

DEPARTAMENT DE CIRURGIA I ESPECIALITATS QUIRÚRGIQUES
UNIVERSITAT DE BARCELONA

FACTORS PRONÒSTIC DEL DONANT
EN EL TRASPLANTAMENT HEPÀTIC
EN HUMANS

JULI BUSQUETS I BARENYS

BARCELONA, 2001

DEPARTAMENT DE CIRURGIA I ESPECIALITATS QUIRÚRGIQUES

UNIVERSITAT DE BARCELONA

TESIS DOCTORAL:

FACTORES PRONÓSTICO DEL
DONANTE EN EL TRASPLANTE
HEPÁTICO EN HUMANOS

**PARA OPTAR AL TÍTULO DE DOCTOR EN
MEDICINA Y CIRUGÍA**

DOCTORANDO: JULI BUSQUETS BARENYS

**DIRECTORES: Dr. JUAN FIGUERAS FELIP
Dra. TERESA SERRANO PIÑOL**

BARCELONA 2001

**TESIS DOCTORAL BASADA EN LA PUBLICACIÓN DE
TRES ARTÍCULOS.**

FACTOR IMPACTO TOTAL: 3.766

A la Maria, evidentment.

*Al pare. A qui en un altre temps
van empresonar per publicar la
seva tesi.*

I per suposat, a la mare.

AGRAÏMENTS

Al Professor Eduardo Jaurrieta, perquè m'ha fet sentir durant aquests anys un cirurgià plenament realitzat. És tot un orgull haver pogut treballar en una de les grans seus de la cirurgia espanyola del moment.

Al Dr. Joan Figueras, director d'aquesta tesi doctoral, per haver-me inculcat el rigor, la paciència i la tenacitat necessàries en tota investigació clínica. I per haver-me permès d'integrar-me en un equip de treball tant sòlid com el seu.

A la Dra. Teresa Serrano, directora d'aquesta tesi doctoral, per les hores de docència davant el microscopi i la paciència que ha tingut en l'ensenyament de la patologia del fetge trasplantat.

Al Dr. Joan Fabregat, a qui li dec molt del que he après com a cirurgià. El seu entusiasme és tot un estímulo per a qui té la sort de treballar amb ell.

Al Dr. Jaume Torras, la seva humanitat ha estat decisiva per seguir endavant. I la sinceritat de la seva conversa, tota una guia per a mí.

Al Dr. Emilio Ramos, per haver-me contagiado la inquietud per al coneixement de la veritat, per la paciència de la conversa, i el mestratge amb aquells que en saben menys.

Al Dr. Antoni Rafecas, per transmetre'm el seu sentiment davant el malalt, i fer-me sentir realment partícip de la Unitat de Trasplantaments Hepàtics de Bellvitge.

Als Drs. Carles Masdevall i Joan Martí-Ragué, doncs d'ells he pogut aprendre molta cirurgia, i no només cirurgia.

Al Dr. Xavier Xiol, els seus consells són sempre útils a l'hora d'elaborar un treball d'investigació.

Als Drs. Carme Lama, Dra. Carme Baliellas, Dra. Teresa Casanovas i Dr. Lluís Ibañez, per compartir tantes hores de feina plegats.

A tots els membres del Servei de Cirurgia de l'Hospital de Bellvitge, sense excepcions. Que sou en definitiva, els qui poc a poc m'heu anat formant.

A la Maria Navajas, ja que ella també ha estat partícip d'aquests treballs.

A tot el personal d'enfermeria de l'Hospital de Bellvitge. Elles m'han ensenyat molt del què se sobre el tracte humà amb el malalt. Sense la seva feina no podríem seguir trasplantant.

I...per suposat a totes les famílies dels donants ja que sense la seva generositat no podríem realitzar trasplantaments d'òrgans.

Barcelona, Març de 2001.

Ibn Sina demostró que le interesaba más la validez científica que su propia infalibilidad. Aunque las observaciones de Rob contradecían lo que él mismo había dicho y escrito, insistió en que su discípulo pusiera por escrito sus hallazgos.

N. Gordon, El médico.

INDICE

INDICE

1. INTRODUCCIÓN	10
RECUERDO HISTORICO	11
MALFUNCIÓN DEL INJERTO	15
CAUSAS DE MALFUNCIÓN DEL INJERTO	19
COMPLICACIONES BILIARES Y VASCULARES DEL INJERTO	29
2. MOTIVACION Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO	31
3.PUBLICACIONES	36

"The impact of liver donor age on liver transplantation: influence of donor age on early liver function and subsequent patient and graft survival" Busquets J, Xiol X, Figueras J, Jaurrieta E, Torras J, Ramos E, Rafecas A, Fabregat J, Lama C, Ibáñez L, Lladó L, Ramon JM. *Transplantation* 2001, *en prensa*. 37

"Influencia de los hallazgos en la biopsia post-reperusión en la evolución del injerto tras el trasplante hepático" J Busquets, T Serrano, J Figueras, E Ramos, J Torras, A Rafecas, J Fabregat, X Xiol, C Lama, L Ibáñez, E Jaurrieta. *Rev Esp Enf Dig* 2001; 93: 39-43. 38

"Postreperfusion biopsy changes are useful in predictign complications after liver transplantation" Busquets J, Figueras J, Serrano T, Torras J, Ramos E, Rafecas A, Fabregat J, Lama C, Xiol X, Baliellas C, Jaurrieta E. *Liver Transpl* 2001, *en prensa*. 39

4.DISCUSION **40**

5.CONCLUSIONES **58**

6.BIBLIOGRAFIA **61**

7.ANEXO

7.1.ABREVIATURAS 81

7.2.OTRAS PUBLICACIONES RELACIONADAS 82

The deleterious effect of donor high plasma sodium and extended preservation in liver transplantation. A multivariate analysis. Figueras J, Busquets J, Grande L, Jaurrieta E, Perez-Figueroa J, Mir J, Margarit C, Lopez P, Vazquez J, Casanova D, Bernardos A, De-Vicente E, Parrilla P, Ramon JM, Bou R. *Transplantation* 1996; 61: 410-413. **83**

Liver donors: is age a risk factor? Busquets J, Figueras J, Torras J, Fabregat J, Rafecas A, Ramos E, Lama C, Jaurrieta E. *Transplant Proc* 1999; 31: 2480-2481. **84**

"The old liver donors: a great risk" Busquets J, Figueras J, Jaurrieta E, Fabregat J, Rafecas A, Torras J, Ramos E, Lama C. 3rd World Congress of the International Hepato-pancreato-biliary association. Madrid 1998. In Moreno Gonzalez E, Hidalgo Pascual M. *Proceedings book*, pp.129-132. **85**

I. INTRODUCCIÓN

1.1. RECUERDO HISTORICO

1.1.1. LOS AVANCES TECNICOS

Los trasplantes de órganos, tal y como hoy los concebimos fueron inicialmente desarrollados en el ámbito de la cirugía experimental, por Carrell que ya en 1902 publica la técnica de las anastomosis vasculares en el trasplante intestinal de perro⁽¹⁾. La primera referencia histórica de un trasplante hepático en animales fue publicada en 1955 por Cannon, de la Universidad de California, quién ya especuló acerca del importante papel del rechazo en el fracaso de la función hepática⁽²⁾.

Fue a finales de los años cincuenta e inicios de los sesenta cuando varios investigadores⁽³⁻⁹⁾ publicaron sus trabajos en el trasplante experimental. Así, Moore⁽⁷⁾ presentó el resultado de sus investigaciones en 31 perros, con 7 supervivientes entre 4 y 12 días, en el Hospital Peter Bent Brigham de Boston. A su vez, Starzl⁽⁸⁾ en Chicago realizaba 80 trasplantes sobre perros, 18 de los cuales sobrevivieron entre 4 y 20 días, siendo el rechazo la causa de muerte y de pérdida del injerto más temida. Sus estudios fueron dando luz a diferentes problemas técnicos e inmunológicos, describiendo los hallazgos histopatológicos del rechazo de este órgano, que sirvieron de base para estudios posteriores. Con el

uso de azatioprina y suero antilinfocitario como agentes inmunosupresores se obtuvieron supervivencias a largo plazo en el trasplante experimental.

