función del tipo de donante (donantes generados en España). España 2010-2019. Fuente: [25] .....	36
Figura 4. Definición de donante con criterio extendido. Fuente:[55] .....	37
Figura 5. Clasificación de Maastricht. Fuente: [61]. .....	39
Figura 6. Distribución de pacientes trasplantados por edad y sexo. ....	76
Figura 7. Causas de trasplante hepático en el HUCA entre abril de 2002 y diciembre de 2017. ....	77
Figura 8. Distribución de pacientes por CHILD (izquierda) y distribución de pacientes por MELD-NA (derecha). ....	79
Figura 9. Duración de las cirugías por año. ....	83
Figura 10. Distribución de la duración de las cirugías. ....	84
Figura 11. Evolución de la mortalidad en cirugías vs. número de TH por año. ....	85
Figura 12. Evolución de la mortalidad en cirugías cuya duración está comprendida entre 4 horas y 8 horas vs. número de TH por año. ....	85
Figura 13. Evolución de la mortalidad en cirugías cuya duración es superior a 8 horas vs. número de TH por año. ....	86
Figura 14. Distribución de los tiempos de isquemia fría (izda.) y de isquemia caliente (dcha.). ....	89
Figura 15. Número de trasplantes por tiempo de isquemia fría. ....	89
Figura 16. Número de trasplantes por tiempo de isquemia caliente. ....	89
Figura 17. Distribución de TH según el flujo portal. ....	90
Figura 18. Distribución de TH según flujo de la arteria hepática. ....	90
Figura 19. Distribución del tiempo de estancia hospitalaria. ....	91
Figura 20. Duración de la estancia hospitalaria de los pacientes trasplantados, en función del % sobre el total de pacientes trasplantados por año. ....	91
Figura 21. Distribución de pacientes por Clavien-Dindo durante el ingreso (total de casos). ....	92
Figura 22. Distribución de pacientes vivos vs. Clavien-Dindo durante el ingreso por años. ....	94
Figura 23. Porcentaje de pacientes con clasificación Dindo V y porcentaje de pacientes vivos al finalizar el presente estudio. ....	95
Figura 24. Doppler del primer mes, alteraciones ecográficas desglosadas por años. ....	100
Figura 25. Porcentaje de supervivencia global en función de los años transcurridos tras el trasplante. ....	110
Figura 26. Supervivencia del paciente y del primer injerto. HUCA. Receptores adultos. Año 2002. ....	112
Figura 27. Supervivencia del paciente. HUCA. Receptores adultos. 2002-2021 .....	112
Figura 28. Evolución de la toma de biopsias intraoperatoria vs. número de trasplantes. ....	119
Figura 29. Pruebas realizadas por año (excluyendo analítica). ....	121



## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación Child-Pugh de Severidad de Enfermedad Hepática. Fuente: [2].....	27
Tabla 2. Índice de MELD modificados .....	28
Tabla 3. Número de cirugías realizadas por año y sexo. ....	76
Tabla 4. Distribución de TH por tipo de enfermedad.....	78
Tabla 5. Patología y hábitos tóxicos más frecuentes asociada en receptores de TH .....	79
Tabla 6. Distribución de los retrasplantados (reTH). ....	80
Tabla 7. Distribución de pacientes por índice de masa corporal. ....	80
Tabla 8. Causas de muerte encefálica en los donantes .....	82
Tabla 9. Análisis de la mortalidad en cirugías por cada 100 casos. Se incluye el análisis de mortalidad en función de la duración de las cirugías. ....	86
Tabla 10. Número de donantes de edad igual o mayor de 70 años clasificados por categorías Clavien-Dindo.....	93
Tabla 11. Relación entre la duración de la estancia y la clasificación Clavien-Dindo en los pacientes trasplantados.....	94
Tabla 12. Mortalidad y supervivencia de los pacientes trasplantados por tramos de edad. ....	96
Tabla 13. Relación entre el índice de masa corporal y la clasificación Clavien-Dindo en los pacientes trasplantados.....	96
Tabla 14. Análisis de la correlación entre diferentes variables y la presencia de complicaciones vasculares. ....	100
Tabla 15. Análisis de la correlación entre diferentes variables y la presencia de complicaciones biliares. ....	103
Tabla 16. Análisis de la correlación entre diferentes variables y la mortalidad en los primeros 30 días de los pacientes trasplantados. ....	106
Tabla 17. Retrasplante y reintervenciones por tramos de edad. ....	122
Tabla 18. Relación entre sexo del paciente y complicaciones vasculares.....	145
Tabla 19. Relación entre pacientes con enfermedad hepática crónica colestásica y complicaciones vasculares. ....	145
Tabla 20. Relación entre enfermedad vascular árbol biliar y complicaciones vasculares.....	146
Tabla 21. Relación entre enfermedad hepática crónica parenquimatosa y complicaciones vasculares. ....	146
Tabla 22. Relación entre enfermedad neoplásica y complicaciones vasculares.....	146
Tabla 23. Relación entre enfermedad hepática parenquimatosa y enfermedad neoplásica y complicaciones vasculares. ....	147
Tabla 24. Relación entre fallo hepático agudo o subagudo y complicaciones vasculares. ....	147
Tabla 25. Relación entre enfermedad metabólica genética y complicaciones vasculares.....	147
Tabla 26. Relación entre otras causas de enfermedad hepática y complicaciones vasculares. ....	148
Tabla 27. Relación entre clasificación CHILd y complicaciones vasculares.....	148
Tabla 28. Relación entre clasificación MELD y complicaciones vasculares.....	148

Tabla 29. Relación entre pacientes que han presentado inestabilidad durante la cirugía y complicaciones vasculares. ....	149
Tabla 30. Relación entre pacientes que han presentado inestabilidad durante las 24 h posteriores al trasplante y complicaciones vasculares. ....	149
Tabla 31. Relación entre pacientes con necesidad de injerto arterial y complicaciones vasculares. ....	149
Tabla 32. Relación entre flujo portal y complicaciones vasculares. ....	150
Tabla 33. Relación entre pacientes con alteración de la vía biliar y complicaciones vasculares. ....	150
Tabla 34. Relación entre el índice de masa corporal (IMC) y complicaciones vasculares. ....	151
Tabla 35. Relación entre edad y complicaciones vasculares. ....	151
Tabla 36. Relación entre tiempo de cirugía y complicaciones vasculares. ....	152
Tabla 37. Relación entre el tiempo de isquemia fría y complicaciones vasculares. ....	152
Tabla 38. Relación entre tiempo de isquemia caliente y complicaciones vasculares. ....	152
Tabla 39. Relación entre el número de anastomosis arteriales y complicaciones vasculares. ....	153
Tabla 40. Tabla con los resultados del modelo de regresión logística univariante y multivariante para complicaciones vasculares. ....	154
Tabla 41. Relación entre sexo del paciente y complicaciones biliares. ....	155
Tabla 42. Relación entre pacientes con enfermedad hepática crónica colestásica y complicaciones biliares. ....	155
Tabla 43. Relación entre enfermedad vascular árbol biliar y complicaciones biliares. ....	155
Tabla 44. Relación entre enfermedad hepática crónica parenquimatosa y complicaciones biliares. ....	156
Tabla 45. Relación entre enfermedad neoplásica y complicaciones biliares. ....	156
Tabla 46. Relación entre enfermedad hepática parenquimatosa y enfermedad neoplásica y complicaciones biliares. ....	156
Tabla 47. Relación entre fallo hepático agudo o subagudo y complicaciones biliares. ....	157
Tabla 48. Relación entre enfermedad metabólica genética y complicaciones biliares. ....	157
Tabla 49. Relación entre otras causas de enfermedad hepática y complicaciones biliares. ....	157
Tabla 50. Relación entre clasificación CHILD y complicaciones biliares. ....	158
Tabla 51. Relación entre clasificación MELD y complicaciones biliares. ....	158
Tabla 52. Relación entre pacientes que han presentado inestabilidad durante la cirugía y complicaciones biliares. ....	158
Tabla 53. Relación entre pacientes que han presentado inestabilidad durante las 24 h posteriores al trasplante y complicaciones biliares. ....	159
Tabla 54. Relación entre pacientes con vía biliar normal (Doppler 24h) y complicaciones biliares. ....	159
Tabla 55. Relación entre pacientes con vía biliar normal (Doppler primer mes) y complicaciones biliares. ....	159
Tabla 56. Relación entre pacientes con fuga biliar (Doppler primer mes) y complicaciones biliares. ....	160
Tabla 57. Relación entre pacientes a los que se les ha realizado una biopsia durante el ingreso y complicaciones biliares. ....	160
Tabla 58. Relación entre el índice de masa corporal (IMC) y complicaciones biliares. ....	160
Tabla 59. Relación entre edad y complicaciones biliares. ....	161



Tabla 60. Relación entre tiempo de cirugía y complicaciones biliares. ....	161
Tabla 61. Relación entre el tiempo de isquemia fría y complicaciones biliares.....	162
Tabla 62. Relación entre tiempo de isquemia caliente y complicaciones biliares.....	162
Tabla 63. Tabla con los resultados del modelo de regresión logística univariante y multivariante para complicaciones biliares. ....	163
Tabla 64. Relación entre sexo del paciente y mortalidad. ....	164
Tabla 65. Relación entre pacientes con enfermedad hepática crónica colestásica y mortalidad.....	164
Tabla 66. Relación entre enfermedad vascular árbol biliar y mortalidad.....	164
Tabla 67. Relación entre enfermedad hepática crónica parenquimatosa y mortalidad. ....	165
Tabla 68. Relación entre enfermedad neoplásica y mortalidad.....	165
Tabla 69. Relación entre enfermedad hepática parenquimatosa y enfermedad neoplásica y mortalidad. ..	165
Tabla 70. Relación entre fallo hepático agudo o subagudo y mortalidad.....	166
Tabla 71. Relación entre enfermedad metabólica genética y mortalidad.....	166
Tabla 72. Relación entre otras causas de enfermedad hepática y mortalidad. ....	166
Tabla 73. Relación entre clasificación CHILD y mortalidad. ....	167
Tabla 74. Relación entre clasificación MELD y mortalidad. ....	167
Tabla 75. Relación entre la duración de la estancia del paciente y mortalidad. ....	167
Tabla 76. Relación entre pacientes que han presentado inestabilidad durante la cirugía y mortalidad.....	168
Tabla 77. Relación entre pacientes que han presentado inestabilidad durante las 24 h posteriores al trasplante y mortalidad. ....	168
Tabla 78. Relación entre pacientes a los que se les ha realizado una biopsia durante el ingreso y mortalidad. ....	168
Tabla 79. Relación entre el índice de masa corporal (IMC) y mortalidad. ....	169
Tabla 80. Relación entre pacientes con reintervención quirúrgica y mortalidad. ....	169
Tabla 81. Relación entre pacientes retrasplantados y mortalidad. ....	169
Tabla 82. Relación entre pacientes con complicaciones biliares durante el ingreso y mortalidad.....	170
Tabla 83. Relación entre clasificación Clavien-Dindo y mortalidad.....	170
Tabla 84. Relación entre edad y mortalidad. ....	170
Tabla 85. Relación entre tiempo de cirugía y mortalidad. ....	171
Tabla 86. Relación entre el tiempo de isquemia fría y mortalidad.....	171
Tabla 87. Relación entre tiempo de isquemia caliente y mortalidad.....	172
Tabla 88. Tabla con los resultados del modelo de regresión logística univariante y multivariante para mortalidad a 30 días. ....	173
Tabla 89. Tabla con los resultados del modelo de regresión logística univariante y multivariante para el análisis de la mortalidad en los primeros 30 días tras el trasplante hepático. ....	174
Tabla 90. Resumen de los OR y HR del modelo de regresión logística univariante y multivariante para los casos de: complicaciones vasculares, complicaciones biliares, mortalidad a 30 días, y análisis de supervivencia.....	175



# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1. EVOLUCIÓN HISTÓRICA DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

La definición de trasplante como “acto de transferir un órgano o tejido de una persona a otra o de una parte del cuerpo a otra para reemplazar una estructura enferma, restaurar la función o cambiar la apariencia” es bien conocido [1]. Se considera la indicación de trasplante hepático (TH) en pacientes con hepatopatías agudas o crónicas cuando se hayan agotado otras alternativas terapéuticas y cuando la esperanza de vida estimada sea inferior al año a la que se prevea con el trasplante, convirtiéndose gracias a los avances tecnológicos y científicos, en un procedimiento ampliamente utilizado y accesible, sobre todo a partir de 1980 gracias también al desarrollo de la inmunosupresión [2].

Se puede describir la evolución del trasplante en 4 grandes líneas de actuación, cuyo desarrollo e innovación se superponen la una con la otra para lograr hacer del TH el procedimiento que hoy en día se conocen. Estas líneas son: i) desarrollo de la técnica quirúrgica, ii) desarrollo de la inmunosupresión, iii) identificación de candidatos apropiados, y iv) desarrollo de las técnicas de extracción y preservación hepática.

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 [3], hasta que se describieron los primeros trasplantes hepáticos experimentales en perros por Vittorio Staudacher en 1952 en Milán, Italia, el cual fue el primero en realizar un trasplante en una especie animal grande [4]. En 1955 Welch y en 1956 Goodrich realizaron trasplantes auxiliares heterotópicos dejando in situ el hígado del animal y usando el injerto como hígado auxiliar colocándolo en situación ectópica en la pelvis, debido tanto dificultades con la técnica quirúrgica como de donación. Se consideró también que cualquier función residual del hígado podría ser de ayuda en la etapa inicial post trasplante. El concepto de “reemplazo hepático” no fue mencionado hasta 1956 por Jack Cannon, el cual se acreditó como el primer TH ortotópico animal; en 1959 Francis Moore informó de su experiencia con más de 30 trasplantes ortotópicos caninos en Boston, y en 1960 Thomas Starzl en Colorado, Estados Unidos, informó de su trabajo con casi 80 trasplantes caninos, con una supervivencia máxima de 20 días. Estos cirujanos removieron el hígado receptor realizando escisión de la vena cava retro hepática (técnica

convencional), reemplazándolo por el hígado del donante en su ubicación anatómicamente correcta, observando así cambios histológicos en el injerto antes del fallecimiento del ejemplar que se describieron en estudios publicados en años posteriores [4]-[7]. El primer paciente que superó la intervención de TH, fue trasplantado por Thomas Starzl en 1963, así como el primero que sobrevivió mas de un año, en 1967.

Mientras tanto en Europa, Roy Calne, en Cambridge, se unió a Roger Williams en Londres en 1968, y reportó 5 casos de trasplante de hígado, detallando las dificultades técnicas encontradas. Por sus investigaciones pioneras en el ámbito del TH, tanto Starzl como Calne recibieron en 2012 el premio DeBakey de investigación médica clínica [4].

El primer trasplante de órganos sólidos en humanos se llevó a cabo en 1954, cuando se realizó un trasplante de riñón exitoso entre gemelos idénticos [8]. En cuanto al TH, se observó la utilidad de este novedoso procedimiento en diferentes patologías (como describe el propio Starzl en su artículo de 1963 [7]: “...*primary carcinoma of the liver, congenital atresia of the bile ducts, and terminal cirrhosis would all be candidates*”). Sin embargo, hasta la aparición de drogas inmunosupresoras eficaces (azatioprina y prednisona no fueron utilizadas hasta 1962 en el trasplante renal), no fue posible llevar a cabo el primer trasplante hepático en humanos, el cual fue realizado por el propio Starzl en 1963 [7]. De forma experimental y para evitar la aparición de rechazo se utilizaron en los primeros trasplantes glucocorticoides y radioterapia. Entre el final de la década de 1950 e inicio de la década de 1960 se introdujo el uso de 6-mercaptopurina o azatioprina sin éxito, hasta que se usaron de forma combinada con glucocorticoides en trasplante renal. La introducción de la ciclosporina por Calne en 1978 hizo posible que se fueran probando diferentes regímenes inmunosupresores hasta alcanzar la combinación de ciclosporina + prednisona + azatioprina que fue la más usada durante más de una década; para vencer los rechazos agudos corticoresistentes se utilizó la globulina antilinfocítica (ALG) y la antitimocítica (ATG), hasta que gracias a los anticuerpos monoclonales se hizo posible la producción de OKT3. Cuando se introdujo el Tacrolimus en 1989 se incrementó de forma sustancial la supervivencia al año, y con la introducción de agentes antiproliferativos como mofetil micofenolato e inhibidores de la m-Tor (sirolimus y everolimus) se pudo avanzar en problemas como el rechazo crónico, tumores y nefrotoxicidad [3].

El trabajo publicado por Starzl [7] detalla de manera precisa, esquemática y secuencial datos inherentes tanto a los receptores como a los donantes (analítica, antecedentes y condiciones preoperatorias), técnica utilizada en la hepatectomía, en el mantenimiento y recuperación del injerto

y el manejo pre y postoperatorio, función del injerto así como finalmente la evolución fatal de los tres receptores, falleciendo el primero en la mesa de operaciones por hemorragia difusa debida a coagulopatía y los otros dos en el postoperatorio por embolia pulmonar múltiple, analizándose también los hallazgos necrópsicos. Este trabajo y su análisis sientan un precedente en la historia del trasplante hepático útil para futuras investigaciones, como la presentada por Calne et al. en 1968 [9].

Este autor [9] describe el trasplante hepático ortotópico (THO) en cinco pacientes, de los cuales dos presentaban patología maligna sin diseminación extrahepática, obteniendo un desenlace exitoso en el cuarto de ellos que volvió a su actividad laboral previa. Los autores, al igual que Starzl y colaboradores, hicieron énfasis en el uso de terapia inmunosupresora con prednisona, azatioprina y globulina antilinfocítica post trasplante, acotando que hacían falta estudios para valorar adecuadamente el procedimiento y los fármacos empleados y como respondía el parénquima hepático trasplantado. También se reconoció en dichas investigaciones la necesidad de más estudios desde el punto de vista infeccioso, ya que la presencia de infecciones fúngicas y bacterianas, así como víricas fueron un hallazgo común a ambos autores, sentando las bases para los modernos protocolos de cultivos que se llevan a cabo hoy en día [8].

Posteriormente, [2], Starzl et al. publicaron un total de 170 casos de THO entre el año 1968 y 1979. En aquellos días la tasa de supervivencia al año era del 32%, siendo la mortalidad por infecciones y/o rechazos descontrolados muy elevada y con múltiples efectos secundarios debido a la medicación requerida. Starzl, un investigador tenaz, es considerado a menudo como el padre del trasplante de hígado, con una producción científica muy superior a los más ilustres autores en este campo [10].

En comparación con el trasplante renal, el trasplante hepático avanzó bastante más lentamente. Las razones que explican esto son la mejor tolerancia del injerto renal a la isquemia caliente y las técnicas de apoyo como la diálisis renal, inexistente para el parénquima hepático aunado a la dificultad técnica del procedimiento en sí para la época. Los múltiples estudios y series publicados en la década de los 60 hicieron posibles mejoras en la selección de los donantes, debido al entendimiento de que el parénquima hepático era extremadamente sensible a los cambios circulatorios en el donante y a los métodos de preservación y conservación posterior del órgano [6].

A tal efecto surgieron trabajos como el de Schalm et al. en 1969 [11], describiendo un método para la preservación a corto plazo del injerto hepático utilizando perros. En su trabajo describe el uso de una solución de perfusión a 4°C compuesta por dextrano, glucosa, procaína, bicarbonato de sodio y heparina en agua destilada, utilizando una relación de volumen/tejido hepático de 250 ml/100 gr de tejido hepático, infundiéndola durante la recuperación del órgano en un período de 20 minutos para posteriormente pasar, tras la recuperación del órgano, a una solución de preservación compuesta por heparina, glucosa, procaína, hidrocortisona, bicarbonato de sodio y penicilina G. Realizando experimentos en contraposición a un grupo control donde no se utilizó la citada solución, se observó que los receptores se encontraban en buen estado general 3 días después del procedimiento [11]. Por la misma época surgieron otras investigaciones como la de Brettschneider et al. [12], Slapak [13] que unían la perfusión continua hipotérmica y el uso de oxígeno hiperbárico, Brown [14], que estudio la preservación por enfriamiento y la deshidratación, y Moss [15] (enfriamiento de -20 a -60°C), que lentamente fueron obteniendo éxitos en términos de supervivencia y funcionalidad del órgano. Del Ringer lactato se pasó a la solución de Collins y más recientemente a la solución de Wisconsin. El descubrimiento de esta última 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 [16], frente a las 2.5-3 horas de las primeras soluciones de preservación [11].

La aceptación del concepto de muerte encefálica en Estados Unidos en 1968 fue un hito adicional para el TH, ya que permitió la preservación de órganos de donantes en condiciones fisiológicas ideales, lo que derivó en mejor calidad y supervivencia del injerto, a lo cual contribuyo también la introducción de inmunosupresores como la ciclosporina en los 70 y más tarde del tacrolimus [4]. Estos inmunosupresores han permitido menos toxicidad y mejor prevención de rechazo y de infecciones oportunistas graves en comparación con la azatioprina, así como mejoras adicionales en la supervivencia [17],[18].

Los años 70 estuvieron dominados por una puesta a punto de la técnica quirúrgica. Con menos de 10 centros de TH en el mundo, el número de TH realizados en Europa hasta 1980 apenas alcanzaba los 20 [3]. Así, en junio de 1983 tuvo lugar la primera conferencia de consenso de la “National Institute of Health” (NIH), cuyas conclusiones 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”*. A partir de esta fecha hubo una rápida expansión de centros de TH a nivel mundial, de

manera que a finales de 1988 se realizaban aproximadamente 1000 TH cada año tanto en EE.UU como en Europa [3], expandiéndose las indicaciones de TH de manera progresiva, cambiando a su vez las contraindicaciones en función de la evolución técnica [3],[4].

La evolución del TH pasa también por los diferentes tipos de anastomosis usadas, ya sea mediante la técnica convencional utilizada desde la realización de los primeros TH ortotópicos (resección completa con reemplazo de la vena cava retro hepática) o la técnica conocida como *piggy-back*, descrita por primera vez en cirugía experimental en perros por Fonkalsrud [19],[20], en dos de los primeros casos en pacientes por Calne, para evitar discrepancia de calibre de cava donante-receptor [17] y luego abandonado y profundizado y popularizado por Tzakis [21], para solventar el problema del clampaje total de la vena cava, siendo actualmente la técnica más utilizada. Junto con la derivación porto-cava transitoria, popularizada también por Tzakis, se pudo evitar el uso de la derivación veno-venosa extracorpórea en casos de congestión venosa esplácnica. La investigación realizada por Tzakis en Pittsburg y publicada en 1989 evidencia una evolución más favorable en término de supervivencia y complicaciones postoperatorias en comparación con la técnica convencional que constituyó el grupo control, la cual se encontraba bien estandarizada para la época. Si bien la serie fue pequeña (apenas 24 pacientes con su grupo control) y realizada en corto período de tiempo (4 meses), es interesante evidenciar cómo la técnica *piggy-back* apenas ha cambiado desde que se publicó dicho artículo, sentando las bases para la realización del TH como se conoce hoy en día en el Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA) [21].

Otro problema a tener en cuenta en los inicios del TH era la escasez de órganos disponibles, sobre todo para receptores en edad pediátrica, hecho que fue intentado paliar gracias a la división anatómica de segmentación hepática descrita por Couinaud y Bismuth; este último realizó en 1984 el primer TH de lóbulo izquierdo en un niño [22], lo cual dio pie al trasplante reducido y técnica split, las cuales se utilizan cuando existen discrepancias entre el tamaño del donante y del receptor del doble o del triple; generalmente consiste en una hepatectomía derecha que puede ampliarse a los segmentos IV y I manteniéndose en el injerto el pedículo y la vena cava inferior. Cuando las diferencias entre donante y receptor superan el triple se aplica el trasplante segmentario, el cual consiste en segmento lateral izquierdo (segmentos II y III) con la rama izquierda de la vena porta, la arteria hepática con el tronco celiaco y la vía biliar izquierda, realizándose el drenaje venoso a través de la vena suprahepática izquierda y extirpándose la cava.

Pichlmayr, en Hannover, Alemania, describió en 1988 [22] la posibilidad de utilizar el segmento lateral izquierdo para receptor pediátrico y el resto para receptor adulto. Posteriormente se fueron presentando estudios donde se evidenció que no existían diferencias importantes en la supervivencia de los pacientes o del injerto en comparación con el TH de órgano completo, apreciando sin embargo la existencia de un mayor número de complicaciones biliares [4]. Los resultados del trasplante segmentario o bipartición hepática (*técnica Split*) entre dos adultos fueron más controversiales. Esta última técnica junto a la extracción de órganos a corazón parado podrían ser una respuesta a la escasez de donantes y a la presión de las listas de espera de muchos centros [3]. La técnica Split consiste en dividir el hígado en dos partes con sus correspondientes pedículos vasculares y biliares para así obtener dos injertos diferentes; esta puede realizarse in situ o ex situ (en cirugía de banco), obteniéndose así dos injertos, lóbulo derecha con vena porta derecha, arteria hepática derecha, conducto hepático principal y vena cava inferior (el cual se implantara en un receptor adulto), y el lóbulo izquierdo o segmento lateral izquierdo con vena porta principal, tronco celiaco, conducto hepático izquierdo y vena suprahepática izquierda (el cual se implantara en un receptor pediátrico dependiendo de su tamaño) [3].

Mención aparte merece el trasplante de donante vivo. Como se indica en [23], desde la primera descripción de Silvano Raia en Sao Paulo, Brazil, en 1989 del primer intento de TH de donante vivo en un niño, se sucedieron otras muchas intervenciones exitosas reportadas en la literatura mundial (Strong en 1990, Hashikura en 1993, Lo en 1996 etc.), evidenciándose que más allá de la complejidad técnica la hepatectomía derecha conlleva mayor morbi-mortalidad para el donante que la del segmento lateral izquierdo. Los síntomas tardíos de los donantes, el tamaño insuficiente (*“small for-size syndrome”*) del injerto, la reconstrucción biliar y vascular son solo algunos de los problemas técnicos que acarrea esta técnica.

## 1.2. INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DEL TRASPLANTE HEPATICO

### 1.2.1. INDICACIÓN DE TRASPLANTE HEPÁTICO

En España, la actividad de TH comenzó en 1984, y para 2016 había superado las 23700 intervenciones, con más de 1000 procedimientos realizados anualmente [24], representando un 6%



de todos los TH realizados en el mundo, aproximadamente 23-25 TH por millón de habitantes, una de las tasas por millón de habitantes más elevadas del mundo [26]. Estos datos se incrementaron en 2017 (Figura 1), último año de la recogida de datos del presente estudio, a 26,8 por millón de habitantes, siendo la máxima registrada a nivel internacional [25].

Para lograr resultados satisfactorios del TH, es esencial una selección adecuada de los candidatos, es decir, los pacientes que ingresan a la lista de espera deben tener al menos 50% de probabilidades de sobrevivir 5 años después del procedimiento [27], o tener una probabilidad estimada del 90% o menos de sobrevivir al año sin TH, lo que se traduciría en un Child-Pug  $\geq 7$  (o clase B, C) o un MELD de 12 puntos (15 según algunos autores) [24], con independencia de la etiología de la enfermedad que motive el TH. Los pacientes cirróticos que han experimentado hemorragia digestiva por varices debidas a hipertensión portal o un solo episodio de peritonitis bacteriana espontanea cumplen criterios de TH independientemente de su Child [28]. Lo fundamental, sin embargo, para no saturar la lista de espera, es incluir solo los pacientes que precisen TH en el momento actual, no los que se prevea que podrían llegar a requerir tal procedimiento en el futuro [28].

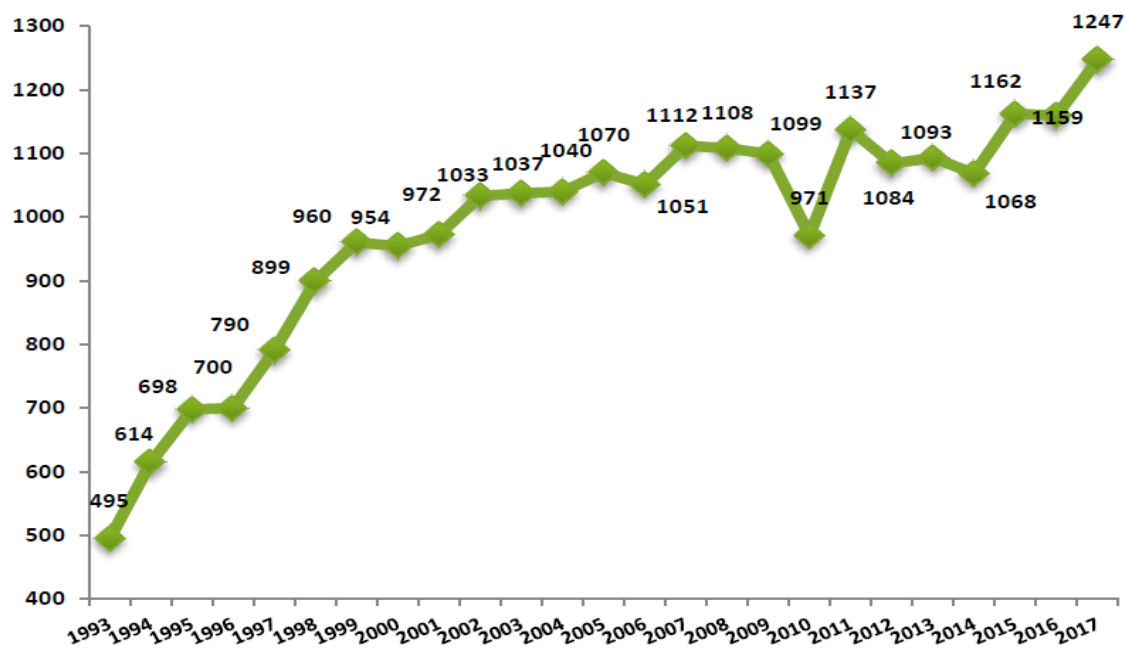


Figura 1. Trasplante Hepático. Actividad en España. 1993-2017. ONT

En el TH tanto las indicaciones como las contraindicaciones son dinámicas y dependen en gran medida de la evolución de los tratamientos médicos, los avances en la técnica quirúrgica, los descubrimientos científicos sobre los procesos patológicos, etc. pudiendo variar de unos centros a otros, reflejando la experiencia personal y el interés investigador de cada programa.

La pregunta fundamental por responder al hablar de las indicaciones de TH es la elección del momento adecuado para el procedimiento: ni muy pronto, cuando la historia natural de la enfermedad da una esperanza de varios años de vida sin el trasplante; ni demasiado tarde cuando el riesgo anestésico es muy elevado por el estado de salud deteriorado del paciente [29].

En España las principales indicaciones para el TH en 2016 fueron la cirrosis no biliar (relacionada con el alcohol con abstinencia de mínimo 6 meses) y el virus de la hepatitis C (VHC) (60%), y los tumores, principalmente el carcinoma hepatocelular (24,1% en 2017). Según datos del 2017 el re-trasplante constituyó un 6% de todas las indicaciones [25] (Figura 2). Otras causas, si bien más infrecuentes, las constituyen enfermedades metabólicas como la enfermedad de Wilson, la polineuropatía amiloide familiar e hiperoxaluria tipo I, la poliquistosis hepatorenal y algunos tumores (hemangioendotelioma epitelióide y tumores neuroendocrinos) [24].

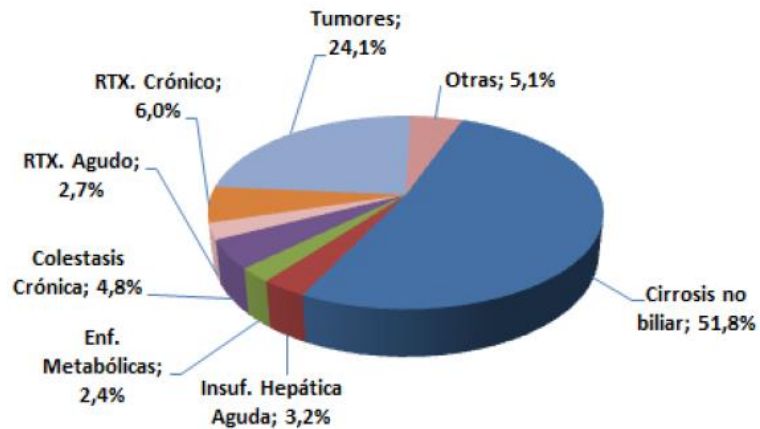
La lista de enfermedades susceptibles de TH es muy extensa, si bien la gran mayoría de pacientes corresponden a tres grupos de patologías [29]:

#### Indicaciones más frecuentes:

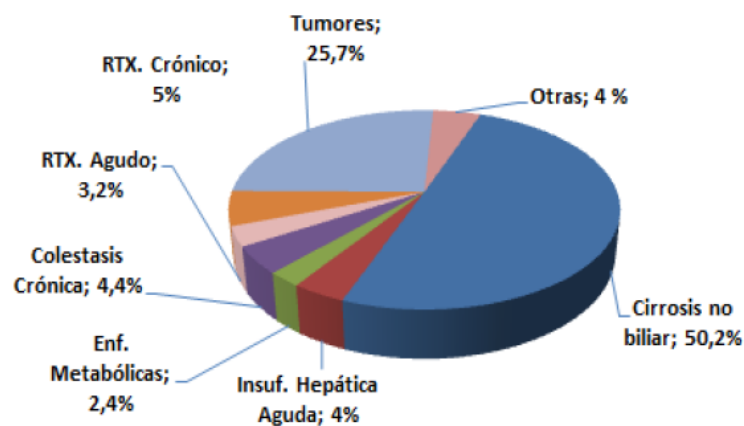
- Hepatopatías crónicas:
  - ✓ No biliares:
    - Cirrosis por virus C o B
    - Cirrosis alcohólica
    - Cirrosis autoinmune
    - Cirrosis criptogénica
  - ✓ Biliares:
    - Cirrosis biliar primaria
    - Cirrosis biliar secundaria
    - Colangitis esclerosante primaria
- Carcinoma hepatocelular
- Insuficiencia hepática aguda fulminante:
  - Viral
  - Tóxico-medicamentosa
  - Enfermedad de Wilson
  - Autoinmune

### Indicaciones inusuales:

- Problemas vasculares:
  - ✓ Síndrome de Budd-Chiari
  - ✓ Enfermedad veno-oclusiva
- Tumores hepáticos raros:
  - ✓ Adenomas gigantes
  - ✓ Metástasis tumores endocrinos
- Enfermedades metabólicas
  - ✓ Con afectaciones hepática:
    - Déficit de alfa-1-antitripsina
    - Enfermedad de Wilson
    - Hemocromatosis
    - Protoporfiria
    - Fibrosis quística
  - ✓ Con afectación extrahepática:
    - Amiloidosis primaria familiar
    - Hipercolesterolemia homocigota tipo 2
    - Coagulopatias congénitas
- Miscelánea



LISTA DE ESPERA N=1.902



TRASPLANTE N=1.203

Figura 2. Diagnóstico de lista de espera. Adultos 2017. ONT 2017

### Hepatopatías Crónicas:

Las virales y alcohólicas en estadio B y C de Child constituyen la indicación más frecuente. En el caso de la cirrosis alcohólica debe existir un período de abstinencia de 6 meses tras el cual no haya mejoría de la función hepática, lo que en 1997 era requerido por aproximadamente un 85% de los programas de trasplante de hígado en los Estados Unidos y Europa como requisito para ser incluido en lista de espera para TH [28], si bien no es útil como criterio único.

Entre las de causa biliar, las cirrosis biliares también se incluyen en un estadio B y C, o cuando han presentado un episodio de hemorragia digestiva por hipertensión portal, o aquellos cuya mortalidad esperada al año (modelo de la Clínica Mayo para establecer el riesgo de muerte al año) sea superior al 90% [2],[29], aunque dicho modelo, puede dar lugar a una sobreestimación del riesgo de muerte del paciente [28].

### Carcinoma Hepatocelular (CHC):

Las indicaciones son las establecidas por los criterios de Milán (tumor único de  $\leq 5$  cm, o varios nódulos  $\leq 3$ , cada uno de ellos con un tamaño de  $< 3$  cm y todos situados en un mismo lóbulo), excluyéndose si hay afectación extrahepática, macrovascular o bilobular. Se puede lograr una supervivencia a 5 años superior al 70%, aunque se han presentado estudios donde se ha visto que nódulos de  $< 6.5$  cm, o varios nódulos cada uno con un tamaño de  $< 4.5$  cm o suma total de todos los diámetros es  $< 8$  cm (criterios UCSF) tienen una supervivencia similar. Otros estudios incluyen los valores de la alfa feto proteína (AFP) como indicador de mal pronóstico. Mención aparte merecen los pacientes con CHC sin cirrosis, en los cuales los criterios de Milán pueden resultar ser no muy adecuados para decidir la idoneidad del candidato al TH [29],[30].

### Insuficiencia hepática aguda fulminante:

Los criterios usados hoy en día para decidir qué pacientes incluir para TH son dos: los del King's College (que se basan en tiempo de protrombina, edad, etiología del fallo hepático, tiempo transcurrido entre el inicio de la ictericia y la aparición de encefalopatía y la bilirrubina sérica), y los del Hospital Beaujon en Francia (combina grado de encefalopatía, edad y concentración del factor V). Aparte de estos dos criterios, también se considera la aparición de encefalopatía grado II dentro de 8 semanas del inicio de los síntomas en pacientes sin enfermedad hepática previa conocida, con independencia de la etiología del fallo hepático y de otros datos como indicación de TH. Por otra parte, los pacientes que inician con encefalopatía entre las 8 semanas y antes de los 6 meses del inicio de los síntomas (insuficiencia hepática subaguda) si bien no presentan criterios claros de TH también podrían ser elegibles como receptores [28][29].

## 1.2.2. PROCEDIMIENTO DE TRASPLANTE HEPÁTICO: CHILD Y MELD-NA

Debido a las mejoras en la realización del procedimiento de TH y en la supervivencia posterior, ha habido un progresivo incremento del número de los mismos no acompañado de un aumento concomitante en el número de donaciones. Esto hace necesario utilizar un sistema de asignación de órganos que permita otorgar el órgano a la persona que más se beneficie, a la vez que sea capaz de cuantificar la supervivencia a corto y medio plazo de manera fiable para poder priorizar a los pacientes en lista de espera. Debe ser de uso sencillo y capaz de clasificarlos de acuerdo al estadio de la enfermedad para determinar el momento adecuado para el TH [32].

Existen dos modelos pronósticos que predicen la supervivencia de los pacientes con hepatopatías crónicas terminales: el índice Child-Pugh (Tabla 1) y el MELD score (*Model for Endstage Liver Disease*).

### ÍNDICE CHILD-PUGH:

Este índice ha sido la referencia para evaluar el pronóstico de cirrosis durante más de 30 años [33]; su longevidad puede explicarse por su simplicidad y su precisión. Fue diseñado originalmente para predecir el resultado después de la cirugía de derivación porto-cava para la hipertensión portal en pacientes con cirrosis, siendo modificado 10 años después de su creación reemplazando la variable “estado nutricional” por “tiempo de protrombina”.

Es el índice pronóstico más utilizado y consta de 5 variables de las cuales 3 reflejan la función hepática (albúmina, bilirrubina y tiempo de protrombina) y 2 se refieren a complicaciones de la enfermedad (ascitis y encefalopatía) (Tabla 1). Una puntuación total de 5-6 es considerada grado A (enfermedad bien compensada); 7-9 es grado B (compromiso funcional significativo); y 10-15 es grado C (enfermedad descompensada). Estos grados se correlacionan con una sobrevida del paciente al año y a los 2 años [2].

Entre las limitaciones de este índice, se encuentra el hecho que las variables subjetivas (encefalopatía y ascitis) hacen difícil categorizar adecuadamente los pacientes de acuerdo a la gravedad de su propia enfermedad; la segunda limitación consiste en que los valores de corte de las variables cuantitativas se han seleccionado de forma arbitraria, siendo además influenciadas por la variabilidad entre laboratorios; por último el hecho que el índice de Child no tenga en cuenta la causa de la cirrosis, la posible coexistencia de varios factores causales, la función renal y la persistencia de un proceso perjudicial como el abuso de alcohol hacen más limitado su valor [33].

Tabla 1. Clasificación Child-Pugh de Severidad de Enfermedad Hepática. Fuente: [2]

Parámetros	Puntos asignados		
	1	2	3
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Bilirrubina, mg/dL	$\leq 2$	2-3	$>3$
Albúmina, g/dL	$>3,5$	2,8-3,5	$<2,8$
Tiempo de protrombina * Segundos sobre el control	1-3	4-6	$>6$
* RIN	$<1,8$	1,8-2,3	$>2,3$
Encefalopatía	NO	Grado 1-2	Grado 3-4
Grado	Puntos	Sobrevida del paciente al año (%)	Sobrevida del paciente a los 2 años (%)
<b>A: enfermedad bien compensada</b>	5-6	100	85
<b>B: compromiso funcional significativo</b>	7-9	80	60
<b>C: enfermedad descompensada</b>	10-15	45	35

### ÍNDICE MELD:

El índice de MELD se creó inicialmente para predecir la supervivencia después de la colocación de TIPS (shunt intrahepático porto-sistémico), siendo un excelente predictor de mortalidad en la lista de espera a corto plazo (3 meses) [2]. Antes de febrero 2002 en EEUU, los candidatos a TH se priorizaban mediante sus puntajes del índice Child-Pugh, pero en vista de los buenos resultados para predecir el pronóstico a corto plazo a partir de esa fecha se decidió implementar el índice MELD priorizando los que tenían el valor más alto. Posteriormente se comenzó a emplear en el resto del mundo de forma escalonada [33].

Es una puntuación logarítmica basada en parámetros objetivos que incluye variables relacionadas con la función hepática y renal y su puntaje oscila entre 6 y 40, y su fórmula matemática es:

$$0.957 \times \log_e (\text{creatinina}) + 0.378 \times \log (\text{bilirrubina total}) + 1.120 \log (\text{INR}) + 0.6431.$$

Han surgido modelos diferentes para refinar y mejorar el modelo de predicción a partir de esta ecuación, agregando variables clínicas diferentes, como se ilustra en la Tabla 2.

Tabla 2. Índice de MELD modificados

Score	Components
MELD score	$0.957 \times \log(\text{creatinine}) + 0.378 \times \log(\text{total bilirubin}) + 1.120 \log(\text{INR}) + 0.6431$
MELD-Na	$\text{MELD} + 1.59 \times (135 - \text{Na [mEq/L]})$
Delta MELD	Difference between current MELD and the lowest MELD measure within 30 days prior to current MELD

MELD, model for end-stage liver disease; INR, international normalized ratio.

La ventaja del índice MELD es que se basa en un análisis multivariable que comprende los valores de laboratorio de bilirrubina sérica, creatinina e INR (*International Normalized Ratio*); en comparación con el índice de Child, en el MELD se incorpora la valoración de la función renal que es un marcador pronóstico en cirrosis. Sin embargo, estas variables pueden verse influenciadas por factores externos, como por ejemplo el INR por la toma de anticoagulantes o por progresión de la hepatopatía, la creatinina por la masa muscular, la dieta y el sexo del paciente, y la bilirrubina por el método de laboratorio por el cual se analiza, por esta razón algunos autores recomiendan una evaluación seriada del MELD para poder excluir cambios transitorios [3], [34].

### 1.2.3. CONTRAINDICACIONES

Durante años se ha hablado de que no deben existir contraindicaciones absolutas al TH sino más bien relativas que deben ser analizadas en cada caso por los equipos de trasplante de cada centro. Sin embargo, podría decirse que al sentar las indicaciones quedan bien establecidas las contraindicaciones, como por ejemplo: cirrosis bien compensada, ausencia de complicaciones cual hemorragia digestiva, consumo de drogas o alcohol en los seis meses anteriores a la realización del TH etc. Otras contraindicaciones actuales, como podría ser infección por VIH, podrían quedar relegadas al pasado como ocurrió en el caso de la infección por VHB de acuerdo a la evolución de la medicina moderna y las técnicas diagnósticas y terapéuticas [28], por lo que hay que considerarlas como algo cambiante y en continua evolución.

Sin embargo, en la literatura sigue existiendo de momento una clara distinción entre las contraindicaciones absolutas y las relativas; entre las absolutas, las que impiden de manera definitiva la realización de un TH se encuentran la presencia de enfermedad neoplásica diseminada, enfermedad infecciosa sistémica no controlada (aunque estas, al tener un carácter temporal, dejan de ser contraindicaciones en el momento en que se resuelva la infección), enfermedad cardíaca avanzada con mal pronóstico a corto plazo o que suponga una contraindicación para la cirugía y



enfermedad pulmonar evolucionada con hipoxemia importante, incluido el síndrome hepato-pulmonar severo (es decir, cualquier enfermedad extrahepática no hepatodependiente progresiva y sin tratamiento eficaz). Hay que considerar sin embargo, que en el caso de enfermedad multisistémica, el trasplante simultáneo de varios órganos obligará a reconsiderar estas contraindicaciones [3]. Así mismo, se debería valorar la no inclusión en un programa de TH a pacientes con incapacidad para entender el procedimiento, con enfermedades psiquiátricas graves, pacientes sin apoyo social, en los que se prevea un seguimiento inadecuado o una mala adherencia al tratamiento [26],[29].

Las contraindicaciones relativas incluyen aquellas que inciden negativamente en su resultado, ya sea que impidan técnicamente el procedimiento quirúrgico o que disminuyan de forma importante la supervivencia, como por ejemplo; trombosis venosa portal, *shunt* quirúrgicos previos e insuficiencia renal en programa de diálisis, así como aquellas que aparecen en un momento dado pero que pueden ser modificables como el etilismo, o el consumo de drogas de manera activa en los 6 meses previos al TH [29], incluyendo algunos autores el tabaquismo importante [31]. Otras contraindicaciones relativas son edad > 70 años, VIH (pudiendo incluirse para TH los pacientes que no tengan SIDA clínico, carga viral indetectable con tratamiento o detectable sin el pero con supresión post TH predecible, tener pre TH CD4 >100 cel/mm<sup>3</sup>), replicación activa del VHB y colangitis o peritonitis bacteriana espontánea tratada hace menos de 48 horas [2]. La infección por tuberculosis activa precisa tratamiento durante 2 semanas mínimo, idealmente varios meses, y continuar el tratamiento hasta un año posterior al TH [3].

### 1.3. SELECCIÓN Y EVALUACIÓN DE CANDIDATOS A TRASPLANTE.

Todos los candidatos potenciales de TH deben someterse a una evaluación amplia y multidisciplinar antes de incluirse en la lista de espera. Por lo general no hay límite de edad formal para ser receptor de hígado, pero los pacientes mayores de 65 años deben someterse a una evaluación multidisciplinaria más profunda para excluir comorbilidades, ya que en los mayores de 70 años puede haber un riesgo aumentado de complicaciones cardiovasculares [30]. La tendencia según la literatura sería al aumento de la edad de los candidatos a TH, en vista de la curva demográfica de

una sociedad envejecida y de la epidemiología cambiante de la enfermedad hepática [35]. Estudios recientes [36] han descrito que la fragilidad, como medida de reserva fisiológica y vulnerabilidad ante factores estresantes, está asociada con resultados adversos post TH y al aumento de la mortalidad en la lista de espera, en comparación con candidatos más jóvenes.

Deben realizarse un screening básico a todos los pacientes que además de su anamnesis, antecedentes personales y examen físico, debe incluir [3]:

- Analítica: hemograma, bioquímica (función renal y hepática completa), coagulación y gasometría arterial.
- Serologías víricas completa: virus hepatotrópos y VIH.
- Estudio serológico de sífilis y toxoplasma, prueba de la tuberculina.
- Pruebas inmunológicas: grupo sanguíneo ABO y Rh, anticuerpos antihemáticos y anticuerpos circulantes.
- ECG, Rx de tórax y Rx de abdomen.
- Endoscopia (gastroscopia y colonoscopia).
- Pruebas funcionales respiratorias.
- Ecocardiografía.
- Biopsia hepática (si procede).
- Arteriografía de tronco celiaco y arteria mesentérica superior con retorno venoso opcional, sobre todo en pacientes con sospecha de trombosis venosa o anomalías vasculares.
- TC, Angio- TC y RMN.

#### Pruebas especiales:

Evaluación cardiovascular: según algunos estudios, la principal causa de muerte dentro del primer mes después del TH fueron las enfermedades cardiovasculares (42.1%), pasando a un 22% en los primeros seis meses y 12% después de 6 meses del acto quirúrgico, lo que hace énfasis en lo necesario que es una buena valoración preoperatoria para poder predecir los eventos cardiovasculares así como optimizar los pacientes candidatos a TH antes de su inclusión en lista de espera. Se ha observado así mismo, que los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (NASH) tienen una mayor incidencia de enfermedad temprana (26%) en relación con aquellos pacientes con enfermedad hepática relacionada con el alcohol (8%) [37].

En los candidatos a TH las enfermedades cardiovasculares más comunes son la enfermedad arterial coronaria y la miocardiopatía isquémica. Debido a la poca tolerancia al ejercicio que presentan estos pacientes, puede ser difícil tanto su valoración para descartar presencia de patología cardiovascular, como que experimenten síntomas con el ejercicio, como dolor torácico o disnea de esfuerzo, por lo tanto, la detección de pacientes asintomáticos es fundamental en la evaluación de candidatos a TH, debido a que inclusive lesiones asintomáticas pueden desencadenar efectos adversos debido a la alta demanda metabólica que se instaura durante el procedimiento quirúrgico de TH [38].

Por otro lado, la miocardiopatía de diferente etiología es más frecuente en el cirrótico que en la población general, ya que puede ser causada por enfermedades como la hemocromatosis, amiloidosis y hepatitis C [38].

En pacientes cirróticos se debe hacer énfasis en descartar la presencia de miocardiopatía cirrótica (gasto cardíaco aumentado, respuesta reducida a la estimulación  $\beta$ , presencia de contractilidad cardíaca reducida con disfunción sistólica y diastólica y anormalidades en el estudio electrofisiológico [39], la cual ocurre en ausencia de un fallo cardíaco congestivo manifiesto, si bien la mayoría de los pacientes desarrollaran síntomas al exponerse a un estrés fisiológico como lo es el TH o farmacológico. [38] Debe incluir:

- Electrocardiograma.
- Ecocardiograma transtorácico en reposo y eco-estrés con dobutamina [40].
- Prueba de esfuerzo: en pacientes de más de 50 años y con múltiples factores de riesgo cardiovascular.
- Angiografía coronaria.