Tras evidenciar la eficacia de la combinación prednisona-azatioprina en injertos renales, se llevó a cabo el primer intento de trasplantar un hígado en humanos. Lo realizó Starzl el día 1 de Marzo de 1963, en la Universidad de Denver, Colorado. Se trataba de un paciente de tres años, afecto de atresia de vías biliares, con numerosas intervenciones previas. El paciente falleció a las pocas horas por hemorragia.

Tras un período profundizando en campos como las alteraciones de la coagulación, el control de la hemorragia, los mecanismos isquemia-reperfusión y la inmunosupresión se consiguió aumentar la supervivencia en el trasplante experimental⁽¹⁰⁻¹³⁾. Finalmente, el 23 de Julio de 1967 Starzl^(14,15) consigue llevar a cabo con éxito el primer trasplante hepático en humanos. Se trataba de una niña afectada de un hepatocarcinoma. La paciente murió como consecuencia de la recidiva de la enfermedad a los trece meses. En Europa, Calne el 2 de Mayo de 1968 realizó el primer trasplante, en Inglaterra⁽¹⁶⁾. A él se unieron más tarde otros equipos europeos en Hannover y París (Pichlmayr, 1972;

Bismuth, 1974)^(17,18). En España el primer trasplante hepático se realizó en Barcelona, en 1984 (Jaurrieta-Margarit)⁽¹⁹⁾.

1.1.2. EL CONOCIMIENTO DEL RECHAZO

Medawar⁽²⁰⁾ en 1944 estableció que el rechazo era un fenómeno inmunológico observando el comportamiento de aloinjertos y autoinjertos cutáneos en pacientes quemados. El descubrimiento de los efectos inmunosupresores de la 6-mercaptopurina y su aplicación clínica⁽²¹⁻²³⁾ comportó un adelanto espectacular al prolongar la supervivencia de injertos renales. Murray en 1962 consiguió, utilizando azatioprina (derivado de la 6-mercaptopurina) trasplantar un riñón a un receptor sin estar relacionado genéticamente con el donante. Al año siguiente demostró su utilidad en trece pacientes⁽²⁴⁾. El estudio sobre la inmunidad celular y humoral avanzaron paulatinamente, hasta el descubrimiento en 1952 del complejo mayor de histocompatibilidad en leucocitos humanos, o HLA (human leucocytes antigen). Más tarde, en 1960 Starzl con la combinación azatioprina-prednisona consigue controlar un rechazo en trasplantes renales⁽²⁵⁾. El siguiente avance en la terapia inmunosupresora fue la introducción de anticuerpos antitimocíticos por Woodruff y Starzl, en 1967^(26,27); Borel en 1976⁽²⁸⁾ describe el efecto de la ciclosporina sobre el sistema inmune, y con ella se inicia una auténtica revolución en

el campo del trasplante. La combinación de ésta con esteroides con o sin azatioprina en los primeros protocolos, fue un gran avance científico⁽²⁹⁾ consiguiendo doblar la supervivencia al año del trasplante^(30,31). De los primeros doce receptores tratados con ciclosporina y prednisona en 1980 en Denver, once vivieron más de un año, y siete consiguieron dieciseis años de supervivencia⁽³²⁾.

Hoy en día se conoce que el fenómeno del rechazo es el resultado de la activación del sistema inmunológico del huésped, que llevará a la destrucción del injerto como consecuencia de la sensibilización específica e inespecífica de diversas estirpes celulares y de los productos solubles secretados en las diferentes fases de la respuesta inmunológica⁽³³⁾.

1.2. MALFUNCIÓN DEL INJERTO

En los últimos años, por diversos motivos, los resultados en el terreno del trasplante hepático han mejorado espectacularmente⁽³⁴⁾. La mejora en el terreno de los inmunosupresores, tal como hemos visto previamente, la utilización de la solución de preservación de la Universidad de Winsconsin⁽³⁵⁾, y diversas innovaciones técnicas han contribuido sin duda a evolucionar en este terreno^(36,37).

Sin embargo, uno de los problemas aún vigentes hoy en día, es la aparición tras un trasplante hepático, de la denominada "malfunción del injerto", que no indica otra cosa que la síntesis hepática está deteriorada de forma temporal o bien irreversiblemente. Durante la primera semana postrasplante, el injerto hepático puede presentar una producción escasa de factores de coagulación, asociada a citolisis (aumento de transaminasas). Se cree que la disfunción primaria del injerto (DPI) y la no función primaria del mismo (NFPI) forman parte de una sólo entidad, con dos formas clínicas. Las causas son, presumiblemente, las mismas en ambos casos.

1.2.1. DISFUNCIÓN PRIMARIA DEL INJERTO (DPI).

DEFINICION

A pesar de ser un tema de controversia, la mayoría de autores coinciden en definir DPI como la detección durante la primera semana de un aumento de transaminasas (ALT > 2000-2500 UI/L y AST > 1500-3000 UI/L), junto con una disminución en la producción de bilis y alargamiento del tiempo de protrombina por encima de 14-20 segundos. Ahondando en este concepto, Makowka⁽³⁸⁾ en 1987 define DPI aquellos que presenten ALT > 2500 IU/L o AST > 3500 UI/L durante el período precoz

postoperatorio, mientras que Mor⁽³⁹⁾ se basa en el pico de transaminasas (AST >2000UI/L) teniendo en cuenta tan sólo el primer día postoperatorio. Greig⁽⁴⁰⁾ añade al concepto de DPI, la producción pobre biliar y las alteraciones de la coagulación. Ploeg⁽⁴¹⁾ define DPI como aquellos injertos que presentan cifras de AST superiores a 2000UI/L, tiempo de protrombina mayores a 14 segundos, y niveles de amonio en sangre superiores a 50 nmol/L durante la primera semana. Finalmente, Strasberg⁽⁴²⁾ en 1994 sintetiza los estudios anteriores y define DPI como un aumento de AST>1500UI/L y tiempo de protrombina superior a 20 segundos, durante la primera semana postoperatoria.

INCIDENCIA

La incidencia de DPI es de un 13-16%⁽³⁸⁻⁴²⁾ según la mayoría de autores. La DPI tiene repercusiones en la evolución del injerto con mayor morbilidad postoperatoria, con estancia en cuidados intensivos y una tasa de rechazo superiores⁽⁴³⁾, e incluso una peor supervivencia del injerto⁽⁴⁴⁻⁴⁶⁾.

1.2.2. NO FUNCION PRIMARIA DEL INJERTO (NFPI)

DEFINICION

El término no función primaria del injerto (del inglés "primary nonfunction") fue acuñado por primera por Shaw en 1985⁽⁴⁷⁾. D'Alessandro⁽⁴⁸⁾ define ésta como "fallo" hepático con elevación de transaminasas, con poca o nula producción de bilis, encefalopatía y coagulopatía. Fue en 1993, cuando el concepto quedó bien establecido por Ploeg⁽⁴¹⁾, como aquel injerto incapaz de llevar a cabo las funciones vitales del hígado sano, abocando al retrasplante o muerte del enfermo en menos de una semana del trasplante. En 1994, Strasberg⁽⁴²⁾ defiende la ampliación del término NFPI, a las dos semanas postrasplante, en aquellos pacientes que hayan presentado disfunción del injerto. De esta forma, se pueden descartar otras causas de función pobre del injerto y el diagnóstico de NFPI es más fiable. En definitiva, este nuevo concepto debe ser entendido como un diagnóstico de exclusión, al que se llega al concluir que el injerto hepático no cumple su función metabólica, debiendo ser sustituido por otro ya que de lo contrario el paciente fallecerá. Como podemos comprobar, lleva implícito la mala evolución del injerto en el tiempo, por tanto será generalmente un diagnóstico retrospectivo, al descartar causas que podrían comportar una alteración analítica severa⁽⁴⁸⁻⁵³⁾. Los pacientes con NFPI presentan encefalopatía, inestabilidad hemodinámica, y producen bilis de pobre calidad. Por otra

parte, presentan alteración severa de la coagulación, aumento de transaminasas, acidosis metabólica, e insuficiencia renal⁽⁵⁴⁾.

INCIDENCIA

La incidencia de la NFPI es variable, y se cifra entre el 2% y el 10%^(48-50,52,55). Sin embargo la importancia del cuadro es capital si tenemos en cuenta que la mortalidad del cuadro es altísima, entorno al 80% si no se consigue retrasplantar al paciente^(41,49).