Evaluación respiratoria: debe incluir Rx de tórax a todos los candidatos. En caso de sospechar síndrome hepato-pulmonar o hipertensión porto-pulmonar deben realizarse más estudios, cual el cateterismo de Swan-Ganz, la gammagrafía de perfusión pulmonar con macro agregados de albumina marcada con tecnecio 99 ( $^{99m}\text{TcMAA}$ ) y ecocardiografías transtorácicas con contraste salino con micropartículas de aire, para evaluar específicamente la función ventricular derecha [41]. Se cree que ambas patologías, tanto el síndrome hepato-pulmonar como la hipertensión porto-pulmonar, están relacionadas con un desbalance entre sustancias vasoconstrictoras (que predominan en la hipertensión porto-pulmonar) y vasodilatadoras (que predominan en el síndrome hepato-pulmonar), así como el paso de sustancias angiogénicas de la circulación hepática a la circulación pulmonar.

El *síndrome hepato-pulmonar* se caracteriza por un gradiente alveolo-arterial de oxígeno  $\geq 15$  mmHg ( $\geq 20$  mmHg si la edad es  $> 64$  años), lo que genera un intercambio gaseoso anómalo por desequilibrio de la relación ventilación-perfusión debido a la dilatación de la microvasculatura pulmonar y a la presencia de shunts intracardiacos e intrapulmonares [3] y puede estar presente en un 20% aproximadamente de los pacientes con hepatopatía terminal. Se puede clasificar en leve, moderado, severo o muy severo dependiendo de la presión arterial de oxígeno (PaO<sub>2</sub>) ( $\geq 80$  mmHg, 60-70 mmHg, 50-59 mmHg y  $< 50$  mmHg respectivamente), lo que influye en la supervivencia [42],[43]. Clínicamente cursa con disnea progresiva, platipnea (disnea en posición sentado o de pie) y ortopnea, que evoluciona a hipoxemia severa, con parénquima estructuralmente normal. En el pasado era considerada una contraindicación al TH, aunque en la actualidad se ha visto que el trasplante es probablemente la única cura posible para el mismo, y que este desaparece en algunos pacientes en el seguimiento postoperatorio y, si bien hay que tener en cuenta que estos pacientes suelen tener más complicaciones postoperatorias que pacientes que no lo presentan y según algunos estudios el riesgo de muerte aumenta al doble [41],[43]. Hoy en día es aceptado que estos pacientes deben tener prioridad en la lista de espera para TH debido a la alta mortalidad de esta patología, aumentándose la puntuación del MELD cada 3 meses que estos pacientes pasan con una PaO<sub>2</sub>  $< 60$  mmHg [43].

La *hipertensión porto-pulmonar* en cambio, es menos frecuente que el síndrome hepato-pulmonar, una prevalencia que oscila entre 2 y 16%, sin que necesariamente esta tenga relación con la gravedad de la hipertensión portal o la enfermedad hepática [42]. Se define por presión media de la arteria pulmonar  $> 25$  mmHg (20 mmHg según otros autores) [43], presión de enclavamiento pulmonar normal ( $< 15$  mm Hg) y resistencia vascular periférica mayor de 225 din/seg/cm<sup>2</sup>, que se desarrolla en el contexto de un paciente con hipertensión portal y en presencia o ausencia de enfermedad hepática, sin coexistencia de una causa alternativa de hipertensión pulmonar y con lesiones histopatológicas idénticas a las de la hipertensión pulmonar primaria. Puede clasificarse en leve, moderada o severa dependiendo de la presión media de la arteria pulmonar ( $\leq 35$  mmHg, 35-45 mmHg y  $\geq 45$  mmHg respectivamente) [43]. Los pacientes generalmente son asintomáticos al inicio, apareciendo los síntomas cuando ya hay compromiso hemodinámico, por rápido deterioro de la función cardiaca derecha, con disnea, dolor torácico y síncope, evolucionando rápidamente hacia la muerte, si bien no hay muchos estudios que relacionen este problema con el TH debido a su baja prevalencia y su alta mortalidad [41],[42], razón por la cual la hipertensión porto-pulmonar, en sí, no es una indicación de TH, más bien siendo una contraindicación en casos muy severos, debiendo sin embargo ofrecerse el procedimiento a casos de hipertensión leve o en aquellos pacientes en los

cuales se evidencia una respuesta al tratamiento, traducida en una presión arterial pulmonar media < 35 mmHg [43].

#### Patología gastrointestinal:

La presencia de lesiones en el tracto gastrointestinal de los pacientes cirróticos es frecuente, la mayoría de ellas está en relación con la existencia de hipertensión portal (HTP), inclusive a nivel del intestino delgado, como se ha podido demostrar mediante la exploración a través de capsula endoscópica, demostrando la presencia de la llamada enteropatía hipertensiva. En la evaluación de los pacientes candidatos a THO es imprescindible conocer la existencia de estas lesiones para administrar el tratamiento adecuado previo al trasplante. Al contrario que la gastroscopia para la detección de las lesiones relacionadas con la HTP, la realización de colonoscopia en los pacientes que se evalúan para THO no está protocolizada en todos los centros de trasplante, sin embargo es importante descartar tanto la presencia de lesiones preneoplásicas que se pueden tratar en el mismo acto endoscópico como los pólipos adenomatosos, como aquellas lesiones neoplásicas establecidas que aunque se traten adecuadamente contraindicarían la realización de TH por el riesgo de recidiva con los fármacos inmunosupresores tras el trasplante. También es importante identificar lesiones relacionadas con la vasculopatía hipertensiva colorrectal; en un estudio realizado en España entre 2004 y 2005, Diaz-Sánchez et al. [44] describen una prevalencia de lesiones mucosas compatibles con colopatía hipertensiva del 23.9%, y de varices rectales del 8%, que, según se ha demostrado, parece ser exclusiva de la HTP.

En cuanto a la endoscopia digestiva superior, es conocida la utilidad de realizarla de forma sistemática, como arriba comentado, por el importante impacto que determina en cuanto al manejo durante su permanencia en lista de espera, para poder instaurar tratamiento médico para prevención primaria o secundaria de episodios de hemorragia digestiva alta y para poder descartar otro tipo de lesiones asintomáticas como lesiones pépticas, que si bien tienen un menor impacto en la morbimortalidad de los candidatos o neoplasias [45].

#### Enfermedades neurológicas, trastornos psicosociales y psiquiátricos:

Las alteraciones neurológicas que no dependen de la enfermedad hepática y por lo tanto no son subsidiarias de mejorar tras el TH se deben abordar mediante una evaluación neurológica completa (TAC, RMN, etc.). Así mismo, los pacientes que precisan un cuidador para administrar su medicación y seguimiento pre y postoperatorio y que no sean capaces de entender el procedimiento

al que van a ser sometidos se deben evaluar cuidadosamente antes de ser aceptados como candidatos, ya que la pérdida del cuidador o el no seguimiento de las indicaciones postoperatorias y/o pautas de medicación podría conllevar a la pérdida del injerto.

En algunos países como Alemania [46], la evaluación psicosocial previa al trasplante se hace de manera rigurosa, bajo las directrices de organismos establecidos, y dependiendo de la extensión del mal funcionamiento psicosocial, los pacientes son excluidos temporalmente de la lista de espera, o clasificados como elegibles pero con alta probabilidad de malos resultados postoperatorios, mediante la *Transplant Evaluation Rating Scale* (TERS), que es una escala que evalúa aspectos del funcionamiento psicosocial del individuo de manera estandarizada y siendo un instrumento reproducible ya que aporta fiabilidad significativa entre evaluadores [47].

Por otra parte, es necesario destacar que en los pacientes con historia de enfermedad hepática de etiología alcohólica se debe evaluar, antes de ser incluidos en lista de espera para TH, el riesgo de recaída del abuso de alcohol, considerado como tal “cualquier forma de beber 50% o más de la cantidad de alcohol que el paciente bebía pre-trasplante. Otra definición sugiere que la recaída es una reanudación sostenida del consumo de alcohol caracterizada por ser abusiva, adictiva o dañina”. Un pobre apoyo social, la historia familiar de abuso de alcohol y abstinencia pre-trasplante  $\leq 6$  meses, si bien esta cifra es considerada como algunos autores como arbitraria, son factores relacionados con una posible recaída en la ingesta post TH, la posible mejoría de la enfermedad hepática, así como la presencia de patologías psiquiátricas diagnosticadas. Estar casado se considera un factor protector contra la recaída [48].

#### Patología renal:

La creatinina sérica es un componente clave del MELD, y se sabe que la mala función renal pre-trasplante es un indicador de mal pronóstico para la supervivencia posterior, así como la presencia previa de enfermedad renal establecida, definida como creatinina sérica 1.5 mg/dl durante más de 12 semanas previo al TH. Ya que la indicación de realizar trasplante renal es la presencia de una tasa de filtrado glomerular de 20 ml/min (que indicaría una enfermedad renal estadio IV), el criterio de cuando realizar trasplante combinado hepato-renal no es tan claro en los pacientes con deterioro de la función renal pero que no cumplen este criterio: la decisión está influenciada por múltiples factores, incluyendo la duración y el grado de disfunción renal, el potencial de recuperación renal posterior a realización de solo TH y el impacto del trasplante doble en la supervivencia del receptor

[49]. Además, el uso de inmunosupresores como la ciclosporina y el tacrolimus pueden causar más deterioro de la función renal en esta población [50].

Las cifras de urea, el valor de creatinina y su aclaramiento, la determinación de la tasa de filtración glomerular, la resistencia arterial renal y la biopsia incluyen las pruebas a realizar en pacientes que van a ser sometidos a TH [3].

#### 1.4. SELECCIÓN DE DONANTES

El número total de trasplantes hepáticos realizados en territorio español durante el año 2019 fue de 1227, lo que supone una tasa de 26,1 trasplantes por millón de habitantes; a pesar de que la tasa de donación de órganos en España es cada vez mayor, la escasez relativa de donantes en relación con la necesidad de órganos para el trasplante hepático hace que la mortalidad en lista de espera siga siendo una preocupación y un problema de ferviente actualidad. En 2019, según datos de la ONT, se incluyeron en lista de espera 1412 pacientes; solo en Asturias se incluyeron 50, que se sumaron a los 6 que quedaban en lista desde el 2018, de los cuales se trasplantaron 37 [25].

Los cambios sociodemográficos de la sociedad actual han producido variaciones, no sólo en las características de los donantes, sino también en los receptores, con un aumento de la edad media y de la esperanza de vida, así como una mayor prevalencia de enfermedades crónicas [52]. Para reducir la brecha entre la oferta y la demanda de órganos, a lo largo de los últimos años, tanto a nivel mundial como de España (Figura 3), se ha visto un incremento de diferentes estrategias para aumentar el pool de donantes, con el uso de los llamados donantes de criterios extendidos (ECD) (Figura 4), como donante en asistolia, el uso de un injerto hepático para dos donantes mediante técnicas de partición hepática, el uso de donantes subóptimos o marginales (donantes añosos y con esteatosis hepática), donantes con serología positiva para hepatitis viral, trasplante hepático domino, o de donantes vivos, que son la única o principal fuente de órganos en países asiáticos como Japón o Corea debido a cuestiones culturales [51]-[53].

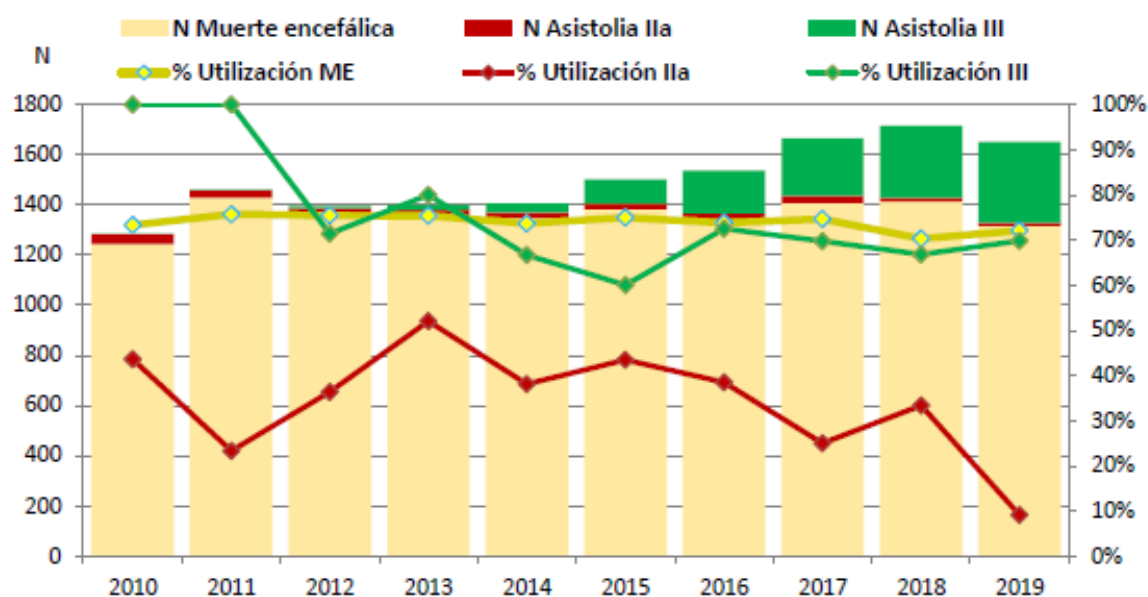


Figura 3. Evolución del número de donantes hepáticos y porcentaje de utilización (donantes utilizados/donantes hepáticos) en función del tipo de donante (donantes generados en España). España 2010-2019. Fuente: [25]

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 [3]:

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



Contraindicaciones relativas [3]:

- 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 inotrópos a dosis elevadas.
- Anti VHC +.

Advanced age
Macrovesicular steatosis
DCD
Organ dysfunction at procurement
ICU stay greater than 7 days
Hypernatremia greater than 165
Bilirubin greater than 3
Elevated aspartate aminotransferase/alanine aminotransferase
Vasopressor use
Cause of death: anoxia, cerebrovascular accident
Disease transmission
HBcAb+
HBsAg+
Hepatitis C virus
CDC high-risk donors
HIV positive
Extrahepatic malignancy
CIT greater than 12 hours

*Figura 4. Definición de donante con criterio extendido. Fuente:[55]*

Donantes de edad avanzada:

El hígado experimenta una reducción del peso y del volumen del 24 al 37% a partir de los 50 años, debida a la disminución del número de hepatocitos, los cuales para compensar aumentan su tamaño [52]. Esta atrofia se atribuye a una disminución de la capacidad regenerativa que impide la reposición de las células que mueren al finalizar su ciclo vital, variando según la raza lo que a su vez influye en la dieta. Los hepatocitos se vuelven multinucleados y poliploides, disminuye el número de mitocondrias y hay un mayor depósito de lipofusina, con pseudocapilarización del endotelio sinusoidal con engrosamiento y defenestración; los telómeros se acortan y la tasa de

reparación del ADN disminuye junto con la capacidad de hacer frente al estrés oxidativo. Así mismo, disminuye el flujo sanguíneo en el hígado, la capacidad fagocitaria de las células de Kupffer y se reduce la actividad del citocromo P 450, lo que conlleva a la acumulación de metabolitos activos de algunos fármacos y a una mayor lesión de fármacos hepatotóxicos. Si bien la vesícula biliar no experimenta cambios, disminuye la síntesis de ácidos biliares, y hay una reducción en la extracción desde la sangre del colesterol en las lipoproteínas de baja densidad [54].

Los cambios asociados con el envejecimiento pueden disminuir la capacidad regenerativa hígado y lo hacen más susceptible a la lesión por isquemia/reperfusión, particularmente con el aumento del tiempo de isquemia fría. También se ha observado que hay más riesgo de trombosis de arteria hepática y de colangiopatía isquémica, y una mayor incidencia de pérdida del injerto cuando se utiliza un hígado procedente de donante de edad avanzada en receptores con VHC +, lo que desaconseja su utilización, aunque actualmente, con el descubrimiento de los nuevos antivirales de acción directa esta recomendación podría revisarse [55].

Según múltiples estudios [56],[57], se puede lograr una buena supervivencia con el uso de donantes octogenarios trasplantando a pacientes con una puntuación de MELD menor de 24 (en otros estudios menor de 20), en la biopsia esteatosis macrovesicular < 30% y engrosamiento de la pared arterial <60%, glucosa <200 mg/dl en el momento de la recuperación del órgano y tiempo entre incisión de la piel y pinzamiento aórtico < 40 min así como tiempos de isquemia fría inferiores a 8 horas [55]. Lo que sí parece claro, es que se debería establecer como obligatorio realizar una biopsia del injerto de forma sistemática, además de realizar un adecuado emparejamiento donante-receptor para optimizar los resultados [58].

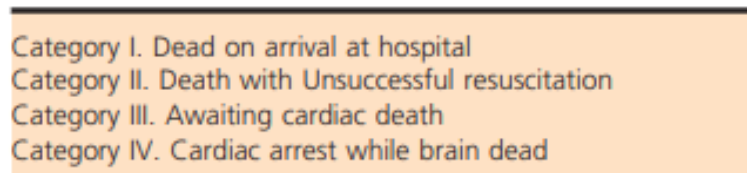
#### Hígado esteatósico:

La esteatosis hepática no alcohólica afecta aproximadamente 30% de la población de los países occidentales y del 70 al 80% de las personas obesas. Sus cambios son importantes porque reducen el potencial de membrana mitocondrial, aumentando la actividad de las células de Kupffer y rompiendo el revestimiento sinusoidal, lo que favorece los daños al parénquima hepático producido durante la isquemia fría; sin embargo como reseñan Vodkin y Kuo [55], el daño no es el mismo en la esteatosis macrovesicular que en la microvesicular, observándose menos riesgo de lesión en la isquemia reperfusión con esta última y de acuerdo al porcentaje de esteatosis (<30%, 30-60% o > del 60%). Una correcta evaluación del donante, tiempos de isquemia fría inferiores a 8 horas, no trasplantes a receptores con MELD > 25, así como una edad favorable tanto de donante como

receptor, minimizan los potenciales riesgos de utilizar un hígado esteatósico habiéndose observado buenos resultados en algunos estudios [59]; otros optaron por excluir donantes de >60 años, con diabetes mellitus, que hayan precisado vasopresores o más de 48 horas de estancia en UCI, con alteración de las pruebas de función hepática o con tiempos de isquemia fría mayores de 6 horas. [60].

#### Donante después de muerte cardiaca (donante en asistolia):

El término “donantes sin latido cardiaco”, o donantes en asistolia, se usó inicialmente para describir un donante de órganos después de un paro cardiocirculatorio, termino adoptado en 1995 durante el primer taller sobre donantes en asistolia en Maastricht (países bajos) que da nombre a la denominada clasificación de Maastricht (Figura 5). Esta caracteriza los donantes en asistolia en diferentes categorías, considerando aspectos técnicos, médicos (viabilidad de órganos, modalidades de preservación, supervivencia del injerto) y éticos, y fue posteriormente modificada en Paris en 2013. Actualmente la definición es un poco más amplia, estableciéndose los donantes en asistolia como aquellos en los cuales se realiza la donación después de la confirmación del cese de la circulación y del período mandatorio legal en el cual no se puede intervenir sobre el donante, el cual varía de acuerdo al país [55],[61]. En España ha habido un incremento en el uso de estos donantes después que fue aprobado el decreto que regula la muerte cardiaca controlada (Maastricht III) en 2012 [62].



*Figura 5. Clasificación de Maastricht. Fuente: [61].*

La complicación reportada más frecuentemente cuando se utilizan injertos provenientes de donantes en asistolia es la colangiopatía isquémica, seguida de la disfunción primaria del injerto [63]; se han reportado estudios que incluían variables como tiempo de isquemia caliente >20 minutos, tiempos de isquemia fría mayor de 6-8 horas, edad de donante > 60 años (algunos 50 años) y peso > 100 Kg, las cuales se asociaban a peores resultados [55]. Por estas razones ha habido controversia sobre quienes deben ser los destinatarios de injertos provenientes de donantes en asistolia: algunos estudios sugieren que los pacientes más enfermos son quienes se beneficiarían más de ellos, por otro

lado, receptores más saludables pueden equilibrar los posibles malos resultados derivados de emplear estos injertos [63].

#### Transmisión de enfermedades: donantes marginales.

Como comentado previamente, debido al aumento en la demanda de trasplantes no acompañado de un aumento concomitante del número de órganos disponibles, desde hace unos años se ha propuesto el uso de donantes marginales, donantes subóptimos o donantes de criterios extendidos. Cuando se utilizan estos donantes, es fundamental caracterizar con precisión los riesgos, informar a los destinatarios de estos y asignar los órganos de mayor riesgo a los candidatos apropiados [64].

Según diversos estudios publicados se ha detectado transmisión de VIH (Virus Inmunodeficiencia Humana), VHB (Virus Hepatitis B) y VHC (Virus Hepatitis C) con el trasplante de órganos sólidos, especialmente en período ventana, cuando no hay positividad de las pruebas de despistaje pero es posible la transmisión [55], por esta razón en Estados Unidos el Center of Disease Control (CDC) recomienda pruebas de ácido nucleico para descartar el riesgo de transmisión de VIH y VHC en donantes de categorías de alto riesgo. Además de esto, deberían llevarse a cabo entrevistas con el entorno del donante y/o su médico de cabecera para investigar sobre el historial médico, social y conductual del mismo; cuando dichas entrevistas no puedan llevarse a cabo se debería considerar al donante como de riesgo y tomar las precauciones del caso [65] .

#### Virus Hepatitis C:

Los donantes positivos para anticuerpos contra el VHC se han venido utilizando desde hace casi dos décadas[64]; numerosos estudios describen su utilización, sin embargo, en la mayoría de ellos se han utilizado donantes con anticuerpos positivos pero avirémicos, lo que explicaría la ausencia de efectos adversos evidentes en los receptores, que pueden ser avirémicos en el momento de la intervención [64]. En el estudio de O'Leary et al. [64] se analiza el uso de donantes avirémicos y virémicos no observándose diferencias en la progresión de fibrosis o en la supervivencia del injerto entre los receptores de ambos grupos. Mención aparte la merece el análisis del genotipo y subtipo del VHC tanto de donantes como de receptores; el mismo autor ha observado en su estudio que tienen mejor respuesta al tratamiento antiviral los pacientes infectados con el genotipo no 1, motivo por el cual se debería analizar de ser disponible el genotipo de todos los donantes para evitar el riesgo de adquisición de un segundo genotipo, lo cual sin embargo ha disminuido hoy en día con la aparición de agentes antivirales de acción directa útiles contra más de un genotipo [55].

### Virus Hepatitis B:

Otra estrategia utilizada para aumentar la disponibilidad de órganos es la utilización de donantes positivos para anticuerpos anticore de la hepatitis B (HBcAb +), pero negativos para el antígeno core (HBcAg) y el antígeno de superficie (HBsAg), lo cual indica exposición previa por el VHB sin evidencia de infección activa [66]. MacConmara et al. [66] en su estudio retrospectivo describen como estrategia para trasplante a receptores VHB negativo el empleo de inmunoglobulinas anti B durante 3 meses y posteriormente terapia antiviral de por vida, con lo cual han observado disminución de la transmisión post-trasplante del virus en comparación con otros estudios. Angelico et al. [67] en un estudio posterior, sugieren que los injertos HBcAb + tienen mejores resultados cuando se trasplantan a receptores HBsAg positivos ya que los hepatocitos pueden retener material genómico en sus núcleos y reactivar la infección por VHB en el postoperatorio con el inicio de la inmunosupresión en pacientes negativos, además que según evidencia existente en este tipo de pacientes podría no ser necesaria la profilaxis [68]; en lo que coinciden la mayoría de los estudios publicados es que los pacientes que reciben órganos HBcAb + pueden tener peores resultados aunados al hecho que se tiende a asignar órganos subóptimos a pacientes en situaciones emergentes y con peor MELD [66],[67],[69].

### Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH):

La enfermedad hepática se ha convertido en la segunda causa principal de muerte en pacientes VIH no relacionada con el SIDA [55], especialmente porque el trasplante de órganos VIH + había estado prohibido desde 1988 al menos en Estados Unidos, en un momento histórico en el cual no había aun un tratamiento efectivo, los métodos de diagnóstico no eran confiables y había un riesgo claro de transmisión relacionado con productos sanguíneos [70]; sin embargo con la aprobación de la HIV Organ Policy Equity (HOPE) Act en Estados Unidos en 2013 ser portador de VIH ya no constituye una contraindicación absoluta [55]. Sin embargo, no había muchos estudios que analizaran este problema, salvo una pequeña serie pionera de casos de trasplante renal en Sudáfrica [72][71][70].

Como describe Boyarsky et al., existe una mayor mortalidad en pacientes con enfermedad hepática y renal terminal e infección por el VIH, lo cual podría ser explicado en parte por el uso de medicación antiviral hepato y nefrotóxica, altas tasas de coinfección por el VHC, nefropatía asociada al VIH, daño renal inducido por cocaína, diabetes mellitus e hipertensión, razón por la cual la mortalidad de estos pacientes en lista de espera es mayor [71].

Las principales consideraciones a la hora de valorar el TH entre pacientes VIH (tanto donante como receptor) son el posible desarrollo de resistencia a medicación antiviral por sobreinfección por nuevas cepas del VIH lo que aceleraría la evolución a SIDA, aunque se ha observado que si el donante estaba bajo TARGA (Terapia Anti Retroviral de Gran Actividad) y con carga viral suprimida (< 50 copias/ml) durante 6 meses sería menos susceptible a que esto ocurriera [71]; así mismo, parece haber una incidencia de rechazo inmunomediado superior a la de los receptores no VIH+[70], aunque no haya un incremento sustancial en el número de infecciones oportunistas, sin embargo esto puede ser debido a un sesgo de selección ya que en algunos estudios como el de Subramanian et al. [72] que analizaban este dato solo se seleccionaban receptores con CD  $\geq$ 100 cel/ml[70], y se excluían pacientes que presentaban CHC los cuales podrían tener una mayor mortalidad.

## 1.5. TÉCNICAS ESTÁNDAR EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO

### 1.5.1. TÉCNICA DE DONACIÓN: EXTRACCIÓN CLÁSICA Y MULTIORGÁNICA.

La incisión cutánea y la fase de disección suele iniciarla el cirujano cardíaco o el cirujano que va a realizar la extracción hepática. El orden de extracción lo determina la viabilidad del órgano en isquemia fría, por lo que cuando hay una extracción multiorgánica el orden de extracción es el siguiente: corazón, pulmones, hígado, el páncreas, el intestino y los riñones [74].

La intervención se inicia mediante una esterno-laparotomía media, desde el manguito esternal hasta el pubis, con apertura del pericardio, procediendo a una inspección macroscópica tanto de la totalidad de la cavidad abdominal como del hígado (consistencia y aspecto), y de la cavidad abdominal. En ocasiones, si no hay extracción cardíaca, puede sustituirse la esternotomía por una incisión subcostal bilateral. Se realizará biopsia hepática peroperatoria si hay dudas sobre la viabilidad del hígado donante.

#### Disección de órganos abdominales:

A continuación, se realiza la disección del retroperitoneo inframesocólico; se procede al despegamiento del parietocólico derecho mediante la 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 iliacas para posterior canulación. Se identifica y se liga la arteria mesentérica inferior. Se identifica la arteria mesentérica superior por su cara posterior a nivel de la pinza mesentérico-renal, que se ligara con seda nº 0 en el momento de la perfusión; esta maniobra no debe realizarse si hay una arteria hepática derecha que tiene su origen en la arteria mesentérica superior, ya que si existe esta variante arterial debe colocarse la ligadura distal al nacimiento de la arteria hepática derecha. Cuando la exanguinación se realiza por la vena cava inferior se procederá a la disección de la misma, por debajo de las venas renales. Se recoloca el paquete intestinal en su lugar, procediendo a la disección del hiato esofágico para abordar la aorta yuxtadiafragmática, la cual se rodeará con una ligadura de seda nº 0, y que será clampada en la perfusión.

A continuación, se aborda el hilio hepático para evidenciar la anatomía y disposición de los vasos e identificar posibles variantes arteriales para su preservación; los elementos del hilio se seccionan lo más distalmente posible. Se identifica la arteria hepática común, la cual se disecciona hasta su origen en el tronco celiaco; se disecciona la arteria pilórica, gastroduodenal, gástrica izquierda o coronaria estomacal y esplénica. Se ligan las arterias pilóricas y gastroduodenal, y se dejan referenciadas las arterias gástricas izquierda y esplénica. En este paso es importante identificar bien la anatomía arterial para descartar la presencia de anomalías arteriales, como la arteria hepática izquierda que procede de la arteria gástrica izquierda o la arteria hepática derecha que procede de la arteria mesentérica superior ya que su sección involuntaria e inadvertida conduciría al fracaso del injerto en el receptor. La arteria hepática izquierda de estar presente debe disecarse en toda su longitud y es fundamental evitar la ligadura de la arteria gástrica izquierda; en cuanto a la arteria hepática derecha, esta suele encontrarse por debajo de la vena porta, y se localiza por palpación del latido arterial, debiendo disecar la misma hasta su origen.

Se identifica el colédoco y disecciona el mismo en toda su longitud, se liga distalmente muy próximo a su porción retropancreática y se secciona, dejando el extremo hepático abierto para que vaya drenando la bilis. Se realiza una incisión en el fondo de la vesícula biliar con el fin de extraer la bilis almacenada y realizar un lavado a través del extremo proximal del colédoco con suero fisiológico. Por último, se procede a la disección de la vena porta hasta la confluencia espleno-mesentérica, para su posterior canulación, bien de la porta si solo se extraerá el 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 de extracción han terminado su disección, el paciente es heparinizado mediante heparina sódica endovenosa en bolo, en una dosis de 3 mg/kg de peso. A continuación se liga el extremo distal de la aorta abdominal en la bifurcación, y haciendo una sección transversal en la cara anterior de la aorta, se introduce una cánula arterial que se fija mediante la ligadura proximal, lo cual se realiza también en la vena cava inferior; la canulación del sistema portal puede realizarse a través de las venas esplénicas, mesentérica superior, mesentérica inferior o incluso de la propia vena porta, y ello depende de que exista o no extracción de páncreas o, en caso de no extraerlo, de que se seccione el cuello pancreático durante la fase de disección del sistema portal.

#### Perfusión in situ y enfriamiento:

Coordinadamente con el equipo de corazón y pulmón se inicia la perfusión de Ringer lactato frío (4°C) a través de la cánula colocada en el sistema portal con un flujo que permita el paso de 1.5 – 2 litros en 20 minutos en adultos. Si hay extracción cardíaca se coloca un clamp vascular en la aorta torácica, a nivel supradiafragmático, y se inicia la perfusión de la solución cardiopléjica dentro de las cavidades cardíacas. Se liga la arteria mesentérica superior en este momento, excepto si hay extracción pancreática y la aorta abdominal, por encima del tronco celiaco, y se inicia la perfusión por la cánula arterial del líquido de preservación, que se distribuye por el hígado y los dos riñones. De forma inmediata, se deja abierta la cánula de la vena cava inferior, y se secciona la misma en vecindad de la aurícula derecha. El campo quirúrgico es cubierto con hielo triturado. Hoy en día se utiliza la solución de Wisconsin, Celsior, IGL1 o HTK para la perfusión, pasando 2-3 litros tanto por aorta como por vena porta.

La extracción se completa liberando el hígado de los elementos de fijación ligamentosos, seccionando ligamentos triangulares, ligamento falciforme, vena cava inferior intrapericárdica, diafragma y la vena cava inferior por encima de las renales. Se secciona la aorta desde la región yuxtadiafragmática hasta las arterias renales, disecando el tronco celiaco 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 vasculares.

Cuando se extrae el páncreas, (lo que se conoce como extracción clásica, la combinación de hígado-páncreas), la arteria esplénica, las pancreático-duodenales, 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 esta 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 iliacos son repartidos entre los equipos hepático y pancreático.

A continuación, se procede a la cirugía de banco, que consiste en la esqueletización y disección de todos los pedículos vasculares, liberándolos de todo el tejido conectivo que los rodea y ligando todas las colaterales de los vasos principales preparando los cabos vasculares para su posterior anastomosis. Esta se debe realizar en condiciones de hipotermia (4°C), con solución de preservación. Se disecciona la cava supradiaphragmática, reseccionando el diafragma adherido y ligando las venas frénicas; posteriormente se disecciona la vena cava infrahepática, comprobando la ligadura de la vena suprarrenal derecha; se disecciona la vena porta, preparando el cabo distal y comprobando la existencia de colaterales; se disecciona el tronco celiaco y se prepara el parche aórtico que posteriormente se anastomosa a la arteria hepática del receptor; por último se disecciona la vía biliar, dejando la colecistectomía para la fase de revascularización del hígado.

Cuando existe una rama derecha de la arteria mesentérica superior, esta será anastomosada al muñón de la arteria esplénica. La otra alternativa es realizar una anastomosis entre el tronco celiaco 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:

Esta técnica descrita en 1987 por Starzl et al. se utiliza en pacientes hemodinámicamente inestables o con parada cardiaca durante el inicio de la intervención. Consiste en colocar la cánula en la bifurcación de la aorta abdominal y clampar la aorta, por encima del tronco celiaco, en el hiato esofágico. Además, se coloca una cánula en la vena cava para facilitar la exanguinación, pudiendo acompañarse a veces de la canulación de la vena mesentérica inferior. Una vez realizada la canulación, se procede a la perfusión de la solución de preservación. Estas maniobras no precisan más de 10-15 minutos, y una vez enfriados los órganos, se procede a su extracción [74].

#### Técnica de extracción en bloque:

Esta técnica fue descrita por Nakazato et al. [73] en 1992, y con ella se puede reducir el tiempo de intervención quirúrgica en el donante, sobre todo aquellos hemodinámicamente inestables. No requiere la disección in situ de los pedículos vasculares de los órganos intrabdominales, ya que esta se realiza posteriormente en la cirugía de banco. Consta de dos fases: canulación de aorta, vena cava inferior y lavado de vesícula y vía biliar y disección ex situ del bloque de órganos así extraído.

Para la extracción de los órganos, se debe realizar la liberación de los ligamentos colo-hepático y colo-esplénico, exéresis del intestino delgado desde el ángulo de Treitz, mediante un aparato de auto sutura, y desplazamiento del colon de la cavidad peritoneal. Se produce la evisceración del paquete intestinal, e identificación y sección de los dos uréteres a su entrada en la vejiga. A continuación, movilización “en bloque” de riñón, bazo y cola de páncreas a la izquierda, y de riñón e hígado a la derecha, seccionando el diafragma derecho alejado del hígado. Se secciona el esófago a nivel del hiato con un aparato de auto sutura, y se secciona la aorta a nivel diafragmático, por encima de su ligadura, y de este modo se obtiene el bloque multivisceral, que incluye esófago distal, estómago, hígado, páncreas, bazo, duodeno, ambos riñones, grandes vasos y porciones de diafragma. Todo el bloque se introduce en un recipiente con pilé de suero fisiológico, para proceder a la separación primero de los riñones y a continuación del hígado y páncreas.

Mediante la separación de las vísceras en el banco, se inicia la disección para separar los riñones, así como el estómago, duodeno y bazo (en caso de no utilizar el páncreas) del resto del bloque para dejar los órganos en condiciones de ser implantado.

### 1.5.2. PRESERVACIÓN HEPÁTICA

El hígado, una vez extraído y habiéndose realizado la cirugía de banco, es almacenado en tres bolsas de plástico estéril; la primera contiene el hígado en solución de preservación a 4°C, La segunda bolsa contiene a la primera en suero fisiológico helado, y la tercera, que guardará las dos anteriores, es introducida en una nevera portátil para transporte de órganos con hielo picado, junto con los injertos arteriales y venosos.

El desarrollo de las soluciones de preservación (Collins en 1976, Belzer - U. Wisconsin - en 1987) y sus mejoras posteriores, junto con el mantenimiento de los órganos en condiciones de hipotermia, han sido fundamentales en el éxito del trasplante, desde las iniciales 3-4 horas de los primeros compuestos versus las 12-18 horas de la solución de la Universidad de Wisconsin que permitieron el inicio de intercambio de órganos entre regiones distantes [11],[16],[74]

### 1.5.3. TÉCNICA EN EL RECEPTOR

Desde la realización de los primeros TH este ha experimentado múltiples avances desde el punto de vista técnico, además del desarrollo de medicación inmunosupresora más eficaz y segura, avances en el campo de la prevención de infecciones etc., lo que ha supuesto un acortamiento de tiempos quirúrgicos, disminución de las necesidades de hemoderivados, mayor estabilidad intraoperatoria, y en definitiva, menor estancia hospitalaria y mejor supervivencia tanto del injerto como del receptor [75].

Antes de realizar la intervención quirúrgica, y una vez se conoce la existencia de un donante, hay que proceder a preparar el receptor: además de comunicar al paciente la posibilidad de la realización de la intervención quirúrgica (si bien la confirmación de la misma solo se obtendrá una vez extraído el órgano por el equipo quirúrgico y haber confirmado su validez), hay que satisfacer los requisitos legales como son la firma del consentimiento informado si no se había realizado previamente [77]. Así mismo, se debe notificar al banco de sangre la posibilidad de realización de TH para disponer así de hemoderivados listos en caso de ser necesario, y preparar al paciente mediante dieta absoluta, profilaxis antibiótica y demás medidas físicas, así como corregir las posibles alteraciones hidroelectrolíticas y/o sanguíneas existentes [77].

De manera esquemática se puede decir que el procedimiento quirúrgico de TH en el receptor se subdivide en 3 fases: 1) fase de hepatectomía total, 2) fase de implante hepático el cual incluye la reconstrucción vascular y biliar, y 3) la fase de hemostasia y cierre abdominal.

#### Técnica habitual:

La intervención se inicia mediante laparotomía subcostal en J o transversa con prolongación media hacia el xifoides (incisión en mercedes), la cual, si bien ofrece un excelente campo, tiene como inconveniente una alta frecuencia de eventraciones, lo cual ha llevado a algunos grupos a colocar una malla en el momento del cierre de la pared abdominal de forma rutinaria [3],[75]. De forma alternativa se puede realizar una incisión subcostal bilateral sin prolongación en línea media, o una incisión media con prolongación transversa derecha [75], observando la precaución de mantener una hemostasia cuidadosa.

Tras haber realizado una exploración minuciosa de toda la cavidad abdominal en general y de la anatomía vascular en particular, se procede a la disección de los elementos del hilio lo más cerca

posible del borde hepático; se disecciona la confluencia del conducto cístico sobre la vía biliar principal y se aísla el hepato-colédoco con el fin de seccionar la vía biliar lo más próximamente posible [29], evitando su devascularización excesiva; se disecciona y se secciona la arteria hepática común a nivel de su tronco o de sus ramas teniendo cuidado de no lesionar la íntima [2], anotando la hora del clampaje arterial, diseccionándose posteriormente en sentido proximal hasta localizar la arteria gastroduodenal ya que será a nivel de su bifurcación donde se realizara la anastomosis arterial, y ligándose las ramas arteriales accesorias izquierda o derecha [3]. Posteriormente se disecciona la porta en toda su longitud siendo el momento de decidir qué tipo de técnica utilizar en fase anhepática (*bypass* o preservación de cava -*piggy-back*) [3]. Se procede así mismo a la disección del tejido linfograsso del ligamento hepatoduodenal, y se seccionan los ligamentos falciformes, triangular izquierdo y triangular derecho para conseguir la completa movilización del hígado [29].

La vena cava inferior infrahepática es diseccionada por encima de la confluencia de las venas renales. Se disponen en este punto de varias opciones: la hepatectomía convencional incluye la extirpación junto con el hígado nativo de la vena cava retro hepática, lo que genera una interrupción momentánea del retorno venoso de la vena cava inferior lo cual se traduce en una inestabilidad hemodinámica en el receptor; inicialmente dicho paso se realizaba sin *bypass*, generalizándose el mismo en los años ochenta y abandonándose posteriormente al mejorar la experiencia de los cirujanos y las técnicas anestésicas. Si bien la hepatectomía con preservación de cava (*piggy-back*) se describió en los primeros años no se popularizó hasta años después [75].

Si no se realiza una técnica de preservación de la vena cava, una vez completada la disección venosa se procederá a realizar la oclusión durante 5 minutos de la vena cava y de la vena porta para conocer las repercusiones hemodinámicas que dicha oclusión condiciona. Si el paciente no tolera el clampaje será necesario la colocación de un *bypass* veno-venoso porto-femoro-axilar o porto-femoro-yugular. Una vez realizada la prueba del clampaje se procede a diseccionar la cava retro hepática, para aislar circunferencialmente el segmento retro hepático de la vena cava. Finalmente se disecciona la vena cava inferior suprahepática (yuxtadiafragmática) [29].

La extirpación de la cava asociando *bypass* veno-venoso se utilizó para evitar inconvenientes durante la fase anhepática tal como la inestabilidad hemodinámica, la congestión del territorio esplácnico-portal, el daño renal asociado al clampaje de la vena cava y alteraciones metabólicas [78], realizando una derivación del flujo venoso y portal a la vena axilar mediante un sistema de bombeo; este dispositivo y la cánula axilar se conectan al circuito extracorpóreo, se liberan los

pinzamientos y se pone en funcionamiento la bomba (Figura 1.5). Para su utilización se pinzan y canulan en la vena safena, la vena axilar y la vena porta. El tronco portal se canula en su origen y luego se secciona al ras de su bifurcación, tras haber ligado sus ramas derecha e izquierda. Se unen los extremos distales de las cánulas de la safena y de la porta con la ayuda de un dispositivo en “Y” [2]. Inicialmente se precisaba la heparinización del receptor para evitar la trombosis del sistema, lo que se volvió innecesario con la aparición de cánulas heparinizadas. Al no observar beneficios del *bypass*, y al considerar que las colaterales portosistémicas de la hipertensión portal propia de la cirrosis derivan parcialmente el flujo sanguíneo haciendo tolerable el clampaje, se concluyó que un uso sistemático del mismo no parecía justificado, salvo en pacientes sin colaterales portosistémicas como en fallo hepático fulminante o portadores de TIPS, si bien esto puede evitarse mediante la realización de una derivación portocava temporal. Hoy en día se utiliza en determinadas ocasiones (retrasplantes tardíos con múltiples adherencias, cirugía múltiple y complicada en hemiabdomen superior, hipertrofia del caudado, etc.) [3].

La técnica de preservación de la vena cava o técnica de *piggy-back* descrita por Calne en 1968 y recuperada por Tzakis et al. en 1989 inicialmente para pacientes pediátricos inestables [8], conserva la vena cava retro hepática del receptor en su posición original, ligando todas las pequeñas venas accesorias que drenan desde el hígado a la cava, y tras clampar conjuntamente las venas suprahepáticas estas se seccionan a nivel intraparenquimatoso para así obtener la mayor cantidad de tejido posible para realizar la anastomosis, uniendo los tres muñones resultantes para formar una boca común y así evitar el síndrome de Budd Chiari postoperatorio [3]; esta se anastomosará a la cava suprahepática del injerto, manteniendo la cava permeable durante la fase anhepática y haciendo innecesario el uso del *bypass*; esto es de especial utilidad en pacientes inestables ya que permite que gran parte del flujo venoso procedente de la mitad inferior del cuerpo, incluidos los riñones, llegue al corazón en fase anhepática [77] disminuyendo el tiempo de isquemia caliente al eliminar la anastomosis de la cava infrahepática y facilitando el retrasplante de ser necesario. Al comparar la disminución del gasto cardiaco que tiene lugar al clampar las tres suprahepáticas con el que tiene lugar con el *bypass* en el primer caso es significativamente menor (12% vs 40-50%), así como el aumento de las resistencias periféricas que es del 25% comparado con el que ocurre en el *bypass* (75-90%) [75].

En el HUCA, la técnica más usada comprende la realización de un shunt portocava temporal asociado a la técnica del *piggy-back*, ya que una vez realizado el shunt la disección de la cava retro

hepática es más sencilla al lograr la descongestión hepática, facilitando su movilización y disminuyendo el sangrado.

Dependiendo la técnica quirúrgica empleada en la cava variara el número de anastomosis que se necesite realizar y el orden de las mismas, si bien los pasos del implante se pueden esquematizar de la siguiente manera: vena cava (supra e infrahepática en la técnica clásica, suprahepática en el *piggy-back*), porta, arteria y vía biliar [75].

La facilidad técnica que ofrece la técnica *piggy-back* consiste en que solo se precisa una anastomosis venosa: habitualmente se cierra el muñón de la cava infrahepática y la anastomosis se realiza entre las suprahepáticas del donante y las del receptor, transformadas en una boca común, si bien puede haber otras formas de asegurar un adecuado drenaje venoso del injerto, como por ejemplo la cavo-cavostomía latero-lateral, la cavo-cavostomía terminolateral (en caso de que la suprahepática fuera corta anastomosando la cava infrahepática del donante a la cava receptora) entre otras [75].

#### Reconstrucción Vascular:

Una vez realizada la anastomosis de cava, se procede a realizar la anastomosis portal, de forma termino-terminal con sutura monofilamento, de manera que no quede redundante y a la vez sin excesiva tensión y con la precaución de no realizar el anudado de manera demasiado estrecha para cuando se reestablezca el flujo y aumente su diámetro no quede estenótica (“factor de crecimiento” de Starzl) [76],[77]. En caso de hallarse una trombosis reciente puede realizarse una trombectomía simple; en caso de que el trombo este organizado podría realizarse una tromboendarterectomía instrumental. Si la trombosis fuera extensa podría intentarse la realización de trombectomía ya sea con pinzas de cálculo o con Fogarty, pero si es además organizada habrá que interponer un injerto venoso. Otras opciones son la transposición hepática o la arterialización de la porta [3].

La sutura arterial admite tantas variaciones como cirujanos existen, ya que cada equipo y cirujano tiene su propia técnica, aunque lo más frecuente es anastomosar el tronco celiaco del donante con la bifurcación entre arteria hepática y arteria gastroduodenal del receptor [3]; lo importante es afrontar de manera adecuada íntima con íntima y obtener un flujo adecuado al finalizar la misma [75].

Aunque el orden ideal de revascularización del injerto durante el TH sigue siendo desconocido, en el HUCA se prefiere la reperfusión venosa portal seguida de la reperfusión arterial para acortar el

tiempo de isquemia caliente. Según el metaanálisis de Domagala et al. en 2019 [79] que analiza las diferentes técnicas de reperfusión en base a resultados como supervivencia del paciente y del injerto, síndrome de reperfusión, disfunción primaria, complicaciones vasculares y biliares y retrasplante, no se observaron diferencias en cuanto a la supervivencia de receptor e injerto, pero si se observó una incidencias más alta de estenosis no anastomóticas de la vía biliar en pacientes con revascularización portal inicial en comparación con aquellos con revascularización simultanea (9% vs 2% respectivamente), lo cual ya había sido descrito por Wojciech et al. en 2015 [80].

La revascularización se realiza con sangre portal que drenará por la vena infrahepática del injerto. Cuando el hígado ha sido convenientemente lavado de la solución de preservación y del potasio que la misma contiene [2] además de vaciado el aire contenido en la vena cava inferior, se procede a una doble sutura vascular de la vena cava infrahepática del injerto, lo más proximal posible al lóbulo 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 [3].

#### Reconstrucción Biliar:

La técnica de la anastomosis biliar también ha sufrido modificaciones desde los inicios del TH; pasó de realizarse mediante una colédoco-coledocostomia termino-lateral con tubo de Kehr en colédoco receptor y rama superior tutorizando la anastomosis, a realizar una colédoco-coledocostomia termino-terminal sin colocación de Kehr, ya que los avances radiológicos permiten, a través de la colangiografía, el diagnóstico de complicaciones biliares con una alta fiabilidad [75]. Otra opción es la realización de una colédoco-yeyunostomía en Y de Roux con o sin tutor, o una hepático-yeyunostomía con asa desfuncionalizada en Y de Roux, las cuales se realizarán en caso de patología del colédoco distal del receptor, en presencia de vías biliares extremadamente finas, en caso de discrepancia de calibres entre vía biliar de donante y receptor, cuando no se puede garantizar una anastomosis sin tensión o en las reintervenciones. Según un estudio publicado por Prieto et al. en 2019 [81], la reconstrucción de la vía biliar mediante hepaticoyeyunostomia presentó un mayor tiempo quirúrgico y de isquemia fría en comparación con la colédoco-coledocostomia termino-terminal, así como una mayor incidencia de complicaciones arteriales lo cual podría explicarse por el hecho de que este tipo de técnica se utilizó con más frecuencia en enfermedades colestásicas o isquémicas y en retrasplantes [81].

Lo importante en cualquier técnica de reconstrucción, es evitar la redundancia de la anastomosis, verificar que el conducto cístico desemboque en el colédoco para evitar la formación de un cistocele y asegurarse de que los cabos que se utilizan en la anastomosis tengan una buena vitalidad [3].

A continuación, se realiza una hemostasia cuidadosa y se realiza la medición de flujos a través de las anastomosis con sondas de Doppler para confirmarse un buen flujo a través de estas. Por último, se colocarán los drenajes y se lleva a cabo el cierre de la pared [2].

## 1.6. ANESTESIA EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO

El manejo de la anestesia durante el TH puede ser difícil y representa un verdadero desafío, debido a que se realiza en pacientes con perfiles fisiológicos complejos a los cuales se les añade una disfunción multisistémica: tiene como objetivo primordial evitar los fármacos que puedan deprimir aún más el ya comprometido equilibrio cardiovascular [82]. Requiere un conocimiento profundo de la fisiología específica de la enfermedad hepática, así como el conocimiento de las comorbilidades y el procedimiento quirúrgico. No existe sin embargo un enfoque para la atención anestésica intraoperatoria que funcione para todos los centros, pero la estandarización de los protocolos para cada centro de trasplante mejorará la atención, la seguridad del paciente y en última instancia contribuirá a obtener resultados superiores. Según algunos estudios [83], en el mundo occidental la insuficiencia hepática es causada cada vez más frecuentemente por esteatohepatitis, lo que hace que los candidatos a trasplante sean de edades cada vez más avanzadas y presenten mayores comorbilidades.