1.3. CAUSAS DE MALFUNCIÓN DEL INJERTO

Las variables del donante que han sido establecidas como potenciales factores de riesgo de DPI-NFPI son: la edad avanzada, discordancia entre sexos donante-receptor, peso elevado, grupo ABO incompatible donante-receptor, causa de muerte vascular, estancia prolongada en cuidados intensivos, insuficiencia respiratoria, utilización de inotropos, el tiempo de isquemia fría largo y el grado elevado de infiltración esteatósica del hígado. Las variables intraoperatorias que se han descrito como factores de riesgo son: el injerto reducido y el consumo de hemoderivados. Por último, en cuanto al receptor son factores de riesgo: la edad avanzada, el estado pretrasplante deteriorado, la presencia de

insuficiencia renal, el paciente retrasplantado o la utilización de inotrópos durante el postoperatorio⁽⁴²⁾.

1.3.1.ESTEATOSIS HEPATICA

La infiltración hepática por grasa se ha relacionado principalmente con un consumo elevado de alcohol⁽⁵⁶⁾. Ahora bien otros factores adquiridos se han relacionado con la esteatosis en no alcohólicos como son la obesidad, las dislipemias, la diabetes mellitus, la nutrición parenteral total y diversos fármacos^(57,58). Asimismo, la edad avanzada está en relación con un grado superior de esteatosis según señalan algunos estudios^(57,59).

En relación con el trasplante hepático, la infiltración hepática por grasa ha sido identificada como factor de riesgo de presentar disfunción hepática del injerto^(41,48,60,61). Algunos autores han demostrado incluso una asociación entre estosis severa y NFPI^(60,62). En cuanto a la fisiopatología, diversas hipótesis intentan explicar porqué la infiltración grasa es la causante de disfunción en el injerto hepático. La disrupción en el senoide de la grasa causaría una compresión directa de los hepatocitos. Posteriormente, la ruptura de éstos sería la responsable de la alteración en la arquitectura sinusoidal^(62,63). Para otros, en la

esteatosis hepática el aumento de la actividad de las células de Kupffer sería la base patógena^(64,65).

La cuantificación de la esteatosis en el donante es difícil en el momento de la oferta del órgano. El cirujano sospechará la presencia de esteatosis por los antecedentes mencionados y la confirmación ecográfica, sin embargo deberá basarse en la exploración intraoperatoria y la biopsia en fresco para decidir la aceptación del órgano.

De acuerdo con lo comentado, parece obvio que la esteatosis hepática es un factor relevante en el estudio de los factores pronóstico del donante sobre el injerto.

1.3.2.EDAD AVANZADA DEL DONANTE

El uso de pacientes con edad avanzada se asocia, según algunos autores, a una función inicial pobre del injerto. El límite de edad propuesto por los diversos autores es muy variable y ha ido aumentando ante la necesidad de conseguir injertos para la numerosa lista de espera. Así, algunos autores inicialmente publicaron una peor función del injerto a partir de los de los 30 años⁽⁴⁰⁾, 50 años⁽⁶⁶⁾, o bien de los 55 años⁽⁶⁷⁾. En este sentido, el hígado de edad avanzada parece tolerar peor el

síndrome de isquemia-reperfusión, comportando una peor función hepática en el post-trasplante inmediato⁽⁶⁸⁾. Algunos autores han demostrado una peor supervivencia del injerto⁽⁶⁷⁻⁷¹⁾ e incluso una mayor mortalidad al aumentar la edad del donante^(67,69,71).

Sin embargo, son ya numerosos los que defienden la utilización de los donantes mayores de 50 o 60 años, con una correcta función inicial del injerto e incluso con aceptables supervivencias del injerto y paciente^(66,72-77). Una posible explicación sería la resistencia del hígado a la degeneración con el paso de los años por su gran capacidad de regeneración y reserva funcional y por el gran aporte sanguíneo que recibe.

Como podemos ver, la edad avanzada del donante es un factor a tener en cuenta en la función del injerto hepático, aunque hay controversia en la literatura respecto al límite.

1.3.3.ESTANCIA EN CUIDADOS INTENSIVOS PROLONGADA

La estancia prolongada en cuidados intensivos (UCI) es reconocida por algunos autores^(39-41,45,53) como un factor de riesgo a tener en cuenta. Dichos estudios demuestran peor función inicial del injerto a partir de los

tres⁽³⁹⁾, cuatro⁽⁴¹⁾ o cinco días⁽⁵³⁾ de estancia en UCI. Greig⁽⁴⁰⁾ demostró que los injertos con estancias superiores a 3 días presentaron en el receptor mayor tasa de DPI (35% vs. 15%) y NFPI (4% vs. 19%). El estudio de regresión logística confirmó que la estancia en UCI era un factor de riesgo de mala evolución del injerto. El donante con estancia en UCI prolongada suele presentar una situación hemodinámica y metabólica límite, con frecuentes infecciones, la desnutrición protéica, o el fallo de algún parénquima. Dicha situación es la que probablemente repercute en la función hepática, propiciando la disfunción que algunos injertos presentan.

Así pues, la estancia prolongada en UCI ha sido identificada por diversos autores como factor que influye negativamente en la función del injerto a trasplantar.

1.3.4.SEXO DEL DONANTE

Las diferencias entre la supervivencia del injerto según el sexo del donante se comenzaron a describir en el trasplante renal⁽⁷⁹⁾. En el trasplante hepático, varios estudios aportan datos sobre la importancia del sexo del donante y receptor. El primero⁽⁸⁰⁾ demuestra una mayor tasa

de rechazo crónico al implantar un injerto de donante varón en una receptora. Marino⁽⁸¹⁾ reporta una peor supervivencia del injerto en el grupo de receptores que habían recibido una donante mujer. Kahn⁽⁸²⁾ halla diferencias cuando estudia la disfunción del injerto y la pérdida del mismo al mes. El estudio realizado por el grupo de Dallas⁽⁸³⁾, reveló que la combinación donante mujer - receptor varón implicaba una peor supervivencia del injerto y del paciente que las demás combinaciones entre sexos. La optimización de los injertos obliga a estudiar detenidamente la combinación entre los sexos del donante y receptor.

1.3.5.INCOMPATIBILIDAD ABO

El grupo ABO del donante si el receptor es idéntico, no parece influir en la evolución posterior del injerto. Ahora bien, la incompatibilidad ABO parece activar diversos mecanismos inmunológicos que comportaran daño tisular al injerto trasplantado. En una serie de 25 injertos ABO-incompatibles, Demetris⁽⁸⁴⁾ demuestra una alta tasa de pérdida del injerto al mes (46%), mientras que entre los injertos compatibles la pérdida del injerto al mes era del 11%. Posteriormente, Busson⁽⁸⁵⁾ en una serie de 2217 trasplantes hepáticos pone de manifiesto una peor supervivencia de los injertos incompatibles respecto a los compatibles. Finalmente,

Sánchez-Urdazpal⁽⁸⁶⁾ relacionó la incompatibilidad ABO con una mayor tasa de complicaciones biliares.

Parece claro que la incompatibilidad ABO donante-receptor comporta una peor evolución del injerto. Los trasplantes hepáticos entre grupos compatibles no idénticos presentan una supervivencia del injerto peor aunque no de forma tan acentuada.

1.3.6.HIPERNATREMIA

La hipernatremia en el donante es debida a la combinación de varios factores como son la restricción de líquidos tras la lesión encefálica, la diabetes insípida de origen central y el uso de diuréticos. Es sabido que la muerte cerebral puede comportar la aparición de diabetes insípida de origen central. La instauración del cuadro puede pasar desapercibido durante las primeras horas en los potenciales donantes que ingresan en las unidades de vigilancia intensiva con el diagnóstico de TCE o AVC. Éstos mantienen elevadas necesidades de líquidos endovenosos y una diuresis muy abundante, aunque el cuadro puede ser revertido con un mantenimiento acurado del donante mediante desmopresina y sueroterapia.

Varios autores indicaron hace años que la hipernatremia del donante era un factor relacionado con una peor función inicial del injerto hepático^(44,87). Últimamente, se ha demostrado cómo la corrección del sodio del donante comporta una supervivencia superior del injerto⁽⁸⁸⁾.