Los pacientes con enfermedad hepática en etapa terminal suelen tener una importante comorbilidad cardiovascular, respiratoria, renal, neurológica, gastroenterológica, coagulopatías y puntuaciones altas del MELD entre otros, lo que hace que el manejo de estos pacientes sea sumamente complejo debido a que la farmacocinética y farmacodinamia de los agentes anestésicos suele estar alterada por la afectación hepática. Las modalidades de monitorización tanto no invasiva como invasiva como la tromboelastografía (TEG), el Doppler transcraneal (TCD), la ecocardiografía transesofágica (ETE), el análisis de contorno del pulso arterial y técnicas de termodilución (PiCCO), el índice biespectral (BIS) y la ecografía del diámetro de la vaina del nervio óptico (ONSD) han demostrado ser técnicas de monitorización fiables que desempeñan un papel importante



en la toma de decisiones [84],[85]. Resulta esencial además mantener una comunicación estrecha con el banco de sangre antes de la cirugía, debiendo establecerse protocolos normalizados con recomendaciones sobre el uso de hemoderivados [86].

La monitorización básica para comenzar la inducción anestésica consiste en ECG (DII y V5), presión arterial cruenta, pulsioxímetro y electrodos en derivaciones precordiales. Una vez anestesiado el paciente, se procede a la canalización de vías venosas de grueso calibre que permiten la infusión de fluidos a gran velocidad; se insertan por lo menos dos catéteres de alto flujo (8,5 Fr), habitualmente en las venas antecubitales y yugular interna derecha. Se disponen dos catéteres arteriales que servirán para medir la presión arterial y para obtener muestras sanguíneas. Se pueden elegir las arterias radiales y la femoral izquierda, la cual resulta muy útil en momentos críticos, como la reperfusión, en los que transmite la presión aortica mejor que la arteria radial. Las determinaciones analíticas son frecuentes y deben incluir: gases arteriales, calcio, sodio y potasio iónicos, junto con glucosa, osmolaridad y lactato y coagulación [82].

Por otra parte, se desaconseja la colocación de catéteres epidurales en estas intervenciones, debido a la persistencia de una coagulopatía perioperatoria prolongada [86]. Para descomprimir el estómago y mejorar la exposición quirúrgica se coloca una sonda orogástrica o nasogástrica, lo cual es importante en la fase de disección, pero más aún en la fase anhepática cuando se realizan las anastomosis vasculares. Los receptores de TH se consideran como pacientes con “el estómago lleno” desde el punto de vista anestésico ya que, debido al aumento de la presión intrabdominal por la ascitis, una posible disfunción del cardias o la realización de un TH de urgencia. Hay que garantizar además la normotermia durante todo el acto quirúrgico mediante el uso de infusores y de mantas, ya que la hipotermia puede empeorar la coagulopatía y el metabolismo normal de los fármacos [86].

Durante el acto operatorio se distinguen tres fases bien definidas en cuanto a la repercusión fisiopatológica del paciente y el manejo anestésico: fase preanhepática, anhepática y neohepática.

#### Fase Preanhepática:

Es el período que va desde la incisión cutánea al pinzamiento de la vena cava inferior, vena porta y arteria hepática. En esta fase se disecciona el hígado y podría ocurrir un sangrado significativo. Se caracteriza por un estado circulatorio hiperdinámico, gasto cardiaco elevado y resistencia vascular sistémica baja [87], lo cual puede traducirse en hipotensión que también puede ser consecuencia de

la brusca descompresión de la ascitis al principio de la fase de disección [86]. El perfil cardiocirculatorio de estos pacientes presenta mecanismos fisiopatológicos comunes tanto en disfunción hepática aguda como en la crónica, lo que se conoce como miocardiopatía cirrótica, en la cual la función ventricular es normal alterándose solo en condiciones de estrés fisiológico o farmacológico [88].

En esta fase resulta esencial mantener un aporte adecuado de líquidos con control estricto de la diuresis [86].

#### Fase Anhepática:

Trascurre desde que se clampa la vena porta hasta la reperfusión del injerto; en ella la vena cava inferior se pinza causando la disminución del gasto cardíaco y de la precarga, la cual dependerá solo del flujo colateral por lo que puede producirse una intensa hipotensión, por lo que es conveniente que si no se realiza un *bypass* venoso, antes del pinzamiento de la cava se aporte volumen hasta lograr una presión venosa central entre 10 y 20 mmHg añadiendo ocasionalmente pequeñas dosis de vasopresores para preparar la fase anhepática [86].

En la fase anhepática se extrae el hígado original y se coloca el injerto, realizando las anastomosis vasculares venosas; la anastomosis arterial puede realizarse antes de la reperfusión o después de haber reestablecido el flujo sanguíneo. En esta fase a menudo se observa la presencia de acidosis e hipocalcemia profundas, y puede ser difícil el control de los líquidos, sin embargo, debe preverse un aumento importante del retorno cuando se liberen las pinzas tras acabar las anastomosis vasculares para evitar una sobrecarga que dificulte la intervención en la fase de reperfusión [86].

#### Fase Neohepática:

Comienza en el momento de la reperfusión hepática, cuando se reanuda el flujo en la vena porta y vena cava inferior y se completa la anastomosis de la arteria hepática y la reconstrucción biliar con extirpación de la vesícula biliar, y comprende además la hemostasia y el cierre. Es cuando puede hacer acto de presencia el síndrome de reperfusión o el sangrado a través de las anastomosis vasculares. El síndrome de reperfusión se produce después de desclampar la vena porta y se caracteriza por marcadas disminuciones de la presión arterial media y la resistencia vascular sistémica y aumentos moderados de la presión arterial pulmonar y de la presión venosa central. Tanto los mecanismos fisiopatológicos como los factores de riesgo no se entienden completamente, aunque se cree que pueden intervenir varios factores, solos o en combinación: concentraciones

elevadas de potasio en la solución de conservación, características demográficas del donante, técnica quirúrgica, disminución de la resistencia vascular periférica, hipotermia, acidosis metabólica, péptidos vasoactivos endógenos intestinales, distensión brusca de la aurícula en la reperfusión entre otros [86]. Se debe realizar un tratamiento rápido y adecuado con vasopresores y reposición de volumen cuando la inestabilidad hemodinámica sea pronunciada [89].

La función inmediata del injerto hepático puede valorarse monitorizando ciertos valores de fácil obtención en el quirófano, como son la necesidad de transfusión, la producción de bilis y orina durante la intervención, las complicaciones técnicas y el tiempo operatorio total. La falta de producción de bilis, la necesidad de transfundir plaquetas y una diuresis baja parecen asociarse a un aumento significativo de la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y en el hospital [86].

### 1.7. CUIDADOS POSTOPERATORIOS:

La calidad de la función inicial del injerto es muy importante y determinante en el futuro clínico del paciente, y esta depende en gran medida de los cuidados postoperatorios inmediatos que se les presten a los receptores de TH, que permitirán a su vez diagnosticar gran parte de las complicaciones precoces potencialmente mortales pero reversibles que pudieran afectar la función del mismo a largo plazo, así como la propia vida del paciente [90].

Los cuidados postoperatorios del receptor inician nada más finalizar la intervención quirúrgica mientras este permanece aún en el quirófano. La extubación postoperatoria en la UCI en receptores de TH ha dejado de ser el gold standard con la aparición de estudios en la década de los 90 que demostraron buenos resultados con la extubación postoperatoria inmediata mientras los pacientes aún permanecían en el quirófano, especialmente en casos cuyo motivo de TH no fue insuficiencia hepática fulminante [91]; publicaciones posteriores [92] argumentan que la creación de modelos predictivos de extubación precoz podría hacer que esta práctica se extendiese, de acuerdo también a la experiencia del anestesiista y del centro de trasplante, inclusive en casos de receptores con encefalopatía y puntuaciones de MELD elevadas, lo cual señala que estos elementos no deberían ser el único factor limitante [93]. El factor decisivo es una evaluación integral e individualizada del estado del paciente antes de la extubación por parte de un anesthesiólogo experimentado.

Los beneficios de la extubación precoz comprenden, además de la disminución de los costes hospitalarios, una menor estancia en UCI y en el centro, con la posibilidad de un alta más temprana, entre otros, algunos inherentes al propio injerto, ya que teóricamente, la ventilación a presión positiva puede disminuir el flujo sanguíneo hepático, especialmente en el contexto de estados hiperdinámicos e inmunidad deprimida por la medicación propia de los receptores de TH [93].

Se puede esquematizar la atención postoperatoria del receptor de TH en los siguientes apartados:

- **Cuidados en el quirófano:** en el momento de la reperfusión se evalúa la función hepática mediante el aspecto del órgano. Un injerto blando, de color homogéneo, con producción de bilis de características normales (viscosa, con moco y de color dorado oscuro) denotan una buena función hepática. Además la presencia de buena estabilidad hemodinámica, diuresis adecuada, corrección de anormalidades de la coagulación, del equilibrio ácido base, del calcio sérico y de la glucemia, la normalización y el mantenimiento de la temperatura corporal indican una buena función del mismo, lo cual facilitará, una vez en la UCI la buena evolución postoperatoria y la progresiva retirada o disminución de las drogas vasoactivas que hubiera podido requerir el paciente durante la intervención así como la extubación si esta no se hubiera realizado en el previamente.
  
- **Cuidados en UCI:** si el paciente permanece estable, al segundo o tercer día puede abandonar la UCI y ser trasladado a planta. Mientras permanezca en la UCI los cuidados pueden subdividirse de la siguiente manera:
  - *Valoración clínica inicial:* comprende a su vez además del examen físico, el análisis del injerto mediante la determinación de transaminasas y analítica completa, la cual debe incluir hemograma y recuento de leucocitos, gasometría arterial, estudio de coagulación (sobre todo el tiempo de protrombina), bioquímica y iones, perfil renal y hepático y lactato, las cuales se repetirán cada 6-8 horas durante los primeros dos días añadiendo los niveles de inmunosupresores correspondientes [90]. Una vez en planta, se realizarán controles analíticos tres veces por semana, tanto para valorar la función del injerto como la renal, la hematología y los niveles de inmunosupresión [90].

- *Inmunosupresión:* la inmunosupresión se administra de forma rutinaria después del TH para bloquear e interferir con la respuesta inmune y evitar que el sistema inmunológico del receptor identifique el injerto como extraño e intente destruirlo. Esta varía entre los distintos centros de trasplante y dependiendo de la condición clínica del paciente, la etiología de la enfermedad hepática y la presencia o ausencia de comorbilidades adicionales como insuficiencia renal, obesidad, etc.) [94], pero en la mayoría de ellos se basa en doble o triple terapia en la que se incluyen esteroides y un anticalcineurínico. Normalmente, se inicia en la fase anhepática con la administración de la primera dosis de esteroides, que varía en función de los protocolos de cada unidad (en nuestro centro, 5 mg/kg de metilprednisona), los cuales se reducen rápidamente durante 4-6 semanas. Posteriormente se administrará la primera dosis de anticalcineurínico dentro de las primeras 12 horas posteriores al cierre de la piel. En caso de insuficiencia renal previa o de sospecha de mala función renal durante el acto quirúrgico, el régimen inmunosupresor debe modificarse [94].
  
- *Nutrición:* en la mayoría de los candidatos a TH se evidencia algún grado de desnutrición de causa multifactorial propio de la hepatopatía avanzada; se ha demostrado un patrón de descenso predominante en la masa muscular (sarcopenia) y la masa celular corporal, con preservación de la masa grasa en el 50% de los casos, motivo por el cual la valoración nutricional pre-trasplante con corrección del estado nutricional debería ser la norma en todos los centros de trasplante. Aunque la mayoría de los pacientes pueden reanudar la alimentación vía oral al 5º día, lo aconsejable sería la inserción de una sonda naso-yeyunal durante el acto operatorio, con el fin de aplicar nutrición enteral precoz en el postoperatorio, aunque ésta sea de corta duración (2-3 días) en los pacientes con buena evolución (que recuperarán la nutrición oral en ese período). Una ventaja añadida es el poder disponer de una vía de acceso al tubo digestivo en los casos que presenten una evolución desfavorable; de otro modo, este grupo de pacientes se vería obligado a nutrición parenteral o requeriría una inserción de sonda digestiva en el postoperatorio [96]. En caso de ser necesario es preferible la vía enteral a la venosa ya que preserva la mucosa intestinal disminuyendo la traslocación bacteriana y previniendo posibles infecciones [90].
  
- *Radiografía de tórax:* descarta patología pulmonar y asegura la correcta posición de los catéteres centrales.

- *Valoración de la herida y los drenajes:* es importante revisar la herida para detectar dehiscencias o infecciones, y la cantidad y aspecto de los drenajes abdominales, que debe ser inicialmente serohemático o hemático e ir disminuyendo paulatinamente hasta transformarse a las 24-48 horas en una ascitis clara y no muy abundante que desaparecerá entre los 10-15 días, aunque se puede mantener más tiempo en algunos pacientes y ser de cantidad importante en un porcentaje de ellos, lo cual se ha relacionado con diferentes factores, como la edad del donante, el tiempo de isquemia fría, la ascitis importante pre-trasplante, la recidiva de VHC, el shunt portosistémico pre-trasplante y el implante hepático con preservación de la vena cava (*piggy-back*). En los pacientes con ascitis durante más de 2 meses postrasplante y sin respuesta al tratamiento se debe descartar la hipertensión portal por problemas de drenaje en las suprahepáticas, aunque en algunos casos se mantiene sin que se pueda encontrar una causa responsable [90].
  
- *Control del dolor,* para favorecer la dinámica respiratoria, evitando los AINES para no perjudicar la función renal del paciente. El remifentanilo parece ser una opción apropiada para la mayoría de los receptores de TH, además del tramadol, ya sea en bolos o en perfusión continua, utilizando el paracetamol en el control del dolor leve a moderado, disminuyendo de esta manera muchas de las complicaciones asociadas al uso de los opioides [97].
  
- *Eco Doppler:* es la prueba diagnóstica de elección por ser rentable, portátil y de rápida realización a pie de cama. El eco Doppler va a permitir evaluar la anatomía vascular postoperatoria, la función del injerto y la permeabilidad de las anastomosis: debe realizarse dentro de las 24 horas posteriores a la cirugía, a las 48-96 horas y posteriormente en función de los hallazgos además de previo al alta. Se evalúa el flujo en vena cava, suprahepáticas, vena porta y arteria hepática, se comprueba si hay colecciones anormales intrahepáticas o extrahepáticas y la vía biliar. El índice de resistencia se utiliza para valorar el flujo arterial y debe ser estar comprendido en valores normales (0,6 a 0,9), aunque, el primer día, por efecto del edema del injerto, el IR puede ser mayor de 0,9. Un índice bajo, menor de 0,6, debe hacer sospechar trombosis o estenosis arterial y, a veces, necrosis hepática importante [95].
  
- *Otras pruebas:* en caso de anomalías en el Doppler se realizará un angio TC multicorte o una arteriografía. Si además si se dejó un tubo de Kehr durante la intervención se realizará una colangiografía entre el 7º y el 8º día post TH, y si es normal se cerrará el mismo, pudiendo retirarse a los 3 meses y tras otra colangiografía de control. Si el paciente no tiene

tubo de Kehr, solo se realizarán otras pruebas para visualizar la vía biliar solo en caso de sospecha de patología mediante la colangiografía, la CPRE, la colangiografía transparietohepática o la gammagrafía hepatobiliar (HIDA) [90].

En caso de no existir complicaciones el paciente puede ser dado de alta entre el 7° y el 12° día de estancia hospitalaria, después de equilibrar los niveles de inmunosupresión, además de normalización o estabilidad de los parámetros analíticos, acudiendo a revisión al tercer día después del alta, luego semanalmente, y posteriormente en función de la evolución se irán espaciando a 15 días, mensual, trimestral, semestral y anual [90].

## 1.8. COMPLICACIONES EN EL TH

La complicación después de una intervención quirúrgica se define como cualquier desviación del curso postoperatorio ideal que no sea inherente al procedimiento, y a su vez que no se deba a una falta de atención médica, la cual, además de aumentar la morbi-mortalidad y el coste económico, aumenta la posibilidad de pérdida del injerto [98]. La clasificación de complicaciones propuesta por Clavien et al. [99] permitió entre otras cosas, presentar de una forma uniforme resultados quirúrgicos, comparar resultados de dos períodos de tiempo distintos en un solo centro y entre diferentes centros, identificar factores de riesgo preoperatorios objetivos y establecer puntuaciones pronosticas preoperatorias.

Las complicaciones postoperatorias que ocurren dentro de los 30 días posteriores a una cirugía mayor se asocian con la reducción de la supervivencia a largo plazo y a la pérdida del injerto, si bien no todas las complicaciones influyen de la misma manera sobre estos; por ejemplo, son factores pronósticos más importantes las complicaciones biliares que las pulmonares y derivadas del acto quirúrgico, siendo las gastrointestinales y las neurológicas las que menos están relacionadas con el pronóstico [100].

Hay numerosos determinantes de complicaciones postoperatorias, tal como son la necesidad de diálisis, de cuidados intensivos y asistencia ventilatoria previos a la realización de TH [98]; estos podrían ser determinantes inclusive de mayor peso que el valor del MELD y el *Donor Risk Index* [101], ya que si bien el MELD es un excelente predictor de mortalidad en la lista de espera, pudiera no ser tan buen predictor una vez efectuado el trasplante. Otros factores que influyen en la aparición

de complicaciones son la necesidad de hemoderivados durante la intervención y su número, la aparición de insuficiencia respiratoria, ser afroamericano y de sexo femenino entre otros [101],[102].

Las complicaciones infecciosas y no infecciosas generan niveles sostenidos de inflamación sistémica, que se pueden medir mediante marcadores como la proteína C reactiva y la procalcitonina: la inflamación prolongada se asocia al desarrollo de enfermedades cardiovasculares y neurológicas crónicas. Según estudios en cirugía abdominal mayor se ha comprobado además que el estrés quirúrgico, además del que se pueden producir en el postoperatorio por la presencia de sepsis, transfusión de hemoderivados, etc., activa vías neuroendocrinas e inmunológicas que suprimen la respuesta inmunitaria e favorecen el crecimiento de células malignas residuales en pacientes con diagnóstico de neoplasia previa [102].

Las complicaciones se pueden dividir de diferentes maneras dependiendo del criterio que utilizemos:

*De acuerdo al momento de su aparición:*

- Inmediatas o inherentes a la cirugía
  - Fallo primario del injerto
  - Hemorragia postoperatoria
  - Complicaciones vasculares
  - Complicaciones biliares
  - Rechazo agudo
- Tardías o a largo plazo:
  - Rechazo crónico

*De acuerdo al órgano/sistema que afectan:*

- Hepáticas
- Extrahepáticas:
  - Infecciosas
  - Neurológicas
  - Renales
  - Respiratorias
  - Cardiovasculares
  - Metabólicas
  - Óseas



## 1.9. INMUNOSUPRESIÓN EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO

Desde que se realizó el primer TH hasta el día de hoy, ha habido mejoras en los fármacos y en el manejo de la inmunosupresión, además de que se han extremado cada vez más las precauciones a la hora de asignar un donante a un receptor concreto para que la combinación sea lo más ideal posible, sin embargo, esto no ha permitido eliminar el hecho de que el organismo del receptor reconozca el órgano como extraño e intente rechazarlo [103],[104]. Esta es la razón por la que el tratamiento inmunosupresor constituye la clave de la supervivencia tanto del injerto a largo plazo como del paciente, aunque esta última está limitada principalmente por enfermedad recurrente y los efectos secundarios asociados al uso de la medicación a largo plazo, que incluyen malignidad, infecciones oportunistas e insuficiencia renal entre otros, razón por la cual hay que lograr el equilibrio perfecto para lograr un grado de inmunosupresión que prevenga el rechazo minimizando la toxicidad [103],[104].

La inmunosupresión debe adaptarse a las distintas fases por las que atraviesa el receptor posterior al TH, y se clasifica en períodos que son relativamente diferentes en cuanto a tiempos, agentes y dosis utilizadas [105]; en la fase inicial (de inducción), que inicia en el momento del implante del hígado, se administran dosis altas de diferentes fármacos en protocolos triples o inclusive cuádruples con anticuerpos antilinfocitarios, debido a que es muy alto el riesgo de que el sistema inmune del receptor reaccione y rechace el injerto. En la fase de mantenimiento, en la cual disminuye la inmunoreactividad, se puede disminuir la dosis de medicación a la mínima eficaz. En caso de rechazo agudo, se deben administrar de forma rápida altas dosis de esteroides además de ajustar los niveles de inmunosupresión basal; si el rechazo no responde a esteroides se puede optar por administrar anticuerpos monoclonales OKT3 durante 7 a 14 días. Sin embargo, la tendencia actual es evitar, si es posible, las globulinas antilinfocitarias y convertir precozmente a tacrolimus a los pacientes que presentan rechazos córtico-resistentes mientras reciben ciclosporina, o añadir ácido micofenólico que ha demostrado su efectividad en el trasplante renal [106].

Los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrolimus), son uno de los principales fármacos inmunosupresores utilizados en Europa y Estados Unidos en la mayoría de los TH; se unen a receptores citoplasmáticos formando un complejo que inactiva la calcineurina, lo que previene la transcripción del gen IL2 inhibiendo su producción por la célula T [107]. De estos, el tacrolimus es

el fármaco más empleado, lo que propicio estudios [108],[109] que compararan el tacrolimus con la ciclosporina, demostrando que la inmunosupresión con el primero reduce la mortalidad a 1 y 3 años post-trasplante, así como la pérdida y el rechazo del injerto. Además, existe una fórmula de liberación prolongada que permite administrar el fármaco una vez al día, lo que aumenta la adherencia terapéutica de los pacientes [110]. Hay que considerar además que los receptores de TH tienen la segunda incidencia más alta de insuficiencia renal crónica post-trasplante, incluyendo la enfermedad renal terminal, la cual se debe en gran parte a los efectos nefrotóxicos de los inhibidores de la calcineurina en general y el tacrolimus en particular, los cuales causan una vasoconstricción en las arteriolas aferentes que disminuye el flujo sanguíneo renal y la producción de orina, lo que de manera prolongada puede conducir a un daño irreversible, aunque si se detiene la administración del fármaco la función renal podría mejorar [111].

Como estrategia para disminuir el efecto negativo de este fármaco, se ha ensayado el retraso en su introducción hasta un período más tardío (día 5° postoperatorio) ya que en el postoperatorio inmediato los riñones son particularmente susceptibles a las lesiones agudas por los inhibidores de la calcineurina; esto podría lograrse con la aplicación de una terapia de inducción intensiva perioperatoria, la cual tendría como objeto además evitar en lo posible la administración de esteroides , especialmente en pacientes con insuficiencia renal pre-trasplante [111].

Otros inmunosupresores utilizados pertenecen al grupo farmacológico de antimetabolitos, entre los que se incluyen la azatioprina y el micofenolato de mofetilo, si bien este último ha ido desplazando la azatioprina. La azatioprina es un profármaco de la 6-mercaptopurina que inhibe la iosín-monofosfato deshidrogenasa (IMPDH) y disminuye la síntesis de purinas, afectando a la proliferación de linfocitos T y B [113]. El micofenolato de mofetilo produce, como metabolito activo, ácido micofenólico, que es un inhibidor selectivo, no competitivo de la IMPDH. Ambos fármacos son útiles para el tratamiento y la prevención del rechazo, en combinación con los inhibidores de la calcineurina, si bien ha ido aumentando el uso de los dos primeros para poder disminuir la dosis este último para minimizar su nefrotoxicidad y otros efectos adversos [114].

Entre los inductores, los anticuerpos monoclonales quiméricos humanizados contra el receptor de la IL-2 (daclizumab, ahora eliminado del mercado, y basiliximab), son los más utilizados: actúan sobre una subunidad receptora expresada únicamente por los linfocitos T activados, inhibiendo selectivamente su proliferación [104]. Estos agentes deben utilizarse siempre en combinación con inhibidores de la calcineurina para evitar el rechazo agudo [115].

Otros inductores son los anticuerpos policlonales antitimocíticos y antilinfocíticos que consisten en preparados heterólogos mediante la infusión de anticuerpos equinos o de conejo contra las células T humanas [107].

Existen combinaciones de medicación recomendada para diferentes circunstancias, como son la insuficiencia renal, los pacientes VHC positivos, aquellos con síndrome metabólico, con carcinoma hepatocelular, con tumores de novo, entre otras, de acuerdo al perfil de cada grupo de fármacos y a las necesidades de cada paciente.

En receptores de TH, el factor de riesgo de nefrotoxicidad más importante es el uso de inhibidores de la calcineurina, que tienen un componente de nefrotoxicidad reversible, la vasoconstricción, mientras que la fibrosis tubulointersticial crónica y otros cambios en el parénquima renal son irreversibles [116].

En individuos con VHC la inmunosupresión debe mantener un preciso equilibrio entre la abolición de la inmunidad y el mantenimiento de una correcta respuesta viral, así como hay que tener en cuenta que ciertos regímenes farmacológicos pueden favorecer la aparición de tumores de novo [107].

Lo ideal desde el punto de vista teórico, y en virtud del aumento de la esperanza de vida de los receptores de TH y de las múltiples complicaciones que trae el uso de inmunosupresores, sería que el receptor acepte el injerto sin necesidad de ayuda farmacológica a largo plazo [107], ya que hay demasiados riesgos insidiosos de toxicidad acumulativa con riesgo de infecciones, disfunción renal, cardiovascular y aparición de nuevo de tumores malignos [117]. Históricamente la minimización o retirada de la inmunosupresión ha sido una estrategia para optimizar la longevidad de los receptores de TH, aunque se ha visto que la disminución temprana de los mismos es factible solo en algunos receptores seleccionados, pero la retirada completa es exitosa solo en una pequeña proporción de estos; la gestión de la inmunosupresión debe ser individualizada a las necesidades de cada paciente, las cuales evolucionan a lo largo del tiempo posterior al TH [118].

Aquellos pacientes en los cuales se logró la retirada de la inmunosupresión, experimentaron menores infecciones, requirieron menos tratamientos para sus potenciales comorbilidades [119] y presentaron mejoría serológica de sus niveles de creatinina, glucosa y ácido úrico [120] en comparación con los pacientes en los que no se retiró el tratamiento, sin embargo hacen falta muchas

investigaciones para determinar en qué pacientes se puede optar a esto con seguridad, y para la realización de un algoritmo de actuación que se aplique en centros de trasplante a nivel mundial. De momento la “salud” del injerto se mide casi exclusivamente por las pruebas de función hepática, aunque hasta que no se descubran nuevos métodos de análisis menos invasivos la biopsia hepática debe ser el gold standard que evalúe la función del injerto y oriente la inmunosupresión [117].

## **2. HIPÓTESIS**

### **Fundamentos**

Se dispone de una gran cantidad de datos sobre los trasplantes realizados en el Hospital Universitario Central de Asturias, recogidos de forma sistemática desde la apertura de la unidad de TH hasta la actualidad. La Sociedad Española de Trasplante Hepático en colaboración con la ONT presenta todos los años la actualización del Registro Español de Trasplante Hepático (RETH) con los datos pormenorizados de la actividad de trasplante hepático en España, globalmente y por unidades de trasplante.

Ante esa disponibilidad de datos, se nos brinda la oportunidad de llevar a cabo un análisis del perfil de los pacientes sometidos a TH, de los donantes, de las variables del procedimiento quirúrgico, de la evolución postoperatoria así como de estudiar las posibles correlaciones existentes entre los hallazgos y procedimientos con los resultados obtenidos, para poder mejorar el protocolo de actuación de la Unidad de Trasplante Hepático del HUCA.

### **Hipótesis:**

El investigador se plantea que los resultados de la Unidad de TH del HUCA han ido mejorando a lo largo de estos años, siendo diferentes a los de otros grupos y superiores a la media nacional, y las complicaciones pueden disminuir adaptando los protocolos al resultado del análisis de los datos recogidos en el presente trabajo de investigación.



### **3. OBJETIVOS**

1. Determinar el perfil de los pacientes intervenidos de TH ortotópico en Asturias, concretamente en el HUCA, centro de referencia de TH en la región.
2. Delinear las características de los donantes hepáticos que se utilizan en el Principado de Asturias.
3. Analizar la evolución de la cirugía de TH en el HUCA.
4. Detallar la evolución postoperatoria hasta el alta hospitalaria de los pacientes sometidos a TH y detectar los puntos clave de las complicaciones postoperatorias.





## **4. PACIENTES Y MÉTODOS**

### **4.1 TIPO DE ESTUDIO:**

Estudio observacional, retrospectivo, descriptivo, transversal, no intervencionista, unicentro.

### **4.2 POBLACIÓN DEL ESTUDIO**

#### **4.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

El presente estudio recoge los pacientes a los que se realizó trasplante hepático ortotópico de donante cadáver entre abril 2002 (fecha de inicio de la actividad de la Unidad de Trasplante Hepático en el Hospital Universitario Central de Asturias) y diciembre 2017, lo que supuso la revisión de 533 historias clínicas.

Se incluyeron sólo los pacientes en los que se realizó la intervención de trasplante hepático completa, independientemente de su evolución posterior a la misma.

- Con edad igual o superior a 16 años.
- Que fueron sometidos a trasplante hepático en el Hospital Universitario Central de Asturias.
- Con autorización del registro de la información de su proceso mediante la firma del consentimiento informado por escrito.

#### **4.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Se excluyeron los pacientes que fallecieron durante la intervención quirúrgica no pudiendo completarse la misma, y aquellos en los que, tras una búsqueda razonable, no fue posible conseguir la información clínica por diversos motivos, en la mayoría por fallo en la recogida de datos en la historia clínica.

### 4.3 ÁMBITO GEOGRÁFICO

El presente estudio de investigación se llevó a cabo en el Hospital Universitario Central de Asturias, el cual es un centro de referencia de cirugía hepática y de trasplante hepático para todas las áreas del Principado de Asturias, con una población de 1.004.686 habitantes a fecha de 1/1/2022 [121].

### 4.4 FUENTE DE OBTENCIÓN Y RECOGIDA DE DATOS

Los datos de los pacientes se han obtenido mediante revisión de las historias clínicas consecutivas por el cirujano investigador.

### 4.5 CODIFICACIÓN DE LOS DATOS RECOGIDOS

Los parámetros clínico-patológicos seleccionados son todos aquellos que podrían tener un valor de utilidad al realizar el análisis de los datos.

Se diseñó un protocolo de recogida de datos de los pacientes (véase Anexo I) en soporte informático que incluía:

➤ Datos de los pacientes:

- Numero de Historia Clínica
- Edad: considerada la edad del paciente en el momento de la intervención quirúrgica y medida en años.
- Sexo: mujer u hombre.
- Causa que motivó la realización de trasplante hepático: enfermedad, hábito tóxico o antecedente del paciente que haya desencadenado el fallo hepático motivo del trasplante.
- Clasificación de Child al momento de la inclusión del paciente en la lista de espera quirúrgica del trasplante hepático.
- Puntuación de la escala MELD-Na al momento de la inclusión del paciente en la lista de espera quirúrgica del trasplante hepático.
- Antecedentes clínicos de interés (detallados).

- Índice de Masa Corporal del paciente.
- Datos de los donantes:
  - Edad: considerada la edad del donante en el momento de la extracción hepática y medida en años.
  - Causa de muerte
  - Antecedentes clínicos de interés (detallados).
- Datos relacionados con la intervención quirúrgica:
  - Fecha de realización del trasplante hepático.
  - Realización de biopsia intraoperatoria o no.
  - Cirujano que realiza la intervención y primer ayudante.
  - Tiempo de duración de la cirugía: considerado desde la incisión hasta el cierre de la piel medida en minutos.
  - Presencia de variantes arteriales en el donante y cuáles.
  - Uso de hemoderivados durante la intervención quirúrgica: considerando el número de concentrados de hematíes transfundidos.
  - Presencia de inestabilidad hemodinámica: durante el acto quirúrgico y en las primeras 24 horas.
  - Tiempos de isquemia fría e isquemia caliente medido en minutos.
  - Tiempo entre anastomosis portal y hepática: considerado como tal el tiempo transcurrido entre la finalización de la anastomosis venosa portal y el inicio de la anastomosis arterial hepática medido en minutos.
  - Lugar de anastomosis arterial en donante y receptor.
  - Numero de anastomosis arteriales realizadas.
  - Necesidad de injerto arterial
  - Presencia de disección arterial de la íntima en receptor.
  - Flujo de la arteria hepática del receptor: medido en ml por minuto mediante sistema Doppler al acabar las anastomosis vasculares.
  - Flujo de la vena porta del receptor: medido en litros por minuto mediante sistema Doppler al acabar las anastomosis vasculares.
  - Peso del órgano receptor en gramos.
  - Presencia o ausencia de Síndrome de Reperfusión.

➤ Datos Anatomo-Patológicos:

- Diagnóstico anatomo-patológico de la biopsia del hígado implantado (hígado del donante) antes proceder al cierre cutáneo.
- Diagnóstico anatomo-patológico de la pieza de hepatectomía (hígado del receptor).

➤ Evolución postoperatoria:

- Realización de ecografía Doppler de control en la primera semana y en el primer mes posterior a la realización del trasplante hepático.
- Necesidad de reintervención quirúrgica durante el ingreso y su causa.
- Necesidad de retrasplante hepático durante el ingreso y su causa.
- Realización de biopsia hepática: considerada las realizadas posterior a la intervención quirúrgica y previo al alta del paciente.
- Realización de pruebas complementarias: consideradas como tal la analítica, tomografía computarizada, angio-tomografía, colangio-resonancia magnética.
- Complicaciones postquirúrgicas: clasificadas mediante la escala de Clavien-Dindo de complicaciones postoperatorias, recogiendo las que ocurren desde el ingreso hasta el alta hospitalaria del paciente.
- Duración de la estancia hospitalaria: considerada como tal la duración desde el ingreso hasta el alta y medida en días.
- Mortalidad a los 30 días del acto quirúrgico.

➤ Seguimiento a largo plazo:

- Estado del paciente al finalizar el estudio: vivo o muerto.
- Fecha de muerte.
- Causa de muerte.

## 4.6 ASPECTOS ÉTICOS

### 4.6.1 CONSIDERACIONES GENERALES

La muestra se compone de casos retrospectivos, de pacientes que otorgaron su consentimiento informado para la intervención quirúrgica. El estudio es de naturaleza observacional no

intervencionista por lo que no es necesaria la obtención de consentimiento informado por escrito específico para la inclusión de los pacientes en el estudio.

El estudio se ha llevado a cabo según los requerimientos expresados en las normas internacionales relativas a la realización de estudios epidemiológicos, recogidas en las *International Guidelines for Ethical Review of Epidemiological Studies* (Council for the International Organizations of Medical Science – CIOMS, Ginebra, 1991), así como la Declaración de Helsinki (revisión de Seúl, octubre de 2008). Esta define los principios que deben ser respetados escrupulosamente por todas las personas implicadas en la investigación. El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los participantes se ha agrupado y se ha ajustado a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal requiriendo una aprobación por los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEICs).

#### 4.6.2 EVALUACIÓN BENEFICIO - RIESGO

Debido a la naturaleza descriptiva, observacional y retrospectiva del presente estudio, no se genera ningún riesgo sobre los pacientes estudiados, así como ningún cambio en la práctica clínica habitual que se siguió, limitándose a una recogida de datos de los mismos.

#### 4.6.3 CONFIDENCIALIDAD DE LOS DATOS

Con el fin de garantizar la confidencialidad de los datos obtenidos, solo han tenido acceso a los mismos el investigador y su equipo de colaboradores, el CEIC y las autoridades sanitarias pertinentes.

#### 4.6.4 RESPONSABILIDAD DEL INVESTIGADOR

Las responsabilidades del investigador han sido:

- Elaborar un protocolo de recogida de datos, riguroso, preciso y completo.
- Recoger, registrar y notificar los datos de forma correcta respondiendo de su calidad y veracidad ante las auditorias oportunas.

- Respetar la confidencialidad de los datos de los sujetos participantes en el estudio.
- Saber responder sobre los objetivos, metodología básica y significado de los resultados del estudio ante la comunidad científica y profesional.
- Comprender que los datos de los pacientes se han analizado, explotado y comunicado siguiendo procedimientos acordes con el diseño previo y de acuerdo con el director del proyecto.

## 4.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo proporcionando distribuciones de frecuencias relativas y absolutas para variables cualitativas, y medidas de posición y dispersión para las cuantitativas.

Las diferencias de variables cuantitativas entre dos grupos se evalúan a través del test t de Student para muestras independientes, con la corrección de Welch ante varianzas distintas. Las relaciones entre variables cualitativas se estudian con el test Chi Cuadrado o Fisher, en función del cumplimiento o no de las frecuencias esperadas. Por último, se construyen modelos de regresión logística binaria para predecir la aparición de complicaciones en función de las variables indicadas, tanto de forma univariante como multivariante.

Se estimaron tasas de supervivencia a través del estimador Kaplan-Meier. Las diferencias en supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad entre las diferentes vías se evaluaron con el test log-rank. Se construyen por último modelos de regresión de Cox univariantes y multivariantes en cada caso para estimar los Hazard Ratio y sus intervalos de confianza al 95 %. El nivel de significación empleado fue 0.05 (es decir, el p-valor<sup>1</sup> ha de ser < 0.05).

El análisis estadístico se efectuó mediante el programa R (*R Development Core Team*), versión 3.6.3 [122],[123].

---

<sup>1</sup> En estadística, el valor p (o p-valor) es la probabilidad de que un valor estadístico calculado sea posible dada una hipótesis nula cierta. Explicado de forma resumida, el p-valor se emplea como criterio para diferenciar resultados que son producto del azar del muestreo de resultados que son estadísticamente significativos.

## 5. RESULTADOS

Se han analizado 533 TH en el período comprendido entre 2002 y 2017, es decir, el total de los TH que conforman la base de datos.

Se describirán de forma secuencial: las características del receptor, del donante cuando se disponga de dicha información, de la cirugía, los hallazgos en las pruebas de imagen realizadas, las complicaciones postoperatorias durante la estancia hospitalaria, así como la supervivencia o muerte al finalizar el estudio y las causas de fallecimiento.

### 5.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS RECEPTORES PRETRASPLANTE

De los 533 TH realizados en el período antes mencionado, 431 pacientes (80,9%) fue de sexo masculino, mientras 102 (19,1%) corresponde a sexo femenino. En la Tabla 3 se observa la evolución del número de trasplantados por sexo desde la apertura de la unidad de TH del HUCA hasta el 2017.

La edad media de los pacientes de esta serie ha sido de 55,1 (con una desviación típica de 8,7 años), siendo la edad promedio de los varones 55,2 (desviación típica de 8,4 años) y la de las mujeres 54,7 (desviación típica de 9,9 años). En la Figura 6 se puede observar la distribución por edad y sexo desde el 2002 hasta el 2017; la mayor parte de los pacientes se concentran en el tramo de edad comprendido entre 40 años a 69 años de ambos géneros, tanto masculino como femenino. De los 431 pacientes de sexo masculino trasplantados, el 94,7% (408 pacientes) se concentran en el tramo de edad comprendido entre 40-69 años. De las mujeres, el 94,1% se concentra en el mismo tramo de edad, representando de forma global, sin distinción de género, la mayor cantidad de trasplantes realizados (504 trasplantes de un total de 533).

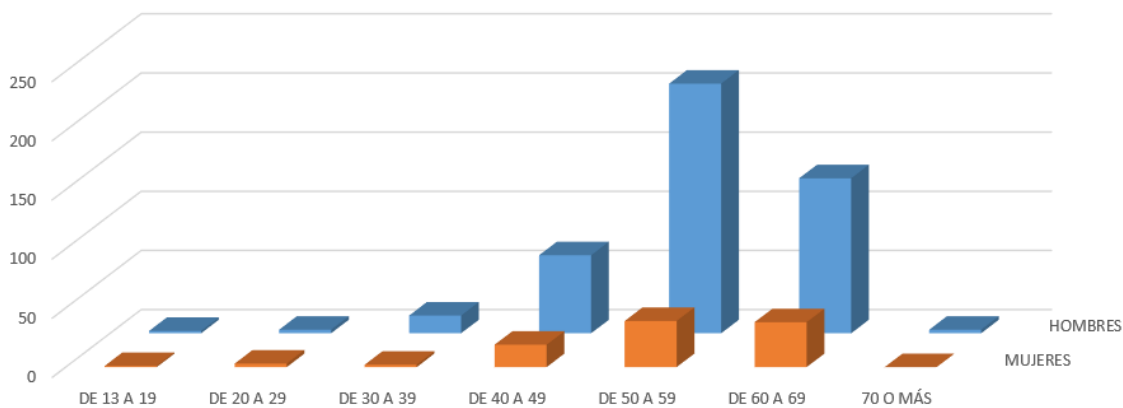
Entre las indicaciones de trasplante hepático por tipo de enfermedad (figura a crear) destacan la **enfermedad hepática crónica parenquimatosa** (424 casos, correspondientes a 79,5% del total de casos), seguido de la **enfermedad neoplásica** (192 casos, 36,0%). El resto corresponde a enfermedad hepática crónica colestásica (5,3%), enfermedad hepática crónica vascular (2,4%), enfermedad vascular del árbol biliar (3,8%), fallo hepático agudo y/o subagudo (3,9%), enfermedad

metabólica y/o genética (2,4%) y otras causas como fallo del injerto, incompatibilidad, etc. (4,1%).

En la Figura 7 se pueden observar las indicaciones de TH por grupos de enfermedad.

*Tabla 3. Número de cirugías realizadas por año y sexo.*

AÑO	HOMBRES	MUJERES	TOTAL
2002	18	9	27
2003	27	5	32
2004	37	5	42
2005	28	7	35
2006	36	3	39
2007	27	4	31
2008	16	11	27
2009	30	5	35
2010	19	9	28
2011	19	10	29
2012	24	3	27
2013	26	8	34
2014	34	3	37
2015	18	4	22
2016	32	8	40
2017	40	8	48
<b>TOTAL</b>	<b>431</b>	<b>102</b>	<b>533</b>



*Figura 6. Distribución de pacientes trasplantados por edad y sexo.*

En la Tabla 4 se especifica además la indicación de TH por grupo de enfermedad, considerando como indicación principal la que ha motivado el trasplante, aunque en un mismo paciente coexistan dos o tres causas diferentes.



Hay que tener en cuenta que en un mismo paciente pueden coexistir indicaciones diferentes como por ejemplo el CHC sobre cirrosis enólica; en estos pacientes se ha considerado como indicación de trasplante el CHC; ello explica que, aunque el 59,3% de los trasplantados tienen historia de alcoholismo previo, sólo se haya indicado TH por cirrosis etílica en el 26,1% de los casos.

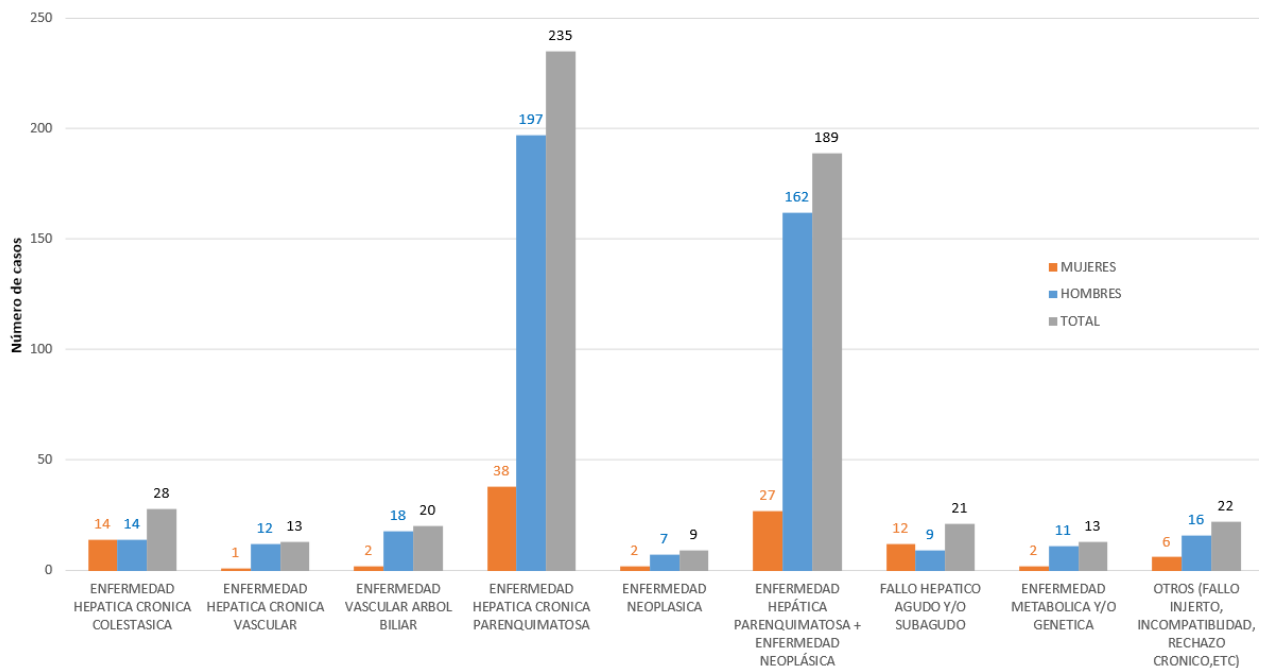


Figura 7. Causas de trasplante hepático en el HUCA entre abril de 2002 y diciembre de 2017.

La mayor parte de los pacientes han ido al trasplante hepático en estadio avanzado de la enfermedad hepática, siendo la mayoría Child C o Child B (39,8% de los casos y 29,5% respectivamente) y un 28,5% Child A (véase Figura 8).

Con respecto a la patología y hábitos más frecuentes asociados en el momento del trasplante destacan (Tabla 5):

- *Historia de alcoholismo previo*: 316 pacientes (59,3%)
- *Tabaquismo* previo o en el momento del trasplante: 245 pacientes (46,0%)
- *Enfermedad renal* con cifras de creatinina > 1,5 mg/dl): 46 pacientes (8,6%)
- *Diabetes Mellitus*: 141 pacientes (26,5%)
- *Hipertensión Arterial*: 73 pacientes (13,7%)
- *Cardiopatía*: 41 pacientes (7,7%)

- *Cirugía Mayor abdominal previa*, entendiéndose como tal tanto la realizada a nivel hepático como a otro nivel del tracto gastrointestinal: 16 pacientes (3,0%)
- *Trombosis portal*, tanto parcial como completa: 5 pacientes (0,9%)

Se ha de indicar que la mayoría de los pacientes presentan más de una patología asociada. En particular, 180 (33,8%) pacientes presentaban dos patologías de las indicadas en la Tabla 5, 80 (15,0%) pacientes presentaban tres patologías, y 29 (5,4%) pacientes tenían tres o más patologías.

*Tabla 4. Distribución de TH por tipo de enfermedad*

<b>Tipo de enfermedad</b>	<b>Número de casos</b>
Cirrosis etílica	139
CHC	197
Virus hepatotropos	84
CBP	18
CEP	8
Hepatitis fulminante	10
Colangiopatía isquémica	16
Disfunción injerto	20
Hepatitis tóxica	3
Hepatitis autoinmune	12
Cirrosis criptogenética	5
Enfermedad vascular	11
Hepatopatía de causa no filiada	1
Tumores benignos	2
Enfermedad Caroli	2
Cirrosis biliar secundaria	1
Rechazo crónico	1
Metástasis insulinooma	1
Colangitis recidivante	1
Déficit Alfa 1 AT	1

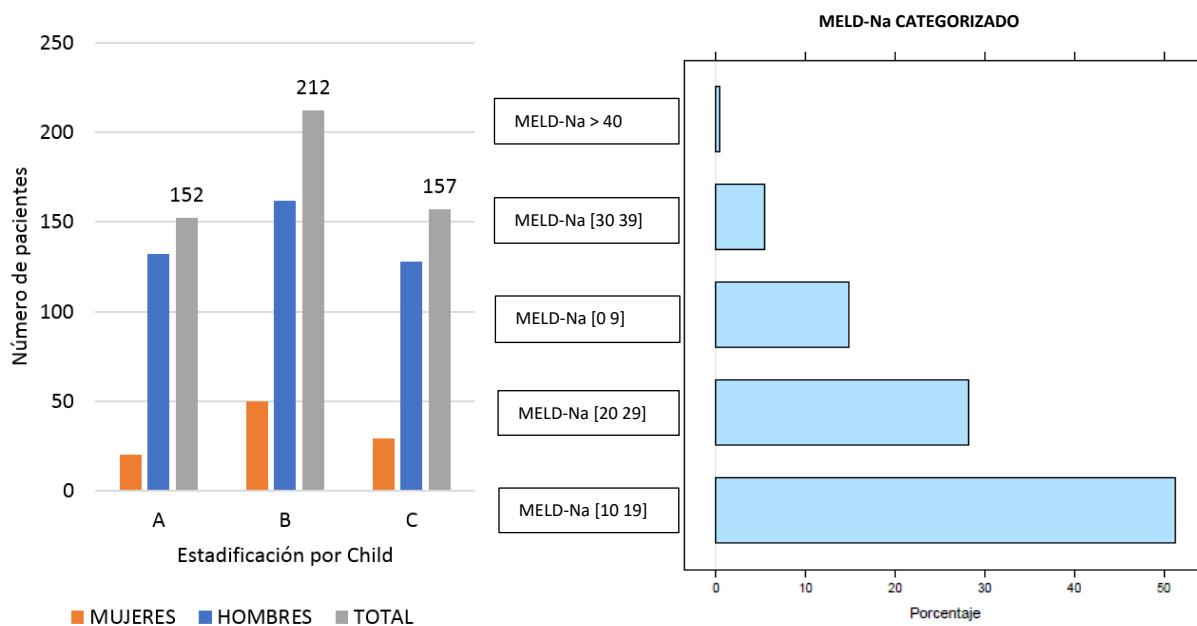


Figura 8. Distribución de pacientes por CHILD (izquierda) y distribución de pacientes por MELD-NA (derecha).

Tabla 5. Patología y hábitos tóxicos más frecuentes asociada en receptores de TH

Tipo de patología	Número de casos
OH	316 (59,3%)
Tabaquismo	245 (46,0%)
Enfermedad renal	46 (8,6%)
DM	141 (26,5%)
HTA	73 (13,7%)
Cardiopatía	41 (7,7%)
CX mayor abdominal previa	16 (3,0%)
Trombosis portal	5 (0,9%)

Como se aprecia en la Tabla 6, cuarenta y tres pacientes de nuestra serie han sido retrasplantados, lo que supone el 8,1% del total de trasplantados en el período estudiado. Veintiocho casos (65,1%) han sido retrasplantados durante el primer año y quince pacientes (34,9%) a partir del primer año de trasplante.

Tabla 6. Distribución de los retrasplantados (reTH).

Variable		N (%)
<b>Retrasplante hepático</b>	<b>Total</b>	533 (100%)
	<b>Si</b>	43 (8,1%)
	<b>No</b>	490 (91,9)
<b>Fecha de retrasplante</b>	<b>Total</b>	43 (100%)
	<b>1<sup>er</sup> año</b>	28 (65,1%)
	<b>2<sup>o</sup> año</b>	8 (18,6%)
	<b>3<sup>o</sup> año</b>	3 (7,0%)
	<b>10<sup>o</sup> año</b>	4 (9,3%)

Las principales causas de trasplante durante el primer año (28 pacientes, 100%) han sido: siete casos (25,0% del total de 28 pacientes) de disfunción primaria del injerto, siete casos (25,0%) de trombosis completa de arteria hepática, seis (24,4%) casos de colangiopatía isquémica, cuatro casos (14,3%) de trombosis completa de vena porta, un caso (3,6%) de estenosis de vena cava inferior, un caso (3,6%) de incompatibilidad AB, un caso (3,6%) de rechazo agudo de injerto + recidiva de VHC y un caso (3,6%) de colangitis de repetición.

Tabla 7. Distribución de pacientes por índice de masa corporal.

	Frec.	%(NA+)	%(NA-)
<18	9	1.7	1.7
18-25	194	36.4	36.7
>25	326	61.2	61.6
NA's	4	0.8	0.0
<b>Total</b>	<b>533</b>	<b>100.0</b>	<b>100.0</b>

Valorando el índice de masa corporal (IMC) de los pacientes, Tabla 7, 326 pacientes habían presentado sobrepeso y 203 se encontraban normopeso; 9 eran los pacientes con insuficiencia ponderal con un IMC por debajo de 18. En la Tabla 7 aparece como NA los valores perdidos, y %(NA+) y %(NA-) representan la distribución porcentual incluyendo o no los casos perdidos, respectivamente.

## 5.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS DONANTES

La tasa de donantes globales y eficaces de Asturias es la más alta a nivel nacional según datos de 2019 de la ONT, observándose una tendencia estable por encima de 30 TH/año desde 2013, debido a la paulatina consolidación de la UTH del HUCA [124].

Con respecto al análisis del donante en esta serie, solo se dispone de datos de donantes en 170 casos por fallos en el sistema de llenado y recopilación de datos de la historia clínica. Estos 170 casos corresponden a un 31,9% del total de 533 casos. En esta serie los donantes (170, es decir 100%) se distribuyeron de la siguiente forma:

- Grupo de 13 a 19 años: 2 pacientes (1,1%).
- Grupo de 20 a 29 años: 4 pacientes (2,3%).
- Grupo de 30 a 39 años: 6 pacientes (3,5%).
- Grupo de 40 a 49 años: 24 pacientes (14,1%).
- Grupo de 50 a 59 años: 38 pacientes (22,3%).
- Grupo de 60 a 69 años: 39 pacientes (22,9%).
- Edad igual o mayor a 70 años: 57 pacientes (33,5%).

La serie de donantes se distribuyó de la siguiente manera: 30 pacientes (17,6%) fueron de sexo femenino mientras que 50 pacientes (29,4%) fueron de sexo masculino. En 90 casos (52,9%) no fue posible determinar el sexo del donante debido a fallo en la recogida de datos en la hoja operatoria.

En lo que se refiere a la estancia en UCI, 26 pacientes (32,5%, considerando como total los 80 pacientes de los cuales se disponía de datos) permanecieron en la UCI un día o menos; 42 pacientes (52,5%) presentaron una estancia entre 1 y 7 días y 12 (15,0%) de ellos estuvieron ingresados en la UCI más de 7 días. En 90 donantes, así como no fue posible determinar el sexo del mismo, tampoco fue posible determinar el tiempo de estancia en UCI por ausencia de datos en la historia clínica del receptor.

Como causa de *exitus*, el accidente cerebrovascular ha sido la más frecuente en 100 casos (58,8%), seguida del traumatismo craneoencefálico (29 casos, 17,1%). Del accidente cerebrovascular, el hemorrágico fue más prevalente (89 casos, 89,0%), y el isquémico 11 casos (11%); el resto de casos

se distribuyen como se puede observar en la Tabla 8; en 21 casos (12,4%), no fue posible filiar la causa del *exitus* ya que la misma no venía recogida en la hoja operatoria.

Entre los antecedentes patológicos destaca que el 25,6% (44 pacientes) habían sido hipertensos, probablemente en relación con el mayor número de donantes por ictus hemorrágico. Del resto, 12,9% (22 pacientes) habían sido diabéticos, 8,8% (15 pacientes) presentan alguna cardiopatía, y 16,5% (28 pacientes) no tenían patología alguna al momento de la muerte. Entre los hábitos tóxicos destacan el tabaquismo (11,8%, 19 pacientes) e historia de alcoholismo previo (15 pacientes, 8,8%). Un solo paciente (0,6%) presentó consumo de cannabis.

*Tabla 8. Causas de muerte encefálica en los donantes*

<b>Causas de Muerte de Donantes</b>	<b>N (%)</b>
Ictus Hemorrágico	89 (89,0%)
Ictus isquémico	11 (11,0%)
TCE	29 (17,1%)
Parada Cardiorrespiratoria (PCR)	9 (5,3%)
complicación postneurocirugía	3 (1,8%)
Shock hemorrágico	1 (0,6%)
Shock séptico	1 (0,6%)
Lesión axonal difusa	2 (11,8%)
Hematoma subdural agudo	1 (0,6%)
Politrauma	2 (11,8%)
Intento autolítico	1 (0,6%)
No filiada	21 (12,4%)

En cuanto a las muestras obtenidas por biopsia con aguja de Menghini al finalizar el procedimiento de TH se van a analizar los diferentes apartados: grado de esteatosis según la clasificación de la Sociedad Española de Anatomía Patológica [126] y presencia de fibrosis. En cuanto al grado de esteatosis del injerto, se observó que 6,6% de los casos (35 muestras) presentaron esteatosis <5%; 12,0% (64 muestras) presentaron esteatosis leve entre 5-33%; 3,6% (19 muestras) presentaron esteatosis moderada entre 34-65%; 0,6% (3 muestras) presentaron esteatosis intensa >65%.

En cuanto al hallazgo de fibrosis, esta se observó en 3,2% de los casos (17 muestras).

En 2,8% de los casos del total de muestras analizadas (15 muestras de 533 totales), no se encontró resultados de la muestra en anatomía patológica. En 0,4% (2 muestras) no hubo material suficiente para el análisis.

### 5.3. CARACTERÍSTICAS DE LA CIRUGÍA

El promedio de trasplantes realizados en los 15 años que duró el período analizado fue de 28,7 TH/año. Como se puede observar en la Tabla 3, el número de TH realizados en la Unidad de TH del HUCA ha sufrido variaciones desde su apertura, presentando desde el 2015 aproximadamente una tendencia ascendente; el descenso acusado observado en el año 2015, cuando la tendencia era claramente ascendente en los años previos, puede estar justificado por el cambio de las instalaciones del antiguo recinto hospitalario al nuevo edificio del HUCA en el año 2014. En la Tabla 3 también se muestra la evolución de las cirugías realizadas por año y sexo.

Un aspecto de interés es el análisis de la duración de las cirugías de trasplante hepático y su evolución con los años. En la Figura 9 se representa la duración de las cirugías, donde se puede comprobar que el número de cirugías cuya duración es superior a 8 h se ha reducido a partir del año 2008. En el caso de las cirugías cuya duración está comprendida entre 4 h y 8 h, el número de estas se ha ido incrementando progresivamente, observándose un aumento en los últimos años, proporcional al aumento del número de trasplantes en dichos años. La distribución de la duración de las cirugías de TH se muestra en la Figura 10, siendo la duración promedio de las cirugías de 8 h, con una desviación típica de 2 h 21 min.

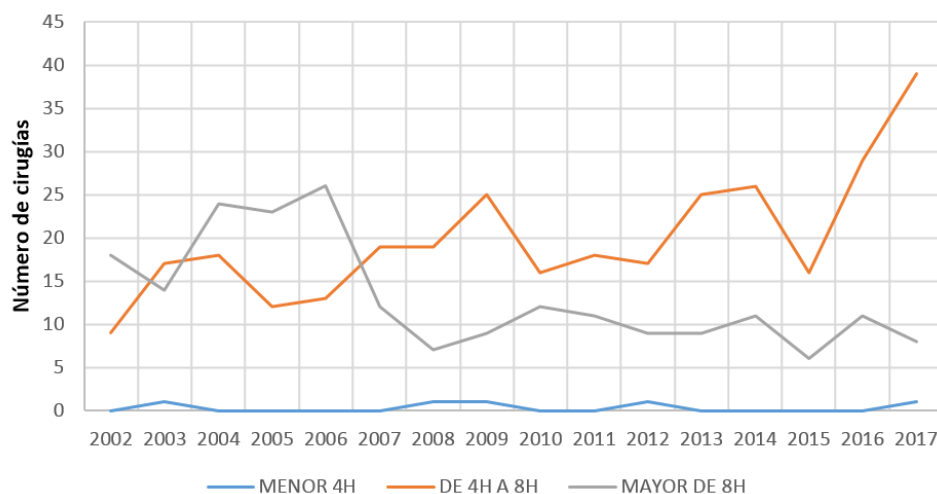


Figura 9. Duración de las cirugías por año.

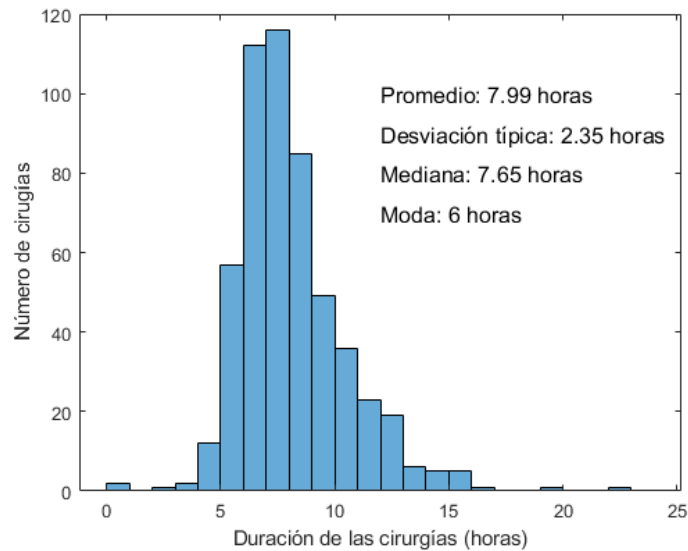


Figura 10. Distribución de la duración de las cirugías.

Si se analiza la relación existente entre la duración de la cirugía y la tasa de mortalidad empleándose la categoría V de la clasificación Clavien-Dindo (Figura 11) se puede observar que el porcentaje de mortalidad en las cirugías ha ido disminuyendo con los años, desde picos del 20% en los primeros años de trasplante hepático en Asturias, hasta menos de un 10% desde el año 2014. En el caso del análisis por duración de la cirugía, en la Figura 12 se observa un dato de interés, que es la disminución del porcentaje de mortalidad en cirugías de 4 h a 8 h en los últimos años hasta llegar al 0%, incluso cuando el número de estas cirugías ha ido aumentando en los últimos años (mejor dominio de la técnica quirúrgica, entre otros).

En el caso de cirugías cuya duración es superior a 8 h, en la Figura 13 se observa una tasa de mortalidad entre el 10% y el 30%, que se mantiene con el paso del tiempo. Este resultado está en concordancia con el hecho de que la elevada duración de estas cirugías se suele corresponder con la presencia de complicaciones, lo que está relacionado con la baja supervivencia de los pacientes trasplantados.



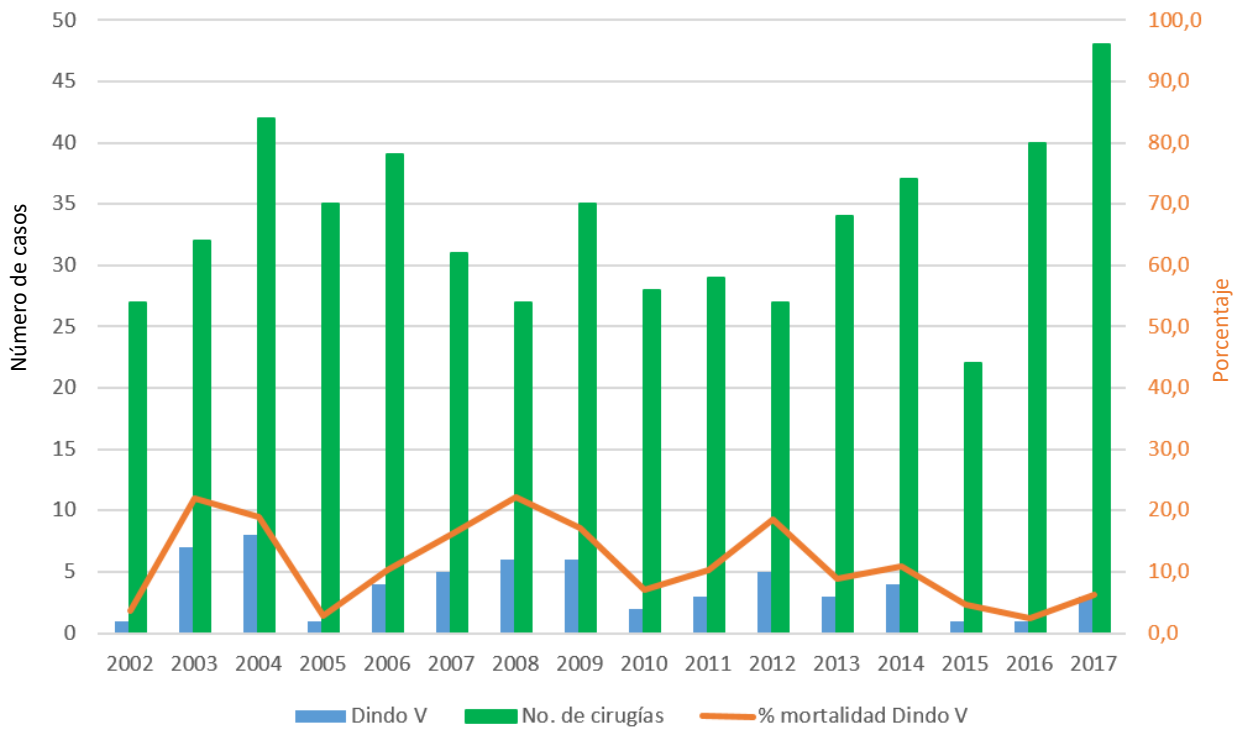


Figura 11. Evolución de la mortalidad en cirugías vs. número de TH por año.

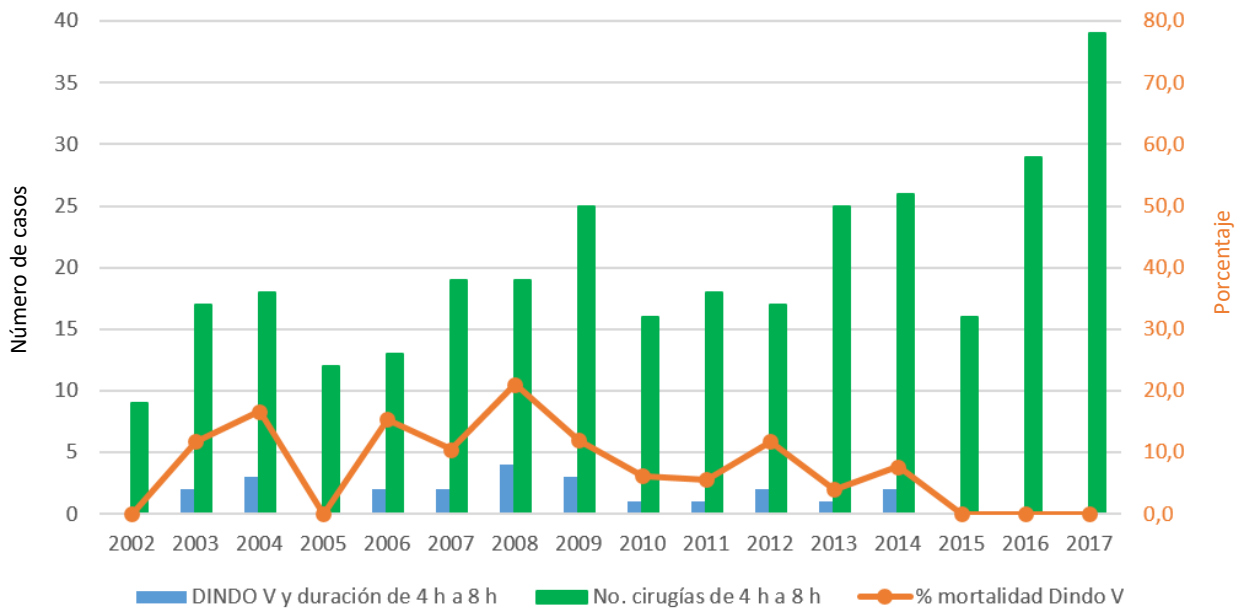


Figura 12. Evolución de la mortalidad en cirugías cuya duración está comprendida entre 4 horas y 8 horas vs. número de TH por año.

Otra forma de analizar la mortalidad en cirugías es por número de casos en vez de por años. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 9. Al igual que en el análisis por años, el porcentaje de mortalidad desciende según se van realizando más cirugías, estando por debajo del 7 % en las

133 últimas cirugías. En dicha Tabla 9 se observa también la correlación entre la duración de las cirugías y el porcentaje de mortalidad: las cirugías con duración superior a 8 h suelen corresponderse con complicaciones, lo que explica que la tasa de mortalidad sea mayor que para las cirugías con duración comprendida entre 4 h y 8 h. En el caso de estas últimas cirugías, se observa también la disminución de la tasa de mortalidad, pasando de valores entre el 10% y el 14% en las primeras 300 cirugías, a un porcentaje inferior al 1,5% para las últimas cirugías.

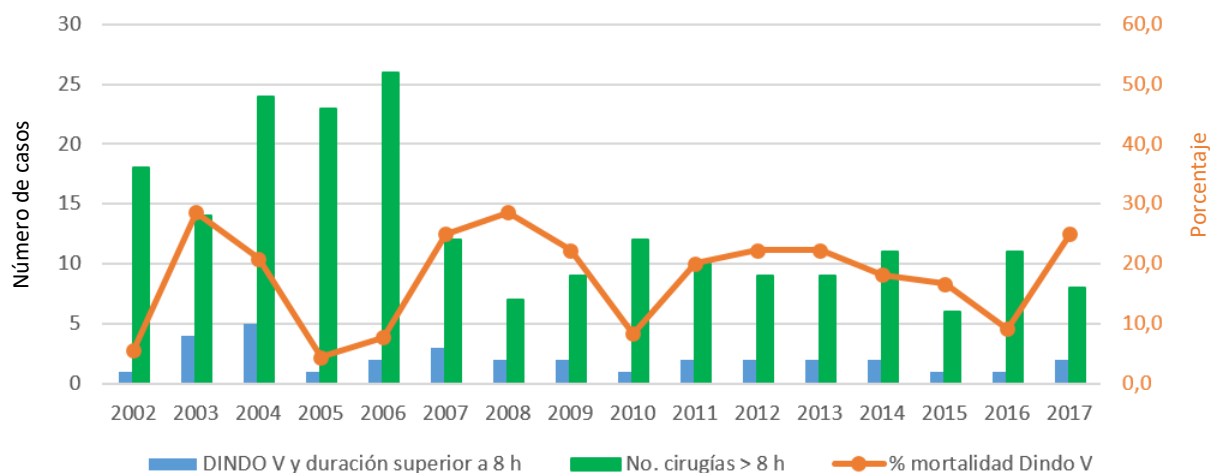


Figura 13. Evolución de la mortalidad en cirugías cuya duración es superior a 8 horas vs. número de TH por año.

Tabla 9. Análisis de la mortalidad en cirugías por cada 100 casos. Se incluye el análisis de mortalidad en función de la duración de las cirugías.

	% mortalidad	Mortalidad en función de la duración de las cirugías (no. de casos)			Mortalidad en función de la duración de las cirugías (en % de casos)		
		< 4 h	4 h – 8 h	> 8 h	< 4 h	4 h – 8 h	> 8 h
Cirugías 1 a 100	15,0	0	5	10	0,0	11,6	17,5
Cirugías 101 a 200	10,0	0	4	6	0,0	9,8	10,2
Cirugías 201 a 300	17,0	2	9	6	66,7	13,7	19,4
Cirugías 301 a 400	11,0	1	4	6	100,0	5,9	19,4
Cirugías 401 a 500	5,0	0	1	4	0,0	1,4	14,3
Cirugías 501 a 533	6,1	1	0	1	100,0	0,0	25,0

De esta serie, la mayoría de los pacientes recibieron transfusión de concentrados de hematíes (517 pacientes, 96,9%); solo 3% no recibieron trasfusiones (16 pacientes). De los que recibieron concentrados de hematíes 62,6% (324 pacientes) recibieron menos de 10 unidades, mientras que 37,3% (193 pacientes) recibieron más de 10 unidades.

Durante la cirugía presentaron inestabilidad 69 pacientes, de los cuales 35 mostraron también inestabilidad a las 24 horas. Se produjo síndrome de reperfusión<sup>2</sup> en 173 pacientes (32,4%), mientras que 360 (67,5%) no lo presentaron.

En cuanto al número de anastomosis arteriales, en la mayoría de los pacientes se realizó una sola anastomosis (433 casos, 84,7% del total de trasplantes hepáticos de los cuales se dispone de datos, 511); en 66 casos (12,9%) se realizaron dos anastomosis, y solo en 12 casos (2,3%) se realizaron más de dos, habiendo un total de 22 trasplantes en los que no se dispone de este dato. La causa de realizar más de una anastomosis arterial fue la presencia de variantes anatómicas arteriales (el 100% de los casos de la variante “arteria hepática derecha proveniente de arteria mesentérica superior”) o la necesidad técnica de utilización de injerto debido a la longitud de los cabos arteriales, con la finalidad de que no existiera tensión en la anastomosis. El uso de injertos en esta serie fue del 2,4% (13 casos).

En el donante, el tipo de variante anatómica arterial más frecuentemente encontrada fue la presencia de una arteria hepática derecha proveniente de la arteria mesentérica superior (70 casos, 47,2%), seguido de la presencia de una arteria hepática izquierda proveniente de la arteria gástrica izquierda (58 casos, 39,1%) y por último de la presencia de una arteria hepática única proveniente del tronco celiaco (23 casos, 15,5%). Hay que tener en cuenta que estos porcentajes pueden no corresponder al total absoluto debido a que puede coexistir en un mismo donante la presencia de más de una variante; estos datos se refieren a las variantes más frecuentemente encontradas. Otras variantes, si bien menos frecuentes fueron la arteria hepática derecha proveniente del tronco celiaco, la arteria hepática derecha proveniente de la aorta, la arteria hepática izquierda proveniente del tronco celiaco y por último la arteria gástrica izquierda proveniente de la aorta.

---

<sup>2</sup> El síndrome de reperfusión se define por un conjunto de manifestaciones clínicas producto de la amplificación de la respuesta inflamatoria e inmunológica que ocurre en los pacientes quirúrgicos, debido a la interacción celular y humoral entre neutrófilos, linfocitos, complemento y demás elementos del sistema inmune [127].

El tiempo medio de preservación ha sido de 5 horas y 39 minutos para la isquemia fría, y de 47 minutos para la isquemia caliente. La distribución de casos atendiendo a los tiempos de isquemia fría y de isquemia caliente se muestra en la Figura 14.

En el caso de la isquemia fría, cuyos datos se muestran en la Figura 15, no se observan cambios en la tendencia a lo largo de los años, habiendo un número ligeramente mayor de trasplantes con isquemia fría de entre 4 h y 8 h que de isquemia fría inferior a 4 h. En los últimos años se observa un ligero aumento en el número de trasplantes con isquemia fría superior a 8 h.

El análisis del número de trasplantes por tiempo de isquemia caliente se representa en la Figura 16. El estudio de esta gráfica de barras permite comprobar que el número de trasplantes con isquemia caliente superior a 1 h ha ido disminuyendo a lo largo de los años, mientras que el número de trasplantes con isquemia caliente inferior a 1 h se ha incrementado con los años.

Es necesario puntualizar que existe una carencia de registros del tiempo de isquemia (tanto fría como caliente) en los primeros años de trasplante hepático, siendo el número de datos faltantes de 90 y 93 para los tiempos de isquemia fría y caliente, respectivamente, sobre un total de 533 trasplantes.

En cuanto a los flujos sanguíneos portal y arterial al finalizar las anastomosis del TH, los datos se muestran en la Figura 17 (vena porta) y en la Figura 18 (arteria hepática). El flujo medio para la vena porta es de 2,1 litros/minuto mientras que el flujo medio para la arteria hepática es de 278,2 ml/minuto. No se pudo obtener datos de los mismos en 210 TH en el caso del flujo sanguíneo portal y 188 TH en el caso del flujo sanguíneo arterial, por fallos en la recogida de los datos en la hoja quirúrgica en unos casos y por extravío de la misma en otros. Y porque no se disponía de medidor de flujo al momento de apertura de la unidad.

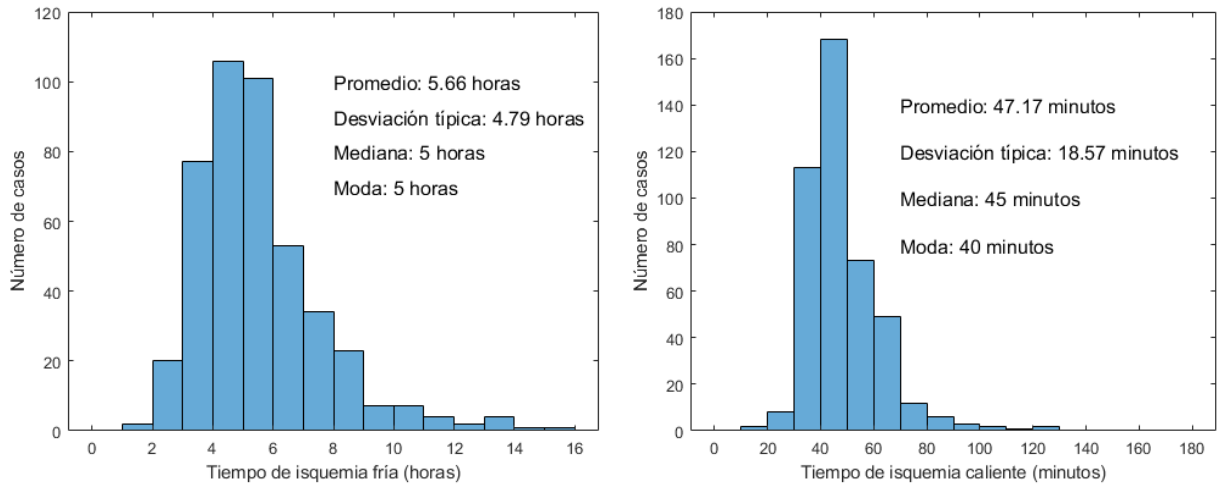


Figura 14. Distribución de los tiempos de isquemia fría (izda.) y de isquemia caliente (dcha.).

Nº de trasplantes

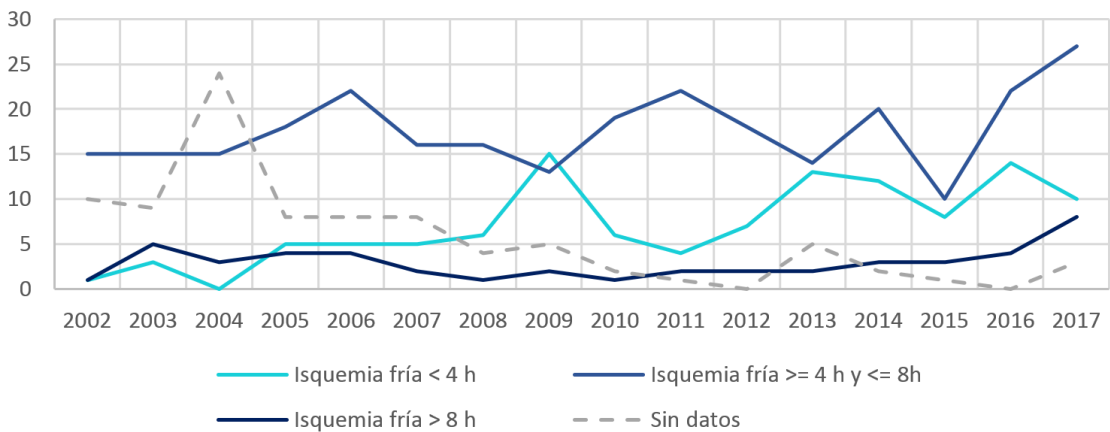


Figura 15. Número de trasplantes por tiempo de isquemia fría.

Nº de trasplantes

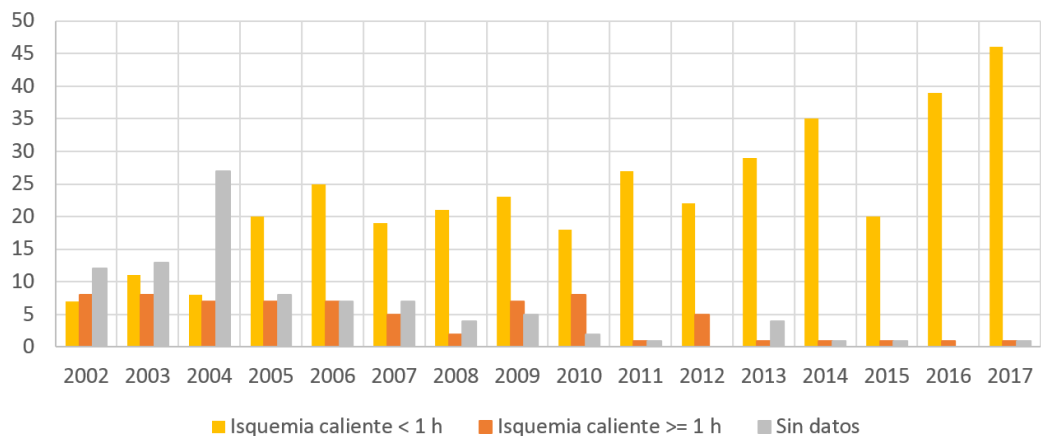


Figura 16. Número de trasplantes por tiempo de isquemia caliente.

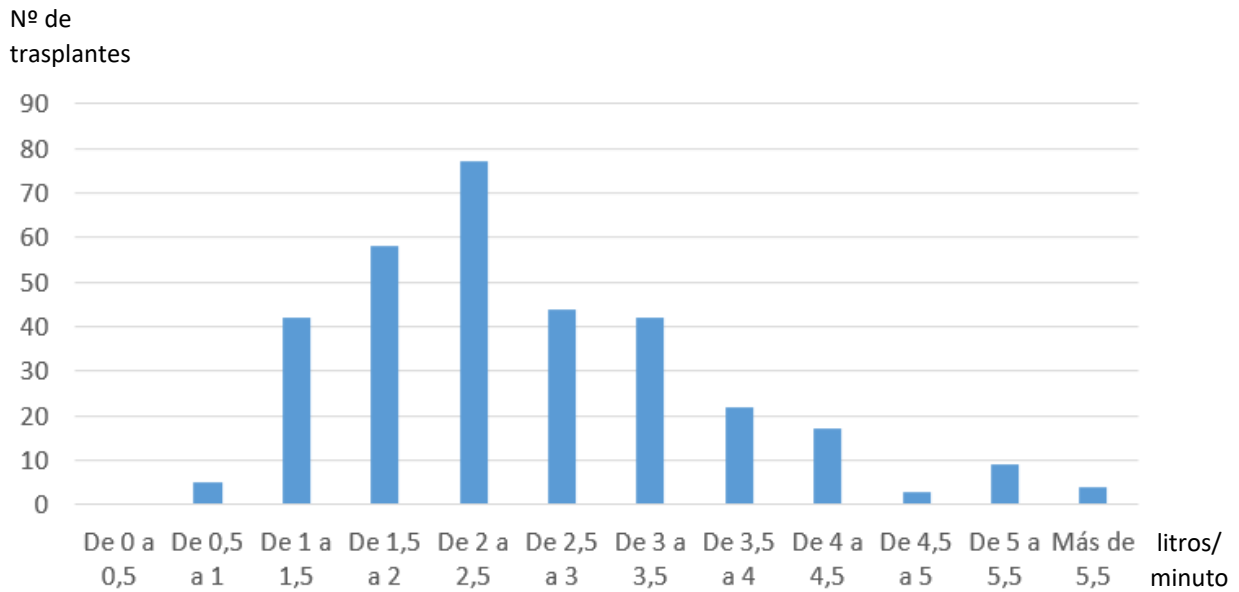


Figura 17. Distribución de TH según el flujo portal.

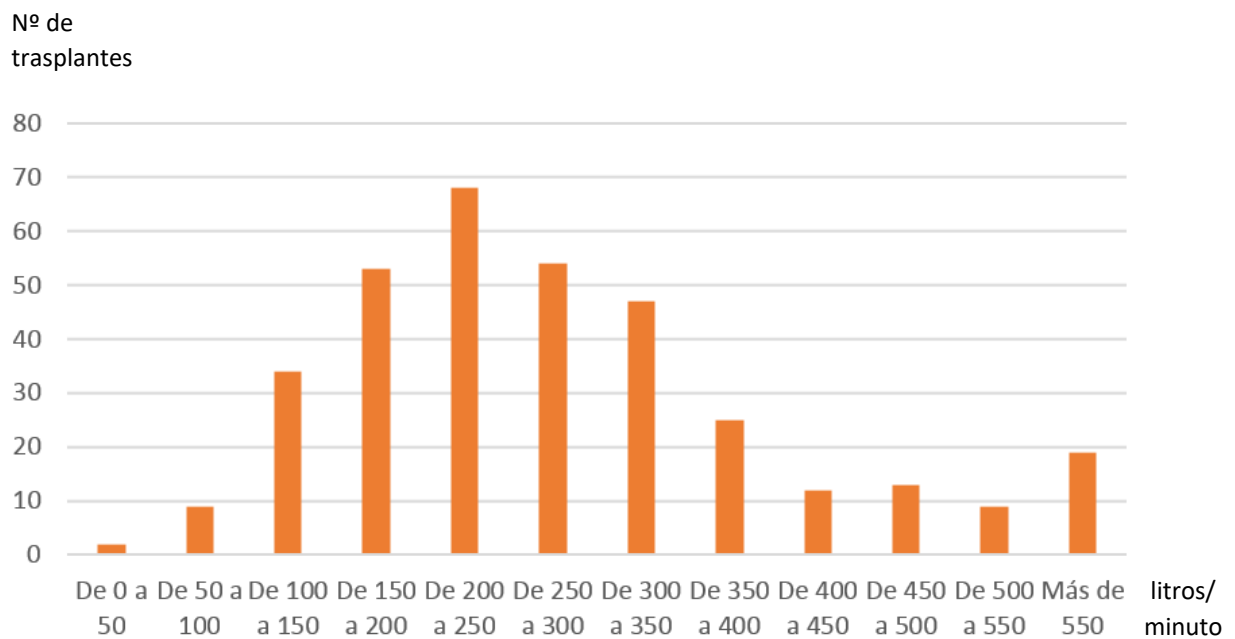


Figura 18. Distribución de TH según flujo de la arteria hepática.

#### 5.4. CARACTERÍSTICAS DEL POSTOPERATORIO

En cuanto a la estancia media hospitalaria ha sido de 25 días. Como se muestra en la Figura 19 y en la Figura 20, la mayoría de las estancias tienen una duración de 8 a 29 días, no observándose un cambio significativo en las mismas con el paso de los años (Figura 20).

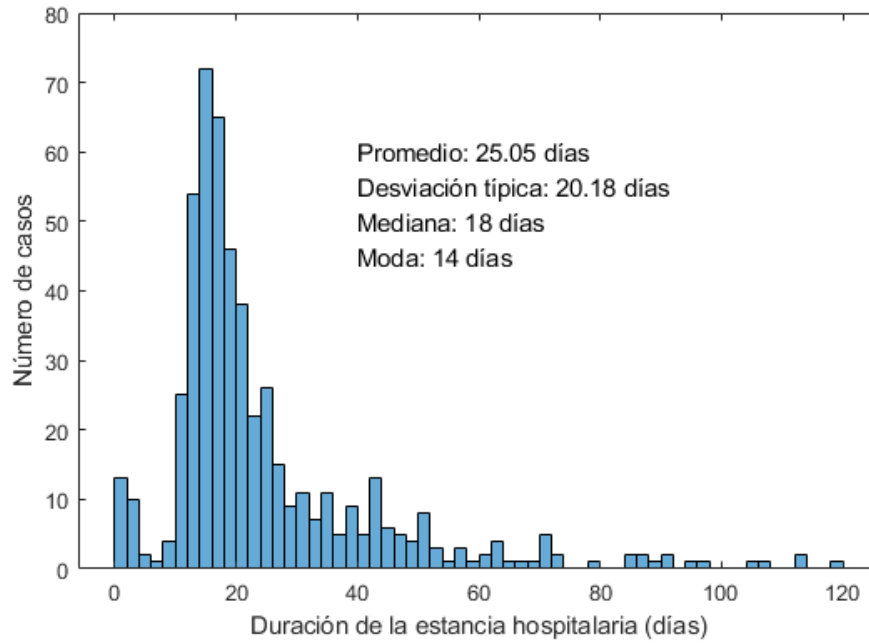


Figura 19. Distribución del tiempo de estancia hospitalaria.

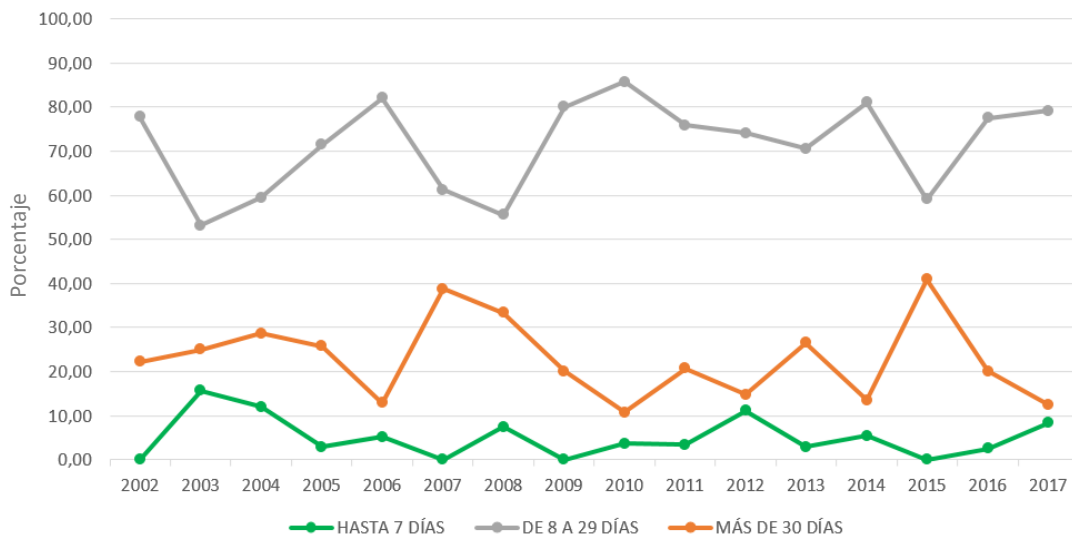
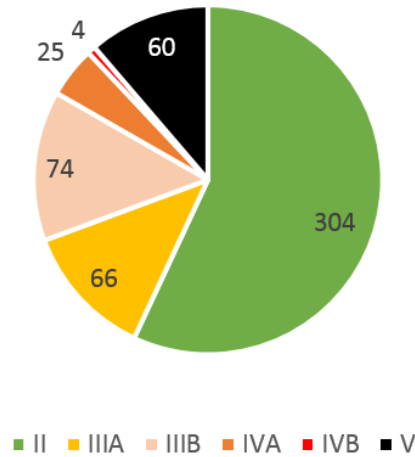


Figura 20. Duración de la estancia hospitalaria de los pacientes trasplantados, en función del % sobre el total de pacientes trasplantados por año.

Las complicaciones surgidas en el postoperatorio se han recogido de forma global utilizando la clasificación de Clavien-Dindo como se puede observar en la Figura 21, pudiendo ser esquematizadas de la siguiente manera:

- Grado II: 304 pacientes (57,0%).
- Grado IIIA: 66 pacientes (12,3%).

- Grado IIIB: 74 pacientes (13,8%).
- Grado IVA: 25 pacientes (4,6%).
- Grado IVB 4 pacientes (0,75%).
- Grado V: 60 pacientes (11,2%).



*Figura 21. Distribución de pacientes por Clavien-Dindo durante el ingreso (total de casos).*

En esta serie, la mayoría de los pacientes han presentado un grado II de Clavien-Dindo como complicación más frecuente, entendiéndose la misma como aquellos pacientes que precisan tratamiento farmacológico diferente a los de grado I (es decir, desviaciones del postoperatorio normal que sí requieran reintervenciones a cielo abierto y/o endoscópicas, uso de transfusiones sanguíneas o de hemoderivados y nutrición parenteral). Esto concuerda con el hecho que la estancia hospitalaria promedio varía de 8 a 29 días, no observándose una variación significativa a lo largo de los años.

Un dato interesante que merece profundización con estudios posteriores, dado el grado de envejecimiento de la población asturiana, es el estudio de las complicaciones postoperatorias en receptores que recibieron injertos de donantes mayores de 70 años (57 casos del total de 170 donantes de los que se tiene información). De la Tabla 10 se pueden evidenciar que en esta serie la mayor parte de los pacientes se ubicaron en el grado II de Clavien-Dindo (35 pacientes, 61,4% del total de 57 donantes de edad igual o mayor de 70 años), seguido de 13 pacientes en el grado IIIA (22,8% del total).



*Tabla 10. Número de donantes de edad igual o mayor de 70 años clasificados por categorías Clavien-Dindo.*

Categorías Clavien-Dindo	Número de donantes de edad igual o mayor de 70 años
II	35 (61,4 %)
III A	13 (22,8 %)
III B	2 (3,5 %)
IV A	2 (3,5 %)
IV B	1 (1,8 %)
V	4 (7 %)

Otro análisis que se puede realizar es la asociación que existe entre donantes mayores de 70 años (el grupo más numeroso, 32,8% de todos los donantes de los que se tiene información) y la necesidad de reintervención quirúrgica en el postoperatorio del receptor; a pesar de que es el grupo más numeroso, el porcentaje de reintervención es el más bajo en la serie analizada. 59 receptores recibieron injertos hepáticos de donantes mayores de 70 años, y de estos 59 receptores solo 4 (6,8%) precisaron reintervención por cualquier causa. En lo que se refiere a retrasplante solo 3 receptores (5,1%) precisaron retrasplante durante el ingreso. Todavía existe cierto desconocimiento o temor frente al uso de donantes mayores en el TH.

En el análisis a realizar entre la relación existente entre la duración de la estancia hospitalaria y la clasificación Clavien-Dindo, de la Tabla 11 se extrae que un 51,2% de los pacientes trasplantados que presentaban una clasificación Clavien-Dindo II estuvieron hospitalizados de 12 a 18 días. Si se incluyen los pacientes Clavien-Dindo II que han estado hospitalizados de 12 a 24 días, dicho porcentaje sube al 74,2%. Es decir, a pesar de presentar un grado de complicaciones bajo, llama la atención que la estancia no sea de corta duración.

Otra conclusión que se extrae de la Tabla 11 es que, de los 60 pacientes con clasificación Clavien-Dindo V, un 40% han estado hospitalizados menos de 6 días (fallecimiento rápido) y un 28,3%, más de 30 días (fallecimiento por complicaciones tras el trasplante).

Tabla 11. Relación entre la duración de la estancia y la clasificación Clavien-Dindo en los pacientes trasplantados.

		DURACIÓN DE LA ESTANCIA					MÁS DE 30 DÍAS
		MENOS DE 6 DÍAS	6 A 12 DÍAS	12 A 18 DÍAS	18 A 24 DÍAS	24 A 30 DÍAS	
CLAVIEN-DINDO	II	1	25	155	69	23	28
	IIIA	0	1	13	15	16	21
	IIIB	2	1	13	15	10	33
	IVA	0	0	2	2	5	16
	IVB	0	0	0	1	0	3
	V	24	3	8	4	4	17

La distribución de pacientes vivos al término del presente estudio frente a la clasificación Clavien-Dindo se representa en la Figura 22. Como es esperable, el mayor número de pacientes vivos se corresponde con clasificaciones Clavien-Dindo II (67% de pacientes vivos), seguido de pacientes clasificados con Clavien-Dindo III (29%). En el caso de clasificaciones Clavien-Dindo IV, el número de pacientes que siguen vivos al finalizar el presente estudio es de un 4% sobre el total de pacientes vivos.

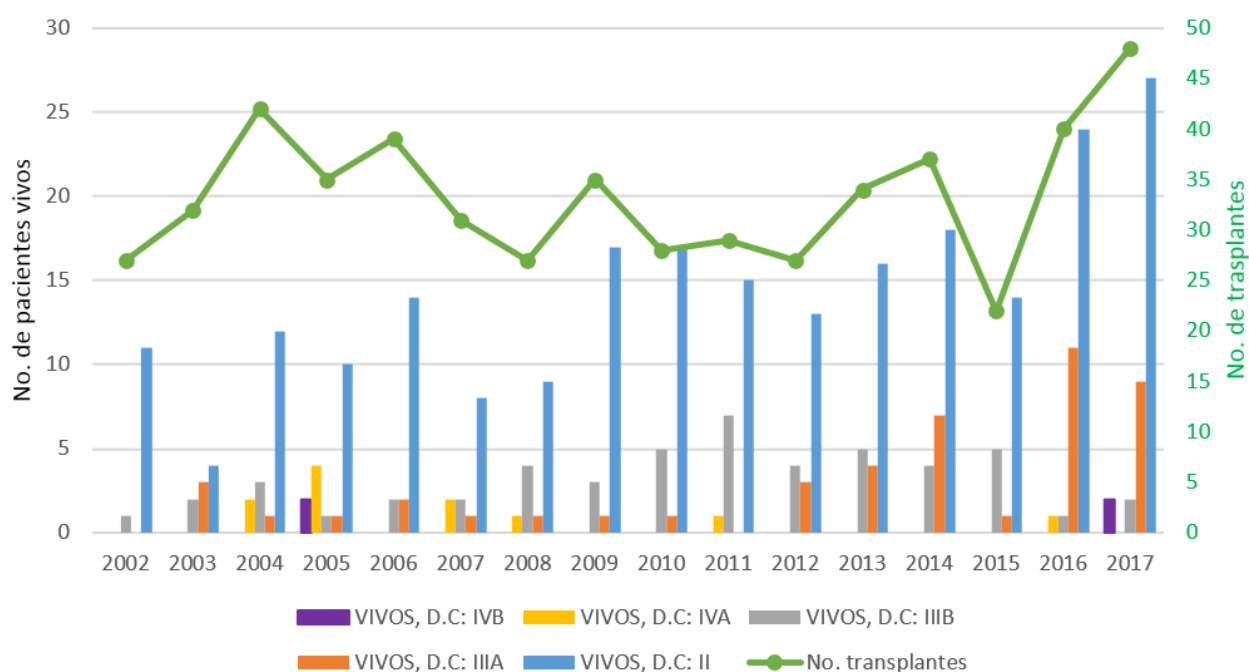
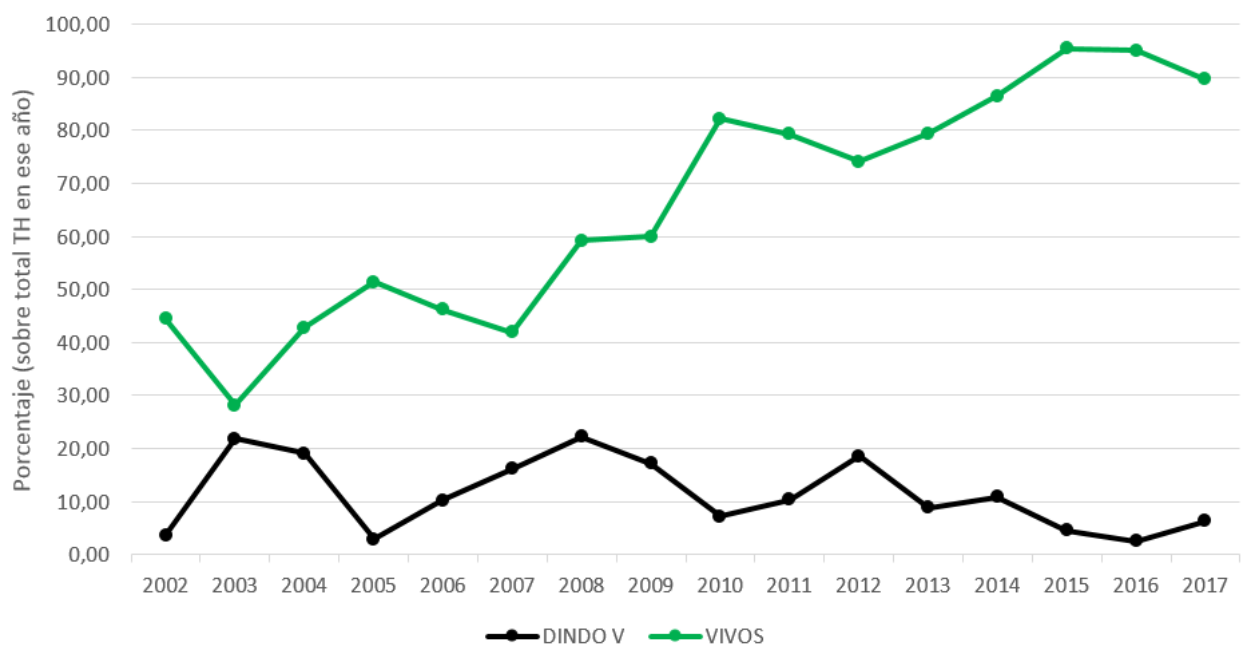


Figura 22. Distribución de pacientes vivos vs. Clavien-Dindo durante el ingreso por años.