1.3.7. TIEMPO DE ISQUEMIA PROLONGADO

El desarrollo de la solución de la Universidad de Winsconsin (UW) fue publicado en 1988⁽⁸⁹⁾. El uso experimental de la misma fue satisfactorio y dio como resultado su rápida aplicación clínica. El avance en su composición respecto a la Solución Eurocolins fue considerable y el tiempo de isquemia se pudo alargar considerablemente⁽⁹⁰⁾. La lesión de preservación fue analizada por Howard entre otros⁽⁴³⁾. En un estudio llevado a cabo por sobre 215 injertos hepáticos, se realizaron biopsias semanales durante 9 semanas tras el trasplante hepático (TH). Dividieron la serie en dos grupos según la evolución analítica y el resultado del estudio histopatológico. Aquellos injertos con lesión de preservación severa presentaron una incidencia mayor de rechazos agudos y una supervivencia menor del injerto a los 6 meses.

En aquella época, los grupos aceptaban esperas hasta 24 horas del tiempo de isquemia, con las ventajas en infraestructura que ello suponía

(preparación del receptor, traslado de los equipos, y horario de cirugía). Sin embargo, Furukawa⁽⁹¹⁾ demuestran en 1991 una peor supervivencia del injerto al año, en los 182 injertos analizados con un tiempo de isquemia fría superior a 15 horas. A partir de entonces los grupos controlan más a fondo el tiempo de isquemia y un año más tarde dos estudios abogan por limitar el tiempo de isquemia. En París, Adam⁽⁹²⁾ publica su trabajo sobre 315 trasplantes con tiempos de isquemia superiores e inferiores a 12 horas. Concluye afirmando que la isquemia prolongada comporta mayor incidencia de NFPI (0.4% vs. 7%), peor supervivencia del injerto y del paciente al año, y recomienda acortar el tiempo de isquemia por debajo de 12 horas. Por último, varios grupos publican en los inicios de los noventa estudios demostrando la asociación del tiempo de isquemia prolongado y la aparición de complicaciones biliares⁽⁹³⁻⁹⁵⁾ y arteriales⁽⁹⁶⁾.

Hasta el momento parece claro que el tiempo de isquemia tolerado por el injerto hepático no es ilimitado. Sin embargo, la influencia de éste es probablemente mayor en un parénquima marginal. El estudio de los donantes marginales sometidos a isquemia prolongada es pues, un terreno sin descubrir.

1.4. COMPLICACIONES BILIARES Y VASCULARES DEL INJERTO HEPÁTICO

1.4.1. COMPLICACIONES BILIARES

La incidencia de complicaciones biliares tras el trasplante es del 16% al 20%, a pesar de los avances en la técnica quirúrgica^(34, 97). Está ampliamente aceptado que los problemas técnicos, la trombosis arterial hepática, un tiempo de isquemia fría del injerto superior a 12 horas y la incompatibilidad ABO aumentan la incidencia de complicaciones biliares^(91-95, 98).

El árbol biliar es muy sensible a la isquemia tisular, así pues la aparición de trombosis arterial hepática suele ser causa de lesión biliar secundaria^(93,99). Así mismo, si el tiempo de isquemia se prolonga por encima de las doce horas, la incidencia de complicaciones biliares aumenta^(91,92). Así pues, se cree que la preservación prolongada comporta una lesión del ducto biliar⁽⁹⁴⁾. De hecho algunos autores sugieren una disminución en la incidencia de complicaciones biliares si el injerto se perfunde correctamente⁽¹⁰⁰⁾. Sin embargo, hasta el momento, no hay estudios que hayan relacionado la lesión de preservación histológica con la aparición de complicaciones biliares. Creemos

apropiado correlacionar la aparición de lesiones de preservación en la biopsia postreperfusión con dichas complicaciones.

1.4.2. COMPLICACIONES ARTERIALES

La trombosis arterial es una complicación terrible en el curso del trasplante hepático, pues obliga en la mayoría de casos al retrasplante urgente. La incidencia de trombosis arterial ha disminuido con la mejora de la técnica empleada, siendo actualmente inferior al 5%⁽³⁴⁾.

Los factores que intervienen en la aparición de éstas son diversos. Los problemas técnicos son la causa más aceptada y la causa de la mayor incidencia de trombosis arterial en el trasplante pediátrico. Un hematocrito elevado en el donante y un tiempo de preservación prolongado han sido relacionados con la aparición de complicaciones arteriales⁽⁹⁶⁾.

II. MOTIVACIÓN Y OBJETIVOS

2.1.MOTIVACION DEL ESTUDIO

En el momento actual, dada la aceptación del trasplante como terapéutica eficaz en el tratamiento de hepatopatías irreversibles⁽³⁴⁾ la demanda de injertos hepáticos es cada vez mayor. Así, en España durante el año 2000, murieron 132 pacientes en lista de espera sobre un total de 1740 (7.5%). Esta dramática situación ha planteado ya la posibilidad de aceptación de donantes límite o marginales^(72,101-104).

Actualmente, se entiende como donante marginal aquel que presenta esteatosis superior al sesenta por ciento^(41,60,61), o bien el donante añoso^(40,41,44,66-69). Sin embargo, la esteatosis microvesicular avanzada parece presentar mejor pronóstico que la macrovesicular⁽¹⁰⁵⁾. Por tanto creemos bastante interesante profundizar en su estudio para aumentar el número de donantes.

Por otra parte, la NFPI es una entidad que comporta la pérdida del injerto trasplantado, por definición. Aparece entre un 2-10% de los casos, según las series y la morbi-mortalidad que comporta es altísima. Con una mortalidad altísima si el enfermo no es retrasplantado^(41,49). La forma clínica menos severa, la DPI es más frecuente y menos grave. Aparece entorno al 20%⁽⁴¹⁾, y la recuperación del metabolismo hepático

es la norma. Sin embargo, la morbilidad que acarrea no es despreciable. Asimismo, a pesar del avance en el terreno del trasplante hepático, las complicaciones biliares siguen siendo un motivo de preocupación teniendo en este momento una incidencia entorno al 20%⁽³⁴⁾. La lesión de preservación ha sido sugerida por diversos autores como predisponente^(95,97), sin embargo ningún grupo ha demostrado relación entre los cambios de preservación severos y la presencia de complicaciones biliares.

Dada la escasez de injertos, es básico el estudio de las biopsias postreperusión para identificar los cambios que aparecen en el momento del trasplante. Con ello quizás sea posible preveer la evolución inicial del injerto y la aparición de complicaciones.

2.2.OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Objetivo nº1

Analizar la influencia que tiene la edad del donante sobre la función del injerto, y establecer un límite de edad para la aceptación de los mismos.

Este objetivo se desarrolló en el estudio I:

"The impact of donor age on liver transplantation: influence of donor age on early liver function and subsequent patient and graft survival".

Transplantation 2001 (en prensa).

Objetivo nº2

Analizar la influencia que tiene la esteatosis del donante sobre la función del injerto hepático.

Este objetivo se desarrolló en el estudio II:

"Influencia de los hallazgos en la biopsia post-reperfusión en la evolución del injerto tras el trasplante hepático".

Rev Esp Enf Dig 2001; 93: 39-43.

Objetivo nº3

Analizar la influencia que tiene la lesión de preservación sobre la evolución del injerto, en concreto sobre la aparición de complicaciones biliares.

Este objetivo se desarrolló en el estudio III:

"Postreperfusion biopsy are useful in predicting complications after liver transplantation"

Liver Transpl 2001 (en prensa).

III. PUBLICACIONES

"The impact of liver donor age on liver transplantation: influence of donor age on early liver function and subsequent patient and graft survival"

J Busquets, X Xiol, J Figueras, E Jaurrieta, J Torras, E Ramos, A Rafecas, J Fabregat, C Lama, L Ibáñez, L Lladó, JM Ramon.

Transplantation 2001, *en prensa*.

"Influencia de los hallazgos en la biopsia post-reperfusión en la evolución del injerto tras el trasplante hepático"

J Busquets, T Serrano, J Figueras, E Ramos, J Torras, A Rafecas, J Fabregat, X Xiol, C Lama, L Ibáñez, E Jaurrieta.

Rev Esp Enf Dig 2001; 93: 39-43.