En la Figura 23 se representa el porcentaje de pacientes vivos y pacientes con Clavien-Dindo V por año. Se observa claramente una tendencia creciente en el número de pacientes vivos al finalizar el presente estudio, llegando al 90% en los tres últimos años del análisis, lo cual está relacionado con el hecho de que la probabilidad de supervivencia de los pacientes disminuye con el tiempo transcurrido desde la operación (si bien el fallecimiento siempre es debido a causas derivadas del trasplante). De la misma forma, el número de pacientes Clavien-Dindo V disminuye también con el paso de los años, con un porcentaje inferior al 10% en los últimos 5 años del estudio.



*Figura 23. Porcentaje de pacientes con clasificación Dindo V y porcentaje de pacientes vivos al finalizar el presente estudio.*

Otro análisis de interés relacionado con la probabilidad de supervivencia y pacientes Clavien-Dindo V se recoge en la Tabla 12, donde se analizan estos parámetros por tramos de edad. En aquellas franjas de edad donde hay mayor número de pacientes trasplantados (de 40 a 69 años), se observa que el porcentaje de pacientes Clavien-Dindo V aumenta con la edad (8,2 % en la franja de 40 a 49 años; 12,4 % en la franja de 60 a 69 años). En dicho rango de edades de 40 a 69 años, el porcentaje de pacientes vivos está comprendido entre un 61% y un 68%.

Analizando un aspecto que podría influir a la hora de la supervivencia del receptor de TH es la relación entre el índice de masa corporal de los pacientes trasplantados y su clasificación Clavien-Dindo (Tabla 13). Aproximadamente un 54% de los casos de trasplante hepático corresponden a

pacientes cuyo índice de masa corporal está comprendido entre 18,5 y 34,9 y Clavien-Dindo II. Cabría esperar que la muerte durante el ingreso (Clavien-Dindo V) sería más frecuente en pacientes con sobrepeso u obesidad; en cambio se observa que, aunque en esta serie la mayoría de los receptores de TH presentaban normopeso o sobrepeso, la muerte durante el ingreso era más frecuente en pacientes con sobrepeso, observándose menos casos en pacientes con IMC mayores, lo cual podría justificarse con el hecho que estos pacientes se seleccionan mejor y suele haber una menor proporción de ellos en esta serie.

Tabla 12. Mortalidad y supervivencia de los pacientes trasplantados por tramos de edad.

EDAD	DINDO V		VIVOS		Total TH
		en % sobre TH		en % sobre TH	
DE 13 A 19	0	0,00	3	100,0	3
DE 20 A 29	1	16,7	3	50,0	6
DE 30 A 39	4	23,5	11	64,7	17
DE 40 A 49	7	8,2	52	61,2	85
DE 50 A 59	27	10,8	170	68,0	250
DE 60 A 69	21	12,4	110	65,1	169
70 O MÁS	0	0,00	3	100,0	3

Tabla 13. Relación entre el índice de masa corporal y la clasificación Clavien-Dindo en los pacientes trasplantados.

		ÍNDICE DE MASA CORPORAL					
		< 18,5	18,5 A 24,9	25 A 29,9	30 A 34,9	35 A 39,9	> 40
CLAVIEN-DINDO	II	8	115	107	56	14	3
	IIIA	2	17	26	14	6	1
	IIIB	2	28	27	16	0	1
	IVA	1	8	10	4	2	0
	IVB	1	1	2	0	0	0
	V	5	18	21	12	3	1

En lo que se refiere a las complicaciones vasculares arteriales, se puede observar que, del total de pacientes que han tenido que reintervenirse (113 pacientes, 21,2% del total), 29 han sido por causa arterial, distribuyéndose de la siguiente manera:

- Acodamiento de arteria hepática: 10 pacientes.
- Trombosis de arteria hepática: 7 pacientes.

- Estenosis arterial hepática: 5 pacientes.
- Dehiscencia de anastomosis arterial: 2 pacientes.
- Disección de arteria hepática: 2 pacientes.
- Robo de Flujo: 2 pacientes.
- Ruptura de aneurisma de arteria esplénica: 1 paciente.

Por otra parte, las complicaciones biliares se estudiaron de manera más detallada. Se presentaron 66 complicaciones biliares (12,3%) distribuidas de la siguiente manera:

- Estenosis biliares: 31 casos (46,9% del total de complicaciones).
- Fugas biliares: 25 casos (37,8%).
- Combinación de fuga biliar y estenosis: 9 casos (13,6%).
- Salida accidental del tubo de Kehr: 1 caso (1,5%).

Las estenosis puras (31 casos), se trataron de diferente forma, según se detalla a continuación:

- Realización de CPRE con dilatación/colocación de prótesis: 19 casos (61,2%).
- Realización de Drenaje TransParietoHepatico (DTPH) con dilatación: 4 casos (12,9% del total de estenosis).
- Cirugía de reconfección de la anastomosis: 4 casos (12,9%).
- De forma conservadora, es decir sin realización de ningún tratamiento invasivo: 2 casos (6,4%).
- Realización de hepático-yeyunostomía durante el mismo ingreso: 1 caso (3,2%).
- Un caso (3,2%) precisó la realización de CPRE con colocación de prótesis que resultó fallida y posteriormente de DTPH para resolución de la estenosis.

Los 25 casos de fugas biliares se trataron de la siguiente manera:

- CPRE y colocación de prótesis: 13 casos (52%)
- Cirugía de reconfección de anastomosis: 9 casos (36%)
- CPRE con colocación de prótesis que resultó fallida y precisó la realización de una coledocoyeyunostomía en el mismo ingreso: 1 caso (4%)
- En dos casos (8%) no se realizó algún tratamiento invasivo y se trataron de manera conservadora mediante observación y seguimiento.

La combinación de fuga biliar y estenosis (9 casos), se resolvió mediante CPRE y colocación de prótesis en la mayoría de los casos (8 casos, 88,8%), en un caso se realizó un DTPH.

En el caso de la salida accidental del tubo de Kehr (1 caso), se recolocó el mismo mediante cirugía.

El principal estudio diagnóstico que se realiza en los pacientes sometidos a TH es el Doppler 24 h. No se dispone de datos de 30 pacientes, por lo que los porcentajes se indicarán sobre el total de casos para los que sí se disponen de los datos.

Se recogieron datos referentes al parénquima hepático, la presencia o no de colecciones perihepáticas, el aspecto del flujo portal y el índice de resistencia (IR):

**Parénquima:** 442 casos (87,9%) con parénquima normal, 46 casos (9,1%) con parénquima hiperecogénico, 8 casos (1,6%) con parénquima heterogéneo, y 7 casos (1,4%) clasificados como 'otros'.

**Colecciones:** 159 casos (31,6%) presentaban colecciones, y 344 casos (68,4%) no presentaban colecciones.

**Flujo portal:** 492 casos (98,4%) con flujo portal hepatópeto, solamente 3 casos (0,6%) con flujo portal hepatófugo, y 5 casos (1,0%) clasificados como 'otros' (no visible).

**Vía biliar:** 487 casos con vía biliar normal (97,6%) y 12 casos con vía biliar con alteraciones (2,4%).

**IR:** 113 casos aumentados (22,5%), 338 casos normales (67,2%), 31 casos disminuidos (6,2%), 19 casos indetectable (3,7%), 1 caso no medido (0,1%).

El principal estudio diagnóstico realizado a los pacientes trasplantados, como se comenta en el párrafo anterior, ha sido el Eco Doppler hepático. Sin embargo, se han recogido datos de otros estudios diagnósticos-terapéuticos que se han realizado a los pacientes incluidos en esta serie; de los mismos se ha excluido la analítica ya que se realiza al 100% de los pacientes. Estos datos se distribuyeron de la siguiente forma: TC toraco-abdominal 207 casos (38,8%), Angio-TC 103 casos (19,3%), colangiopancreatografía retrograda endoscópica (CPRE) 40 casos (7,5%), colangio resonancia magnética 45 casos (8,4%), colangiografía trans Kehr 55 casos (10,3%), angioplastia

percutánea 3 casos (0,5%), colangiografía transcolecística 1 caso (0,1%) y fistulografía 2 casos (0,3%). Otras pruebas menos frecuentes utilizadas como estudios diagnósticos del proceso hepático interrecurrente han sido la angio resonancia magnética, la arteriografía diagnóstica y la colangiografía transyeyunal. En otros casos, debido al decurso postoperatorio del receptor ha sido preciso realizar una gastroscopia terapéutica, una biopsia de piel y una gammagrafía pulmonar.

A todos los receptores se les realizó una ecografía Doppler de control en el primer mes post TH. Se dispone de datos de 437 trasplantes de los 533 realizados, debido a fallo en la recogida de datos en la historia clínica (y a que no se disponía sistemáticamente de la técnica en los primeros casos). Las principales alteraciones ecográficas observadas en este estudio se representan en la Figura 24, pudiendo desglosarse de la siguiente manera:

- Trombosis de la AH: 5 casos (1,1%).
- Estenosis de la AH: 45 casos (10,2%).
- Pseudoaneurisma AH: 1 caso (0,22%).
- Trombosis portal: 4 casos (0,91%).
- Estenosis portal: 8 casos (1,8%).
- Alteraciones de la vía biliar: 38 casos (8,6%).
- Fuga biliar: 5 casos (1,1%).
- Existencia de acodamiento o rotación de la vía biliar: 29 casos (6,6%).

Como parte de los estudios post intervención, se realizó biopsia hepática durante el postoperatorio a 123 pacientes (23%), mientras que a 410 no se le realizó (77%); el hallazgo más común de las biopsias fue el rechazo agudo grado I, con 38 casos, seguido del rechazo agudo grado II con 32 casos, en tercer lugar signos de pericolangitis.

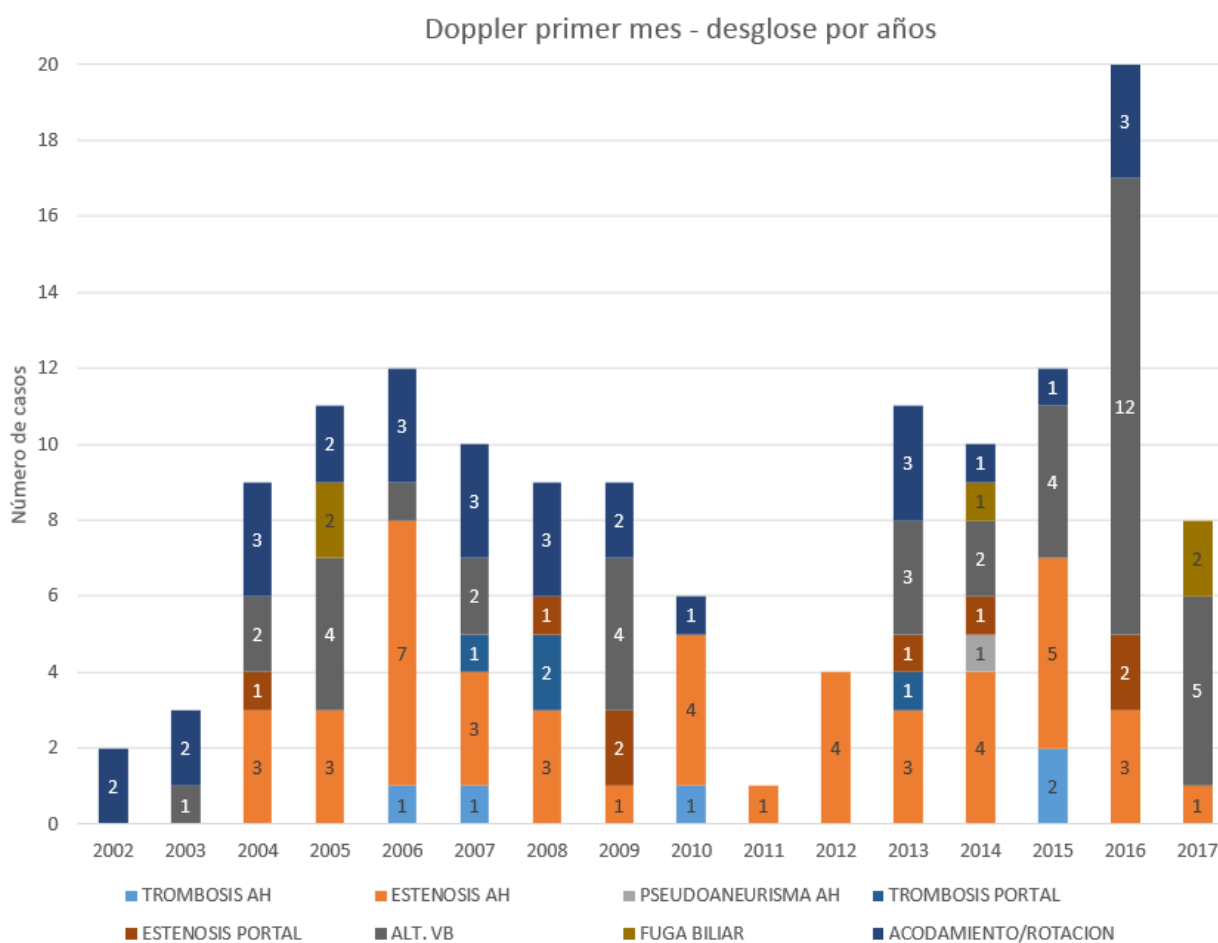


Figura 24. Doppler del primer mes, alteraciones ecográficas desglosadas por años.

## 5.5. ANÁLISIS DE COMPLICACIONES VASCULARES

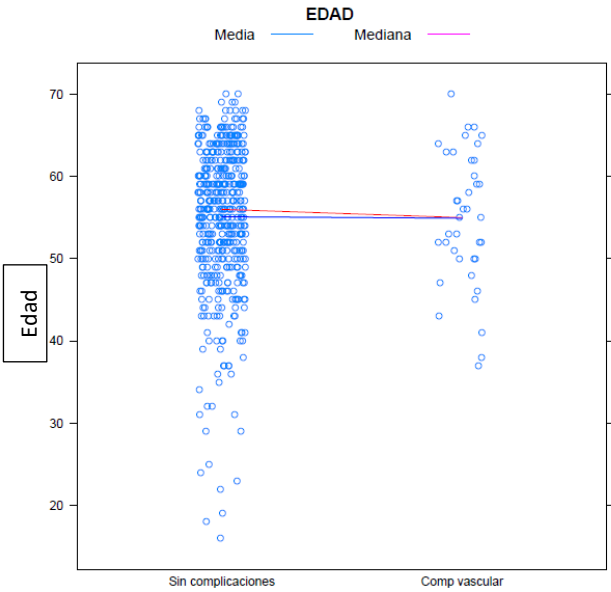
En la presente sección se analiza la relación entre diversas variables recogidas en la base de datos y su posible correlación con la presencia de complicaciones vasculares en los pacientes.

Tabla 14. Análisis de la correlación entre diferentes variables y la presencia de complicaciones vasculares.

Variable analizada	Resultado	Análisis estadístico
Sexo del paciente.	No existe asociación (test Chi Cuadrado de Pearson, p-valor=0.988).	Anexo II. Sección II.1.1
Pacientes con enfermedad hepática crónica colestásica.	No existe asociación (test de Fisher, p-valor=0.449).	Anexo II. Sección II.1.2



Pacientes con enfermedad vascular árbol biliar.	No existe asociación (test de Fisher, p-valor=0.174).	Anexo II. Sección II.1.3															
Pacientes con enfermedad hepática crónica parenquimatosa.	No existe asociación (test Chi Cuadrado de Pearson, p-valor=0.056).	Anexo II. Sección II.1.4															
Pacientes con enfermedad neoplásica.	No existe asociación (test de Fisher, p-valor=0.498).	Anexo II. Sección II.1.5															
Pacientes con enfermedad hepática crónica parenquimatosa y enfermedad neoplásica.	No existe asociación (test Chi Cuadrado de Pearson, p-valor=1).	Anexo II. Sección II.1.6															
Pacientes con fallo hepático agudo y/o subagudo.	No existe asociación (test de Fisher, p-valor=0.661).	Anexo II. Sección II.1.7															
Pacientes con enfermedad metabólica genética	No existe asociación (test de Fisher, p-valor=1).	Anexo II. Sección II.1.8															
Pacientes con patologías clasificadas como “otras causas”: ej. fallo del injerto, incompatibilidad, rechazo crónico, etc. (Figura 7).	No existe asociación (test de Fisher, p-valor=0.069).	Anexo II. Sección II.1.9															
Escala de clasificación de gravedad de enfermedad hepática, CHILD	No existe asociación (test Chi Cuadrado de Pearson, p-valor=0.061).	Anexo II. Sección II.1.10															
Escala de clasificación de gravedad de enfermedad hepática, MELD	No existe asociación (test de Fisher, p-valor=0.997).	Anexo II. Sección II.1.11															
Pacientes que han presentado inestabilidad durante la cirugía	No existe asociación (test Chi Cuadrado de Pearson, p-valor=0.782).	Anexo II. Sección II.1.12															
Pacientes que han presentado inestabilidad durante las 24 h posteriores al trasplante	No existe asociación (test de Fisher, p-valor=0.141).	Anexo II. Sección II.1.13															
Pacientes con necesidad de injerto arterial	No existe asociación (test de Fisher, p-valor=1).	Anexo II. Sección II.1.14															
Flujo portal, clasificado como hepatófugo, hepatópeto, u otro	<p><b>Sí existe asociación</b> (test de Fisher, p-valor=0.002). Aunque el número de casos significativos es insuficiente (la mayoría de pacientes presentan flujo portal hepatópeto).</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Flujo portal</th> <th>Sin complicaciones vasculares</th> <th>Con complicaciones vasculares</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Hepatófugo</td> <td>2 (67%)</td> <td>1 (33%)</td> </tr> <tr> <td>Hepatópeto</td> <td>459 (93.2%)</td> <td>33 (6.7%)</td> </tr> <tr> <td>Otro</td> <td>2 (40%)</td> <td>3 (60%)</td> </tr> <tr> <td>Sin datos</td> <td colspan="2">33 pacientes</td> </tr> </tbody> </table>	Flujo portal	Sin complicaciones vasculares	Con complicaciones vasculares	Hepatófugo	2 (67%)	1 (33%)	Hepatópeto	459 (93.2%)	33 (6.7%)	Otro	2 (40%)	3 (60%)	Sin datos	33 pacientes		Anexo II. Sección II.1.15
Flujo portal	Sin complicaciones vasculares	Con complicaciones vasculares															
Hepatófugo	2 (67%)	1 (33%)															
Hepatópeto	459 (93.2%)	33 (6.7%)															
Otro	2 (40%)	3 (60%)															
Sin datos	33 pacientes																
Pacientes que presentan alteración de la vía biliar	No existe asociación (test de Fisher, p-valor=1).	Anexo II. Sección II.1.16															

Índice de Masa Corporal (IMC) de los pacientes	No existe asociación (test de Fisher, p-valor=0.506).	Anexo II. Sección II.1.17
Edad de los pacientes	Los grupos no presentan diferencias significativas. Véase la siguiente gráfica. 	Anexo II. Sección II.1.18
Tiempo de cirugía	Los grupos no presentan diferencias significativas.	Anexo II. Sección II.1.19
Tiempo de isquemia fría	Los grupos no presentan diferencias significativas.	Anexo II. Sección II.1.20
Tiempo de isquemia caliente	No se detectan diferencias significativas entre los grupos considerados.	Anexo II. Sección II.1.21
Número de anastomosis arteriales.	Los grupos no presentan diferencias significativas.	Anexo II. Sección II.1.22

Se realizan modelos de regresión logística binarias univariantes, uno para cada una de las variables indicadas en la Sección II.1 del Anexo II (algunas de ellas se han estudiado de forma individual en la Tabla 14). Se omiten del análisis el flujo portal y la edad donante (por escaso tamaño muestral o bien número de casos en alguna categoría). Por último, se construye un modelo multivariante, partiendo de todas las variables, pero simplificándolo posteriormente a través de un algoritmo de selección paso a paso. En la última columna de la Tabla 40 del Anexo II se muestran los *Odds Ratio*<sup>3</sup>(OR) y demás información, para las variables que forman dicho modelo multivariante final simplificado.

En los **resultados** del análisis multivariante, se observa que, **cuando las causas del trasplante hepático son “otras causas”** tales como fallo del injerto, incompatibilidad, rechazo crónico, etc.

<sup>3</sup> En estadística, la razón de probabilidades u *Odds Ratio* es una medida utilizada en estudios epidemiológicos transversales y de casos y controles, que se puede definir como la posibilidad que una condición de salud o enfermedad se presente en un grupo de población frente al riesgo que ocurra en otro.

(véase Figura 7), se **incrementa la probabilidad del riesgo de tener complicaciones de tipo vascular**. Otras dos variables que alcanzan significación estadística son el tiempo de isquemia caliente (**a mayor tiempo de isquemia caliente, mayor riesgo de complicaciones vasculares**), y la **presencia de alteraciones anatómicas como disección de la íntima del receptor** (la presencia de estas alteraciones **aumenta también el riesgo de complicaciones vasculares**).

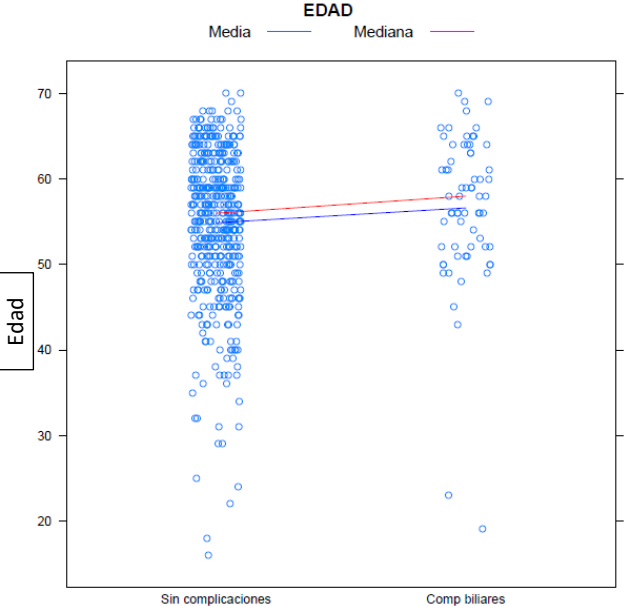
## 5.6. ANÁLISIS DE COMPLICACIONES BILIARES

En la presente sección se analiza la relación entre diversas variables recogidas en la base de datos y su posible correlación con la presencia de complicaciones biliares en los pacientes.

*Tabla 15. Análisis de la correlación entre diferentes variables y la presencia de complicaciones biliares.*

<b>Variable analizada</b>	<b>Resultado</b>	<b>Análisis estadístico</b>
Sexo del paciente.	No existe asociación (test Chi Cuadrado de Pearson, p-valor=0.718).	Anexo II. Sección II.2.1
Pacientes con enfermedad hepática crónica colestásica.	No existe asociación (test de Fisher, p-valor=0.235).	Anexo II. Sección II.2.2
Pacientes con enfermedad vascular árbol biliar.	No existe asociación (test de Fisher, p-valor=1).	Anexo II. Sección II.2.3
Pacientes con enfermedad hepática crónica parenquimatosa.	<b>Sí existe asociación</b> (test Chi Cuadrado de Pearson, p-valor=0.022).	Anexo II. Sección II.2.4
Pacientes con enfermedad neoplásica.	No existe asociación (test de Fisher, p-valor=1).	Anexo II. Sección II.2.5
Pacientes con enfermedad hepática crónica parenquimatosa y enfermedad neoplásica.	No existe asociación (test Chi Cuadrado de Pearson, p-valor=0.014).	Anexo II. Sección II.2.6
Pacientes con fallo hepático agudo y/o subagudo.	No existe asociación (test de Fisher, p-valor=0.09).	Anexo II. Sección II.2.7
Pacientes con enfermedad metabólica genética	No existe asociación (test de Fisher, p-valor=0.67).	Anexo II. Sección II.2.8
Pacientes con patologías clasificadas como “otras causas”: ej. fallo del injerto, incompatibilidad, rechazo crónico, etc. (Figura 7).	No existe asociación (test de Fisher, p-valor=0.747).	Anexo II. Sección II.2.9

Escala de clasificación de gravedad de enfermedad hepática, CHILD	<p><b>Sí existe asociación</b> (test Chi Cuadrado de Pearson, p-valor=0.008).</p> <table border="1" data-bbox="600 297 1241 562"> <thead> <tr> <th>Clasif. CHILD</th> <th>Sin complicaciones biliares</th> <th>Con complicaciones biliares</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>A</td> <td>123 (81.0%)</td> <td>29 (19.0%)</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>192 (91.0%)</td> <td>19 (9.0%)</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>141 (90.4%)</td> <td>15 (9.6%)</td> </tr> <tr> <td>Sin datos</td> <td colspan="2">14 pacientes</td> </tr> </tbody> </table>	Clasif. CHILD	Sin complicaciones biliares	Con complicaciones biliares	A	123 (81.0%)	29 (19.0%)	B	192 (91.0%)	19 (9.0%)	C	141 (90.4%)	15 (9.6%)	Sin datos	14 pacientes		Anexo II. Sección II.2.10			
Clasif. CHILD	Sin complicaciones biliares	Con complicaciones biliares																		
A	123 (81.0%)	29 (19.0%)																		
B	192 (91.0%)	19 (9.0%)																		
C	141 (90.4%)	15 (9.6%)																		
Sin datos	14 pacientes																			
Escala de clasificación de gravedad de enfermedad hepática, MELD	<p><b>Sí existe asociación</b> (test de Fisher, p-valor=0.0).</p> <table border="1" data-bbox="600 636 1241 943"> <thead> <tr> <th>Clasif. MELD</th> <th>Sin complicaciones biliares</th> <th>Con complicaciones biliares</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>[0-9]</td> <td>58 (74.3%)</td> <td>20 (25.7%)</td> </tr> <tr> <td>[10-19]</td> <td>240 (88.6%)</td> <td>31 (11.4%)</td> </tr> <tr> <td>[20-29]</td> <td>141 (94%)</td> <td>9 (6%)</td> </tr> <tr> <td>&gt;= 30</td> <td>25 (80.7%)</td> <td>6 (19.3%)</td> </tr> <tr> <td>Sin datos</td> <td colspan="2">3 pacientes</td> </tr> </tbody> </table>	Clasif. MELD	Sin complicaciones biliares	Con complicaciones biliares	[0-9]	58 (74.3%)	20 (25.7%)	[10-19]	240 (88.6%)	31 (11.4%)	[20-29]	141 (94%)	9 (6%)	>= 30	25 (80.7%)	6 (19.3%)	Sin datos	3 pacientes		Anexo II. Sección II.2.11
Clasif. MELD	Sin complicaciones biliares	Con complicaciones biliares																		
[0-9]	58 (74.3%)	20 (25.7%)																		
[10-19]	240 (88.6%)	31 (11.4%)																		
[20-29]	141 (94%)	9 (6%)																		
>= 30	25 (80.7%)	6 (19.3%)																		
Sin datos	3 pacientes																			
Pacientes que han presentado inestabilidad durante la cirugía	No existe asociación (test Chi Cuadrado de Pearson, p-valor=0.127).	Anexo II. Sección II.2.12																		
Pacientes que han presentado inestabilidad durante las 24 h posteriores al trasplante	No existe asociación (test Chi Cuadrado de Pearson, p-valor=0.563).	Anexo II. Sección II.2.13																		
Pacientes con vía biliar normal (Doppler 24 h)	<p><b>Sí existe asociación</b> (test de Fisher, p-valor=0.002).</p> <table border="1" data-bbox="600 1312 1241 1615"> <thead> <tr> <th>Vía biliar normal (Doppler 24h)</th> <th>Sin complicaciones biliares</th> <th>Con complicaciones biliares</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>No</td> <td>6 (50%)</td> <td>6 (50%)</td> </tr> <tr> <td>Sí</td> <td>427 (87.7%)</td> <td>60 (12.3%)</td> </tr> <tr> <td>Sin datos / no aplica</td> <td colspan="2">34 pacientes</td> </tr> </tbody> </table>	Vía biliar normal (Doppler 24h)	Sin complicaciones biliares	Con complicaciones biliares	No	6 (50%)	6 (50%)	Sí	427 (87.7%)	60 (12.3%)	Sin datos / no aplica	34 pacientes		Anexo II. Sección II.2.14						
Vía biliar normal (Doppler 24h)	Sin complicaciones biliares	Con complicaciones biliares																		
No	6 (50%)	6 (50%)																		
Sí	427 (87.7%)	60 (12.3%)																		
Sin datos / no aplica	34 pacientes																			
Pacientes con vía biliar normal (Doppler primer mes)	<p><b>Sí existe asociación</b> (test Chi Cuadrado de Pearson, p-valor=0.0).</p> <table border="1" data-bbox="600 1727 1241 2020"> <thead> <tr> <th>Vía biliar normal (Doppler 1er mes)</th> <th>Sin complicaciones biliares</th> <th>Con complicaciones biliares</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>No</td> <td>24 (63.2%)</td> <td>14 (36.8%)</td> </tr> <tr> <td>Sí</td> <td>347 (87.2%)</td> <td>51 (12.8%)</td> </tr> <tr> <td>Sin datos / no aplica</td> <td colspan="2">97 pacientes</td> </tr> </tbody> </table>	Vía biliar normal (Doppler 1er mes)	Sin complicaciones biliares	Con complicaciones biliares	No	24 (63.2%)	14 (36.8%)	Sí	347 (87.2%)	51 (12.8%)	Sin datos / no aplica	97 pacientes		Anexo II. Sección II.2.15						
Vía biliar normal (Doppler 1er mes)	Sin complicaciones biliares	Con complicaciones biliares																		
No	24 (63.2%)	14 (36.8%)																		
Sí	347 (87.2%)	51 (12.8%)																		
Sin datos / no aplica	97 pacientes																			

Pacientes con fuga biliar (Doppler primer mes)	<p><b>Sí existe asociación</b> (test de Fisher, p-valor=0.025). Aunque el número de pacientes con fuga biliar es poco significativo (5 pacientes).</p> <table border="1" data-bbox="600 338 1241 600"> <thead> <tr> <th>Fuga biliar</th> <th>Sin complicaciones biliares</th> <th>Con complicaciones biliares</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>No</td> <td>369 (85.6%)</td> <td>62 (14.4%)</td> </tr> <tr> <td>Sí</td> <td>2 (40%)</td> <td>3 (60%)</td> </tr> <tr> <td>Sin datos / no aplica</td> <td colspan="2">97 pacientes</td> </tr> </tbody> </table>	Fuga biliar	Sin complicaciones biliares	Con complicaciones biliares	No	369 (85.6%)	62 (14.4%)	Sí	2 (40%)	3 (60%)	Sin datos / no aplica	97 pacientes		Anexo II. Sección II.2.16
Fuga biliar	Sin complicaciones biliares	Con complicaciones biliares												
No	369 (85.6%)	62 (14.4%)												
Sí	2 (40%)	3 (60%)												
Sin datos / no aplica	97 pacientes													
Pacientes a los que se les ha realizado una biopsia durante el ingreso	No existe asociación (test Chi Cuadrado de Pearson, p-valor=0.192).	Anexo II. Sección II.2.17												
Índice de Masa Corporal (IMC) de los pacientes	No existe asociación (test de Fisher, p-valor=0.915)	Anexo II. Sección II.2.18												
Edad de los pacientes	<p>Los grupos no presentan diferencias significativas. Véase la siguiente gráfica.</p> 	Anexo II. Sección II.2.19												
Tiempo de cirugía	Los grupos no presentan diferencias significativas.	Anexo II. Sección II.2.20												
Tiempo de isquemia fría	Los grupos no presentan diferencias significativas.	Anexo II. Sección II.2.21												
Tiempo de isquemia caliente	Los grupos no presentan diferencias significativas.	Anexo II. Sección II.2.22												

Se realizan modelos de regresión logística binarias univariantes, uno para cada una de las variables indicadas en la Sección II.2 del Anexo II (algunas de ellas se han estudiado de forma individual en la Tabla 15). Algunas variables, tales como la edad del donante, se omiten por escaso tamaño muestral o bien número de casos en alguna categoría. Por último, se construye un modelo

multivariante, partiendo de todas las variables, pero simplificándolo posteriormente a través de un algoritmo de selección paso a paso. En la última columna de la Tabla 63 (Sección II.2.23 del Anexo II) se muestran los *Odds Ratio* (OR) y demás información, para las variables que forman dicho modelo multivariante final simplificado.

En los **resultados** del análisis multivariante, se puede observar que, **cuando las causas del trasplante hepático son por un fallo hepático agudo o subagudo, se incrementa de forma significativa el riesgo de tener complicaciones de tipo biliar**. Las otras dos variables que alcanzan significación estadística son la clasificación CHILD (**los pacientes con clasificación CHILD B o C muestran menor riesgo de tener complicaciones de tipo biliar**), y aquellos pacientes con alteración de la vía biliar (mayor riesgo de sufrir complicaciones biliares).

## 5.7. ANÁLISIS DE MORTALIDAD EN LOS PRIMEROS 30 DÍAS

En la presente sección se analiza la relación entre diversas variables recogidas en la base de datos y su posible correlación con la mortalidad en los primeros de 30 días de los pacientes trasplantados.

*Tabla 16. Análisis de la correlación entre diferentes variables y la mortalidad en los primeros 30 días de los pacientes trasplantados.*

Variable analizada	Resultado	Análisis estadístico									
Sexo del paciente.	No existe asociación (test Chi Cuadrado de Pearson, p-valor=0.687).	Anexo II. Sección II.3.1									
Pacientes con enfermedad hepática crónica colestásica.	No existe asociación (test de Fisher, p-valor=0.739).	Anexo II. Sección II.3.2									
Pacientes con enfermedad vascular árbol biliar.	<b>Sí existe asociación</b> (test de Fisher, p-valor=0.007). <table border="1" data-bbox="598 1615 1240 1805"> <thead> <tr> <th>Enfermedad vascular árbol biliar</th> <th>No fallecim. primer mes</th> <th>Fallecimiento primer mes SÍ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>No</td> <td>469 (91.4%)</td> <td>44 (8.6%)</td> </tr> <tr> <td>Sí</td> <td>14 (70%)</td> <td>6 (30%)</td> </tr> </tbody> </table>	Enfermedad vascular árbol biliar	No fallecim. primer mes	Fallecimiento primer mes SÍ	No	469 (91.4%)	44 (8.6%)	Sí	14 (70%)	6 (30%)	Anexo II. Sección II.3.3
Enfermedad vascular árbol biliar	No fallecim. primer mes	Fallecimiento primer mes SÍ									
No	469 (91.4%)	44 (8.6%)									
Sí	14 (70%)	6 (30%)									
Pacientes con enfermedad hepática crónica parenquimatosa.	No existe asociación (test Chi Cuadrado de Pearson, p-valor=0.05).	Anexo II. Sección II.3.4									
Pacientes con enfermedad neoplásica.	No existe asociación (test de Fisher, p-valor=1).	Anexo II. Sección II.3.5									

Pacientes con enfermedad hepática crónica parenquimatosa y enfermedad neoplásica.	No existe asociación (test Chi Cuadrado de Pearson, p-valor=0.104).	Anexo II. Sección II.3.6												
Pacientes con fallo hepático agudo y/o subagudo.	No existe asociación (test de Fisher, p-valor=0.124).	Anexo II. Sección II.3.7												
Pacientes con enfermedad metabólica genética	No existe asociación (test de Fisher, p-valor=0.622).	Anexo II. Sección II.3.8												
Pacientes con patologías clasificadas como “otras causas”: ej. fallo del injerto, incompatibilidad, rechazo crónico, etc. (Figura 7).	<b>Sí existe asociación</b> (test de Fisher, p-valor=0.002). <table border="1" data-bbox="598 600 1241 750"> <thead> <tr> <th>Otras patologías</th> <th>No fallecim. primer mes</th> <th>Fallecimiento primer mes SÍ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>No</td> <td>468 (91.6%)</td> <td>43 (8.4%)</td> </tr> <tr> <td>Sí</td> <td>15 (68.2%)</td> <td>7 (31.8%)</td> </tr> </tbody> </table>	Otras patologías	No fallecim. primer mes	Fallecimiento primer mes SÍ	No	468 (91.6%)	43 (8.4%)	Sí	15 (68.2%)	7 (31.8%)	Anexo II. Sección II.3.9			
Otras patologías	No fallecim. primer mes	Fallecimiento primer mes SÍ												
No	468 (91.6%)	43 (8.4%)												
Sí	15 (68.2%)	7 (31.8%)												
Escala de clasificación de gravedad de enfermedad hepática, CHILD	No existe asociación (test Chi Cuadrado de Pearson, p-valor=0.78).	Anexo II. Sección II.3.10												
Escala de clasificación de gravedad de enfermedad hepática, MELD	No existe asociación (test de Fisher, p-valor=0.142).	Anexo II. Sección II.3.11												
Duración de la estancia del paciente	<b>Sí existe asociación</b> (test de Fisher, p-valor=0.0). <table border="1" data-bbox="598 1048 1241 1310"> <thead> <tr> <th>Duración de la estancia</th> <th>No fallecim. primer mes</th> <th>Fallecimiento primer mes SÍ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>&lt; 7 días</td> <td>4 (15.4%)</td> <td>22 (84.6%)</td> </tr> <tr> <td>&gt; 7 días</td> <td>474 (94.4%)</td> <td>28 (5.6%)</td> </tr> <tr> <td>Sin datos / no aplica</td> <td colspan="2">5 pacientes</td> </tr> </tbody> </table>	Duración de la estancia	No fallecim. primer mes	Fallecimiento primer mes SÍ	< 7 días	4 (15.4%)	22 (84.6%)	> 7 días	474 (94.4%)	28 (5.6%)	Sin datos / no aplica	5 pacientes		Anexo II. Sección II.3.12
Duración de la estancia	No fallecim. primer mes	Fallecimiento primer mes SÍ												
< 7 días	4 (15.4%)	22 (84.6%)												
> 7 días	474 (94.4%)	28 (5.6%)												
Sin datos / no aplica	5 pacientes													
Pacientes que han presentado inestabilidad durante la cirugía	<b>Sí existe asociación</b> (test Chi Cuadrado de Pearson, p-valor=0). <table border="1" data-bbox="598 1422 1241 1646"> <thead> <tr> <th>Inestabilidad cirugía</th> <th>No fallecim. primer mes</th> <th>Fallecimiento primer mes SÍ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>No</td> <td>441 (95.2%)</td> <td>22 (4.8%)</td> </tr> <tr> <td>Sí</td> <td>42 (60.1%)</td> <td>27 (29.9%)</td> </tr> <tr> <td>Sin datos / no aplica</td> <td colspan="2">1 paciente</td> </tr> </tbody> </table>	Inestabilidad cirugía	No fallecim. primer mes	Fallecimiento primer mes SÍ	No	441 (95.2%)	22 (4.8%)	Sí	42 (60.1%)	27 (29.9%)	Sin datos / no aplica	1 paciente		Anexo II. Sección II.3.13
Inestabilidad cirugía	No fallecim. primer mes	Fallecimiento primer mes SÍ												
No	441 (95.2%)	22 (4.8%)												
Sí	42 (60.1%)	27 (29.9%)												
Sin datos / no aplica	1 paciente													
Pacientes que han presentado inestabilidad durante las 24 h posteriores al trasplante	<b>Sí existe asociación</b> (test de Fisher, p-valor=0.0). <table border="1" data-bbox="598 1724 1241 1937"> <thead> <tr> <th>Inestabilidad 24 h pos Tx.</th> <th>No fallecim. primer mes</th> <th>Fallecimiento primer mes SÍ</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>No</td> <td>456 (94%)</td> <td>29 (6%)</td> </tr> <tr> <td>Sí</td> <td>27 (57.4%)</td> <td>20 (42.6%)</td> </tr> <tr> <td>Sin datos / no aplica</td> <td colspan="2">1 paciente</td> </tr> </tbody> </table>	Inestabilidad 24 h pos Tx.	No fallecim. primer mes	Fallecimiento primer mes SÍ	No	456 (94%)	29 (6%)	Sí	27 (57.4%)	20 (42.6%)	Sin datos / no aplica	1 paciente		Anexo II. Sección II.3.14
Inestabilidad 24 h pos Tx.	No fallecim. primer mes	Fallecimiento primer mes SÍ												
No	456 (94%)	29 (6%)												
Sí	27 (57.4%)	20 (42.6%)												
Sin datos / no aplica	1 paciente													

Pacientes a los que se les ha realizado una biopsia durante el ingreso	No existe asociación (test Chi Cuadrado de Pearson, p-valor=0.148).	Anexo II. Sección II.3.15												
Índice de Masa Corporal (IMC) de los pacientes	No existe asociación (test de Fisher, p-valor=0.371)	Anexo II. Sección II.3.16												
Pacientes con reintervención quirúrgica	<b>Sí existe asociación</b> (test Chi Cuadrado de Pearson, p-valor=0.004). <table border="1" data-bbox="598 481 1236 705"> <thead> <tr> <th>Pacientes reintervenidos</th> <th>No fallecim. primer mes</th> <th>Fallecimiento primer mes Sí</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>No</td> <td>387 (95.2%)</td> <td>22 (4.8%)</td> </tr> <tr> <td>Sí</td> <td>42 (60.1%)</td> <td>27 (29.9%)</td> </tr> <tr> <td>Sin datos / no aplica</td> <td colspan="2">1 paciente</td> </tr> </tbody> </table>	Pacientes reintervenidos	No fallecim. primer mes	Fallecimiento primer mes Sí	No	387 (95.2%)	22 (4.8%)	Sí	42 (60.1%)	27 (29.9%)	Sin datos / no aplica	1 paciente		Anexo II. Sección II.3.17
Pacientes reintervenidos	No fallecim. primer mes	Fallecimiento primer mes Sí												
No	387 (95.2%)	22 (4.8%)												
Sí	42 (60.1%)	27 (29.9%)												
Sin datos / no aplica	1 paciente													
Pacientes retrasplantados	No existe asociación (test de Fisher, p-valor=1)	Anexo II. Sección II.3.18												
Pacientes con complicaciones biliares durante el ingreso	No existe asociación (test Chi Cuadrado de Pearson, p-valor=0.256).	Anexo II. Sección II.3.19												
Clasificación Clavien-Dindo de complicaciones post-operatorias: se distingue entre pacientes con complicaciones leves (Dindo II) y complicaciones no leves (Dindo > II)	<b>Sí existe asociación</b> (test Chi Cuadrado de Pearson, p-valor=0.0). <table border="1" data-bbox="598 1008 1236 1232"> <thead> <tr> <th>Clasif. Dindo</th> <th>No fallecim. primer mes</th> <th>Fallecimiento primer mes Sí</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>II</td> <td>304 (100%)</td> <td>0 (0%)</td> </tr> <tr> <td>&gt; II</td> <td>178 (78.1%)</td> <td>50 (21.9%)</td> </tr> <tr> <td>Sin datos / no aplica</td> <td colspan="2">1 paciente</td> </tr> </tbody> </table>	Clasif. Dindo	No fallecim. primer mes	Fallecimiento primer mes Sí	II	304 (100%)	0 (0%)	> II	178 (78.1%)	50 (21.9%)	Sin datos / no aplica	1 paciente		Anexo II. Sección II.3.20
Clasif. Dindo	No fallecim. primer mes	Fallecimiento primer mes Sí												
II	304 (100%)	0 (0%)												
> II	178 (78.1%)	50 (21.9%)												
Sin datos / no aplica	1 paciente													
Edad de los pacientes	Los grupos no presentan diferencias significativas.	Anexo II. Sección II.3..21												
Tiempo de cirugía	Los grupos no presentan diferencias significativas.	Anexo II. Sección II.3.22												
Tiempo de isquemia fría	Los grupos no presentan diferencias significativas.	Anexo II. Sección II.3.23												
Tiempo de isquemia caliente	Los grupos no presentan diferencias significativas.	Anexo II. Sección II.3.24												

Se realizan modelos de regresión logística binarias univariantes, uno para cada una de las variables indicadas en la Sección II.3 del Anexo II (algunas de ellas se han estudiado de forma individual en la Tabla 16). Algunas variables se han omitido, como por ejemplo la clasificación Dindo, dado que todos los pacientes que fallecen tienen Dindo > II. Por último, se construye un modelo multivariante, partiendo de todas las variables, pero simplificándolo posteriormente a través de un algoritmo de selección paso a paso. En la última columna de la Tabla 88 (Sección II.3.25 del Anexo II) se muestran los *Odds Ratio* (OR) y demás información, para las variables que forman dicho modelo multivariante final simplificado.



En los **resultados** del análisis multivariante, se puede observar que **el principal factor que se asocia de forma significativa al riesgo de fallecer en los primeros 30 días tras el trasplante hepático es presentar inestabilidad en las primeras 24 h tras la cirugía**. Las otras dos variables que alcanzan significación estadística en el modelo multivariante son: duración de la estancia (**si la estancia es superior a 7 días, menor probabilidad de fallecimiento**: este hecho se justifica porque los pacientes con complicaciones suelen fallecer en los primeros días posteriores al trasplante), y **que los pacientes presenten enfermedad hepática crónica parenquimatosa** (de 235 pacientes fallecieron 15 en el primer mes tras el trasplante) **o enfermedad hepática crónica parenquimatosa y enfermedad neoplásica** (de 189 pacientes fallecieron 12 en el primer mes tras el trasplante).

## 5.8. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

Para el análisis de supervivencia, se ha calculado el tiempo de seguimiento como la diferencia entre la fecha del trasplante y la fecha de *exitus*, si se llega a producir, o la fecha de cierre del presente estudio (31/12/2017). Se producen 158 *exitus*, siendo 13 años la mediana de supervivencia (es decir, a los 13 años la mitad de los pacientes han fallecido). A los 5 años la probabilidad de supervivencia se sitúa en el 79.3% y a los 10 en el 61.9%. En la Figura 25 se muestra el porcentaje de supervivencia global en función del tiempo transcurrido tras el trasplante.

A continuación, se construyen modelos de regresión de Cox para determinar los factores asociados a la supervivencia global, primero de forma univariante y luego multivariante. Por el elevado número de casos perdidos lo que hace que los resultados del análisis para este modelo estadístico no se puedan considerar significativo, se omiten las variables tiempo de isquemia fría, tiempo de isquemia caliente, y si la vía biliar presenta alteraciones tras el Doppler del primer mes. Los resultados se muestran en la Tabla 89 (Anexo II, Sección II.4). En dicha tabla se proporcionan los *Hazard Ratio* (HR)<sup>4</sup>, sus intervalos de confianza al 95% y la significación asociada.

---

<sup>4</sup> El *Hazard Ratio* (HR) es una medida del efecto de una intervención sobre una determinada variable de resultado a través del tiempo. Se emplea, por ejemplo, para estudiar el tiempo transcurrido hasta que tiene lugar un determinado evento que podría ser de carácter negativo (ej. tiempo transcurrido hasta el *exitus*) o positivo (ej. tiempo de recuperación).

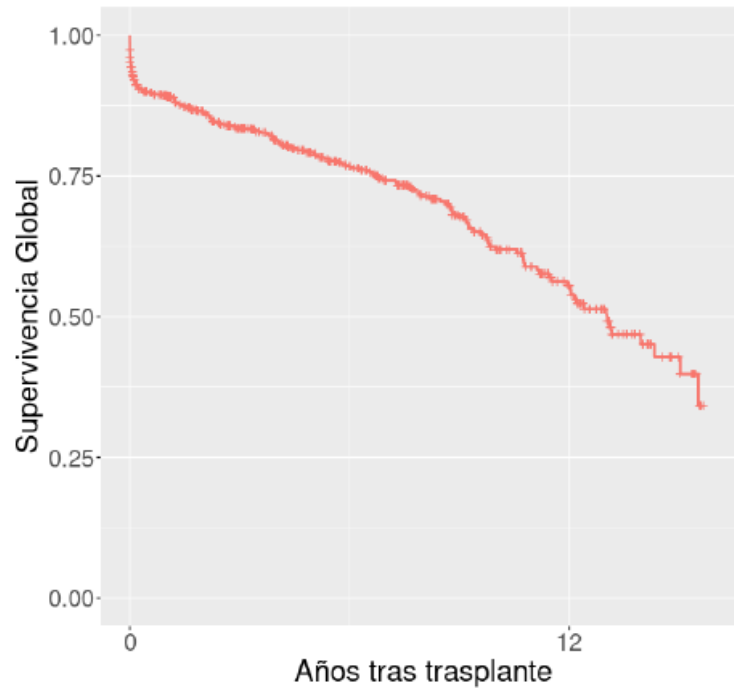


Figura 25. Porcentaje de supervivencia global en función de los años transcurridos tras el trasplante.

A partir de los resultados obtenidos del análisis estadístico, se observa que, **cuando la causa del trasplante es por enfermedad vascular árbol biliar se incrementa el riesgo de *exitus*** (la HR es 2.65 y  $p < 0.05$ ), al igual que si la causa fue “**otras causas**” tales como fallo del injerto, incompatibilidad, rechazo crónico, etc. (véase Figura 7). Los **pacientes que presentan inestabilidad durante las 24 h posteriores al trasplante** (HR = 3.07 y  $p < 0.05$ ), y/o cuyo **MELD es superior a 30** (HR = 3.51 y  $p < 0.05$ ), también tienen **mayor riesgo de *exitus***, así como aquellos en los que el **tiempo de cirugía es elevado**.

## 6. DISCUSIÓN

Hoy en día, el TH es la única opción curativa para la mayoría de los pacientes afectados de hepatopatía terminal de diferente etiología. Como se relató en la introducción, la progresiva mejoría de la técnica, desde el desarrollo de las técnicas de cirugía vascular por Alexis Carrel hasta la implementación de la utilización de segmento lateral izquierdo para receptores pediátricos, así como el desarrollo de nuevos fármacos inmunosupresores, han logrado que los resultados hayan ido mejorando progresivamente con el paso de los años.