"Postreperfusion biopsy changes are useful in predictign complications after liver transplantation"

J Busquets, J Figueras, T Serrano, J Torras, E Ramos, A Rafecas, J Fabregat,
C Lama, X Xiol, C Baliellas, E Jaurrieta.

Liver Transpl 2001, *en prensa*.

IV. DISCUSIÓN

Los trabajos presentados se refieren a factores pronósticos de la evolución del injerto hepático. Por ello permiten una discusión conjunta, en la que también se reseñan los aspectos más importantes de cada publicación.

Los factores pronósticos del donante en el injerto hepático han sido ampliamente estudiados desde el inicio de la era del trasplante hepático. Durante los años ochenta la aceptación del donante para el trasplante hepático se basaba en la experiencia de cada centro, sin embargo la política era restrictiva por norma general. De esta forma, a principio de los noventa varios estudios desaconsejaban la utilización de donantes con edades superiores a 50⁽⁴¹⁾, e incluso por encima de 30 años⁽⁴⁰⁾.

Sin embargo, el incremento de las listas de espera fue el principal motivo que comportó la necesidad de aumentar el "pool" de donantes y por tanto valorar a los llamados donantes marginales. El término de "donante marginal" se refiere básicamente a aquellos donantes con algún factor de riesgo no absoluto de pérdida del injerto. Los factores de riesgo de mala evolución del injerto hepático han sido clasificados en absolutos o relativos, según la literatura existente hasta ese

momento⁽⁴²⁾. La isquemia fría superior a 24 horas, y la esteatosis del injerto superior al 60% son los únicos considerados como factores absolutos de mala evolución del injerto. La edad del donante por encima de 50 años se considera como un factor de riesgo relativo. El estudio del donante, como podemos comprobar, es imprescindible para la comprensión de la evolución del injerto hepático.

Los estudios presentados tienen en común el análisis de diversos factores pronósticos en el injerto, básicamente la edad del donante, y la esteatosis hepática. De igual forma, el daño de preservación también es un factor que influye sobre la evolución del injerto. A continuación comentaremos de forma más extensa la implicación de cada uno de ellos en la función del injerto.

1.EDAD DEL DONANTE

LA EDAD DEL DONANTE Y LA EVOLUCIÓN INICIAL DEL INJERTO

En un trabajo previo realizado por nuestro grupo relacionado con el tema (Anexo 1) se analizó la evolución inicial del injerto. El estudio estadístico empleado fue encaminado a establecer los factores pronóstico de la función hepática al mes del trasplante. Se trataba de un estudio multicéntrico en el que colaboraron once centros de toda

España. Se recogieron los datos clínicos y analíticos de los donantes y receptores de un TH durante los años 1992 y 1993, según un protocolo establecido.

Se analizaron diversas variables del donante y del receptor. Tras un estudio descriptivo y bivariante inicial, se diseñó el estudio estadístico inferencial. Se realizó un análisis de regresión de Cox univariante y multivariante para hallar los factores de riesgo de retrasplante y pérdida del injerto al mes, así como un test de log-rank comparando las curvas de supervivencia actuarial obtenidas (Kaplan-Meier), considerando significativos los resultados $P < 0.05$. Finalmente, se realizó una regresión logística con el fin de establecer factores de riesgo de presentar complicaciones biliares.

En el estudio descriptivo, tan sólo 31 donantes (5%) tenían edad superior a 60 años. Al estudiar la evolución de dichos injertos, vimos cómo la tasa de retrasplante en este grupo era superior de forma significativa (16% vs. 6%). El análisis de regresión de Cox-univariante demostró que los donantes con edad superior a 60 años, los injertos con grupo ABO incompatible, y aquellos donantes con natremia superior a 155 mmol/L comportaban un riesgo significativamente alto de

retrasplante al mes. Sorprendentemente, al realizar el estudio multivariante vimos cómo la edad dejaba de ser un factor de riesgo al perder significación estadística. Asumimos que probablemente ésta se hallaba influenciada por algún otro valor no identificado hasta entonces.

Tras un trasplante hepático, el clínico tiene varios parámetros para evaluar la evolución del injerto. Básicamente el control de la coagulación, los enzimas hepáticos, y la situación neurológica del enfermo, nos orientará de forma fiable sobre la evolución del injerto. El donante hepático ideal será aquel donante joven, que no ha padecido inestabilidad hemodinámica, y que no presenta esteatosis. Sin embargo la presión de la lista de espera nos obliga a aceptar injertos subóptimos o marginales.

Según nuestra experiencia, los injertos procedentes de donantes añosos tuvieron que ser retrasplantados con mayor frecuencia que los donantes jóvenes ($P=0.04$). Estos resultados son similares a los obtenidos por otros autores, demostrando una peor evolución inicial del injerto^(40,43,44,67,68). En concreto, Ploeg⁽⁴¹⁾ en su estudio multivariante llegó, incluso, a demostrar que los donantes con edades superiores a 45 años se asociaban a NFPI.

Por el contrario, para otros autores la edad del donante no implica más DPI⁽⁷⁰⁻⁷⁷⁾. De hecho hay grupos que defienden el uso de los donantes con edad superior a 70 años. Emre⁽⁷²⁾ demuestra en su estudio, que los 36 injertos de donantes con edad superior a los 70 años presentaron una correcta función inicial. De hecho, tan sólo uno de ellos presentó DPI y dos NFPI. En su discusión afirma que el uso del donante añoso es aceptable en el caso de no asociarse a éste una esteatosis macrovesicular superior al 30%.

En cuanto a la etiopatogenia, diversos grupos han demostrado que el hígado añoso tolera peor la isquemia: Howard⁽⁴³⁾ asoció la edad avanzada del donante con una lesión de preservación más severa, y un aumento considerable de enzimas en el postoperatorio. Asimismo, aquellos injertos con lesión de preservación severa tuvieron una mayor incidencia de rechazo (71% vs. 31%). Deschenes⁽⁵⁹⁾ en 1999, analizó las biopsias intraoperatorias tras la reperusión de 122 injertos, y demostró que los 16 injertos añosos (mayores a 50 años) presentaban lesiones más severas que los jóvenes, a igual tiempo de isquemia. Básicamente se trataba de un infiltrado abundante por leucocitos neutrófilos y necrosis en el tejido hepático.

Podemos establecer, por tanto que el donante añoso presenta una lesión de preservación más severa que a su vez es la responsable de una peor evolución inicial de dichos injertos.

Tras la publicación de este primer estudio en 1996, nuestro grupo siguió investigando firmemente sobre el efecto que la edad del donante ejerce en el injerto hepático.

LA EDAD DEL DONANTE Y LA SUPERVIVENCIA DEL INJERTO

El segundo y tercer trabajo relacionados con el tema (Anexos 2 y 3) fueron publicados en 1998 y 1999. Ambos se basan en un análisis realizado con 304 injertos de nuestro centro, sobre trasplantes realizados entre los años 1992 y 1997. El objetivo no era el estudio de las diversas variables clínicas del donante sobre la función inmediata tras el trasplante, sino el efecto de las diferentes características del donante sobre la supervivencia a largo plazo de nuestros injertos y pacientes.

Se trataba de 38 donantes con edad superior a 65 años (12.5%), 18 de ellos (6%) superior a 70 años. Con el fin de establecer un límite de edad de aceptación de nuestros donantes, analizamos por separado la implicación que tenía el corte de edad en 65 años y en 70 años. Estudiamos los factores de riesgo de pérdida del injerto y paciente en estudios univariante y multivariante (Regresión de Cox), para aquellos donantes con edades superiores a 65 y 70 años, respectivamente. Asimismo comparamos las curvas de supervivencia actuarial (Kaplan-Meier) mediante el test de log-rank, considerando significativos los resultados $P < 0.05$.

Pudimos demostrar cómo la edad del donante superior a 65 años era un factor de riesgo de pérdida del injerto en el estudio univariante, perdiendo significación en el estudio multivariante. Al analizar el donante con edad superior a 70 años, se mantenía como factor de peor pronóstico (peor supervivencia del injerto) en el estudio multivariante. Por tanto la edad del donante parecía ser un factor de riesgo a largo plazo, de pérdida del injerto y del paciente. Estos resultados fueron corroborados al comparar las curvas de supervivencia actuarial de supervivencia del injerto y del paciente. A partir de éste momento

nuestro grupo inició una política selectiva de aceptación de donantes añosos (>70 años).