Así mismo, con el paso de las décadas han variado y podrían ampliarse las indicaciones del TH hasta incluir patologías en las cuales el mismo no se consideraba como una opción válida de tratamiento. Este aumento de las indicaciones ha creado un desequilibrio entre la oferta y la demanda de injertos hepáticos, lo que ha ocasionado un aumento de la lista de espera así como del tiempo medio que pasan los receptores en ella [124]. Sin embargo, se ha observado que en España se cuenta con un aumento progresivo de la tasa de donantes de órganos desde 2014 frente a otros países, además de contar con una de las tasas más altas del mundo en cuanto a actividad de trasplante hepático. Según datos de la ONT de 2021, en España se cuenta con una de las tasas de receptores trasplantados por millón de habitantes más altas del mundo, solo por detrás de Estados Unidos [125]. Este hecho ya era reconocido a nivel mundial en 2016, cuando en un artículo publicado por Trotter et al en *Liver Transplantation* [128] se reconocía que “España tiene la tasa más alta de trasplantes por población debido en gran parte a su sistema altamente eficiente de obtención de órganos”.

En Asturias, concretamente, según los últimos datos, se cuenta con una de las tasas más altas de donantes por millón de personas a nivel nacional, así como de donantes eficaces en muerte encefálica, lo que ocasiona que la mortalidad en lista de espera sea una de las más bajas debido al poco tiempo que permanecen los receptores en ella [125]. El trasplante hepático en el HUCA tuvo un buen inicio desde la apertura de la unidad como se puede observar en la Figura 26, lo que se ha ido manteniendo hasta la actualidad (Figura 27), manteniendo tanto la supervivencia del paciente con la del primer injerto por encima de la media nacional (Figura 27).

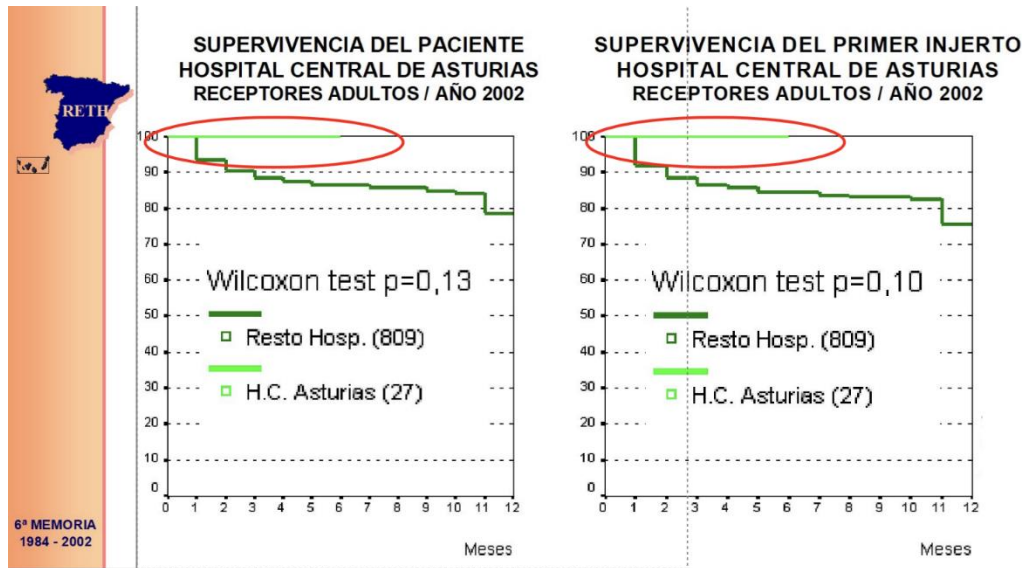


Figura 26. Supervivencia del paciente y del primer injerto. HUCA. Receptores adultos. Año 2002.

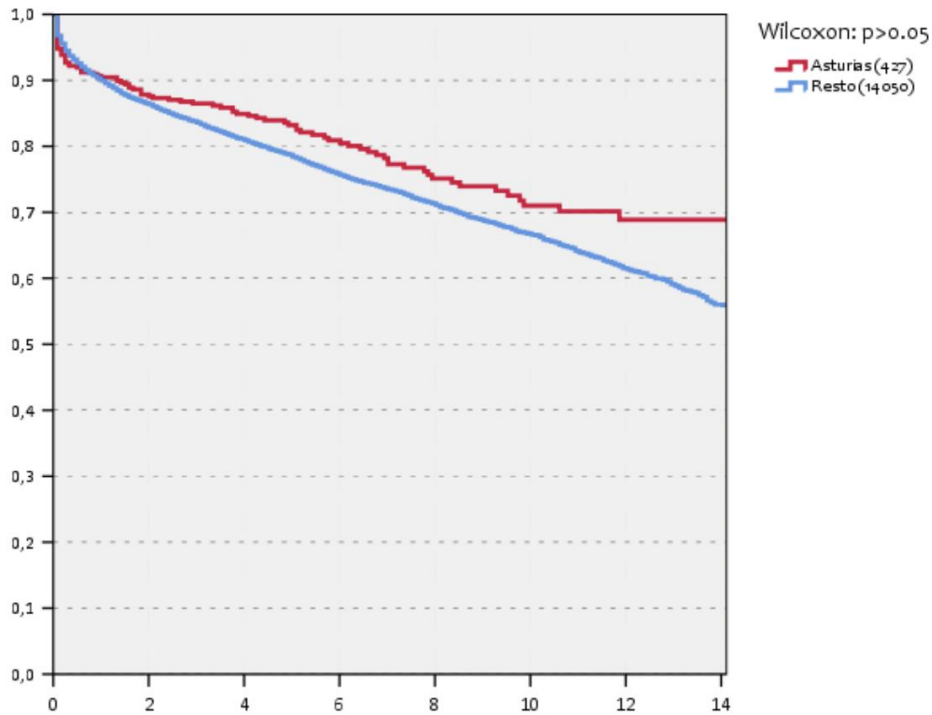


Figura 27. Supervivencia del paciente. HUCA. Receptores adultos. 2002-2021.

El TH es un procedimiento que genera un alto consumo de recursos tanto humanos como materiales, motivo por el cual hay que optimizar el procedimiento y el protocolo a seguir para obtener los mejores resultados con el mínimo gasto posible. Existen pocos estudios que aborden la cuestión económica en el TH, y generalmente solo estudian el período comprendido desde el ingreso para realización del mismo hasta el alta, no incluyendo ni las valoraciones previas al TH, ni los estudios

preoperatorios ni las revisiones posteriores al alta, así como tampoco los potenciales reingresos por complicaciones médicas y/o quirúrgicas que pudiera tener el receptor, tal como es el caso del estudio publicado por Gotzens en 1998 realizado en Cataluña. A tal efecto, en 2015 Wilson [136] publicó un estudio en Estados Unidos que cuantificaba la carga que suponen los reingresos tempranos posteriores al TH, cuantificando los costes inherentes al mismo, demostrando que la preocupación por el coste del TH se encuentra viva a nivel mundial.

El coste económico del TH como acto quirúrgico en sí, así como el impacto que puede tener el puntaje MELD en los costes del tratamiento en la fase previa al trasplante, es la base de algunos estudios como el presentado por Habka et al. en 2015 [129], en el cual se estudia la utilización de injertos de hígado autólogos creados por bioingeniería a partir de células madre, como manera de disminuir los costes económicos de una patología que se prevé que aumente en los próximos años (la enfermedad hepática terminal de diversa etiología) frente a la tendencia a la disminución de donantes que se ha observado en los últimos años [129]. Según este estudio, el MELD tiene un impacto mayor en los costes del tratamiento en el período previo al trasplante en comparación con los costes que se generan desde la admisión a la cirugía del TH y en el postoperatorio; razón por la cual se utiliza como método de priorización en la lista de espera para TH, aunque esto ha ocasionado que el estado de salud de los pacientes empeorara, lo que ha hecho a su vez que aumentaran los costes de su tratamiento. Estos pacientes requieren ingresos hospitalarios más frecuentes y prolongados, un uso más prolongado de las unidades de cuidados intensivos y más pruebas diagnósticas, así como un mayor uso de medicamentos. Esto podría ser la base de estudios futuros a nivel de Asturias, para conocer el impacto del TH en el sistema de salud. Una adecuada selección del receptor previa a la inclusión de lista de espera para realización de TH también influye para alcanzar buenos resultados, optimizar recursos y generar un menor impacto en el Sistema Sanitario.

En el presente estudio se ha querido realizar un perfil del paciente trasplantado en Asturias, analizando las características de los receptores, donantes y del procedimiento quirúrgico en sí, así como la evolución postoperatoria previa al alta, comparando estos con otras series para tratar de establecer estrategias de mejora. Este estudio podría sentar las bases para en un futuro completar este análisis con la evolución tras el alta hospitalaria y el seguimiento posterior de los mismos para obtener una visión más amplia de los receptores de TH en esta región.

La serie analizada en el presente estudio ha incluido 533 TH realizados en el período comprendido entre abril de 2002 (fecha de inicio de actividades de la unidad de TH del HUCA) y diciembre de

2017; es una serie numerosa para el período estudiado si se compara con otros estudios realizados en otros hospitales españoles como en algunos que se citan [132],[133]. Los datos obtenidos con el análisis de los resultados han permitido dibujar un perfil claro del receptor de TH en Asturias: se trata de un varón de mediana edad con sobrepeso o con algún grado de obesidad (aunque haya que tener en cuenta la existencia de ascitis y edemas que puedan falsear los resultados), con enfermedad hepática avanzada Child C o Child B de etiología predominantemente alcohólica. Estos datos están en consonancia con el análisis descriptivo global que se presenta en la Memoria Especifica de Resultados por UTH que publicó en 2019 la Sociedad Española de Trasplante Hepático y la Organización Nacional de Trasplantes [124].

La mayor parte de los pacientes se concentran en el tramo de edad comprendido entre 40 años a 69 años de ambos géneros, representando de forma global la mayor cantidad de trasplantes realizados (504 trasplantes de un total de 533). Estos resultados difieren ligeramente de los datos publicados a nivel nacional por la ONT [125], en los cuales se evidencia que a nivel nacional ha ido aumentando la edad de los receptores del grupo de edad de 60 a 69 años, manteniéndose estable la del grupo de 45 a 59 años.

Según la memoria específica por comunidades de la ONT de 2019 (121), la evolución de la edad de los receptores de TH en lista de espera es a nivel nacional bastante homogénea sin apenas variación; de 51,2 años para la inclusión en lista de espera y 51,3 años para el TH en 2011, se pasó a 53,3 para la lista de espera y 53,3 para el TH respectivamente, siendo la tendencia decreciente a lo largo de los años, tanto para el total de la lista de espera, como las inclusiones, para los activos en lista de espera al final de cada año como para los TH.

La principal indicación de TH por grupo de enfermedad como se ha observado en la descripción de resultados ha sido la enfermedad hepática crónica parenquimatosa, específicamente la cirrosis etílica, seguida del carcinoma hepatocelular. Esto concuerda con lo observado en la literatura [132],[133]; en un estudio publicado por Cuervas-Mons et al. en 2015 [132], el cual fue realizado analizando los datos del Registro Español del Trasplante Hepático, se observó que la mediana de edad del receptor de TH en España fue aumentando hasta alcanzar en el período 2010-2012 los 59 años, siendo las indicaciones más frecuentes, al igual que en esta serie, la cirrosis hepática y el hepatocarcinoma.

De los 533 pacientes sometidos a TH solo un pequeño porcentaje se ha tenido que retrasplantar (43 casos, 8.1% del total de trasplantados, véase Tabla 6) siendo lo más frecuente realizarlo durante el primer año postintervención (28 casos). Si bien esta cifra se sitúa por encima de la media nacional aún sigue encontrándose por debajo de la de algunos grupos españoles [134]; en el análisis de resultados se ha podido observar que la causa de retrasplante más frecuente es la de índole vascular, similar a lo que se encuentra en la literatura [134], agrupando bajo este epígrafe la trombosis completa de AH, la colangiopatía isquémica y la trombosis completa de la vena porta. Siete casos de estos 28 retrasplantados han sido a causa de disfunción primaria del injerto de etiología no filiada. Como se muestra en la Tabla 6, del segundo año en adelante se puede observar un descenso progresivo de los retrasplantes. En un estudio publicado en 2020 por Takagi et al. [135] realizado en los Países Bajos en el cual se analizaban los resultados de pacientes sometidos a retrasplante, se observó que la supervivencia después de múltiples retrasplantes no fue significativamente diferente al grupo del trasplante primario, si bien se identificó que eran factores fundamentales la edad del receptor, el tiempo de isquemia fría o la donación después de la muerte circulatoria, lo que habría que valorar si es aplicable a la población asturiana en estudios sucesivos.

Similar a lo que ocurre con los receptores, los datos sobre los donantes recogidos permiten esbozar un perfil del tipo de donante hepático que se emplea en Asturias, el cual muestra a un donante de sexo masculino, de edad mayor o igual a 70 años, que ha sufrido un accidente cerebrovascular de etiología hemorrágica, lo cual se justifica al observar que el antecedente patológico más frecuente era el de HTA, primera causa conocida de ictus hemorrágico y que ha permanecido ingresado en la UCI durante un período de 1 a 7 días en promedio antes de declarar la muerte encefálica. Estos resultados difieren de los datos publicados a nivel nacional por la ONT en 2021 en cuanto a los grupos de edad; en la memoria de actividad de donación y TH de la ONT se ha observado una tendencia descendente a utilizar donantes mayores o iguales a 80 años, siendo el grupo de edad de donante de 45-59 años el más numeroso y el que ha ido creciendo desde el inicio de ese análisis, seguido del grupo de edad de 60-69 años. La distribución por sexos es similar a la serie analizada en la presente Tesis Doctoral, así como la causa de muerte encefálica que llevó a la donación y el antecedente patológico más frecuente (la hipertensión arterial) [125]. Como se puede observar en resultados, llama la atención que la mayor parte de los receptores que recibieron injertos procedentes de donantes mayores de 70 años se situaron en el grado de complicaciones de Clavien Dindo II, así como presentaron bajo porcentaje de reintervenciones por cualquier causa, así como de retrasplante. El envejecimiento de la población asturiana hace necesario estudios posteriores sobre este punto, ya que habrá cada vez más donantes añosos en contraposiciones con grupos etarios más jóvenes.

Es cierto que la edad suele hacer los tejidos más susceptibles a la lesión por isquemia-reperusión, sobre todo en lo que concierne a corazón y riñones, pero parece que en el TH la edad influye menos en la predisposición a la misma. Una selección cuidadosa de los donantes, la asignación adecuada y el esfuerzo estratégico para minimizar la lesión por isquemia reperusión pueden reducir la frecuencia de complicaciones adversas al usar donantes mayores [142].

Durante la recogida de datos el principal problema observado es la ausencia de datos completos en la historia clínica. Previamente al traslado a las nuevas instalaciones del HUCA, la historia clínica se realizaba en formato papel; esto ocasionó que, sobre todo en lo que respecta a los primeros años de funcionamiento de la Unidad de TH del HUCA, muchos datos fueran extraviados o no estuvieran presentes en la historia clínica (pérdida de los mismos a la hora de digitalizar el contenido en papel para pasar al actual sistema informático, *Millenium*); otra posible causa de ausencia de datos es la confidencialidad a la hora de registrar los datos identificativos del donante en la historia clínica del receptor. Generalmente se rellena una hoja quirúrgica de intervención de extracción hepática la cual queda en la historia clínica del donante; sin embargo, en la hoja quirúrgica del procedimiento de TH que queda en la historia clínica del receptor no se anotan datos identificativos del injerto, ni datos del donante tal como edad, sexo o número de historia clínica. En otras ocasiones el injerto procede de otro centro y la extracción hepática puede haberla realizado el equipo de guardia de TH del HUCA o el del otro hospital, por lo que a veces tampoco se recogen y/o envían datos del donante, o se extravían.

En lo que respecta a la cirugía de TH, se puede evidenciar en el análisis de los datos, que, desde el inicio de actividades de la Unidad, la duración de las intervenciones se ha reducido; las cirugías de más de 8 horas han ido disminuyendo exponencialmente para aumentar las que tienen una duración de 4 a 8 horas, con disminución progresiva de la mortalidad de los pacientes que se operaron en este tramo; esto concuerda con lo observado en la literatura. Y se puede justificar con la curva de aprendizaje del cirujano y del equipo que se dedica al trasplante hepático. En relación con la curva de aprendizaje, según un estudio publicado en Cirugía Española en 2019 [130], en el cual se aplicó una encuesta a médicos especialistas españoles dedicados al TH y a residentes en formación de cirugía general, si bien la hepatectomía la realizaban más de la mitad de los miembros del equipo de TH, la implantación del injerto era realizada por menos de la mitad. En España, desde que se inició la actividad del TH en 1984 [24], existen actualmente 24 centros de TH para adultos (un equipo por cada dos millones de personas) y 5 de TH para niños (un equipo por cada nueve millones



y medio de personas); aunque desde su implementación hasta la actualidad, las unidades ya han consolidado su formación en el TH, se trata de una subespecialidad de la cirugía general con alta dificultad técnica y poca distribución a nivel nacional.

Aunque los jefes de servicio y los especialistas encuestados creen que el recambio generacional en las Unidades de TH en España está garantizado, según este estudio, si bien la participación fue baja, los residentes encuestados prefieren dedicarse a otras áreas de la cirugía antes que al TH por ser demasiado exigente. Si se correlaciona el hecho que menos de la mitad de los cirujanos de las Unidades de Trasplante Hepático están capacitados para realizar el implante hepático (ya con curva de aprendizaje realizada), con el hecho que hay pocos especialistas en formación se quieran dedicar en un futuro a esta área de la especialidad, hace dudar del hecho que el recambio generacional esté garantizado, aunque como indican los autores hacen falta más estudios para validar estos resultados.

El manejo homeostático de los receptores de TH, si bien es competencia del anestésista durante el acto quirúrgico, va estrechamente ligado a la evolución del procedimiento, a la complejidad técnica del mismo y al estado del receptor al llegar a quirófano; es conocido que la cirugía de TH puede afectar significativamente la función cardiaca del receptor, debido a los cambios en la presión oncótica, la anemia, la restauración del tono vascular sistémico y pulmonar, los cuales pueden causar un estrés mecánico impredecible en la función sistólica y diastólica del ventrículo izquierdo [137], sin contar que los agentes anestésicos pueden ver alterado su distribución, metabolismo y eliminación debido a la propia enfermedad hepática [139]. El manejo anestésico es específico según las tres fases críticas de la cirugía: fase preanhepática, anhepática y neohepática [85].

En lo que se refiere al estado del receptor previo al TH, en esta serie los receptores solían llegar al acto quirúrgico con enfermedad hepática avanzada (Child C o Child B (39,8% de los casos y 29,5% respectivamente), con un MELD-NA entre 10 y 29 y con múltiples antecedentes personales que dificultan su manejo desde el punto de vista anestésico; esto se traduce en el hecho que, aunado a la dificultad técnica que puede implicar el propio procedimiento de TH, en que un alto porcentaje de pacientes (96,9%) reciba transfusión de hemoderivados, recogidos como tal CH, frente al 3% que no recibió (16 pacientes que no recibieron sobre 517 que si recibieron). Sin embargo, a pesar del estado general del receptor, el adecuado manejo anestésico realizado hizo posible que en esta serie solo 69 pacientes presentaran inestabilidad durante el acto quirúrgico. El síndrome de reperfusión, definido como una disminución del 30% en la presión arterial media durante al menos un minuto y que aparece en los primeros cinco minutos después de la reperfusión del injerto, solo se objetivó en

esta serie en 173 (32,4%) de los 533 TH realizados. Este último en particular es un momento crucial, donde los pacientes pueden experimentar arritmias y/o paradas cardíacas.

La complejidad técnica de la intervención de TH queda demostrada con la necesidad de realizar maniobra de Pringle como técnica de control de hemorragia o en el número de anastomosis que es preciso realizar; si bien esto último depende en su mayor parte de la anatomía vascular de donante/receptor. En esta serie se puede observar que se ha precisado solo en un pequeño porcentaje maniobras de control de hemorragia (9,1% frente a 90,2%); en el HUCA nunca se utiliza la bomba de derivación veno-venosa ya que la congestión venosa esplácnica se resuelve mediante derivación porto-sistémica quirúrgica transitoria) -en algunos casos también la porto-umbilical.

En cuanto a la reconstrucción arterial, en su mayor parte fue preciso una sola anastomosis arterial, siendo la causa universal en esta serie de tener que realizar 2 o más anastomosis la presencia de una arteria hepática derecha proveniente de arteria mesentérica superior.

La mejoría de las destrezas del cirujano de TH del HUCA queda demostrada con la disminución del tiempo de isquemia caliente del injerto hepático (Figura 16), viéndose incrementado con los años el número de TH donde la misma es inferior a 1 hora; la isquemia fría en cambio no ha visto modificada esencialmente su tendencia a lo largo de los años (Figura 15), ya que depende en gran medida de factores externos (organización de procedimiento, traslado del órgano en caso de que su extracción se realice fuera de la región, etc.). Otro indicador de una correcta práctica quirúrgica es la obtención de flujos sanguíneos adecuados a nivel portal (Figura 17) como arterial (Figura 18) en esta serie. Sin embargo, si se relaciona este dato con la principal causa de retrasplante en el primer año en esta serie (de causa vascular), observamos que esto no guarda relación entre sí.

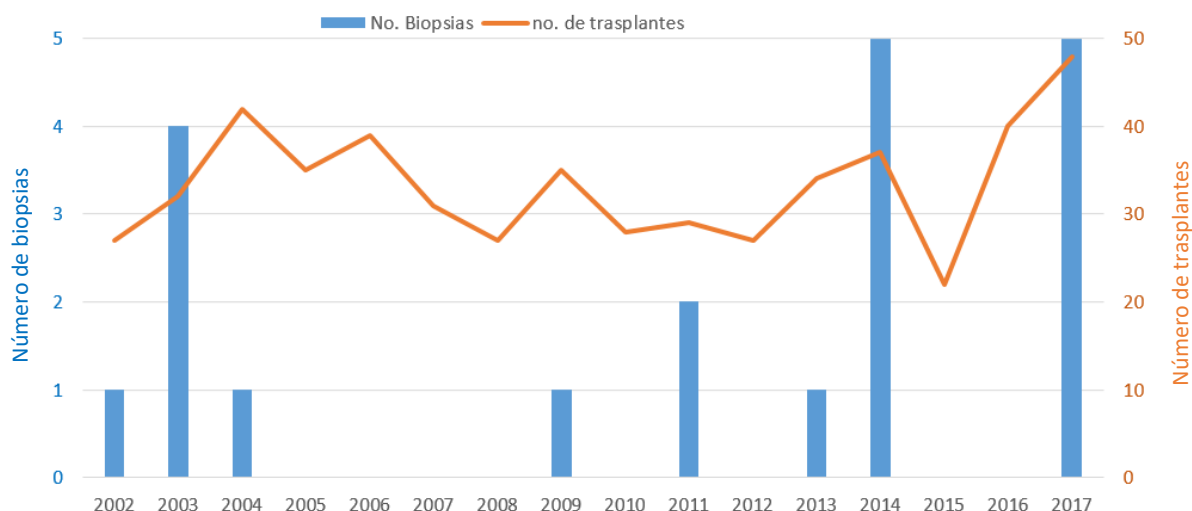


Figura 28. Evolución de la toma de biopsias intraoperatoria vs. número de trasplantes.

En algunas ocasiones, durante el acto quirúrgico, se decide la toma de muestra para biopsia intraoperatoria del injerto previo al implante; esto no se realiza de manera rutinaria en el HUCA. Dicha decisión puede estar motivada por el aspecto macroscópico que presenta el injerto, por el hallazgo de alguna lesión focal no conocida o por los antecedentes del donante (consumo enólico elevado, dislipidemia importante entre otros). En la Figura 28 se puede observar la evolución a lo largo de los años de la toma de biopsias intraoperatorias. En un estudio realizado en Pamplona en 2015, se evaluó el papel de la biopsia hepática en la evaluación de un candidato a donación de hígado [131]; si bien el estudio no es directamente comparable al tratarse de donantes vivos y no de donantes con muerte encefálica como en esta serie, es interesante observar que tampoco existe acuerdo sobre la realización de biopsia de forma rutinaria. Según este estudio, se comparó la utilidad de la realización de la biopsia de acuerdo a las recomendaciones del foro de Vancouver, llegando a la conclusión que un protocolo de biopsia hepática reglada tiene una utilidad limitada en la evaluación de los candidatos a donantes vivos de hígado.

Según otros autores como Schleicher et al. [133], en el contexto actual de escasez de órganos y aumento creciente de donantes de edad avanzada, la histología del injerto previo al trasplante es de gran relevancia para orientar la toma de decisiones clínicas, ya que las biopsias hepáticas ni son obligatorias ni están reguladas.

Debido a las constantes mejoras en las técnicas quirúrgicas la tasa de complicaciones biliares ha ido disminuyendo, pero siguen siendo una fuente muy importante de morbi-mortalidad; dependen en gran parte del tipo de anastomosis biliar que se elija, la cual se hará en función de múltiples factores

como la patología hepática subyacente, el tamaño de los conductos biliares del donante y del receptor, existencia de trasplante o de cirugía biliar previa y preferencia del cirujano. La más común es la colédoco-coledocostomía frente a la colédoco-yeyunostomía, por su facilidad técnica, porque preserva el esfínter de Oddi y por permitir un fácil acceso a la vía biliar mediante endoscopia tras la cirugía [138]. En esta serie, las complicaciones biliares más frecuentes han sido la estenosis biliar seguida de la fuga (46,9% y 37,8% respectivamente del total de complicaciones). Existe un predominio claro de preferencia por el manejo no agresivo de ambas complicaciones como demuestra la alta tasa de realización de CPRE con dilatación/colocación de prótesis frente a otro tipo de procedimientos intervencionistas/quirúrgicos. Preferir una actitud más agresiva como la cirugía abierta generaría, además de un aumento de los costes económicos que conlleva la hospitalización, un aumento de la estancia media y añadiría más probabilidad de complicaciones al postoperatorio de un TH que ya de por sí no está exento de las mismas, al ser un procedimiento complejo, con alta morbimortalidad, en un paciente que llega al procedimiento con unas condiciones de salud delicadas y que requiere en el postoperatorio medicación como la inmunosupresora que aumenta la tasa de complicaciones. Esto concuerda con lo observado en la literatura [140],[141], razón por la cual se recomienda la CPRE como tratamiento principal de las estenosis y fugas biliares tempranas, si bien, cuando la CPRE sola falla puede ser útil un abordaje combinado endoscópico y percutáneo.

En lo que respecta a los estudios diagnósticos y/o de seguimiento que se realizan en el postoperatorio de todo TH se encuentra en primer lugar el Doppler hepático, el cual se realiza tanto en las primeras 24 horas como en el primer mes, así como de forma rutinaria en el seguimiento ambulatorio de estos pacientes. Es una prueba rápida, de bajo coste y fácil de realizar, fundamental para diagnosticar trombosis vascular que no ha dado clínica, permitiendo evaluar tanto la vía biliar como la vasculatura hepática [138], siendo las variables más importantes que se analizan con el mismo el flujo portal y arterial y los índices de resistencia.

Se puede encontrar confirmación de este hecho si se observa cuál ha sido la evolución de las pruebas realizadas a los pacientes trasplantados por año, el cual se representa en la Figura 29. El número de pruebas TC se ha incrementado paulatinamente, al igual que el angioTC. También se observa una tendencia creciente en la realización de pruebas CPRE. Es significativo el pico observado en 2012 de pruebas colangio Transkehr, realizándose 19 pruebas de un total de 27 trasplantes que hubo en 2012 (es decir, en un 70% de los trasplantados en 2012). Esto último se explica por el hecho que hasta el año 2012, la anastomosis biliar (que desde el inicio del funcionamiento de la Unidad de TH

del HUCA se realizó “termino-terminal”) se tutorizaba mediante el empleo de un tubo de Kehr, procediendo a realizar una colangio Transkehr antes de su retirada. En el HUCA ha variado la actitud terapéutica a lo largo de los años, observando un aumento importante de CPRE ante pequeñas fugas y ectasias biliares; actualmente si las fugas biliares están correctamente evacuadas por los drenajes aspirativos se tiene a mantener una actitud conservadora observando si ocurre el cierre espontaneo de la misma. En caso de que este no ocurra se descomprime la vía biliar, de ser posible mediante DTPH, y si no fuera posible, por CPRE. En caso de evidenciar estenosis clínicamente importante se realiza DTPH y dilatación, la cual, en caso de no ser efectiva cede el paso a la cirugía derivativa o CPRE. De este análisis se excluye la analítica, ya que se realiza prácticamente el 100% de los pacientes ingresados.

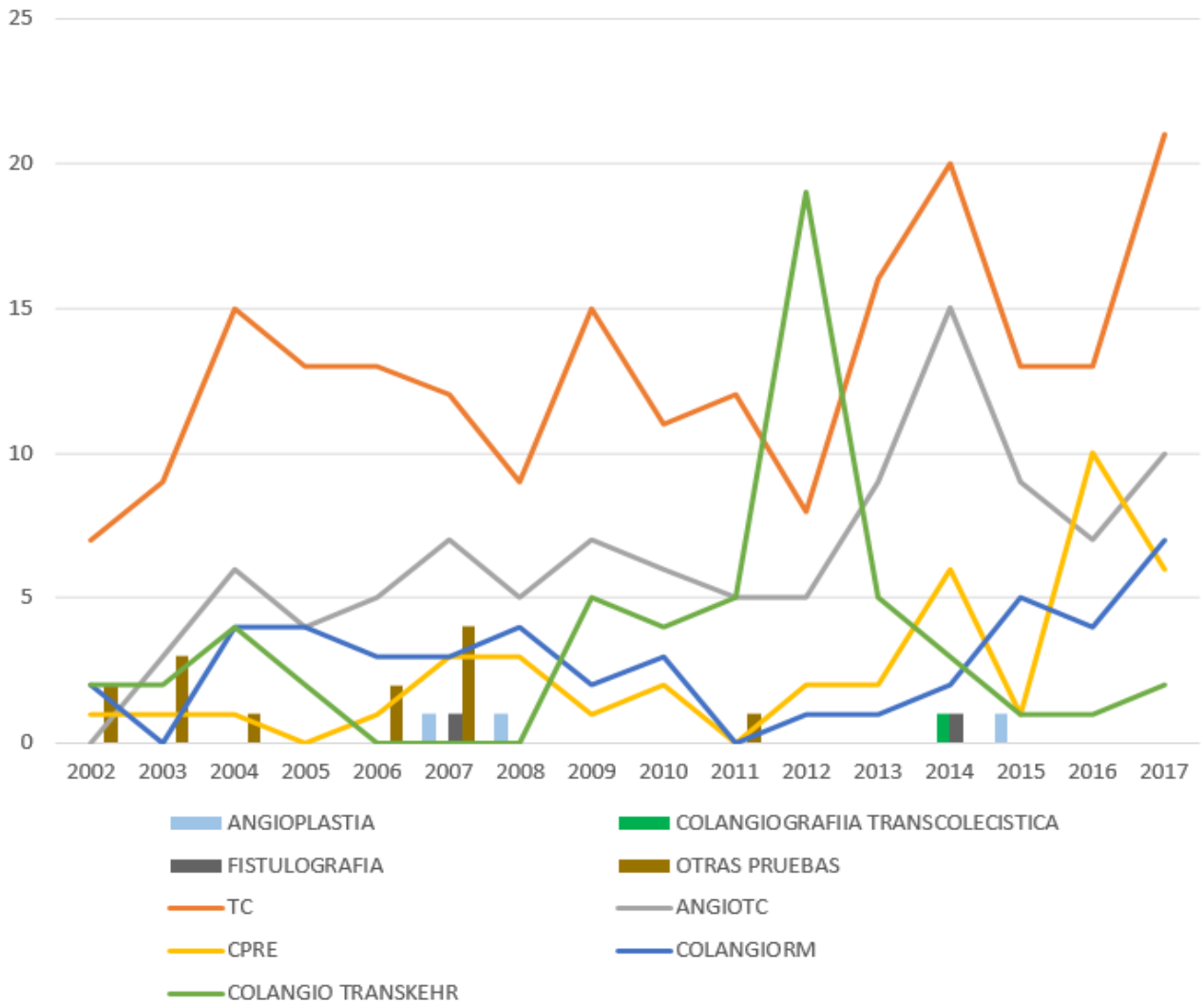


Figura 29. Pruebas realizadas por año (excluyendo analítica).

En cuanto al Doppler del primer mes, véase Figura 24, se puede observar que los hallazgos más frecuentes son la estenosis AH y la alteración vía biliar, cuya detección se ha incrementado en los últimos años, observándose un aumento significativo en 2016, presente en 12 de los 40 pacientes trasplantados.

En esta serie se observó que de un total de 110 pacientes que precisaron reintervención quirúrgica, en 30 casos fue por causa arterial. A todos los receptores se les realizó una ecografía Doppler de control en el primer mes post TH. Se dispone de datos de 437 trasplantes de los 533 realizados, debido a fallo en la recogida de datos en la historia clínica.

Es interesante analizar la relación que existe entre la edad del receptor y las reintervenciones (Tabla 17). Cabría esperar que pacientes más jóvenes, con menos comorbilidades, aunque lleguen al TH en estadio avanzado de la enfermedad hepática como se evidencio en esta serie, tengan una evolución favorable en el postoperatorio y no precisen reintervenciones. Esto concuerda con lo se encontró al analizar los datos; el mayor porcentaje de reintervenciones y retrasplantes se evidenció en el grupo de edad de 70 o más años (si bien solo fueron 3 pacientes de estos se tuvieron que reintervenir 2, 66,7% y retrasplantar durante el ingreso 2). Es llamativo observar sin embargo que el mayor porcentaje de reintervenciones y de retrasplantes durante el ingreso se encontró en el grupo de edad de 40 a 49 años.

*Tabla 17. Retrasplante y reintervenciones por tramos de edad.*

EDAD	RETRASPLANTE		REINTERVENCIONES		TOTAL TH
	CASOS	% (*)	REIQX	% (*)	
DE 13 A 19	0	0,0%	0	0,0%	3
DE 20 A 29	0	0,0%	1	16,7%	6
DE 30 A 39	0	0,0%	3	17,6%	17
DE 40 A 49	9	10,6%	22	25,9%	85
DE 50 A 59	24	9,6%	56	22,4%	250
DE 60 A 69	11	6,5%	29	17,2%	169
70 O MÁS	2	66,7%	2	66,7%	3
	46		113		533

(\*) % SOBRE TOTAL TX EN ESTE TRAMO DE EDAD

En lo que se refiere a la necesidad de retrasplante durante el seguimiento posterior al alta, se observó que el mayor porcentaje se concentró en el grupo de 50 a 59 años. Esto es un indicador que, junto

al porcentaje de trasplantes, mortalidad en los primeros 90 días, disfunción primaria y/o temprana del injerto, rechazo en los primeros 30 días, reingreso a los 30 días, reingreso en UCI, duración de la estancia hospitalaria, transfusión de concentrados de hemáties y complicaciones mayores intraoperatorias, conforma lo que se define por Moris et al. [143] como “*textbook outcomes*”. En un trabajo publicado en 2020 por dicho autor en el cual se analizan los TH realizados en un periodo de 3 años en el servicio de cirugía de un hospital americano [143], se observa que en dicha serie el porcentaje de reintervenciones fue significativamente mayor (49,32% de 231 pacientes) que en esta serie, aunque hacen falta estudios más pormenorizados centrados en dichas variables para poder delimitar el alcance de esta definición a nivel de Asturias. Otro marcador que se menciona en la literatura que podría prevenir el riesgo de padecer complicaciones Clavien Dindo III es la mioesteatosis; Czigany et al. en 2020 [144] promueven que el análisis de la calidad del músculo y no solo de la cantidad del mismo, junto con la rehabilitación del paciente previo al TH (ejercicio físico, mejora del aspecto nutricional etc.) podría prevenir malos resultados postoperatorios y mejorar la evolución de los pacientes sometidos a TH aunque, como mencionan los autores, hacen falta ensayos clínicos que incluyan biomarcadores que validen estos resultados. En un estudio publicado posteriormente por el mismo autor [145] se define la mioesteatosis como posible predictor de muerte debido a complicaciones respiratorias y sépticas; este podría ser otro futuro enfoque para la investigación en el TH en Asturias, al tratarse de un estudio que se puede realizar con la infraestructura y el personal sanitario ya presente en el HUCA, y que contribuiría a la mejora de resultados.





## 7. CONCLUSIONES

1. El perfil del receptor más frecuente es el de un paciente de sexo masculino, con hábito enólico importante, sobrepeso, edad media de 55 años, con enfermedad hepática crónica parenquimatosa (principalmente cirrosis de etiología etílica o viral), y que llegan al TH en estadio Child C, con MELD alto; en segundo lugar, se encuentra el hepatocarcinoma que suele llegar con una enfermedad hepática menos grave.
2. El donante hepático en Asturias suele ser un paciente mayor de 50 años, de sexo masculino, encontrándose en aumento los donantes mayores de 70 años, cuya causa de muerte encefálica fue el accidente cerebrovascular de etiología hemorrágica, siendo el antecedente patológico más importante de estos pacientes la HTA.
3. La técnica del TH en el HUCA ha variado poco, destacando: a) la duración de las cirugías se ha reducido y se sitúa entre 4 y 8 horas; b) la isquemia caliente se ha reducido (moda de 40 minutos); c) desde finales del 2002 medimos los flujos vasculares mediante Doppler (media 2,1 litros/min en la vena porta y de 278,2 ml/min en la arteria hepática); d) en la gran mayoría la vía biliar se reconstruye mediante anastomosis término-terminal; e) nunca utilizamos bomba de derivación veno-venosa y solamente en caso de congestión utilizamos la derivación porto-sistémica transitoria.
4. El postoperatorio cursa con escaso grado de complicaciones de Clavien-Dindo durante su estancia hospitalaria, la cual no se ha modificado con el transcurso de los años. En cuanto a supervivencia del paciente y del injerto nuestro grupo está por encima de la media nacional.
5. Se propone, dada la disponibilidad del actual sistema informático Millennium, la creación de una plantilla o formulario en la historia clínica del receptor de TH que haga más fácil y protocolizada la recogida de datos del donante manteniendo el anonimato del mismo, de sus datos demográficos, e historia clínica, con el fin de facilitar futuros estudios/recogidas de datos.



## 8. REFERENCIAS

- [1] Mosby Medical Dictionary. 9th edition. St. Louis: Elsevier; 2013. P. 1802.
- [2] Wang J, Padillo Ruiz FJ (dir), Álamo Martínez JM (dir), Gómez Rosado JC (dir). Eficacia del esquema inmunosupresor con mTORi en la preservación de la función renal en el paciente trasplantado hepático [tesis doctoral en Internet]. [Sevilla]: Universidad de Sevilla; 2016 [citado 11 de abril de 2022]. Recuperado a partir de: <https://idus.us.es/handle/11441/48479>
- [3] Dopazo Taboada C, Bilbao Aguirre I (dir), Balsells Valls J (dir). Análisis de la morbi-mortalidad a largo plazo en el trasplante hepático [tesis doctoral en Internet]. [Barcelona]: Universidad autónoma de Barcelona; 2007 [citado 21 de abril de 2022]. Recuperado a partir de: <https://bit.ly/3yzyHIQ>
- [4] Song AT, Avelino-Silva VI, Pecora RA, Pugliese V, D'Albuquerque LA, Abdala E. [Liver transplantation: fifty years of experience](#). *World Journal of Gastroenterology*. 2014 May 14; 20(18):5363-74.
- [5] Kokudo N, Takemura N, Ito K, Mihara F. [The history of liver surgery: Achievements over the past 50 years](#). *Annals of Gastroenterological Surgery*. 2020 Mar; 4(2):109–117.
- [6] Johnson MG. Human Liver Trasplantation. *Bristol Med Chir J*. 1970 Jul; 85(315):63-7.
- [7] Starzl TE, Marchioro TL, Von Kaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. [Homotransplantation of the liver in humans](#). *Surg Gynecol Obstet*. 1963 December; 117: 659–676.
- [8] Murray JE, Tilney NL, Wilson RE. [Renal transplantation: a twenty-five year experience](#). *Annals of Surgery*, 1976 Nov; 184(5):565-573.
- [9] Calne RY et al. [Liver Transplantation in Man-II, a Report of Two Orthotopic Liver Transplants in Adult Recipients](#). *British Medical Journal*. 1968 Nov. 30; 4(5630):540.1-546.
- [10] Gonzalez-Pinto Arrillaga I. [Thomas Earl Starzl \(11 de marzo 1926 – 4 de marzo de 2017\): In Memoriam](#). *Reunión conjunta del Capítulo Español de la International Hepato-Pancreato-Biliary Association (CE-IHPBA) y de la Sección de Cirugía Hepatobiliopancreática de la AEC*. Zaragoza 22-24 de noviembre de 2017.
- [11] Schalm S. W.; Terpstra, J. L.; Drayer, B.; van den Berg, C.; Veltkamp, J. J. [A simple method por short-term preservation of a liver homograft](#). *Transplantation*. 1969 Dec; 8(6):877-881.

- [12] Brettschneider, L. et al. [The use combined preservation techniques for extended storage of orthotopic liver homografts.](#) *Surg Gynecol Obstet.* 1968 February; 126(2): 263-274.
- [13] Slapak M, Wigmore RA, McLean LD. [Twenty-four hour liver preservation by the use of continuous pulsatile perfusion and hyperbaric oxygen.](#) *Transplantation.* 1967 July; 5(4):1154-1158.
- [14] Brown H, Patel J, Blair DW, Brown ME. [Biochemical studies with preserved transplanted canine liver.](#) *Journal of the American Medical Association.* 1966; 196(9):775-779.
- [15] Moss GS, Reed P, Riddell AG. [Observations on the effects of glycerol on the cold storage of the canine liver.](#) *Journal of Surgical Research.* 1966 April; 6(4):147-151.
- [16] Kaiajoglu M, Sollinger WH, Strata RJ, et al. [Extended preservation of the liver for clinical transplantation.](#) *Lancet.* 1988 Mar 19; 1(8586): 617-619.
- [17] Calne RY, White DJ, Rolles K, Smith DP, Herbertson BM. [Prolonged survival of pig orthotopic hearts grafts treated with cyclosporin A.](#) *Lancet.* 1978 Jun 3;1(8075):1183-1185.
- [18] Starzl TE, Todo S, Fung J, Demetris AJ, Venkataramman R, Jain A. [FK 506 for liver, kidney and pancreas transplantation.](#) *Lancet* 1989 Oct 28; 2(8670):1000-1004.
- [19] Fonkalsrud, EW, Shafey OA, Ono H, Longmire WP. [Experience with orthotopic dog liver allografts.](#) *Surgical Forum.* 01 Jan 1966; 17:215-217.
- [20] Levi DM, Pararas N, Tzakis AG, Nishida S, Tryphonopoulos P, Gonzalez-Pinto I, Tekin A, Selvaggi G, Livingstone AS. [Liver transplantation with preservation of the inferior vena cava: lessons learned through 2,000 cases.](#) *J Am Coll Surg.* 2012 Apr; 214(4): 691-8, discussion 698-9, 2012.
- [21] Tzakis A, Satoru T, Starzl TE. [Orthotopic liver transplantation with preservation of the inferior vena cava.](#) *Annals of Surgery.* 1989 Nov; 210(5):649-652.
- [22] Bismuth H, Houssin D. [Reduced-sized orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children.](#) *Surgery.* 1984 Mar; 95(3):367-370.
- [23] Pichlmayr R, Ringe B, Gubernatis G, Hauss J, Bunzendahl H. [Transplantation of a donor liver to 2 recipients \(splitting transplantation\): a new method in the further development of segmental liver transplantation.](#) *Langenbecks Arch Chir.* 1988; 373(2):127-130.
- [24] De la Rosa G, Fondevila C, Navasa M. [Liver transplantation in Spain.](#) *Liver Transplantation.* 2016 Sep; 22(9):1259-1264.

- [25] Organización Nacional de Trasplantes, ONT [Internet]. Memoria actividad donación y trasplante hepático. España 2019. [citado 26 de abril de 2020]. Recuperado a partir de: <https://bit.ly/3hYplu3>
- [26] Ministerio de Sanidad y Consumo - Instituto de Salud Carlos III Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS). [Indicaciones y Contraindicaciones del Trasplante y Retrasplante Hepático](#). Madrid: AETS - Instituto de Salud Carlos III, Noviembre de 1995. Disponible en: <http://gesdoc.isciii.es/gesdoccontroller?action=download&id=07/11/2012-dcd59b2337>
- [27] Trunecka P. [Liver transplantation – changes in indications over last decade](#). *Vnitr Lek*. 2019 Fall; 65(9):588-594.
- [28] Lucey MR et al. [Minimal Criteria for Placement of Adults on the Liver Transplant Waiting List: A Report of a National Conference Organized by the American Society of Transplant Physicians and the American Association for the Study of Liver Diseases](#). *Liver Transplantation and Surgery*. 1997 Nov; 3(6):628-637.
- [29] Ríos A, Ramirez P, Robles R, Bueno S, Parrilla P. Indicaciones y técnicas quirúrgicas en el trasplante hepático. En: Parrilla P, Ramirez P, Rios A. *Manual sobre donación y trasplante de órganos*. Madrid: Aran ediciones; 2008. P. 325-338.
- [30] European Association for the Study of the Liver. [EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation](#). *Journal of Hepatology*. 2016 Feb; 64(2):433-485.
- [31] Duvoux C. [Liver transplantation: which indications? which results?](#) *Presse Med*. 2001 Apr 14; 30(14):711-716.
- [32] Londoño M, Gines Gilber P (dir). Utilidad del Meld y el Sodio pretrasplante en el pronóstico del trasplante hepático a corto plazo. [tesis doctoral en Internet]. [Barcelona]: Universidad de Barcelona; 2011 [citado 1 de mayo de 2020]. Recuperado a partir de: <https://www.tdx.cat/handle/10803/78984#page=1>
- [33] Hyung Joon Kim and Hyun Woong Lee. [Important predictor of mortality in patients with end-stage liver disease](#). *Clinical and Molecular Hepatology*. 2013 Jun; 19(2):105-115.
- [34] Cholongitas E, Marelli L, Shusang V, Senzolo M, Rolles K, Patch D, Burroughs AK. [A Systematic Review of the Performance of the Model for End-Stage Liver Disease \(MELD\) in the Setting of Liver Transplantation](#). *Liver transplatation*. 2006 Jul; 12(7):1049-1061.

- [35] Cross TJ, Antoniadou CG, Muiesan P, Al-Chalabi T, Aluvihare V, Agarwal K, et al. [Liver transplantation in patients over 60 and 65 years: an evaluation of long-term outcomes and survival](#). *Liver transplantation*. 2007 Oct;13(10):1382–1388.
- [36] Haugen C, McAdams-DeMarco M, Holscher C, Ying H, Gurakar AO, Garonzik-Wang J, Cameron AM, Segev DL, Lai JC. [Multicenter Study of Age, Frailty, and Waitlist Mortality Among Liver Transplant Candidates](#). *Annals of Surgery*. 2020 Jun; 271(6):1132-1136.
- [37] Izzy M, VanWagner LB, Lee SS, Altieri M, Angirekula M, Watt KD. [Understanding and managing cardiovascular outcomes in liver transplant recipients](#). *Curr Opin Organ Transplant*. 2019 Apr; 24(2):148-155.
- [38] Mandell MS, Lindenfeld J, Tsou MY, Zimmerman M. [Cardiac evaluation of liver transplant candidates](#). *World Journal of Gastroenterology*. 2008 June 14; 14(22): 3445-3451.
- [39] Moller S, Henriksen JH. [Cirrhotic cardiomyopathy](#). *Journal of Hepatology*. 2010 Jul; 53(1):179–190.
- [40] Therapondos G, Flapan AD, Plevris JN, Hayes PC. [Cardiac morbidity and mortality related to orthotopic liver transplantation](#). *Liver transplantation*. 2004 Dec; 10(12):1441-53.
- [41] Martínez-Palli G, Taurà P, Balust J, Beltrán J, Zavala E, García-Valdecasas JC. [Liver Transplantation in High-Risk Patients: Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension](#). *Transplantation Proceedings*. 2005 Nov; 37(9):3861–3864.
- [42] Kuo PC, Plotkin JS, Johnson LB, et al. [Distinctive clinical features of portopulmonary hypertension](#). *Chest*. 1997 Oct; 112(4):980-986.
- [43] Sendra C, Carballo-Rubio V, Sousa JM. [Hepatopulmonary syndrome and Portopulmonary Hypertension: Management in Liver Transplantation in the Horizon 2020](#). *Transplantation Proceedings*. 2020 April; 52(5):1503-1506.
- [44] Díaz-Sánchez A, Núñez-Martínez O, González-Asanza C, Matilla A, Merino B, Beceiro I, Ponferrada A, Bañares R, Clemente G, Menchén PL. [Results of colonoscopic examination in the evaluation of cirrhotic candidates for liver transplantation](#). *Gastroenterología y Hepatología*. 2009 May; 32(5):327-333.
- [45] Giráldez A, Sousa JM, Bozada JM, Cayuela A, Pascasio JM, García I, Tamayo MJ, Gómez MA, Serrano J, Sayago M, Belda O, Bernardos A. [Results of an upper endoscopy protocol in liver transplant candidates](#). *Revista Española de Enfermedades Digestivas*. 2003 Aug; 95(8):555-560, 549-554.