Finalmente, en 2001 publicamos nuestra experiencia en 400 trasplantes hepáticos (Transplantation, en prensa) comparando los resultados obtenidos según la edad del donante. Vimos cómo los 21 injertos con donante de edad superior a 70 años tuvieron peor supervivencia a largo plazo. Además ésta y la causa vascular de muerte del donante eran factores de riesgo de pérdida del mismo en el estudio de regresión univariante y multivariante de Cox. El estudio de factores de riesgo de mortalidad y la comparación de curvas de supervivencia actuarial mostraron asimismo diferencias según la edad del donante.

Como podemos observar, la supervivencia a largo plazo de los injertos añosos es peor a los jóvenes. De hecho, algunos autores sugieren que donantes con edades superiores a 45⁽⁷⁰⁾, 50⁽⁷³⁻⁷⁵⁾, o 60^(69,71) años comportan una peor supervivencia del injerto. Los donantes añosos (cuya causa de muerte es accidente vascular) suelen tener una situación hemodinámica más estable. Por otra parte, la arteriosclerosis no parece afectar de forma severa a la vascularización hepática a pesar de la edad.

De acuerdo con nuestros resultados en los que el donante afectaba negativamente en la supervivencia del injerto y del paciente, comentamos a continuación el estado de la cuestión en la literatura actual. Alexander y Carey en 1991⁽⁷⁰⁾ describieron un grupo con edad superior a 60 años de la United Network for Organ Sharing, aunque sus conclusiones se basaron en un estudio univariante. Hallaron una tasa de retrasplantes superior si el donante era mayor a 45 años, sin embargo vieron que los donantes añosos (>45 a.) se habían implantado a receptores con peor situación clínica (UNOS 5 y 6). La supervivencia del injerto al año era similar independientemente a la edad del donante. Hoofnagle⁽⁶⁷⁾ aporta un estudio con 323 TH en adulto, de tres centros distintos, con 29 donantes mayores a 55 años. La supervivencia del injerto a los 4 meses fue peor con donantes añosos (71% vs. 87%, $p=0.04$), sin embargo no fue diferente al estudiar supervivencias al año (65% vs. 81%, $p=0.06$). Marino⁽⁶⁹⁾ demostró peor supervivencia del injerto (43% vs. 71%) y del paciente (62% vs. 78%) a los 2 años con donantes con edades por encima de 60 años ($n=54$). Asimismo, el grupo de UCLA⁽⁶⁸⁾ demostró una peor función del injerto, y una peor supervivencia del injerto al año ($p=0.017$) en un grupo de donantes añosos (>50 a., $n=95$) con una similar supervivencia del paciente al año.

Por último, Washburn⁽⁷¹⁾ publicó asimismo, una peor supervivencia del injerto al año (59% vs. 74%, $p=0.006$) y supervivencia del paciente al año (71% vs.78%, $p=0.04$), en donantes mayores de 50 años ($n=52$).

Ahora bien, también hay voces discordantes en la literatura. En un estudio retrospectivo, Wall⁽⁷³⁾ consideró los 50 años como la edad límite. No halló diferencias significativas en cuanto a supervivencia del injerto al año o supervivencia del paciente al año, ni en cuanto a la función inicial del injerto. Sin embargo, dicho estudio tan sólo incluyó tres donantes por encima de los 60 años, en un grupo de 20 donantes con edad superior a 50 años. Más recientemente, el estudio publicado del grupo de Mount Sinai⁽⁷²⁾ concluyó que los hígados añosos pueden ser utilizados con seguridad, sin ser la edad del donante una contraindicación para el TH. Ahora bien, el autor en su discusión se acerca a nuestra postura y pone de manifiesto la preocupación por la mala evolución a largo plazo del injerto añoso. Según su hipótesis, la situación débil del sistema reticuloendotelial podría ser la causa de una mayor susceptibilidad a las sepsis, y por tanto una peor supervivencia del injerto.

Así pues, y según nuestra experiencia, la edad del donante es un factor a tener en cuenta en el momento de la aceptación del órgano. La función inicial del mismo puede verse alterada en donantes con edades superiores a 60 años si añadimos un tiempo de isquemia prolongado. Por otro lado, el donante hepático por encima de 70 años implica una peor supervivencia del injerto y del paciente.

2. ESTEATOSIS HEPATICA

La mayoría de estudios sobre la disfunción del injerto no hacen distinción entre esteatosis macrovesicular y microvesicular^(48,60,62), sin embargo los últimos años han aparecido trabajos que demuestran un mejor pronóstico de la utilización de los donantes con esteatosis microvesicular^(60,65,106). Con el fin de conocer mejor la evolución de los injertos, la infiltración hepática debe seguir siendo estudiada.

El grado avanzado de esteatosis hepática se suele reconocer de forma intraoperatoria, por las características morfológicas del hígado. Ahora bien, es la biopsia con tinción hematoxilina-eosina, la que se utiliza para cuantificar la esteatosis. Tras los primeros trabajos, se ha establecido por la mayoría de equipos de estudio, una clasificación semicuantitativa de la lesión en tres grupos: leve (menos de treinta por ciento de

esteatosis), moderada (esteatosis entre treinta y sesenta por ciento), y severa (más del sesenta por ciento de esteatosis)⁽⁶⁰⁾.

En el segundo estudio presentado, se analizaron las biopsias tras la reperfusión de 148 injertos. El objetivo del mismo fue valorar la importancia de la esteatosis hepática y la repercusión clínica que tenían los cambios de la biopsia hepática postreperfusión. Se estudiaron las biopsias por un anatomopatólogo y un cirujano. De cada una de ellas se valoró la esteatosis macrovesicular y microvesicular, la presencia de agregados de polimorfonucleares neutrófilos en el lobulillo y la necrosis hepatocelular. Así mismo, se valoró la presencia de dilatación sinusoidal y fibrosis.

Al relacionar éstos con la evolución inmediata postrasplante evidenciamos que la esteatosis microvesicular inferior al 50% era bien tolerada, mientras que cuando ésa superaba el 50%, aparecía con mayor frecuencia y mayor riesgo (en el estudio multivariante) la DPI. De forma similar, Fishbein⁽¹⁰⁵⁾ reflejó en su trabajo una peor función inicial del injerto en el caso de esteatosis microvesicular superior al 30% sin influir sobre la supervivencia del mismo.

Así mismo, la esteatosis macrovesicular por encima del 30% comportaba un riesgo tres veces superior de pérdida del injerto a largo plazo. Estos hallazgos son similares a los publicados por Marsmann⁽⁶¹⁾, que evidencia una peor supervivencia del injerto y del paciente a los 4 meses y a los 2 años en sus 54 injertos esteatósicos. Al analizar las causas de pérdida de los injertos, en el grupo de esteatosis severa se contabilizaron 3 NFPI mientras que en el grupo sin esteatosis 1 NFPI. Así pues, parece que la calidad del parénquima hepático es realmente la responsable de las diferencias de supervivencia halladas.

3. TIEMPO DE ISQUEMIA Y LESION DE PRESERVACION

Entendemos como tiempo de isquemia fría, el tiempo transcurrido desde la perfusión del injerto en el donante hasta el desclampaje en el receptor. Varios autores desaconsejan alargar este período ya que la célula hepática puede lesionarse de forma irreversible con el paso del tiempo. Hasta el momento parece claro que un tiempo de isquemia superior a 30 horas es inviable⁽¹⁰⁷⁾. Furukawa⁽⁹¹⁾ desaconseja utilizar injertos con tiempos de isquemia superiores a 15 horas, mientras que Adam⁽⁹²⁾ rebajó el tiempo de isquemia límite aceptable hasta 12 horas. Otros autores publicaron series con similares resultados^(40,41,44,55,91).