- [46] Erim Y, Scheel J, Beckmann M, Klein CG, Paul A. [Standardized Evaluation of Candidates Before Liver Transplantation With the Transplant Evaluation Rating Scale](#). *Psychosomatics*. 2017 Mar - Apr; 58(2):141-150.
- [47] Twillman RK, Manetto C, Wellisch DK, Wolcott DL. [The Transplant Evaluation Rating Scale. A revision of the psychosocial levels system for evaluating organ transplant candidates](#). *Psychosomatics*. 1993 Mar-Apr;34(2):144-153.
- [48] Rustad J, Stern TA, Prabhakar M, Musselman D. [Risk Factors for Alcohol Relapse Following Orthotopic Liver Transplantation: A Systematic Review](#). *Psychosomatics*. 2015 Jan-Feb; 56(1):21–35.
- [49] Bahirwani R, Campbell MS, Siropaides T, Markmann J, Olthoff K, Shaked A, Bloom RD, Reddy KR. [Transplantation: impact of pretransplant renal insufficiency](#). *Liver Transplantation*. 2008 May;14(5):665-671.
- [50] Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. [Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation](#). *Hepatology*. 2002 May; 35(5):1179-85.
- [51] Hughes CB, Humar A. [Liver transplantation: current and future](#). *Abdominal Radiology*. 2021 Jan; 46(1):2-8.
- [52] Gonzalez Sanchez MDR, Cascales Campos PA (dir), Parrilla Paricio P (dir), ramirez Romero P (dir). Resultados del Trasplante Hepático con Injertos de Donantes Ancianos ( $\geq 75$  Años) Análisis de Cohortes (1:4) en una Serie de 500 Casos en el Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca 2003-2016 [tesis doctoral en Internet]. [Sevilla]: Universidad de Murcia; 2017 [citado 09 de mayo de 2020]. Recuperado a partir de: <https://www.tesisenred.net/handle/10803/523509#page=1>
- [53] Dutkowski P, Linecker M, DeOliveira ML, Müllhaupt B, Clavien PA. [Challenges to liver transplantation and strategies to improve outcomes](#). *Gastroenterology*. 2015 Feb; 148(2):307-323.
- [54] Corujo Rodríguez E, Pérez Hernández DG. [Cambios más relevantes y peculiaridades de las enfermedades en el anciano](#). En: *Tratado de Geriátría para residentes*. Madrid: Sociedad Española de Geriátría y Gerontología (SEGG); 2012. pp. 47-58.
- [55] Vodkin I, Kuo A. [Extended Criteria Donors in Liver Transplantation](#). *Clinics in Liver Disease*. 2017 May; 21(2):289-301.

- [56] Cescon M, Grazi GL, Cucchetti A, et al. [Improving the outcome of liver transplantation with very old donors with updated selection and management criteria](#). *Liver Transplantation*. 2008; 14(5):672–679.
- [57] Kim DY, Moon J, Island ER, et al. [Liver transplantation using elderly donors: a risk factor analysis](#). *Clinical Transplantation*. 2011 Mar-Apr; 25(2):270–276.
- [58] Caso Maestro O, Jimenez Romero C (dir), Moreno Gonzalez E (dir), Manrinque Municio A (dir). Análisis de los resultados del trasplante hepático con el empleo de injertos procedentes de donantes mayores de 70 años [tesis doctoral en Internet]. [Madrid]: Universidad Complutense de Madrid; 2015 [citado 11 de abril de 2020]. Recuperado a partir de: <https://eprints.ucm.es/32568/>
- [59] Dutkowski P, Schlegel A, Slankamenac K, et al. [The use of fatty liver grafts in modern allocation systems: risk assessment by the balance of risk \(BAR\) score](#). *Annals of Surgery*. 2012 Nov; 256(5):861–868.
- [60] Chavin KD, Taber DJ, Norcross M, et al. [Safe use of highly steatotic livers by utilizing a donor/recipient clinical algorithm](#). *Clinical Transplantation*. 2013 Sep-Oct; 27(5):732–741.
- [61] Thuong M, Ruiz A, Evrard P, Kuiper M, Boffa C, Akhtar MZ, Neuberger J, Ploeg R. [New classification of donation after circulatory death donors definitions and terminology](#). *Transplant International*. 2016 Jul; 29(7):749-759.
- [62] Real Decreto 1723/2012, de 28 de diciembre, por el que se regulan las actividades de obtención, utilización clínica y coordinación territorial de los órganos humanos destinados al trasplante y se establecen requisitos de calidad y seguridad. *Boletín Oficial del Estado*. Madrid, 29 de diciembre de 2012. Número 313. Páginas: 89315-89348. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2012-15715>
- [63] Pitarch Martínez M, Sánchez Pérez B, León Díaz FJ, Fernández Aguilar JL, Pérez Daga JA, Montiel Casado MC, Aranda Narváez JM, Suárez Muñoz MA, Santoyo Santoyo J. [Donation After Cardiac Death in Liver Transplantation: An Additional Source of Organs With Similar Results to Donation After Brain Death](#). *Transplantation Proceedings*. 2019 Jan - Feb; 51(1):4-8.
- [64] O’Leary JG, Neri MA, Trotter JF, Davis GL, L GB Klintmalm, Annette C, Simmons HC. [Utilization of hepatitis C antibody-positive livers: genotype dominance is virally determined](#). *Transplant International*. 2012 August; 25(8):825–829.



- [65] Seem DL, Lee I, Umscheid CA, Kuehnert MJ. [Excerpt from PHS guideline for reducing HIV, HBV and HCV transmission through organ transplantation](#). *American Journal of Transplantation*. 2013 Aug; 13(8):1953-1962.
- [66] MacConmara MP, Vachharajani N, Wellen JR, Anderson CD, Lowell JA, Shenoy S, Chapman WC, Maria B. Doyle MB. [Utilization of hepatitis B core antibody-positive donor liver grafts](#). *HPB (Oxford)*. 2012 Jan; 14(1):42–48.
- [67] Angelico M, Nardi A, Marianelli T, Caccamo L, Romagnoli R, Tisone G, Pinna AD, Avolio AW, Fagioli S, Burra P, Strazzabosco M, Nanni Costa A. [Hepatitis B-core antibody positive donors in liver transplantation and their impact on graft survival: Evidence from the Liver Match cohort study](#). *Journal of Hepatology*. 2013 Apr; 58(4):715–723.
- [68] Cholongitas E, Papatheodoridis GV, Burroughs AK. [Liver Grafts from antihepatitis B core positive donors: a systematic review](#). *Journal of Hepatology*. 2010 Feb;52(2):272–279.
- [69] Lei M, Yan LN, Yang JY, Wen TF, Li B, Wang WT, Wu H, Xu MQ, Chen ZY, Wei YG. [Safety of hepatitis B virus core antibody-positive grafts in liver transplantation: A single-center experience in China](#). *World Journal of Gastroenterology*. 2018 December 28; 24(48): 5525-5536.
- [70] Durand CM, Segev D, Sugarman J. [Realizing HOPE: The Ethics of Organ Transplantation from HIV infected Donors](#). *Annals of Internal Medicine*. 2016 July 19; 165(2):138–142.
- [71] Boyarsky BJ, Hall EC, Singer AL, Montgomery RA, Gebo KA, Segev DL. [Estimating the Potential Pool of HIV-Infected Deceased Organ Donors in the United States](#). *American Journal of Transplantation*. 2011 Jun; 11(6):1209–1217.
- [72] Subramanian A, Sulkowski M, Barin B, Stablein D, Curry M, Nissen N, Dove L, et al. [MELD score is an Important Predictor of Pre-Transplant Mortality in HIV-Infected Liver Transplant Candidates](#). *Gastroenterology*. 2010 January; 138(1):159–164.
- [73] Nakazato P, Concepcion W, Bry W, Esquivel CO. [Total abdominal evisceration: an en-bloc technique for abdominal organ harvesting](#). *Surgery*. 1992 Jan;111(1):37-47.
- [74] Sánchez-Bueno F, Luján JA, Ramírez P, Robles R, Parrilla P. “Cirugía en el donante”. En: Berenguer J, Parrilla P. *Trasplante hepático* (2ª edición). Madrid: Editorial Elsevier; 2008. pp. 83 - 89.

- [75] Trasplante hepático. En: Casanova D, Figueras J, Pardo F. “Cirugía hepática”. *Guías clínicas de la asociación española de cirujanos. Sección de cirugía hepatobiliopancreática y trasplante*. Editorial Aran. 2004. Madrid: Editorial Aran; 2004. pp. 247-297.
- [76] Starzl TE, Iwatsuki S, Shaw BW Jr et al. [A growth factor in fine vascular anastomoses](#). *Surgery Gynecology Obstetrics*. 1984 Aug; 159(2):164-165.
- [77] Sánchez-Bueno F, Ramírez P, Robles R, Rodríguez JM, Parrilla P. “Técnicas quirúrgicas habituales y sus variantes en relación con anomalías vasculares”. En: Berenguer J, Parrilla P. *Trasplante hepático* (2ª edición). Madrid: Editorial Elsevier; 2008. pp. 93-111.
- [78] Hoffmann K, Weigand MA, Hillebrand N, Büchler M, Schmidt J, Schemmer P. [Is venovenous bypass still needed during liver transplantation? A review of the literature](#). *Clinical Transplantation*. 2009 Jan-Feb; 23(1):1-8.
- [79] Domagala P, Takagi K, Porte RJ, Polak WG. [Order of liver graft revascularization in deceased liver transplantation: A systematic review and meta-analysis](#). *Surgery*. 2019 September; 166(3):237-246.
- [80] Wojciech G Polak, Porte RJ. [The sequence of revascularization in liver transplantation does make a difference](#). *Liver Transplantation*. 2006 October; 12(11): 1566-1570.
- [81] Prieto M, Valdivieso A, Gastaca M, et al. [Hepaticojejunostomy in Orthotopic Liver Transplant: A Retrospective Case Control Study](#). *Transplantation Proceedings*. 2019 Jan-Feb; 51(1):58-61.
- [82] Acosta F, Sansano T, Garcia C. “Anestesia en el trasplante hepático”. En: Berenguer J, Parrilla P. *Trasplante hepático* (2ª edición). Madrid: Editorial Elsevier; pp. 183-196.
- [83] Hall TH, Dhir A. [Anesthesia for liver transplantation](#). *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 2013 Sep; 17(3):180-194.
- [84] Dalal A. [Anesthesia for liver transplantation](#). *Transplantation Reviews* (Orlando). 2016 Jan; 30(1):51-60.
- [85] LN, Brezeanu RC, Diculescu M, Droc G. [Anaesthesia for liver transplantation: an update](#). *The Journal of Critical Care Medicine* (Targu Mures). 2020 May 6; 6(2):91-100.
- [86] Baker J, Yost CS, Niemann C. “Trasplante de órganos”. En: Miller R. *Miller Anestesia*. 6ª edición. Madrid: Editorial Elsevier; 2005. pp. 2231-2283.

- [87] Arroyo V, Gines P. [Arteriolar vasodilatation and the pathogenesis of the hiperdynamic circulation and renal sodium in cirrhosis](#). *Gastroenterology*. 1992; 102(3): 1077-1090.
- [88] Acosta F, Belmonte J, Diaz J et al. [Do liver transplant recipients with acute or chronic hepatic failure present a differential hemodynamic status?](#). *Transplantology*. 1995; 6:116-119.
- [89] Jeong SM. [Postreperfusion síndrome during liver transplantation](#). *Korean Journal of Anesthesiology*. 2015 Dec; 68(6): 527-539.
- [90] Barcena R, Gajate L. “El postoperatorio normal”. En: Berenguer J, Parrilla P. *Trasplante hepático* (2ª edición). Madrid: Editorial Elsevier; 2008. pp. 221-229.
- [91] Mandell MS, Lockrem J, Kelley SD. [Immediate tracheal extubation after liver transplantation: experience of two transplant centers](#). *Anesthesia and Analgesia*. 1997 February; 84(2): 249-253.
- [92] Chae MS, Kim JW, Jung JY, et al. [Analysis of pre- and intraoperative clinical for successful operating room extubation after living donor liver transplantation: a retrospective observational cohort study](#). *BMC Anesthesiology*. 2019 Jun 28;19(1):112.
- [93] Li J, Wang C, Chen N, et al. [Immediate postoperative tracheal extubation in a liver transplant recipient with encephalopathy and the Mayo end-stage liver disease score of 41: A CARE-compliant case report revealed meaningful challenge in recovery after surgery \(ERAS\) for liver transplantation](#). *Medicine* (Baltimore). 2017 Nov; 96(47):e8467.
- [94] Halliday N, Westbrook RH. [Liver transplantation: post-transplant management](#). *British Journal of Hospital Medicine*. 2017 May; 78(5):278-285.
- [95] Gillespie M, Rizzolo D. [A systems-based approach to patient care after liver transplantation](#). *Journal of the American Academy of Physician Assistants*. 2018; 31(1):14-19.
- [96] Montejo González JC, Calvo Hernández MV. [Trasplante hepático. Implicaciones nutricionales](#). *Nutrición Hospitalaria*. 2008; 23(Supl. 2):34-40.
- [97] Feltracco P, Carollo C, Barbieri S, et al. [Pain control after liver transplantation surgery](#). *Transplantation Proceedings*. 2014 Sept; 46(7):2300-2307.

- [98] Parikh A, Washburn KW, Matsuoka L, et al. [A multicenter study of 30 days complications after deceased donor liver transplantation in the model for end-stage liver disease score era.](#) *Liver Transplantation*. 2015 Sept; 21(9):1160-1168.
- [99] Clavien PA, Camargo CA Jr, Croxford R, Langer B, Levy GA, Greig PD. [Definition and classification of negative outcomes in solid organ transplantation. Application in liver transplantation.](#) *Annals of Surgery*. 1994 Aug; 220(2):109-120.
- [100] Daugaard TR, Pommergaard HC, Rostved AA, Rasmussen A. [Postoperative complications as a predictor for survival after liver transplantation - proposition of a prognostic score.](#) *HPB* (Oxford). 2018 Sep; 20(9):815-822.
- [101] Khandoga A, Iskandarov E, Angele M, et al. [Model for end-stage liver disease score in the first 3 weeks after liver transplantation as a predictor for long-term outcome.](#) *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2016 Feb; 28(2):153-158.
- [102] Straatman J, Cuesta MA, de Lange-de Klerk ES, van der Peet DL. [Long-Term Survival After Complications Following Major Abdominal Surgery.](#) *Journal of Gastrointestinal Surgery*. 2016 May; 20(5):1034-1041.
- [103] Nutu AO, Jimenez Romero LC (dir), Alonso IJ (dir), Marcacuzco Quinto AA (dir). Trasplante hepático por carcinoma hepatocelular: utilización de injertos procedentes de donantes en muerte circulatoria no controlada versus injertos de donantes en muerte encefálica. [tesis doctoral en Internet]. [Madrid]: Universidad complutense; 2019. [citado 22 de septiembre de 2020]. Recuperado a partir de: <https://idus.us.es/handle/11441/48479>
- [104] Junta de Castilla y León, Consejería de Sanidad. [Guía clínica de seguimiento integral al paciente trasplantado hepático en Castilla y León.](#) Marzo 2015. 58 páginas.
- [105] Olivera-Martinez MA. [Avances en inmunosupresión en trasplante hepático \(Advances in immunosuppression in liver transplantation\).](#) *Revista de Investigación Clínica*. 2005 Mar-Apr;57(2):237-243.
- [106] Bilbao I, Margarit C. La inmunosupresión en el trasplante hepático. pp. 595-604. En: Cirugiasanchinarro.com [online] Disponible en: <http://www.cirugiasanchinarro.com/sites/default/files/gonzales48.pdf>
- [107] European Association for the Study of the Liver. [EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation.](#) *Journal of Hepatology*. 2016 Feb; 64(2):433-485.

- [108] McAlister VC, Haddad E, Renouf E, Malthaner RA, Kjaer MS, Gluud LL. [Cyclosporin versus tacrolimus as primary immunosuppressant after liver transplantation: a meta-analysis.](#) *American Journal of Transplantation*. 2006 Jul; 6(7):1578–1585.
- [109] O’Grady JG, Hardy P, Burroughs AK, Elbourne D. [Randomized controlled trial of tacrolimus versus microemulsified cyclosporin \(TMC\) in liver transplantation: poststudy surveillance to 3 years.](#) *American Journal of Transplantation*. 2007 Jan; 7(1):137–141.
- [110] Beckebaum S, Jacob S, Sweid D, Sotiropoulos GC, Saner F, Kaiser G, et al. [Efficacy, safety, and immunosuppressant adherence in stable liver transplant patients converted from a twice-daily tacrolimus-based regimen to once-daily tacrolimus extended-release formulation.](#) *Transplant International*. 2011 Jul; 24(7):666–675.
- [111] Tan PS, Muthiah MD, Koh T, Teoh YL, Chan A, Kow A, Zheng Q, Kwon CHD, Lee GH, Lesmana CRA, de Villa V, Fung J, Lim K. [Asian Liver Transplant Network Clinical Guidelines on Immunosuppression in Liver Transplantation.](#) *Transplantation*. 2019 Mar;103(3):470-480.
- [112] Nielsen OH, Vainer B, Rask-Madsen J. [Review article: the treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine or azathioprine.](#) *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*. 2001 Nov; 15(1):1699–1708.
- [113] Wiesner R, Rabkin J, Klintmalm G, McDiarmid S, Langnas A, Punch J, et al. [A randomized double-blind comparative study of mycophenolate mofetil and azathioprine in combination with cyclosporine and corticosteroids in primary liver transplant recipients.](#) *Liver Transplantation*. 2001 May; 7(5):442–450.
- [114] Calmus Y, Scheele JR, Gonzalez-Pinto I, Jaurrieta EJ, Klar E, Pageaux GP, et al. [Immunoprophylaxis with basiliximab, a chimeric anti-interleukin-2 receptor monoclonal antibody, in combination with azathioprine-containing triple therapy in liver transplant recipients.](#) *Liver Transplantation*. 2002 Feb; 8(2):123–131.
- [115] Hirose R, Roberts JP, Quan D, Osorio RW, Freise C, Ascher NL, et al. [Experience with daclizumab in liver transplantation: renal transplant dosing without calcineurin inhibitors is insufficient to prevent acute rejection in liver transplantation.](#) *Transplantation*. 2000 Jan 27; 69(2):307–311.

- [116] de Mattos AM, Olyaei AJ, Bennett WM. [Nephrotoxicity of immunosuppressive drugs: long-term consequences and challenges for the future](#). *American Journal of Kidney Diseases*. 2000 February; 35(2):333–346.
- [117] Feng S, Bucuvalas J. [Tolerance after liver transplantation: Where are we?](#) *Liver Transplantation*. 2017 Dec; 23(12):1601-1614.
- [118] Shaked A, DesMarais MR, Kopetskie H, Feng S, Punch JD, Levitsky J, Reyes J, Klintmalm GB, Demetris AJ, Burrell BE, Priore A, Bridges ND, Sayre PH. [Outcomes of immunosuppression minimization and withdrawal early after liver transplantation](#). *American Journal of Transplantation*. 2019 May; 19(5):1397-1409.
- [119] Orlando G, Manzia T, Baiocchi L, Sanchez-Fueyo A, Angelico M, Tisone G. [The Tor Vergata weaning off immunosuppression protocol in stable HCV liver transplant patients: the updated follow up at 78 months](#). *Transplant Immunology*. 2008 November; 20(1-2):43–47.
- [120] Pons JA, Ramírez P, Revilla-Nuin B, Pascual D, Baroja-Mazo A, Robles R, Sanchez-Bueno F, Martinez L, Parrilla P. [Immunosuppression withdrawal improves long-term metabolic parameters, cardiovascular risk factors and renal function in liver transplant patients](#). *Clinical Transplantation*. 2009 Jun-Jul; 23(3):329-36.
- [121] Instituto Asturiano de la Mujer. Estructura de la población de Asturias. [online]. Consultado el 9 de marzo de 2022. Disponible en: <https://iam.asturias.es/estructura-de-la-poblacion>
- [122] R Core Team (2020). *R: A language and environment for statistical computing*. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.Rproject.org/>
- [123] Terry M. Therneau, Patricia M. Grambsch (2000). [Modeling Survival Data: Extending the Cox Model](#). Springer, NewYork. ISBN 0-387-98784-3.
- [124] Sociedad Española de Trasplante Hepático y Organización Nacional de Trasplantes, SETH y ONT [Internet]. Memoria específica de resultados por UTH 2019, Registro Español de Trasplante Hepático. Madrid; 2019. [citado el 16 de junio de 2022]. Recuperado a partir de: [http://www.ont.es/infesp/Registros/MEMORIA%20RETH%202019\\_GENERAL.pdf](http://www.ont.es/infesp/Registros/MEMORIA%20RETH%202019_GENERAL.pdf)
- [125] Ministerio de Sanidad del Gobierno de España y Organización Nacional de Trasplantes, ONT [Internet]. Memoria actividad donación y trasplante. España 2021. [citado el 16 de junio de 2022]. Recuperado a partir de:

<http://www.ont.es/infesp/Memorias/ACTIVIDAD%20DE%20DONACIÓN%20Y%20TRASPLANTE%20HEPÁTICO%20ESPAÑA%202021.pdf>

- [126] Sociedad Española de Anatomía Patológica, SEAP [Internet]. Recomendaciones del club de patología hepatobiliar. España 2017. [citado el 2 de marzo de 2021]. Recuperado a partir de: [https://www.seap.es/documents/10157/38014/LBAP\\_2017-Hepatobiliar.pdf/52fe1dc1-af35-4758-8a7c-704a7d4f344c](https://www.seap.es/documents/10157/38014/LBAP_2017-Hepatobiliar.pdf/52fe1dc1-af35-4758-8a7c-704a7d4f344c)
- [127] Domínguez Torres L-C, Gómez Morales G. Síndrome de reperfusión en el paciente quirúrgico: fisiopatología, manifestaciones clínicas y nuevas alternativas de manejo. *Universitas Medica* [Internet]. 2005;46(3):94-102. [citado el 6 de junio de 2022]. Recuperado a partir de: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=231018663004>
- [128] Trotter JF, Cárdenas A. [Liver transplantation around the world](#). *Liver Transplantation*. 2016 Aug;22(8):1059-61. doi: 10.1002/lt.24508. PMID: 27351294.
- [129] Habka D, Mann D, Landes R, Soto-Gutiérrez A. [Future Economics of liver transplantation: a 20-year cost modeling forecast and the prospect of bioengineering autologous liver grafts](#). *PLoS One*. 2015 Jul 15;10(7):e0131764.
- [130] Blanco Fernández G, Gómez Bravo MA, Briceño, Delgado J, et al. [A survey of Heads of Surgery and Residents on accessibility and employment in liver transplant teams in Spain](#). *Cirugía Española (English Edition)*. 2019 Dec; 97(10): 560-567.
- [131] Herrero JI, Rotellar F, Benito A, Sola I, et al. [Is liver biopsy necessary in the evaluation of a living Donor for liver transplantation?](#) *Transplantation Proceedings*. 2014 Nov; 46(9):3082-3083.
- [132] Cuervas-Mons V, de la Rosa G, Pardo F, San Juan F, Valdivieso A; en representación del Registro Español de Trasplante Hepático. [Actividad y resultados del trasplante hepático durante el período 1984-2012. Análisis del Registro Español de Trasplante Hepático](#). *Medicina Clínica* (Barcelona). 2015 Apr 20; 144(8):337-47.
- [133] Schleicher C et al. [Histologische diagnostic bei spenderlebern: gemeinsame empfehlungen von DGO, DTG und DSO](#). *Der Chirurg*. 2019 Nov; 90(11):899-904.
- [134] López MJC, Franco CC, Artacho GS, Gómez LMM, Bellido CB, Martínez JMÁ, Ruiz FJP, Bravo MÁG. [Results of Early Liver Retransplantation](#). *Transplantation Proceedings*. 2020

- Jun;52(5):1486-1488. doi: 10.1016/j.transproceed.2020.02.055. Epub 2020 Mar 19. PMID: 32199643.
- [135] Takagi K, Domagala P, Porte RJ, Alwayn I, Metselaar HJ, van den Berg AP, van Hoek B, Ijzermans JNM, Polak WG. [Liver retransplantation in adult recipients: analysis of a 38-year experience in the Netherlands](#). *Journal of Hepatobiliary-Pancreat Sciences*. 2020 Jan;27(1):26-33. doi: 10.1002/jhbp.701. Epub 2020 Jan 7. PMID: 31769614
- [136] Wilson GC et al. [Variation by center and economic burden of readmissions after liver transplantation](#). *Liver Transplantation*. 2015 Jul; 21(7):953-960.
- [137] Feltracco P, et al. [Early circulatory complications in liver transplant patients](#). *Transplantation Reviews (Orlando)*. 2019 Oct; 33(4): 219-230.
- [138] Kochhar G et al. [Biliary complications following liver transplantation](#). *World Journal of Gastroenterology*. 2013 May 21; 19(19):2841-6.
- [139] Dalal A. [Anesthesia for liver transplantation](#). *Transplantation Reviews (Orlando)*. 2016 Jan; 30(1):51-60.
- [140] Kobryn K et al. [Endoscopic treatment of early biliary complications in liver transplant recipients](#). *Annals of Transplantation*. 2015 Dec 15; 20:741-746.
- [141] Ranjan P et al. [Endoscopic management of post-liver transplant biliary complications: a prospective study from tertiary centre in India](#). *Indian Journal of Gastroenterology*. 2016 June; 35(1):48-54.
- [142] Dickson KM, Martins PN. [Implications of liver donor age on ischemia reperfusion injury and clinical outcomes](#). *Transplantation Reviews (Orlando)*. 2020 Jul; 34(3):100549.
- [143] Moris D, Shaw BI, Gloria J, Kesseli SJ, Samoylova ML, Schmitz R, Manook M, McElroy LM, Patel Y, Berg CL, Knechtle SJ, Sudan DL, Barbas AS. [Textbook Outcomes in Liver Transplantation](#). *World Journal of Surgery*. 2020 Oct;44(10):3470-3477. doi: 10.1007/s00268-020-05625-9. PMID: 32488663.
- [144] Czigany Z, Kramp W, Bednarsch J, van der Kroft G, Boecker J, Strnad P, Zimmermann M, Koek G, Neumann UP, Lurje G. [Myosteatorrhea to predict inferior perioperative outcome in patients undergoing orthotopic liver transplantation](#). *American Journal of Transplantation*. 2020 Feb;20(2):493-503. doi: 10.1111/ajt.15577. Epub 2019 Sep 18. PMID: 31448486.



- [145] Czigany Z, Kramp W, Lurje I, Miller H, Bednarsch J, Lang SA, Ulmer TF, Bruners P, Strnad P, Trautwein C, von Websky MW, Tacke F, Neumann UP, Lurje G. [The role of recipient myosteatorsis in graft and patient survival after deceased donor liver transplantation](#). *Journal of Cachexia, Sarcopenia and Muscle*. 2021 Apr;12(2):358-367. doi: 10.1002/jcsm.12669. Epub 2021 Feb 1. PMID: 33525056; PMCID: PMC8061365.
- [146] Tania Iglesias Cabo. Unidad de Consultoría Estadística. Universidad de Oviedo. <http://www.sct.uniovi.es>. Edificio Polivalente, Módulo 1, Campus Universitario de Gijón. Tel. 985 182309 (interno 2309). [iglesiasctania@uniovi.es](mailto:iglesiasctania@uniovi.es)



# ANEXOS

## ANEXO I. PROTOCOLO PARA RECOGIDA DE DATOS

Ficha número:	Ficha rellena el día ____ de _____ de 20__
---------------	--

NHC \_\_\_\_\_ NOMBRE \_\_\_\_\_ EDAD \_\_\_\_ CAUSA TX/RTX \_\_\_\_\_ CHILD MELD  
CAUSA DE MUERTE ENCEFALICA DEL DONANTE \_\_\_\_\_  
ENFERMEDADES SISTEMICAS DEL DONANTE \_\_\_\_\_ EDAD DONANTE \_\_\_\_\_  
RIESGO ARTERIAL DEL DONANTE (ATEROESCLEROSIS, ALTERACIONES A.H., DISECCION DE LA INTIMA, DUPLICIDAD DE ARTERIA) IMC \_\_\_\_\_  
PATOLOGIA DE BASE \_\_\_\_\_  
INTERVENCION:  
FECHA 1º TX BIOPSIA IO: \_\_\_\_\_  
FECHA TX \_\_\_\_\_ CIRUJANO/1º AYUDANTE \_\_\_\_\_ TIEMPO CIRUGIA \_\_\_\_\_  
HALLAZGOS DE VARIANTES EN LA CIRUGIA SI /NO  
VARIANTES ANATOMICAS ARTERIALES \_\_\_\_\_  
OTRAS VARIANTES \_\_\_\_\_  
PERDIDA APROXIMADADA DE SANGRE ml \_\_\_\_\_ HEMODERIVADOS \_\_\_\_\_  
INESTABILIDAD EN LA CIRUGIA \_\_\_\_\_ INESTABILIDAD EN LAS PRIMERAS 24 H POSTOP \_\_\_\_\_  
TIEMPO DE ISQUEMIA FRIA \_\_\_\_\_ TIEMPO DE ISQUEMIA CALIENTE \_\_\_\_\_ PRINGLE SI/NO  
TIEMPO ENTRE ANASTOMOSIS PORTAL Y HEPATICA \_\_\_\_\_  
ANASTOMOSIS:  
ARTERIAL: MATERIAL USADO \_\_\_\_\_ TECNICA 2 O 4 CUADRANTES \_\_\_\_\_  
LUGAR DE LA ANASTOMOSIS DE LA ARTERIA HEPATICA \_\_\_\_\_  
NECESIDAD DE USO DE INJERTO ARTERIAL EN ALGUNA ANASTOMOSIS \_\_\_\_\_  
NUMERO DE ANASTOMOSIS VASCULARES ARTERIALES \_\_\_\_\_ LUGARES \_\_\_\_\_  
DISECCION INTIMA DEL RECEPTOR: \_\_\_\_\_  
FLUJOS DURANTE EL TX: A.H. \_\_\_\_\_ PORTA \_\_\_\_\_  
PESO ORGANO DONANTE \_\_\_\_\_ PESO ORGANO RECEPTOR \_\_\_\_\_  
DOPPLER PRIMERAS 24 H: Y/O ANIO-TC  
parenquima hepatico \_\_\_\_\_  
coleciones perihepaticas o perivasculares o biliares \_\_\_\_\_  
VBI y anastomosis \_\_\_\_\_  
Flujo arterial: HEPATOPETO/HEPATOFUGO  
IR \_\_\_\_\_  
MORTALIDAD <30 DIAS SI/NO NECESIDAD DE RTX EN EL INGRESO \_\_\_\_\_  
NECESIDAD DE CX EN EL INGRESO SI/NO CAUSA ARTERIAL SI/NO \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_



## ANEXO II. ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA BASE DE DATOS

El presente Anexo II recoge los resultados del análisis estadístico realizado por la Unidad de Consultoría Estadística de la Universidad de Oviedo entre enero y marzo de 2022 [146]. En este Anexo se han incluido copia de las tablas del informe de resultados elaborado por la Unidad de Consultoría Estadística.

### II.1. ANÁLISIS DE COMPLICACIONES VASCULARES

#### II.1.1. Relación entre sexo del paciente y complicaciones vasculares

Se ha obtenido que no existe asociación (test Chi Cuadrado de Pearson, p-valor = 0.988).

*Tabla 18. Relación entre sexo del paciente y complicaciones vasculares.*

	Sin complicaciones				Comp vascular			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
F	94	19.03	92.16	-0.06	8	20.51	7.84	0.20
M	400	80.97	92.81	0.03	31	79.49	7.19	-0.10

#### II.1.2. Relación entre enfermedad hepática crónica colestásica y complicaciones vasculares

Se ha obtenido que no existe asociación (test de Fischer, p-valor = 0.449).

*Tabla 19. Relación entre pacientes con enfermedad hepática crónica colestásica y complicaciones vasculares.*

	Sin complicaciones				Comp vascular			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
NO	469	94.94	92.87	0.04	36	92.31	7.13	-0.16
SI	25	5.06	89.29	-0.19	3	7.69	10.71	0.67

### II.1.3. Relación entre enfermedad vascular árbol biliar y complicaciones vasculares

Se ha obtenido que no existe asociación (test de Fischer, p-valor = 0.174).

Tabla 20. Relación entre enfermedad vascular árbol biliar y complicaciones vasculares.

	Sin complicaciones				Comp vascular			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
NO	477	96.56	92.98	0.07	36	92.31	7.02	-0.25
SI	17	3.44	85.00	-0.36	3	7.69	15.00	1.27

### II.1.4. Relación entre enfermedad hepática crónica parenquimatosa y complicaciones vasculares

Se ha obtenido que no existe asociación (test Chi Cuadrado de Pearson, p-valor = 0.056).

Tabla 21. Relación entre enfermedad hepática crónica parenquimatosa y complicaciones vasculares.

	Sin complicaciones				Comp vascular			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
NO	270	54.66	90.60	-0.37	28	71.79	9.40	1.33
SI	224	45.34	95.32	0.42	11	28.21	4.68	-1.49

### II.1.5. Relación entre enfermedad neoplásica y complicaciones vasculares

Se ha obtenido que no existe asociación (test de Fisher, p-valor = 0.498).

Tabla 22. Relación entre enfermedad neoplásica y complicaciones vasculares.

	Sin complicaciones				Comp vascular			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
NO	486	98.38	92.75	0.01	38	97.44	7.25	-0.06
SI	8	1.62	88.89	-0.12	1	2.56	11.11	0.42

### II.1.6. Relación entre enfermedad hepática parenquimatosa y enfermedad neoplásica y complicaciones vasculares

Se ha obtenido que no existe asociación (test Chi Cuadrado de Pearson, p-valor = 1).

Tabla 23. Relación entre enfermedad hepática parenquimatosa y enfermedad neoplásica y complicaciones vasculares.

	Sin complicaciones				Comp vascular			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
NO	319	64.57	92.73	0.01	25	64.10	7.27	-0.03
SI	175	35.43	92.59	-0.01	14	35.90	7.41	0.05

### II.1.7. Relación entre fallo hepático agudo o subagudo y complicaciones vasculares

Se ha obtenido que no existe asociación (test de Fisher, p-valor = 0.661).

Tabla 24. Relación entre fallo hepático agudo o subagudo y complicaciones vasculares.

	Sin complicaciones				Comp vascular			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
NO	475	96.15	92.77	0.02	37	94.87	7.23	-0.08
SI	19	3.85	90.48	-0.10	2	5.13	9.52	0.37

### II.1.8. Relación entre enfermedad metabólica genética y complicaciones vasculares

Se ha obtenido que no existe asociación (test de Fisher, p-valor = 1).

Tabla 25. Relación entre enfermedad metabólica genética y complicaciones vasculares.

	Sin complicaciones				Comp vascular			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
NO	482	97.57	92.69	0.00	38	97.44	7.31	-0.01
SI	12	2.43	92.31	-0.01	1	2.56	7.69	0.05

### II.1.9. Relación entre otras causas de enfermedad hepática y complicaciones vasculares

Se ha obtenido que no existe asociación (test de Fisher, p-valor = 0.069).

Tabla 26. Relación entre otras causas de enfermedad hepática y complicaciones vasculares.

	Sin complicaciones				Comp vascular			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
NO	476	96.36	93.15	0.11	35	89.74	6.85	-0.39
SI	18	3.64	81.82	-0.53	4	10.26	18.18	1.88

### II.1.10. Relación entre clasificación CHILD y complicaciones vasculares

Se ha obtenido que no existe asociación (test Chi Cuadrado de Pearson, p-valor = 0.061).

Tabla 27. Relación entre clasificación CHILD y complicaciones vasculares.

	Sin complicaciones				Comp vascular			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
A	137	28.19	90.13	-0.40	15	42.86	9.87	1.50
B	197	40.53	92.92	-0.05	15	42.86	7.08	0.20
C	152	31.28	96.82	0.46	5	14.29	3.18	-1.71

### II.1.11. Relación entre clasificación MELD y complicaciones vasculares

Se ha obtenido que no existe asociación (test de Fisher, p-valor = 0.977).

Tabla 28. Relación entre clasificación MELD y complicaciones vasculares.

	Sin complicaciones				Comp vascular			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
MEL05	74	14.98	93.67	0.09	5	12.82	6.33	-0.33
MELD15	253	51.21	92.67	-0.00	20	51.28	7.33	0.01
MELD25	138	27.94	92.00	-0.09	12	30.77	8.00	0.31
MELD35-45	29	5.87	93.55	0.05	2	5.13	6.45	-0.18



### II.1.12. Relación entre pacientes que han presentado inestabilidad durante la cirugía y complicaciones vasculares

Se ha obtenido que no existe asociación (test Chi Cuadrado de Pearson, p-valor = 0.782).

Tabla 29. Relación entre pacientes que han presentado inestabilidad durante la cirugía y complicaciones vasculares.

	Sin complicaciones				Comp vascular			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
NO	428	86.82	92.44	-0.05	35	89.74	7.56	0.18
SI	65	13.18	94.20	0.13	4	10.26	5.80	-0.47

### II.1.13. Relación entre pacientes que han presentado inestabilidad durante las 24 h posteriores al trasplante y complicaciones vasculares

Se ha obtenido que no existe asociación (test de Fisher, p-valor = 0.141).

Tabla 30. Relación entre pacientes que han presentado inestabilidad durante las 24 h posteriores al trasplante y complicaciones vasculares.

	Sin complicaciones				Comp vascular			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
NO	452	91.68	93.20	0.12	33	84.62	6.80	-0.43
SI	41	8.32	87.23	-0.39	6	15.38	12.77	1.38

### II.1.14. Relación entre pacientes con necesidad de injerto arterial y complicaciones vasculares

Se ha obtenido que no existe asociación (test de Fisher, p-valor = 1).

Tabla 31. Relación entre pacientes con necesidad de injerto arterial y complicaciones vasculares.

	Sin complicaciones				Comp vascular			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
NO	482	97.57	92.69	0.00	38	97.44	7.31	-0.01
SI	12	2.43	92.31	-0.01	1	2.56	7.69	0.05

### II.1.15. Relación entre flujo portal y complicaciones vasculares

Se ha obtenido que sí existe asociación (test de Fisher, p-valor =0.002).

Tabla 32. Relación entre flujo portal y complicaciones vasculares.

	Sin complicaciones				Comp vascular			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
HEPATOFUGO	2	0.43	66.67	-0.47	1	2.70	33.33	1.651
HEPATOPETO	459	99.14	93.29	0.16	33	89.19	6.71	-0.565
OTRO	2	0.43	40.00	-1.22	3	8.11	60.00	<b>4.324</b>

### II.1.16. Relación entre pacientes con alteración de la vía biliar y complicaciones vasculares

Se ha obtenido que no existe asociación (test de Fisher, p-valor = 1).

Tabla 33. Relación entre pacientes con alteración de la vía biliar y complicaciones vasculares.

	Sin complicaciones				Comp vascular			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
NO	368	91.32	92.23	0.00	31	91.18	7.77	-0.01
SI	35	8.68	92.11	-0.01	3	8.82	7.89	0.03

### II.1.17. Relación entre el índice de masa corporal (IMC) y complicaciones vasculares

Se ha obtenido que no existe asociación (test de Fisher, p-valor = 0.056).

Tabla 34. Relación entre el índice de masa corporal (IMC) y complicaciones vasculares.

	Sin complicaciones				Comp vascular			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
<18	8	1.63	88.89	-0.12	1	2.56	11.11	0.41
18-25	178	36.33	91.75	-0.13	16	41.03	8.25	0.45
>25	304	62.04	93.25	0.12	22	56.41	6.75	-0.41

### II.1.18. Relación entre la edad de los pacientes y complicaciones vasculares

Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable edad del paciente difiere según los distintos niveles de la variable complicaciones vasculares se han realizado diversos contrastes que se muestran en la Tabla 35 de forma resumida. Considerando el suficiente tamaño de muestra y que no se rechaza la hipótesis de igualdad de las dos varianzas poblacionales (test F de varianzas, p-valor=0.587), se obtiene que no se rechaza la hipótesis de igualdad de medias poblacionales (test t de Student, p-valor=0.9). Es decir, los grupos no presentan diferencias significativas.

Tabla 35. Relación entre edad y complicaciones vasculares.

	n	Media	Mediana	D.t.	P25	P75
Sin complicaciones	494	55.11	56.00	8.76	51.00	61.75
Comp vascular	39	54.92	55.00	8.13	50.00	62.00

### II.1.19. Relación entre tiempo de cirugía y complicaciones vasculares

Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable tiempo de cirugía difiere según los distintos niveles de la variable complicaciones vasculares se han realizado diversos contrastes que se muestran en la Tabla 36 de forma resumida. Considerando el suficiente tamaño de muestra y que se rechaza la hipótesis de igualdad de las dos varianzas poblacionales (test F de varianzas, p-valor=0.01), se obtiene que no se rechaza la hipótesis de igualdad de medias poblacionales (test de Welch, p-valor=0.321). Es decir, los grupos no presentan diferencias significativas.

*Tabla 36. Relación entre tiempo de cirugía y complicaciones vasculares.*

	<b>n</b>	<b>Media</b>	<b>Mediana</b>	<b>D.t.</b>	<b>P25</b>	<b>P75</b>
Sin complicaciones	494	8.03	7.64	2.36	6.42	9.08
Comp vascular	39	7.74	7.75	1.67	6.65	8.54

### **II.1.20. Relación entre el tiempo de isquemia fría y complicaciones vasculares**

Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable tiempo de isquemia fría difiere según los distintos niveles de la variable complicaciones vasculares se han realizado diversos contrastes que se muestran en la Tabla 37 de forma resumida. Considerando el suficiente tamaño de muestra, que no se rechaza la hipótesis de normalidad en todas las modalidades (test de Shapiro-Wilk, Comp vascular, p-valor=0.268) y que se rechaza la hipótesis de igualdad de las dos varianzas poblacionales (test F de varianzas, p-valor = 0), se obtiene que no se rechaza la hipótesis de igualdad de medias poblacionales (test de Welch, p-valor=0.208). Es decir, los grupos no presentan diferencias significativas.

*Tabla 37. Relación entre el tiempo de isquemia fría y complicaciones vasculares.*

	<b>n</b>	<b>Media</b>	<b>Mediana</b>	<b>D.t.</b>	<b>P25</b>	<b>P75</b>
Sin complicaciones	414	6.11	5.00	10.39	4.00	6.30
Comp vascular	29	5.37	5.22	1.51	4.25	6.17

### **II.1.21. Relación entre el tiempo de isquemia caliente y complicaciones vasculares**

Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable tiempo de isquemia caliente difiere según los distintos niveles de la variable complicaciones vasculares se han realizado diversos contrastes que se muestran en la Tabla 38 de forma resumida. Considerando el suficiente tamaño de muestra y el resultado del test de normalidad (test de Shapiro-Wilk, Comp vascular, p-valor = 0), se obtiene que no se rechaza la hipótesis de que los promedios sean iguales (test de Wilcoxon, p-valor = 0.663). Es decir, los grupos no presentan diferencias significativas.

*Tabla 38. Relación entre tiempo de isquemia caliente y complicaciones vasculares.*

	<b>n</b>	<b>Media</b>	<b>Mediana</b>	<b>D.t.</b>	<b>P25</b>	<b>P75</b>
Sin complicaciones	411	47.03	45.00	18.70	38.00	52.50
Comp vascular	29	49.14	45.00	16.80	39.00	52.00

### II.1.22. Relación entre el número de anastomosis arteriales y complicaciones vasculares

Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable número de anastomosis arteriales del paciente difiere según los distintos niveles de la variable complicaciones vasculares se han realizado diversos contrastes que se muestran en la Tabla 39 de forma resumida. Considerando el suficiente tamaño de muestra y que se rechaza la hipótesis de igualdad de las dos varianzas poblacionales (test F de varianzas, p-valor = 0.006), se obtiene que no se rechaza la hipótesis de igualdad de medias poblacionales (test de Welch, p-valor = 0.627). Es decir, los grupos no presentan diferencias significativas.

Tabla 39. Relación entre el número de anastomosis arteriales y complicaciones vasculares.

	n	Media	Mediana	D.t.	P25	P75
Sin complicaciones	475	1.20	1.00	0.50	1.00	1.00
Comp vascular	36	1.14	1.00	0.68	1.00	1.00

### II.1.23. Modelo de regresión logística univariante y multivariante para complicaciones vasculares

Se realizan modelos de regresión logística binarias univariantes, uno para cada variable de la tabla siguiente (se omiten del listado dado de flujo portal y edad donante (por escaso tamaño muestral o bien número de casos en alguna categoría). En la Tabla 40 se muestran, en primera instancia los valores descriptivos: frecuencia absoluta y relativa para cualitativas, y media y desviación típica (*DT*, entre paréntesis) para cuantitativas. A continuación, figuran los resultados de aplicar dichas regresiones: *odds ratio* (OR), junto con su intervalo de confianza al 95% y el p-valor asociado. Por último, se construye un modelo multivariante, partiendo de todas las variables, pero simplificándolo posteriormente a través de un algoritmo de selección paso a paso. En la última columna se muestran los OR y demás información, para las variables que forman ese modelo final simplificado.

Tabla 40. Tabla con los resultados del modelo de regresión logística univariante y multivariante para complicaciones vasculares.

complicaciones vasc		Sin complicaciones	Comp.vascular	OR univariante	OR multivariante
sexo	F	94 (92.2)	8 (7.8)	-	-
	M	400 (92.8)	31 (7.2)	0.91 (0.42-2.18, p=0.821)	-
causacoles	NO	469 (92.9)	36 (7.1)	-	-
	SI	25 (89.3)	3 (10.7)	1.56 (0.36-4.74, p=0.482)	3.27 (0.58-13.89, p=0.132)
causaarbolbiliar	NO	477 (93.0)	36 (7.0)	-	-
	SI	17 (85.0)	3 (15.0)	2.34 (0.53-7.37, p=0.191)	-
causaparen	NO	270 (90.6)	28 (9.4)	-	-
	SI	224 (95.3)	11 (4.7)	0.47 (0.22-0.95, p=0.042)	-
causaneo	NO	486 (92.7)	38 (7.3)	-	-
	SI	8 (88.9)	1 (11.1)	1.60 (0.09-9.05, p=0.662)	-
causaparenneo	NO	319 (92.7)	25 (7.3)	-	-
	SI	175 (92.6)	14 (7.4)	1.02 (0.50-1.99, p=0.953)	-
causafallo	NO	475 (92.8)	37 (7.2)	-	-
	SI	19 (90.5)	2 (9.5)	1.35 (0.21-4.90, p=0.693)	3.61 (0.15-37.20, p=0.316)
causametagén	NO	482 (92.7)	38 (7.3)	-	-
	SI	12 (92.3)	1 (7.7)	1.06 (0.06-5.59, p=0.958)	-
causaotros	NO	476 (93.2)	35 (6.8)	-	-
	SI	18 (81.8)	4 (18.2)	3.02 (0.84-8.64, p=0.056)	24.54 (3.58-172.27, p=0.001)
child	A	137 (90.1)	15 (9.9)	-	-
	B	197 (92.9)	15 (7.1)	0.70 (0.33-1.48, p=0.341)	0.76 (0.26-2.21, p=0.617)
	C	152 (96.8)	5 (3.2)	0.30 (0.10-0.80, p=0.023)	0.23 (0.04-0.94, p=0.060)
meldfactor2	MEL05	74 (93.7)	5 (6.3)	-	-
	MELD15	253 (92.7)	20 (7.3)	1.17 (0.46-3.61, p=0.761)	-
	MELD25	138 (92.0)	12 (8.0)	1.29 (0.46-4.17, p=0.647)	-
	MELD35-45	29 (93.5)	2 (6.5)	1.02 (0.14-5.03, p=0.981)	-
inestabilidadcx	NO	428 (92.4)	35 (7.6)	-	-
	SI	65 (94.2)	4 (5.8)	0.75 (0.22-1.96, p=0.601)	0.11 (0.00-1.03, p=0.102)
inest24h	NO	452 (93.2)	33 (6.8)	-	-
	SI	41 (87.2)	6 (12.8)	2.00 (0.72-4.76, p=0.141)	-
variantesdonante	NO	355 (92.9)	27 (7.1)	-	-
	SI	138 (92.0)	12 (8.0)	1.14 (0.54-2.27, p=0.711)	-
hemoderivados	No	14 (93.3)	1 (6.7)	-	-
	Si	479 (92.6)	38 (7.4)	1.11 (0.21-20.39, p=0.920)	-
pringle	NO	444 (92.3)	37 (7.7)	-	-
	SI	47 (95.9)	2 (4.1)	0.51 (0.08-1.74, p=0.365)	0.20 (0.01-1.28, p=0.165)
necesidadinjertoarterial	NO	482 (92.7)	38 (7.3)	-	-
	SI	12 (92.3)	1 (7.7)	1.06 (0.06-5.59, p=0.958)	-
diseccionintimareceptor	NO	456 (92.9)	35 (7.1)	-	-
	SI	20 (87.0)	3 (13.0)	1.95 (0.45-6.06, p=0.298)	8.36 (1.58-36.64, p=0.006)
altvb	NO	368 (92.2)	31 (7.8)	-	-
	SI	35 (92.1)	3 (7.9)	1.02 (0.24-3.04, p=0.978)	2.43 (0.50-8.91, p=0.211)
imcfactor	< 18	8 (88.9)	1 (11.1)	-	-
	18-25	178 (91.8)	16 (8.2)	0.72 (0.12-13.77, p=0.763)	-
	> 25	304 (93.3)	22 (6.7)	0.58 (0.10-10.99, p=0.614)	-
edad	Mean (SD)	55.1 (8.8)	54.9 (8.1)	1.00 (0.96-1.04, p=0.900)	-
tiempocirugia	Mean (SD)	8.0 (2.4)	7.7 (1.7)	0.94 (0.81-1.09, p=0.454)	-
isquemiafria	Mean (SD)	6.1 (10.4)	5.4 (1.5)	0.98 (0.80-1.02, p=0.734)	-
isquemia caliente	Mean (SD)	47.0 (18.7)	49.1 (16.8)	1.00 (0.98-1.02, p=0.559)	1.03 (1.00-1.06, p=0.021)
nanastomosis	Mean (SD)	1.2 (0.5)	1.1 (0.7)	0.77 (0.29-1.50, p=0.527)	-
anastomosisreceptor	Mean (SD)	1.1 (1.3)	1.1 (1.0)	1.03 (0.77-1.32, p=0.843)	1.43 (0.94-2.18, p=0.088)
anastomosisinjerto	Mean (SD)	2.5 (1.2)	2.6 (1.4)	1.07 (0.82-1.40, p=0.632)	-

## II.2. ANÁLISIS DE COMPLICACIONES BILIARES

### II.2.1. Relación entre sexo del paciente y complicaciones vasculares

Se ha obtenido que no existe asociación (test Chi Cuadrado de Pearson, p-valor = 0.718).

*Tabla 41. Relación entre sexo del paciente y complicaciones biliares.*

	Sin complicaciones				Comp biliares			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
F	90	19.40	89.11	0.17	11	16.67	10.89	-0.45
M	374	80.60	87.18	-0.08	55	83.33	12.82	0.22

### II.2.2. Relación entre enfermedad hepática crónica colestásica y complicaciones biliares

Se ha obtenido que no existe asociación (test de Fischer, p-valor = 0.235).

*Tabla 42. Relación entre pacientes con enfermedad hepática crónica colestásica y complicaciones biliares.*

	Sin complicaciones				Comp biliares			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
NO	437	94.18	87.05	-0.12	65	98.48	12.95	0.32
SI	27	5.82	96.43	0.50	1	1.52	3.57	-1.33

### II.2.3. Relación entre enfermedad vascular árbol biliar y complicaciones biliares

Se ha obtenido que no existe asociación (test de Fischer, p-valor = 1).

*Tabla 43. Relación entre enfermedad vascular árbol biliar y complicaciones biliares.*

	Sin complicaciones				Comp biliares			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
NO	447	96.34	87.48	-0.02	64	96.97	12.52	0.05
SI	17	3.66	89.47	0.09	2	3.03	10.53	-0.24

#### II.2.4. Relación entre enfermedad hepática crónica parenquimatosa y complicaciones biliares

Se ha obtenido que sí existe asociación (test Chi Cuadrado de Pearson, p-valor = 0.022).

Tabla 44. Relación entre enfermedad hepática crónica parenquimatosa y complicaciones biliares.

	Sin complicaciones				Comp biliares			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
NO	250	53.88	84.46	-0.57	46	69.70	15.54	1.50
SI	214	46.12	91.45	0.64	20	30.30	8.55	-1.69

#### II.2.5. Relación entre enfermedad neoplásica y complicaciones biliares

Se ha obtenido que no existe asociación (test de Fisher, p-valor = 1).

Tabla 45. Relación entre enfermedad neoplásica y complicaciones biliares.

	Sin complicaciones				Comp biliares			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
NO	456	98.28	87.52	-0.01	65	98.48	12.48	0.01
SI	8	1.72	88.89	0.04	1	1.52	11.11	-0.11

#### II.2.6. Relación entre enfermedad hepática parenquimatosa y enfermedad neoplásica y complicaciones biliares

Se ha obtenido que no existe asociación (test Chi Cuadrado de Pearson, p-valor = 0.014).

Tabla 46. Relación entre enfermedad hepática parenquimatosa y enfermedad neoplásica y complicaciones biliares.

	Sin complicaciones				Comp biliares			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
NO	308	66.38	90.32	0.55	33	50.00	9.68	-1.45
SI	156	33.62	82.54	-0.74	33	50.00	17.46	1.95



### II.2.7. Relación entre fallo hepático agudo o subagudo y complicaciones biliares

Se ha obtenido que no existe asociación (test de Fisher, p-valor = 0.09).

Tabla 47. Relación entre fallo hepático agudo o subagudo y complicaciones biliares.

	Sin complicaciones				Comp biliares			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
NO	449	96.77	88.04	0.12	61	92.42	11.96	-0.32
SI	15	3.23	75.00	-0.60	5	7.58	25.00	1.59

### II.2.8. Relación entre enfermedad metabólica genética y complicaciones biliares

Se ha obtenido que no existe asociación (test de Fisher, p-valor = 0.67).

Tabla 48. Relación entre enfermedad metabólica genética y complicaciones biliares.

	Sin complicaciones				Comp biliares			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
NO	453	97.63	87.62	0.02	64	96.97	12.38	-0.05
SI	11	2.37	84.62	-0.11	2	3.03	15.38	0.30

### II.2.9. Relación entre otras causas de enfermedad hepática y complicaciones biliares

Se ha obtenido que no existe asociación (test de Fisher, p-valor = 0.747).

Tabla 49. Relación entre otras causas de enfermedad hepática y complicaciones biliares.

	Sin complicaciones				Comp biliares			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
NO	445	95.91	87.60	0.01	63	95.45	12.40	-0.03
SI	19	4.09	86.36	-0.06	3	4.55	13.64	0.16

## II.2.10. Relación entre clasificación CHILD y complicaciones biliares

Se ha obtenido que sí existe asociación (test Chi Cuadrado de Pearson, p-valor = 0.008).

Tabla 50. Relación entre clasificación CHILD y complicaciones biliares.

	Sin complicaciones				Comp biliares			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
A	123	26.97	80.92	-0.91	29	46.03	19.08	<b>2.456</b>
B	192	42.11	91.00	0.49	19	30.16	9.00	-1.307
C	141	30.92	90.38	0.34	15	23.81	9.62	-0.905

## II.2.11. Relación entre clasificación MELD y complicaciones biliares

Se ha obtenido que sí existe asociación (test de Fisher, p-valor = 0).

Tabla 51. Relación entre clasificación MELD y complicaciones biliares.

	Sin complicaciones				Comp biliares			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
MEL05	58	12.50	74.36	-1.25	20	30.30	25.64	<b>3.301</b>
MELD15	240	51.72	88.56	0.18	31	46.97	11.44	-0.473
MELD25	141	30.39	94.00	0.84	9	13.64	6.00	<b>-2.24</b>
MELD35-45	25	5.39	80.65	-0.41	6	9.09	19.35	1.089

## II.2.12. Relación entre pacientes que han presentado inestabilidad durante la cirugía y complicaciones biliares

Se ha obtenido que no existe asociación (test Chi Cuadrado de Pearson, p-valor = 0.127).

Tabla 52. Relación entre pacientes que han presentado inestabilidad durante la cirugía y complicaciones biliares.

	Sin complicaciones				Comp biliares			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
NO	400	86.39	86.58	-0.22	62	93.94	13.42	0.57
SI	63	13.61	94.03	0.57	4	6.06	5.97	-1.51

### II.2.13. Relación entre pacientes que han presentado inestabilidad durante las 24 h posteriores al trasplante y complicaciones biliares

Se ha obtenido que no existe asociación (test Chi Cuadrado de Pearson, p-valor = 0.563).

Tabla 53. Relación entre pacientes que han presentado inestabilidad durante las 24 h posteriores al trasplante y complicaciones biliares.

	Sin complicaciones				Comp biliares			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
NO	421	90.93	87.16	-0.09	62	93.94	12.84	0.22
SI	42	9.07	91.30	0.27	4	6.06	8.70	-0.73

### II.2.14. Relación entre pacientes con vía biliar normal (Doppler 24h) y complicaciones biliares

Se ha obtenido que sí existe asociación (test de Fisher, p-valor = 0.002).

Tabla 54. Relación entre pacientes con vía biliar normal (Doppler 24h) y complicaciones biliares.

	Sin complicaciones				Comp biliares			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
NO	6	1.39	50.00	-1.37	6	9.09	50.00	<b>3.503</b>
SI	427	98.61	87.68	0.21	60	90.91	12.32	-0.55

### II.2.15. Relación entre pacientes con vía biliar normal (Doppler primer mes) y complicaciones biliares

Se ha obtenido que sí existe asociación (test Chi Cuadrado de Pearson, p-valor = 0).

Tabla 55. Relación entre pacientes con vía biliar normal (Doppler primer mes) y complicaciones biliares.

	Sin complicaciones				Comp biliares			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
NO	347	93.53	87.19	0.45	51	78.46	12.81	-1.082
SI	24	6.47	63.16	-1.47	14	21.54	36.84	<b>3.502</b>

## II.2.16. Relación entre pacientes con fuga biliar (Doppler primer mes) y complicaciones biliares

Se ha obtenido que sí existe asociación (test de Fisher, p-valor = 0.025).

Tabla 56. Relación entre pacientes con fuga biliar (Doppler primer mes) y complicaciones biliares.

	Sin complicaciones				Comp biliares			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
No	369	99.46	85.61	0.12	62	95.38	14.39	-0.281
Sí	2	0.54	40.00	-1.09	3	4.62	60.00	<b>2.611</b>

## II.2.17. Relación entre pacientes a los que se les ha realizado una biopsia durante el ingreso y complicaciones biliares

Se ha obtenido que no existe asociación (test Chi Cuadrado de Pearson, p-valor = 0.192).

Tabla 57. Relación entre pacientes a los que se les ha realizado una biopsia durante el ingreso y complicaciones biliares.

	Sin complicaciones				Comp biliares			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
NO	361	77.80	88.70	0.25	46	69.70	11.30	-0.66
SI	103	22.20	83.74	-0.45	20	30.30	16.26	1.20

## II.2.18. Relación entre el índice de masa corporal (IMC) y complicaciones biliares

Se ha obtenido que no existe asociación (test de Fisher, p-valor = 0.915).

Tabla 58. Relación entre el índice de masa corporal (IMC) y complicaciones biliares.

	Sin complicaciones				Comp biliares			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
<18	7	1.52	87.50	0.00	1	1.52	12.50	-0.00
18-25	171	37.17	88.14	0.10	23	34.85	11.86	-0.27
>25	282	61.30	87.04	-0.08	42	63.64	12.96	0.21

### II.2.19. Relación entre la edad de los pacientes y complicaciones biliares

Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable edad del paciente difiere según los distintos niveles de la variable complicaciones biliares se han realizado diversos contrastes que se muestran en la Tabla 59 de forma resumida. Considerando el suficiente tamaño de muestra y que no se rechaza la hipótesis de igualdad de las dos varianzas poblacionales (test F de varianzas, p-valor=0.706), se obtiene que no se rechaza la hipótesis de igualdad de medias poblacionales (test t de Student, p-valor=0.13). Es decir, los grupos no presentan diferencias significativas.

*Tabla 59. Relación entre edad y complicaciones biliares.*

	n	Media	Mediana	D.t.	P25	P75
Sin complicaciones	464	54.88	56.00	8.68	50.75	61.00
Comp biliares	66	56.62	58.00	8.95	52.00	63.00

### II.2.20. Relación entre tiempo de cirugía y complicaciones biliares

Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable tiempo de cirugía difiere según los distintos niveles de la variable complicaciones biliares se han realizado diversos contrastes que se muestran en la Tabla 60 de forma resumida. Considerando el suficiente tamaño de muestra y que se rechaza la hipótesis de igualdad de las dos varianzas poblacionales (test F de varianzas, p-valor=0.126), se obtiene que no se rechaza la hipótesis de igualdad de medias poblacionales (test t de Student, p-valor = 0.263). Es decir, los grupos no presentan diferencias significativas.

*Tabla 60. Relación entre tiempo de cirugía y complicaciones biliares.*

	n	Media	Mediana	D.t.	P25	P75
Sin complicaciones	464	8.07	7.67	2.33	6.50	9.08
Comp biliares	66	7.73	7.46	2.00	6.23	8.73

### II.2.21. Relación entre el tiempo de isquemia fría y complicaciones biliares

Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable tiempo de isquemia fría difiere según los distintos niveles de la variable complicaciones biliares se han realizado diversos contrastes que se muestran en la Tabla 61 de forma resumida. Considerando el suficiente tamaño de muestra y que se rechaza la hipótesis de igualdad de las dos varianzas poblacionales (test F de varianzas, p-valor = 0), se obtiene que no se rechaza la hipótesis de igualdad de medias poblacionales (test de Welch, p-valor = 0.186). Es decir, los grupos no presentan diferencias significativas.

Tabla 61. Relación entre el tiempo de isquemia fría y complicaciones biliares.

	n	Media	Mediana	D.t.	P25	P75
Sin complicaciones	384	5.43	5.00	2.09	4.00	6.27
Comp biliares	58	10.20	5.21	27.11	4.35	6.37

### II.2.22. Relación entre el tiempo de isquemia caliente y complicaciones biliares

Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable tiempo de isquemia caliente difiere según los distintos niveles de la variable complicaciones biliares, se han realizado diversos contrastes que se muestran en la Tabla 62 de forma resumida. Considerando el suficiente tamaño de muestra y que se rechaza la hipótesis de igualdad de las dos varianzas poblacionales (test F de varianzas, p-valor=0.003), se obtiene que no se rechaza la hipótesis de igualdad de medias poblacionales (test de Welch, p-valor=0.323). Es decir, los grupos no presentan diferencias significativas.

Tabla 62. Relación entre tiempo de isquemia caliente y complicaciones biliares.

	n	Media	Mediana	D.t.	P25	P75
Sin complicaciones	379	47.47	45.00	19.23	37.00	54.50
Comp biliares	60	45.43	42.00	13.87	40.00	49.25

### II.2.23. Modelo de regresión logística univariante y multivariante para complicaciones biliares

Se realizan modelos de regresión logística binarias univariantes, uno para cada variable de la tabla siguiente (se omite edad del donante por escaso tamaño muestral o bien número de casos en alguna categoría). En la Tabla 63 se muestran, en primera instancia los valores descriptivos: frecuencia absoluta y relativa para cualitativas, y media y desviación típica (*DT*, entre paréntesis) para cuantitativas. A continuación, figuran los resultados de aplicar dichas regresiones: *odds ratio* (OR), junto con su intervalo de confianza al 95% y el p-valor asociado. Por último, se construye un modelo multivariante, partiendo de todas las variables, pero simplificándolo posteriormente a través de un algoritmo de selección paso a paso. En la última columna se muestran los OR y demás información, para las variables que forman ese modelo final simplificado.

Tabla 63. Tabla con los resultados del modelo de regresión logística univariante y multivariante para complicaciones biliares.

complicaciones biliares		Sin complicaciones	Comp.Biliar	OR univariante	OR multivariante
sexo	F	90 (89.1)	11 (10.9)	-	-
	M	374 (87.2)	55 (12.8)	1.20 (0.63-2.51, p=0.598)	2.44 (0.92-7.97, p=0.099)
causacoles	NO	437 (87.1)	65 (12.9)	-	-
	SI	27 (96.4)	1 (3.6)	0.25 (0.01-1.20, p=0.176)	-
causaarbolbiliar	NO	447 (87.5)	64 (12.5)	-	-
	SI	17 (89.5)	2 (10.5)	0.82 (0.13-2.96, p=0.796)	-
causaparen	NO	250 (84.5)	46 (15.5)	-	-
	SI	214 (91.5)	20 (8.5)	0.51 (0.29-0.87, p=0.017)	-
causaneo	NO	456 (87.5)	65 (12.5)	-	-
	SI	8 (88.9)	1 (11.1)	0.88 (0.05-4.89, p=0.902)	-
causaparenneo	NO	308 (90.3)	33 (9.7)	-	-
	SI	156 (82.5)	33 (17.5)	1.97 (1.17-3.33, p=0.010)	-
causafallo	NO	449 (88.0)	61 (12.0)	-	-
	SI	15 (75.0)	5 (25.0)	2.45 (0.78-6.59, p=0.093)	7.11 (1.26-35.53, p=0.018)
causametagen	NO	453 (87.6)	64 (12.4)	-	-
	SI	11 (84.6)	2 (15.4)	1.29 (0.20-4.93, p=0.746)	-
causaotros	NO	445 (87.6)	63 (12.4)	-	-
	SI	19 (86.4)	3 (13.6)	1.12 (0.26-3.39, p=0.864)	-
child	A	123 (80.9)	29 (19.1)	-	-
	B	192 (91.0)	19 (9.0)	0.42 (0.22-0.78, p=0.006)	0.25 (0.11-0.54, p=0.001)
	C	141 (90.4)	15 (9.6)	0.45 (0.23-0.87, p=0.020)	0.36 (0.15-0.78, p=0.013)
meldfactor2	MELD05	58 (74.4)	20 (25.6)	-	-
	MELD15	240 (88.6)	31 (11.4)	0.37 (0.20-0.71, p=0.002)	-
	MELD25	141 (94.0)	9 (6.0)	0.19 (0.08-0.42, p<0.001)	-
	MELD35-45	25 (80.6)	6 (19.4)	0.70 (0.23-1.86, p=0.489)	-
inestabilidadcxc	NO	400 (86.6)	62 (13.4)	-	-
	SI	63 (94.0)	4 (6.0)	0.41 (0.12-1.04, p=0.094)	-
inest24h	NO	421 (87.2)	62 (12.8)	-	-
	SI	42 (91.3)	4 (8.7)	0.65 (0.19-1.67, p=0.420)	-
pringle	NO	419 (87.5)	60 (12.5)	-	-
	SI	43 (87.8)	6 (12.2)	0.97 (0.36-2.23, p=0.955)	-
vbi	NO	6 (50.0)	6 (50.0)	-	-
	SI	427 (87.7)	60 (12.3)	0.14 (0.04-0.46, p=0.001)	0.14 (0.03-0.56, p=0.006)
altvb	NO	347 (87.2)	51 (12.8)	-	-
	SI	24 (63.2)	14 (36.8)	3.97 (1.89-8.09, p<0.001)	3.93 (1.52-9.82, p=0.004)
fugabiliar	No	369 (85.6)	62 (14.4)	-	-
	Si	2 (40.0)	3 (60.0)	8.93 (1.45-68.81, p=0.018)	-
biopsiaingreso	NO	361 (88.7)	46 (11.3)	-	-
	SI	103 (83.7)	20 (16.3)	1.52 (0.85-2.66, p=0.147)	-
imcfactor	< 18	7 (87.5)	1 (12.5)	-	-
	18-25	171 (88.1)	23 (11.9)	0.94 (0.16-18.01, p=0.956)	-
	> 25	282 (87.0)	42 (13.0)	1.04 (0.18-19.74, p=0.969)	-
edad	Mean (SD)	54.9 (8.7)	56.6 (8.9)	1.03 (0.99-1.06, p=0.130)	-
tiempocirugia	Mean (SD)	8.1 (2.3)	7.7 (2.0)	0.93 (0.82-1.05, p=0.262)	-
isquemiafria	Mean (SD)	5.4 (2.1)	10.2 (27.1)	1.05 (1.01-1.15, p=0.144)	1.05 (1.02-1.18, p=0.132)
isquemiacaliente	Mean (SD)	47.5 (19.2)	45.4 (13.9)	0.99 (0.97-1.01, p=0.423)	-

## II.3. ANÁLISIS DE MORTALIDAD EN LOS PRIMEROS 30 DÍAS

### II.3.1. Relación entre sexo del paciente y mortalidad

Se ha obtenido que no existe asociación (test Chi Cuadrado de Pearson, p-valor = 0.687).

*Tabla 64. Relación entre sexo del paciente y mortalidad.*

	No				Fallecimiento <30			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
F	94	19.46	92.16	0.16	8	16.00	7.84	-0.51
M	389	80.54	90.26	-0.08	42	84.00	9.74	0.25

### II.3.2. Relación entre enfermedad hepática crónica colestásica y mortalidad

Se ha obtenido que no existe asociación (test de Fischer, p-valor = 0.739).

*Tabla 65. Relación entre pacientes con enfermedad hepática crónica colestásica y mortalidad.*

	No				Fallecimiento <30			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
NO	458	94.82	90.69	0.02	47	94.00	9.31	-0.05
SI	25	5.18	89.29	-0.07	3	6.00	10.71	0.23

### II.3.3. Relación entre enfermedad vascular árbol biliar y mortalidad

Se ha obtenido que sí existe asociación (test de Fischer, p-valor = 0.007).

*Tabla 66. Relación entre enfermedad vascular árbol biliar y mortalidad.*

	No				Fallecimiento <30			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
NO	469	97.10	91.42	0.19	44	88.00	8.58	-0.594
SI	14	2.90	70.00	-0.97	6	12.00	30.00	<b>3.011</b>



### II.3.4. Relación entre enfermedad hepática crónica parenquimatosa y mortalidad

Se ha obtenido que no existe asociación (test Chi Cuadrado de Pearson, p-valor = 0.05).

Tabla 67. Relación entre enfermedad hepática crónica parenquimatosa y mortalidad.

	No				Fallecimiento <30			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
NO	263	54.45	88.26	-0.43	35	70.00	11.74	1.33
SI	220	45.55	93.62	0.48	15	30.00	6.38	-1.50

### II.3.5. Relación entre enfermedad neoplásica y mortalidad

Se ha obtenido que no existe asociación (test de Fisher, p-valor = 1).

Tabla 68. Relación entre enfermedad neoplásica y mortalidad.

	No				Fallecimiento <30			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
NO	474	98.14	90.46	-0.04	50	100.00	9.54	0.12
SI	9	1.86	100.00	0.30	0	0.00	0.00	-0.92

### II.3.6. Relación entre enfermedad hepática parenquimatosa y enfermedad neoplásica y mortalidad

Se ha obtenido que no existe asociación (test Chi Cuadrado de Pearson, p-valor = 0.104).

Tabla 69. Relación entre enfermedad hepática parenquimatosa y enfermedad neoplásica y mortalidad.

	No				Fallecimiento <30			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
NO	306	63.35	88.95	-0.33	38	76.00	11.05	1.01
SI	177	36.65	93.65	0.44	12	24.00	6.35	-1.36

### II.3.7. Relación entre fallo hepático agudo o subagudo y mortalidad

Se ha obtenido que no existe asociación (test de Fisher, p-valor = 0.124).

Tabla 70. Relación entre fallo hepático agudo o subagudo y mortalidad.

	No				Fallecimiento <30			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
NO	466	96.48	91.02	0.09	46	92.00	8.98	-0.29
SI	17	3.52	80.95	-0.47	4	8.00	19.05	1.45

### II.3.8. Relación entre enfermedad metabólica genética y mortalidad

Se ha obtenido que no existe asociación (test de Fisher, p-valor = 0.622).

Tabla 71. Relación entre enfermedad metabólica genética y mortalidad.

	No				Fallecimiento <30			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
NO	470	97.31	90.38	-0.06	50	100.00	9.62	0.17
SI	13	2.69	100.00	0.35	0	0.00	0.00	-1.10

### II.3.9. Relación entre otras causas de enfermedad hepática y mortalidad

Se ha obtenido que sí existe asociación (test de Fisher, p-valor = 0.002).

Tabla 72. Relación entre otras causas de enfermedad hepática y mortalidad.

	No				Fallecimiento <30			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
NO	468	96.89	91.59	0.23	43	86.00	8.41	-0.713
SI	15	3.11	68.18	-1.11	7	14.00	31.82	<b>3.436</b>

### II.3.10. Relación entre clasificación CHILD y mortalidad

Se ha obtenido que sí existe asociación (test Chi Cuadrado de Pearson, p-valor = 0.78).

Tabla 73. Relación entre clasificación CHILD y mortalidad.

	No				Fallecimiento <30			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
A	140	29.54	92.11	0.15	12	25.53	7.89	-0.46
B	193	40.72	91.04	0.01	19	40.43	8.96	-0.03
C	141	29.75	89.81	-0.15	16	34.04	10.19	0.49

### II.3.11. Relación entre clasificación MELD y mortalidad

Se ha obtenido que no existe asociación (test de Fisher, p-valor = 0.142).

Tabla 74. Relación entre clasificación MELD y mortalidad.

	No				Fallecimiento <30			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
MEL05	71	14.70	89.87	-0.07	8	16.00	10.13	0.22
MELD15	253	52.38	92.67	0.36	20	40.00	7.33	-1.11
MELD25	134	27.74	89.33	-0.17	16	32.00	10.67	0.51
MELD35-45	25	5.18	80.65	-0.58	6	12.00	19.35	1.81

### II.3.12. Relación entre la duración de la estancia del paciente y mortalidad

Se ha obtenido que sí existe asociación (test de Fisher, p-valor = 0.0).

Tabla 75. Relación entre la duración de la estancia del paciente y mortalidad.

	No				Fallecimiento <30			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
<7	4	0.84	15.38	<b>-4.027</b>	22	44.00	84.62	<b>12.452</b>
>7	474	99.16	94.42	0.916	28	56.00	5.58	<b>-2.834</b>

### II.3.13. Relación entre pacientes que han presentado inestabilidad durante la cirugía y mortalidad

Se ha obtenido que sí existe asociación (test Chi Cuadrado de Pearson, p-valor = 0.0).

Tabla 76. Relación entre pacientes que han presentado inestabilidad durante la cirugía y mortalidad.

	No				Fallecimiento <30			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
NO	441	91.30	95.25	1.007	22	44.90	4.75	-3.161
SI	42	8.70	60.87	-2.608	27	55.10	39.13	8.189

### II.3.14. Relación entre pacientes que han presentado inestabilidad durante las 24 h posteriores al trasplante y mortalidad

Se ha obtenido que no existe asociación (test de Fisher, p-valor = 0.0).

Tabla 77. Relación entre pacientes que han presentado inestabilidad durante las 24 h posteriores al trasplante y mortalidad.

	No				Fallecimiento <30			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
NO	456	94.41	94.02	0.747	29	59.18	5.98	-2.345
SI	27	5.59	57.45	-2.399	20	40.82	42.55	7.532

### II.3.15. Relación entre pacientes a los que se les ha realizado una biopsia durante el ingreso y mortalidad

Se ha obtenido que no existe asociación (test Chi Cuadrado de Pearson, p-valor = 0.148).

Tabla 78. Relación entre pacientes a los que se les ha realizado una biopsia durante el ingreso y mortalidad.

	No				Fallecimiento <30			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
NO	375	77.64	91.91	0.24	33	67.35	8.09	-0.75
SI	108	22.36	87.10	-0.43	16	32.65	12.90	1.35

### II.3.16. Relación entre el índice de masa corporal (IMC) y mortalidad

Se ha obtenido que no existe asociación (test de Fisher, p-valor = 0.371).

*Tabla 79. Relación entre el índice de masa corporal (IMC) y mortalidad.*

	No				Fallecimiento <30			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
<18	9	1.88	100.00	0.29	0	0.00	0.00	-0.91
18-25	180	37.50	92.78	0.30	14	28.57	7.22	-0.94
>25	291	60.62	89.26	-0.28	35	71.43	10.74	0.87

### II.3.17. Relación entre pacientes con reintervención quirúrgica y mortalidad

Se ha obtenido que sí existe asociación (test Chi Cuadrado de Pearson, p-valor = 0.004).

*Tabla 80. Relación entre pacientes con reintervención quirúrgica y mortalidad.*

	No				Fallecimiento <30			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
NO	387	80.29	93.25	0.42	28	60.87	6.75	-1.356
SI	95	19.71	84.07	-0.80	18	39.13	15.93	<b>2.599</b>

### II.3.18. Relación entre pacientes retrasplantados y mortalidad

Se ha obtenido que no existe asociación (test de Fisher, p-valor = 1).

*Tabla 81. Relación entre pacientes retrasplantados y mortalidad.*

	No				Fallecimiento <30			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
NO	441	91.30	90.74	-0.01	45	91.84	9.26	0.04
SI	42	8.70	91.30	0.04	4	8.16	8.70	-0.12

### II.3.19. Relación entre pacientes con complicaciones biliares durante el ingreso y mortalidad

Se ha obtenido que no existe asociación (test Chi Cuadrado de Pearson, p-valor = 0.256).

Tabla 82. Relación entre pacientes con complicaciones biliares durante el ingreso y mortalidad.

	No				Fallecimiento <30			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
Sin complicaciones	419	86.93	90.30	-0.14	45	93.75	9.70	0.46
Comp biliares	63	13.07	95.45	0.38	3	6.25	4.55	-1.22

### II.3.20. Relación entre clasificación Clavien-Dindo y mortalidad

Se ha obtenido que sí existe asociación (test Chi Cuadrado de Pearson, p-valor = 0.0).

Tabla 83. Relación entre clasificación Clavien-Dindo y mortalidad.

	No				Fallecimiento <30			
	n	%Col	%Fila	Resid	n	%Col	%Fila	Resid
II	304	63.07	100.00	1.72	0	0.00	0.00	-5.345
>II	178	36.93	78.07	-1.99	50	100.00	21.93	6.172

### II.3.21. Relación entre la edad de los pacientes y mortalidad

Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable edad del paciente difiere según los distintos niveles de la variable mortalidad a 30 días, se han realizado diversos contrastes que se muestran en la Tabla 84 de forma resumida. Considerando el suficiente tamaño de muestra y que no se rechaza la hipótesis de igualdad de las dos varianzas poblacionales (test F de varianzas, p-valor=0.63), se obtiene que no se rechaza la hipótesis de igualdad de medias poblacionales (test t de Student, p-valor=0.556). Es decir, los grupos no presentan diferencias significativas.

Tabla 84. Relación entre edad y mortalidad.

	n	Media	Mediana	D.t.	P25	P75
No	483	55.16	56.00	8.76	51.00	62.00
Fallecimiento <30	50	54.40	56.00	8.26	50.50	60.00

### II.3.22. Relación entre tiempo de cirugía y mortalidad

Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable tiempo de cirugía difiere según los distintos niveles de la variable mortalidad a 30 días, se han realizado diversos contrastes que se muestran en la Tabla 85 de forma resumida. Considerando el suficiente tamaño de muestra y que se rechaza la hipótesis de igualdad de las dos varianzas poblacionales (test F de varianzas, p-valor=0), se obtiene que no se rechaza la hipótesis de igualdad de medias poblacionales (test de Welch, p-valor = 0.262). Es decir, los grupos no presentan diferencias significativas.

*Tabla 85. Relación entre tiempo de cirugía y mortalidad.*

	<b>n</b>	<b>Media</b>	<b>Mediana</b>	<b>D.t.</b>	<b>P25</b>	<b>P75</b>
No	483	7.96	7.58	2.17	6.42	9.00
Fallecimiento <30	50	8.52	8.29	3.42	6.52	10.35

### II.3.23. Relación entre el tiempo de isquemia fría y mortalidad

Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable tiempo de isquemia fría difiere según los distintos niveles de la variable mortalidad a 30 días, se han realizado diversos contrastes que se muestran en la Tabla 86 de forma resumida. Considerando el suficiente tamaño de muestra y que se rechaza la hipótesis de igualdad de las dos varianzas poblacionales (test F de varianzas, p-valor = 0), se obtiene que no se rechaza la hipótesis de igualdad de medias poblacionales (test de Welch, p-valor = 0.864). Es decir, los grupos no presentan diferencias significativas.

*Tabla 86. Relación entre el tiempo de isquemia fría y mortalidad.*

	<b>n</b>	<b>Media</b>	<b>Mediana</b>	<b>D.t.</b>	<b>P25</b>	<b>P75</b>
No	408	6.07	5.00	10.45	4.00	6.25
Fallecimiento <30	35	5.95	5.37	2.54	4.50	6.54

### II.3.24. Relación entre el tiempo de isquemia caliente y mortalidad

Con el fin de determinar si el comportamiento de la variable tiempo de isquemia caliente difiere según los distintos niveles de la variable mortalidad a 30 días, se han realizado diversos contrastes que se muestran en la Tabla 87 de forma resumida. Considerando el suficiente tamaño de muestra y que no se rechaza la hipótesis de igualdad de las dos varianzas poblacionales (test F de varianzas, p-valor=0.339), se obtiene que no se rechaza la hipótesis de igualdad de medias poblacionales (test t de Student, p-valor = 0.374). Es decir, los grupos no presentan diferencias significativas.

Tabla 87. Relación entre tiempo de isquemia caliente y mortalidad.

	<b>n</b>	<b>Media</b>	<b>Mediana</b>	<b>D.t.</b>	<b>P25</b>	<b>P75</b>
No	407	46.95	44.00	18.74	37.00	52.00
Fallecimiento <30	33	49.94	50.00	16.30	40.00	55.00

### II.3.25. Modelo de regresión logística univariante y multivariante para análisis de la mortalidad a 30 días

Se realizan modelos de regresión logística binarias univariantes, uno para cada variable de la Tabla 88 (se omite edad del donante por escaso tamaño muestral o bien número de casos en alguna categoría). En dicha tabla se muestran, en primera instancia los valores descriptivos: frecuencia absoluta y relativa para cualitativas, y media y desviación típica (*DT*, entre paréntesis) para cuantitativas. A continuación, figuran los resultados de aplicar dichas regresiones: *odds ratio* (OR), junto con su intervalo de confianza al 95% y el p-valor asociado. Por último, se construye un modelo multivariante, partiendo de todas las variables, pero simplificándolo posteriormente a través de un algoritmo de selección paso a paso. En la última columna se muestran los OR y demás información, para las variables que forman ese modelo final simplificado.



Tabla 88. Tabla con los resultados del modelo de regresión logística univariante y multivariante para mortalidad a 30 días.

complicaciones biliares		Sin complicaciones	Comp.Biliar	OR univariante	OR multivariante
sexo	F	90 (89.1)	11 (10.9)	-	-
	M	374 (87.2)	55 (12.8)	1.20 (0.63-2.51, p=0.598)	2.44 (0.92-7.97, p=0.099)
causacoles	NO	437 (87.1)	65 (12.9)	-	-
	SI	27 (96.4)	1 (3.6)	0.25 (0.01-1.20, p=0.176)	-
causaarbolbiliar	NO	447 (87.5)	64 (12.5)	-	-
	SI	17 (89.5)	2 (10.5)	0.82 (0.13-2.96, p=0.796)	-
causaparen	NO	250 (84.5)	46 (15.5)	-	-
	SI	214 (91.5)	20 (8.5)	0.51 (0.29-0.87, p=0.017)	-
causaneo	NO	456 (87.5)	65 (12.5)	-	-
	SI	8 (88.9)	1 (11.1)	0.88 (0.05-4.89, p=0.902)	-
causaparenneo	NO	308 (90.3)	33 (9.7)	-	-
	SI	156 (82.5)	33 (17.5)	1.97 (1.17-3.33, p=0.010)	-
causafallo	NO	449 (88.0)	61 (12.0)	-	-
	SI	15 (75.0)	5 (25.0)	2.45 (0.78-6.59, p=0.093)	7.11 (1.26-35.53, p=0.018)
causametagen	NO	453 (87.6)	64 (12.4)	-	-
	SI	11 (84.6)	2 (15.4)	1.29 (0.20-4.93, p=0.746)	-
causaotros	NO	445 (87.6)	63 (12.4)	-	-
	SI	19 (86.4)	3 (13.6)	1.12 (0.26-3.39, p=0.864)	-
child	A	123 (80.9)	29 (19.1)	-	-
	B	192 (91.0)	19 (9.0)	0.42 (0.22-0.78, p=0.006)	0.25 (0.11-0.54, p=0.001)
	C	141 (90.4)	15 (9.6)	0.45 (0.23-0.87, p=0.020)	0.36 (0.15-0.78, p=0.013)
meldfactor2	MELD05	58 (74.4)	20 (25.6)	-	-
	MELD15	240 (88.6)	31 (11.4)	0.37 (0.20-0.71, p=0.002)	-
	MELD25	141 (94.0)	9 (6.0)	0.19 (0.08-0.42, p<0.001)	-
	MELD35-45	25 (80.6)	6 (19.4)	0.70 (0.23-1.86, p=0.489)	-
inestabilidadcix	NO	400 (86.6)	62 (13.4)	-	-
	SI	63 (94.0)	4 (6.0)	0.41 (0.12-1.04, p=0.094)	-
inest24h	NO	421 (87.2)	62 (12.8)	-	-
	SI	42 (91.3)	4 (8.7)	0.65 (0.19-1.67, p=0.420)	-
pringle	NO	419 (87.5)	60 (12.5)	-	-
	SI	43 (87.8)	6 (12.2)	0.97 (0.36-2.23, p=0.955)	-
vbi	NO	6 (50.0)	6 (50.0)	-	-
	SI	427 (87.7)	60 (12.3)	0.14 (0.04-0.46, p=0.001)	0.14 (0.03-0.56, p=0.006)
altvb	NO	347 (87.2)	51 (12.8)	-	-
	SI	24 (63.2)	14 (36.8)	3.97 (1.89-8.09, p<0.001)	3.93 (1.52-9.82, p=0.004)
fugabiliar	No	369 (85.6)	62 (14.4)	-	-
	Si	2 (40.0)	3 (60.0)	8.93 (1.45-68.81, p=0.018)	-
biopsiaingreso	NO	361 (88.7)	46 (11.3)	-	-
	SI	103 (83.7)	20 (16.3)	1.52 (0.85-2.66, p=0.147)	-
imcfactor	< 18	7 (87.5)	1 (12.5)	-	-
	18-25	171 (88.1)	23 (11.9)	0.94 (0.16-18.01, p=0.956)	-
	> 25	282 (87.0)	42 (13.0)	1.04 (0.18-19.74, p=0.969)	-
edad	Mean (SD)	54.9 (8.7)	56.6 (8.9)	1.03 (0.99-1.06, p=0.130)	-
tiempocirugia	Mean (SD)	8.1 (2.3)	7.7 (2.0)	0.93 (0.82-1.05, p=0.262)	-
isquemiafria	Mean (SD)	5.4 (2.1)	10.2 (27.1)	1.05 (1.01-1.15, p=0.144)	1.05 (1.02-1.18, p=0.132)
isquemia caliente	Mean (SD)	47.5 (19.2)	45.4 (13.9)	0.99 (0.97-1.01, p=0.423)	-

#### II.4. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

Se calcula el tiempo de seguimiento como la diferencia entre la fecha del trasplante y la fecha de *exitus*, si se llega a producir, o la fecha de cierre 31/12/2017. Se producen 158 *exitus*, siendo 13 años la mediana de supervivencia (es decir, a los 13 años la mitad de los pacientes han fallecido). A los 5 años la probabilidad de supervivencia se sitúa en el 79.3% y a los 10 en el 61.9%. A continuación, se construyen modelos de regresión de Cox para determinar los factores asociados

a la supervivencia global, primero de forma univariante y luego multivariante. Por el elevado número de casos perdidos, se omiten las variables isquemia fría, isquemia caliente y alteración de la vía biliar. En la Tabla 89 se proporcionan los *Hazard Ratio* (HR), sus intervalos de confianza al 95% y la significación asociada.

Tabla 89. Tabla con los resultados del modelo de regresión logística univariante y multivariante para el análisis de la mortalidad en los primeros 30 días tras el trasplante hepático.

SG (tiempo, exitus)			HR univariante	HR multivariante
sexo	F	102 (100.0)	-	-
	M	431 (100.0)	1.32 (0.86-2.02, p=0.209)	-
causacoles	NO	505 (100.0)	-	-
	SI	28 (100.0)	0.68 (0.30-1.53, p=0.351)	-
causaarbolbiliar	NO	513 (100.0)	-	-
	SI	20 (100.0)	2.69 (1.42-5.13, p=0.003)	2.65 (1.29-5.42, p=0.008)
causaparen	NO	298 (100.0)	-	-
	SI	235 (100.0)	0.79 (0.58-1.09, p=0.155)	-
causaneo	NO	524 (100.0)	-	-
	SI	9 (100.0)	1.09 (0.27-4.42, p=0.901)	-
causaparenneo	NO	344 (100.0)	-	-
	SI	189 (100.0)	1.04 (0.73-1.46, p=0.837)	1.34 (0.89-2.01, p=0.159)
causafallo	NO	512 (100.0)	-	-
	SI	21 (100.0)	1.31 (0.58-2.97, p=0.517)	-
causametagen	NO	520 (100.0)	-	-
	SI	13 (100.0)	0.17 (0.02-1.22, p=0.078)	0.19 (0.03-1.34, p=0.096)
causaotros	NO	511 (100.0)	-	-
	SI	22 (100.0)	2.16 (1.13-4.11, p=0.019)	2.15 (1.10-4.19, p=0.025)
child	A	152 (100.0)	-	-
	B	212 (100.0)	0.95 (0.63-1.42, p=0.791)	-
	C	157 (100.0)	1.02 (0.67-1.57, p=0.923)	-
meldfactor2	MEL05	79 (100.0)	-	-
	MELD15	273 (100.0)	0.91 (0.55-1.51, p=0.723)	1.40 (0.77-2.53, p=0.266)
	MELD25	150 (100.0)	0.85 (0.50-1.46, p=0.561)	1.06 (0.55-2.04, p=0.862)
	MELD35-45	31 (100.0)	2.09 (1.05-4.18, p=0.036)	3.51 (1.58-7.75, p=0.002)
inestabilidadcx	NO	463 (100.0)	-	-
	SI	69 (100.0)	2.54 (1.68-3.82, p<0.001)	-
inest24h	NO	485 (100.0)	-	-
	SI	47 (100.0)	2.92 (1.89-4.52, p<0.001)	3.07 (1.93-4.89, p<0.001)
variantesdonante	NO	382 (100.0)	-	-
	SI	150 (100.0)	0.80 (0.56-1.16, p=0.246)	-
pringle	NO	481 (100.0)	-	-
	SI	49 (100.0)	0.65 (0.30-1.39, p=0.268)	0.54 (0.25-1.18, p=0.122)
necesidadinjertoarterial	NO	520 (100.0)	-	-
	SI	13 (100.0)	2.98 (1.52-5.86, p=0.002)	-
diseccionintimareceptor	NO	491 (100.0)	-	-
	SI	23 (100.0)	1.44 (0.67-3.09, p=0.345)	-
altvb	NO	399 (100.0)	-	-
	SI	38 (100.0)	0.99 (0.46-2.13, p=0.973)	-
imc	Mean (SD)	26.9 (4.8)	1.01 (0.98-1.04, p=0.589)	-
edad	Mean (SD)	55.1 (8.7)	1.01 (0.99-1.03, p=0.268)	1.02 (1.00-1.04, p=0.074)
tiempocirugia	Mean (SD)	8.0 (2.3)	1.11 (1.04-1.18, p=0.001)	1.12 (1.05-1.20, p=0.001)
isquemiafria	Mean (SD)	6.1 (10.1)	1.00 (0.97-1.03, p=0.994)	-
isquemiacaliente	Mean (SD)	47.2 (18.6)	1.00 (1.00-1.01, p=0.268)	-
nanastomosis	Mean (SD)	1.2 (0.5)	1.26 (0.96-1.64, p=0.091)	-
anastomosisreceptor	Mean (SD)	1.1 (1.2)	1.17 (1.04-1.32, p=0.010)	1.10 (0.96-1.25, p=0.160)
anastomosisinjerto	Mean (SD)	2.5 (1.2)	1.06 (0.93-1.21, p=0.392)	-

Tabla 90. Resumen de los OR y HR del modelo de regresión logística univariante y multivariante para los casos de: complicaciones vasculares, complicaciones biliares, mortalidad a 30 días, y análisis de supervivencia.

Variables analizadas	Complicaciones vasculares		Complicaciones biliares		Mortalidad en los primeros 30 días tras Tx		Riesgo de exitus	
	Odd Ratio univariante	Odd Ratio multivariante	Odd Ratio univariante	Odd Ratio multivariante	Odd Ratio univariante	Odd Ratio multivariante	Hazard Ratio univariante	Hazard Ratio multivariante
Sexo del paciente	0.91 (p = 0.821)		1.20 (p = 0.598)	2.44 (p = 0.099)	1.27 (p = 0.554)		1.32 (p = 0.209)	
Enfermedad hepática crónica colestásica	1.56 (p = 0.482)	3.27 (p = 0.132)	0.25 (p = 0.176)		1.17 (p = 0.804)		0.68 (p = 0.351)	
Enfermedad vascular árbol biliar	2.34 (p = 0.191)		0.82 (p = 0.796)		4.57 (p = 0.003)		2.69 (p = 0.003)	2.65 (p = 0.008)
Enfermedad hepática crónica parenquimatosa	0.47 (p = 0.042)		0.51 (p = 0.017)		0.51 (p = 0.038)	0.31 (p = 0.026) (OR < 1 --> menor riesgo mortalidad)	0.79 (p = 0.155)	
Enfermedad neoplásica	1.60 (p = 0.662)		0.88 (p = 0.902)		Pocos casos significativos		1.09 (p = 0.901)	
Enf. hepática parenquimatosa y enfermedad neoplásica	1.02 (p = 0.953)		1.97 (p = 0.010)		0.55 (p = 0.079)	0.30 (p = 0.027) (OR < 1 --> menor riesgo mortalidad)	1.04 (p = 0.837)	1.34 (p = 0.159)
Fallo hepático agudo o subagudo	1.35 (p = 0.693)	3.61 (p = 0.316)	2.45 (p = 0.093)	7.11 (p = 0.018)	2.38 (p = 0.132)		1.31 (p = 0.517)	
Enfermedad metabólica genética	1.06 (p = 0.958)		1.29 (p = 0.746)		0.00 (p = 0.983)		0.17 (p = 0.078)	0.19 (p = 0.096)
Otras causas de enfermedad hepática	3.02 (p = 0.056)	24.54 (p = 0.001)	1.12 (p = 0.864)		5.08 (p = 0.001)	1.12 (p = 0.887)	2.16 (p = 0.019)	2.15 (p = 0.025)
Clasificación CHILD	B: 0.70 (p = 0.341) C: 0.30 (p = 0.023)	B: 0.76 (p = 0.617) C: 0.23 (p = 0.060)	B: 0.42 (p = 0.006) C: 0.45 (p = 0.020)	B: 0.25 (p = 0.001) C: 0.36 (p = 0.013)	B: 1.15 (p = 0.719) C: 1.32 (p = 0.483)		B: 0.95 (p = 0.791) C: 1.02 (p = 0.923)	
Clasificación MELD	[10-19]: 1.17 (p = 0.761) [20-29]: 1.29 (p = 0.647) >= 30: 1.02 (p = 0.981)	[10-19]: 0.37 (p = 0.002) [20-29]: 0.19 (p < 0.001) >= 30: 0.70 (p = 0.489)			[10-19]: 0.70 (p = 0.420) [20-29]: 1.06 (p = 0.899) >= 30: 2.13 (p = 0.198)		[10-19]: 0.91 (p = 0.723) [20-29]: 0.85 (p = 0.561) >= 30: 2.09 (p = 0.036)	[10-19]: 1.40 (p = 0.266) [20-29]: 1.06 (p = 0.862) >= 30: 3.51 (p = 0.002)

Parte 2 de 3 de la tabla Variables analizadas	Complicaciones vasculares		Complicaciones biliares		Mortalidad en los primeros 30 días tras Tx		Riesgo de exitus	
	Odd Ratio univariante	Odd Ratio multivariante	Odd Ratio univariante	Odd Ratio multivariante	Odd Ratio univariante	Odd Ratio multivariante	Hazard Ratio univariante	Hazard Ratio multivariante
Inestabilidad durante la cirugía	0.75 (p = 0.601)	0.11 (p = 0.102)	0.41 (p = 0.094)		12.89 (p < 0.0001)		2.54 (p < 0.001)	
Inestabilidad en las primeras 24 h tras el trasplante	2 (p = 0.141)		0.65 (p = 0.420)		11.65 (p < 0.0001)		2.92 (p < 0.001)	3.07 (p < 0.0001)
Índice de masa corporal (IMC) de paciente	18-25: 0.72 (p = 0.763) > 25: 0.58 (p = 0.614)		18-25: 0.94 (p = 0.956) > 25: 1.04 (p = 0.969)		> 25: 1.62 (p = 0.142)		1.01 (p = 0.589)	
Realización de biopsia durante el ingreso			1.52 (p = 0.147)		1.68 (p = 0.107)			
Variantes (donante)	1.14 (p = 0.711)						0.80 (p = 0.246)	
Hemoderivados	1.11 (p = 0.920)							
Pringle	0.51 (p = 0.365)		0.97 (p = 0.955)				0.65 (p = 0.268)	0.54 (p = 0.122)
Necesidad de injerto arterial	1.06 (p = 0.958)						2.98 (p = 0.002)	
Diseccción íntima receptor	1.95 (p = 0.298)	8.36 (p = 0.006)					1.44 (p = 0.345)	
Flujo portal								
Alteración de la vía biliar (Doppler 24 h)	1.02 (p = 0.978)	2.43 (p = 0.211)	0.14 (p = 0.0001)	0.15 (p = 0.006)			0.99 (p = 0.973)	
Alteración de la vía biliar (Doppler primer mes)			3.97 (p < 0.0001)	3.93 (p = 0.004)				
Fuga biliar			8.93 (p = 0.018)					
Duración de la estancia hospitalaria (7 días)					0.01 (p < 0.0001)	0.01 (p < 0.0001) (si duración > 7 días, menor riesgo mortalidad)	0.01 (p < 0.0001)	0.01 (p < 0.0001) (si duración > 7 días, menor riesgo mortalidad)

Parte 3 de 3 de la tabla Variables analizadas	Complicaciones vasculares		Complicaciones biliares		Mortalidad en los primeros 30 días tras Tx		Riesgo de exitus	
	Odd Ratio univariante	Odd Ratio multivariante	Odd Ratio univariante	Odd Ratio multivariante	Odd Ratio univariante	Odd Ratio multivariante	Hazard Ratio univariante	Hazard Ratio multivariante
Necesidad de reintervención quirúrgica					2.62 (p = 0.003)			
Retrasplante del paciente					0.93 (p = 0.899)			
Complicaciones biliares (durante ingreso)					0.44 (p = 0.183)			
Clasificación Dindo Clavien					N/A			
Clasificación Menghini					0.70 (p = 0.463)	0.36 (p = 0.152)		
SD Reperfusion					2.13 (p = 0.012)			
Edad	1 (p = 0.900)		1.03 (p = 0.130)		0.99 (p = 0.555)		1.01 (p = 0.074)	1.02 (p = 0.074)
Tiempo de cirugía	0.94 (p = 0.454)		0.93 (p = 0.262)		1.10 (p = 0.106)		1.11 (p = 0.001)	1.12 (p = 0.001)
Tiempo de isquemia fría	0.98 (p = 0.734)		1.05 (p = 0.144)	1.05 (p = 0.132)	1.00 (p = 0.948)		1.00 (p = 0.994)	
Tiempo de isquemia caliente	1.00 (p = 0.559)	1.03 (p = 0.021)	0.99 (p = 0.423)		1.01 (p = 0.387)		1.00 (p = 0.268)	
Número de anastomosis arteriales	0.77 (p = 0.527)						1.26 (p = 0.091)	

A modo de resumen, en la Tabla 90 se muestran los *Odds Ratio* (OR) y *Hazard Ratio* (HR) de las variables consideradas en el modelo de regresión logística univariante y multivariante para los casos de: complicaciones vasculares, complicaciones biliares, mortalidad a 30 días, y análisis de supervivencia (riesgo de *exitus*).

En la Tabla 90 se han indicado en azul aquellos resultados para los cuales p-valor < 0.05 (es decir, son resultados estadísticamente significativos). En el caso del OR y HR multivariante, se han sombreado en verde aquellas variables que sí influyen en la presencia o ausencia de complicaciones vasculares, biliares, y en la mayor/menor mortalidad y riesgo de éxitus de los pacientes trasplantados.