Nuestro estudio (Anexo 1) confirmó que los injertos con tiempo de isquemia fría prolongada (superior a 12 horas) presentaron mayor incidencia de complicaciones biliares, en forma de fístula biliar (9/15, 60%). Además, al estudiar los factores de riesgo mediante una regresión logística multivariante pudimos demostrar que el tiempo de isquemia prolongado implica el doble de riesgo de presentar complicaciones biliares. Al revisar la literatura, vemos que diversos grupos ya habían demostrado la asociación entre complicaciones biliares y un tiempo de isquemia prolongado. Sin embargo, en sus trabajos Colonna⁽⁹⁵⁾ y Sánchez-Urdazpal⁽⁹³⁾ señalan las estenosis no anastomóticas como las lesiones que se ven más influenciadas por los cambios de preservación. Nuestra serie no pudo reproducir exactamente dichos hallazgos, ya que de los cuatro casos de estenosis biliares con tiempo de isquemia larga, tres fueron anastomóticas y uno no anastomótica. En la línea de nuestras observaciones, el grupo de Birmingham⁽⁹⁴⁾ publicó en 1994 un trabajo en el que los injertos con tiempo de isquemia superior a 12 horas tuvieron incidencia mayor de estenosis anastomóticas.

En el estudio presentado, sobre biopsias postreperfusión (Rev Esp Enf Dig 2001; 93:39--43) demostramos que una infiltración severa por

leucocitos neutrófilos y la aparición de necrosis hepatocitaria (ambos datos de lesión de preservación severa) se asociaban con mayor riesgo de DPI en el estudio univariante. Las lesiones de preservación observadas fueron descritas con anterioridad por otros autores^(108,109). En este sentido, Kakizoe⁽⁵²⁾ ya asoció las lesiones de preservación con una mayor incidencia de DPI. Asimismo, los injertos con lesión de preservación (infiltrado moderado-severo polimorfonuclear) presentaron un mayor número de complicaciones biliares, dato que hasta el momento no había sido descrito en la literatura. Por tanto y según nuestra hipótesis, los cambios severos durante la preservación o bien durante la reperusión podrían alterar el epitelio biliar y comportar lesiones en el injerto que posteriormente se manifestaran como complicaciones biliares.

En el tercer estudio presentado (Liver Transpl, *en prensa*) diseñamos un estudio con dos grupos de injertos: aquellos que presentaron lesión de preservación (aparición de agregados de polimorfonucleares neutrófilos en grado moderado o severo) y aquellos con preservación correcta. Demostramos que los hígados con lesión de preservación presentaban una mayor incidencia de complicaciones biliares que los hígados del grupo con preservación correcta (28% vs. 14%, $P=0.03$). Asimismo, dicha relación se confirmó con el estudio de regresión logística

demostrando que la aparición de LP en la biopsia es un factor de riesgo de complicación biliar (Riesgo relativo=2.8; Intervalo confianza 95%= (1-7.4), $P=0.03$). Así pues, los cambios que el injerto sufre durante el periodo de preservación son fundamentales para comprender la evolución del mismo.

V. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en la presente Tesis Doctoral permiten extraer las siguientes conclusiones:

1. El donante hepático debe ser evaluado de forma rigurosa, pues diversas variables clínicas preoperatorias pueden implicar una peor evolución del injerto tras el trasplante. El donante hepático con edad superior a 70 años es un factor de riesgo independiente de pérdida del injerto a largo plazo.
2. La biopsia postreperusión es de utilidad para conocer el estado del injerto hepático, y algunos cambios se asocian a peor evolución del mismo. La esteatosis microvesicular superior al 50% es un factor de riesgo de disfunción primaria del injerto. La esteatosis macrovesicular superior al 30% es un factor de riesgo de pérdida del injerto a largo plazo.
3. El tiempo de isquemia fría superior a 12 horas y la presencia de abundantes agregados de polimorfonucleares neutrófilos en el lobulillo en la biopsia postreperusión se asocian a una mayor incidencia de disfunción primaria del injerto y comportan una peor evolución del injerto a largo plazo.

4. La lesión de preservación (agregados de polimorfonucleares neutrófilos de grado moderado-severo) en la biopsia postreperfusión se relaciona con la aparición de complicaciones biliares.

VI. BIBLIOGRAFIA

BIBLIOGRAFIA

1. Carrel A. La technique opératoire des anastomoses vasculaires et la transplantation des visceres. Lyon MEO 98: 859-864, 1902.

- 2.Cannon JA. Brief report. Transplant Bull 3:7, 1956.
- 3.Welch CS. A note on transplantation of the whole liver in dogs. Tranplant Bull 2:54-55, 1955.
- 4.Goodrich EO Jr, Welch HF, Nelson JA, et al. Homotransplantation of the canine liver. Surgery. 39: 244-251, 1956.
- 5.Woodruff WMA. The transplantation of Tissues and organs. Springfield, IL, Charles Cthomas, 1960.
- 6.Moore FD, Smith LL, Burnap TK, et al. One-stage homotransplantation of the liver following total hepatectomy in dogs. Transplant Bull 6:103-110, 1959.
- 7.Moore FD, Wheeler HB, Demisianos HV, et al. Experimental whole organ transplantation of the liver and of the spleen. Ann Surg 152: 374-387, 1960.
- 8.Starlz TE, Kaupp HA Jr, Brock DR, et al. Reconstructive problems in canine liver homotransplantation with speciel reference to the postoperative role of hepatic venous flow. Surg Gynecol Obstet 111:733-743, 1960.
- 9.Starlz TE, Kaupp HA Jr, Brock DR, Linman JW. Studies on the rejection of the transplanted homologous dog liver. Surg Gynecol Obstet 112: 135-144, 1961.

10.Starzl TE, Marchioro TL, Porter KA, et al. Factors determining short- and long-term survival after orthotopic liver homotransplantation in the dog. *Surgery* 1965; 58: 131-155.

11.McBride RA, Wheeler HB, Smith LL, et al. Homotransplantation of the canine liver as an orthotopic vascularized graft. Histologic and functional correlations during residence in new host. *Am J Pathol* 1962;41:501-520.

12.Starzl TE. The donors and the organs. In Starzl TE. *The puzzle people: memoirs of a Transplant Surgeon*. Pittsburg, University of Pittsburg Press, 1992, pp 96-105.

13.Brettschneider L, Daloze PM, Huguet C, et al. The use of combined preservation techniques for extended storage of orthotopic liver homografts. *Surg Gynecol Obstet* 1968; 126: 263-274.

14.Starzl TE, Marchioro TL, Von Kaula KN et al. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet* 1963; 117: 659-676.

15.Starzl TE, Groth CT, Brettsschneider L, et al. Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg* 1968; 168: 362-415.

16.Calne RY, Williams R. Liver transplantation in man, observations on technique and organization in five cases. *Br Med J* 1968; 4:535-540.

17.Pichlmayr R, Broelsch C, Wonigeit K, Neuhaus P, Siegismund S, Schimdt FW, et al. Experiences with liver transplantation in Hannover. *Hepatology* 1984; 4(1Suppl): 56S-60S.

18.Lecompte Y, Metreau JM, Sancho HS, Bismuth H. Prediction of mortality in cirrhosis of the liver. *Sur Gynecol Obstet* 1974; 139: 529-30.

19.Margarit C, Jaurrieta C, Maestre P et al. Trasplante hepático ortotópico en un paciente con hepatocarcinoma. *Rev Esp Enf Dig* 1984; 66: 234-239.

20.Medawar PB. The behavior and fate of skin autografts and skin homografts in rabbits. *J.Anat.* 1944; 78: 176-199.

21.Schwartz R, Dameshek W. Drug induced immunological tolerance. *Nature* 1959; 183: 1682.

22.Calne RY. The rejection of renal homografts: inhibition in dogs by 6-mercaptopurine. *Lancet* 1960; 1: 417.

23.Calne RY, Murray JE. Inhibition of the rejection of renal homografts in dogs by Burroughs Wellcome 57-322. *Surg Forum* 12: 118, 1961.

24.Murray JE, Merrill JP, Harrison JG, et al. Prolonged survival of human-kidney homografts by immunosuppressive drug therapy.

N Engl J Med 1963; 268: 1315.

25.Starzl TE, Marchioro TL, Waddell WR. The reversal of rejection in human renal homografts with subsequent development of homograft tolerance. Surg Gynecol Obstet 1963; 117: 385.

26.Woodruff MFA, Anderson NF. The effect of lymphocyte depletion by thoracic duct fistula and administration of antilymphocytic serum on the survival of skin homografts in rats. Ann NY Acad Sci 1964;120:119.

27.Starzl TE, Marchioro TL, Porter KA, et al. The use of heterologous antilymphoid agents in canine renal and liver homotransplantation and in human renal homotransplantation. Surg Gynecol Obstet 1967;124: 301-318.

28.Borel JF, Feurer C, Gubler HU, Stahelin H. Biological effects of cyclosporin A: a new antilymphocytic agent. Agents Action 1976; 6: 486.

29.Calne RY, White DJG, Thiru S, et al. Cyclosporine A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. Lancet 1978; 2: 1323.

30.Calne RY, Rolles K, White DJG, et al. Cyclosporine A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. Lancet 1979; 2: 1033-1036.

31.Starzl TE, Klintmalm GBG, Porter KA, et al. Liver transplantation with the use of cyclosporin A and prednisone. N Engl J Med 1981; 305: 266-269.

32. Starzl TE. History of liver and other splanchnic organ transplantation. In Busutil RW, Klintmalm GB. Transplantation of the liver. Philadelphia, SW Saunders 1996, pp3-22.
33. McKenna RM, Rush DN, Bakkestad-Legare P, Jeffrey JR. Interleukin-2, interferon and lymphotoxin in renal transplant recipients. Transplantation 1988, 45: 76.
34. Jaurrieta E, Casais L, Figueras J, Ramos E, Lama C, Rafecas A, et al. Análisis de 500 trasplantes hepáticos en el Hospital de Bellvitge. Med Clin 2000; 115: 521-529.
35. Belzer FO, Southard JH. Principles of solid-organ preservation by cold storage. Transplantation 1988; 45: 673.
36. Tsakis A, Todo S, Starzl TE. Orthotopic liver transplantation with preservation of inferior vena cava. Ann Surg 1989; 210: 649-652.
37. Figueras J, Pares D, Aranda H, Rafecas A, Fabregat J, Torras J, et al. Results of using the recipient's splenic artery for arterial reconstruction in liver transplantation in 23 patients. Transplantation 1997; 64; 655-658.
38. Makowka L, Gordon RD, Todo S, et al. Analysis of donor criteria for the prediction of outcome in clinical liver transplantation. Transplant Proc 1987; 19: 2378-2382.

- 39.Mor E., Klintmalm GB, Gonwa TA, et al. The use of marginal donors for liver transplantation. *Transplantation* 1992; 53: 383-386.
- 40.Greig PD, Forster J, Superina RA, et al. Donor-specific factors predict graft function following liver transplantation. *Transplant Proc* 1990; 22: 2072-2073.
- 41.Ploeg R.J., D'Alessandro A.M., Knechtle S.J., et al. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation-a multivariable analysis. *Transplantation* 1993; 55: 807-813.
- 42.Strasberg SM, Howard TK, Molmenti Ep, Hertl M. Selecting the donor liver: risk factors for poor function after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1994; 20: 829-838.
- 43.Howard TK, Klintmalm GB, Cofer JB, Husberg BS, Goldstein RM, Tonwa TA. The influence of preservation injury on rejection in the hepatic transplant recipient. *Transplantation* 1990; 49: 103-107.
- 44.Gonzalez X, Rimola A, Grande L, et al. Predictive factors of early graft function in human liver transplantation. *Hepatology* 1994; 20: 565-573.
- 45.Lee YJ, Lee SG, Kwon TW, Park KM, Kim SC, Min PC. Donor characteristics for liver transplantation and risk factors for early poor graft function and survival. *Transplant Proc* 1996; 28: 1663-1664.

46. Avolio AW, Agnes S, Chirico ASA, Castagneto M. Primary dysfunction after liver transplantation: donor or recipient fault?. *Transplantation Proc* 1999; 31: 434-436.
47. Shaw BE, Gordon RD, Iwatsuki S, Starzl TE. Hepatic retransplantation. *Transplant Proc* 1985;17:264-271.
48. D'Alessandro AM, Kalayoglu B M, Sollinger HW et al. The predictive values of liver biopsies for the development of primary non function after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1991; 23: 1536-1537.
49. Greig PD, Woolf GM, Sinclair SB, Abecassis M, Strasberg SM, Taylor BR, et al. Treatment of primary liver graft nonfunction with prostaglandin E1. *Transplantation* 1989; 48: 447-453.
50. Grande L, Rimola A, Garcia-Valdecasas JC, et al. Recovery of liver graft after initial poor function. *Transplantation* 1992; 53:228-230.
51. Colquhoun SD, Busuttil RW. Graft failure: cause, recognition and treatment. In Busuttil RW, Klintmalm GB. *Transplantation of the liver*. Philadelphia, Saunders WD, 1996, pp607-615.
52. Kakizoe S, Yanaga K, Starzl TE, Demetris AJ. Evaluation of protocol before transplantation and after reperfusion biopsies from human orthotopic liver allografts: considerations of preservation and early immunological injury. *Hepatology* 1990; 11: 932-941.

53.Pruim J, van Woerden WF, Knol E, et al. Donor data in liver grafts with primary non-function - A preliminary analysis by the European liver registry. *Transplant Proc* 1989; 21: 2383-2384.

54.Howard TK. Postoperative intensive care management of the adult. In Busuttil RW, Klintmalm GB. *Transplantation of the liver*. Philadelphia, Saunders WD, 1996, pp551-563.

55.Mimeault R, Grant D, Ghent C, Duff J, Wall W. Analysis of donor and recipient variables and early graft function after orthotopic liver transplantation. *Tranplant Proc* 1989; 21: 3355.

56.Maher JJ. In: Feldman M, Scharschmidt BF, Sleisenger MH (eds). *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease. Pathophysiology, diagnosis and management. Alcoholic liver disease*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1997, pp1199-1214.

57.Pares A, Tresserras R, Nuñez I, Cerralbo M, Plana P, Pujol FJ, et al. Prevalencia y factores asociados a la presencia de esteatosis hepática en varones adultos aparentemente sanos. *Med Clin* 2000;114:561-565.

58. Andrade RJ, García Escaño MD. Esteatosis hepática. *Med Clin* 2000;114:574-576.

59.Deschenes M, Forbes C, Tchervenkov J, et al. Use of older donor livers is associated with more extensive ischemic damage on

intraoperative biopsies during transplantation. *Liver Transpl Surg* 1999; 5: 357-361.

60.Adam R., Reynes M., Morino J., et al. The outcome of steatotic grafts in liver transplantation. *Transplantation Proc* 1991; 23: 1538-1540.

61.Marsman W., Wiesner R., Rodriguez L., et al. Use of fatty donor liver is associated with diminished early patients and graft survival. *Transplantation* 1996; 62: 1246-1251.

62.Todo S, Demetris AJ, Makowka L, et al. Primary nonfunction of hepatic allografts with preexisting fatty infiltration. *Tranplantation* 1989; 47: 903.

63.Bzezi KI, Jalan R, Plevris JN, Hayes PC. Primary dysfunction after liver transplantation: from pathogenesis to prevention. *Liver Transpl Surg* 1997; 3: 137-148.

64.Teramoto K, Bowers J, Kruskal J, Clouse M. Hepatic microcirculatory changes in fatty and normal liver transplantation in the rat. *Transplantation* 1993; 56: 1076-1082.

65.Thurman RG, Gao W, Connor HD, et al. Role of Kupffer cells in failure of fatty liver following liver transplantation and alcoholic liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 1995; 10: 524-530.

66.Grazi GL, Jovine E, Frena A, et al. Influence of donor data on the outcome of liver transplantation. *Tranplant Proc* 1991; 23: 2483-2484.

67. Hoofnagle JH, Lombardero M. Liver donor age and outcome of liver transplantation. *Gastroenterology* 1993; 104: A917.
68. Yersiz H., Shaked A., Olthoff K., et al. Correlation between donor age and the pattern of liver graft recovery after transplantation. *Transplantation* 1995; 60: 790-794.
69. Marino IR., Doyle HR., Doria C., et al. Outcome of liver transplantation using donors 60 to 79 years of age. *Transplant Proc* 1995; 27: 1184-1185.
70. Alexander J.W., Vaughn W.K. The use of "marginal" donors for organ transplantation. The influence of donor age on outcome. *Transplantation* 1991; 51:135-141.
71. Washburn W., Johnson L., Lewis WD., Jenkins RL. Graft function and outcome of older (>60 years) donor livers. *Transplantation* 1996; 61: 1062-66.
72. Emre S, Schwartz M, Altaca G, Sethi P, Fiel I, et al. Safe use of hepatic allografts from donors older than 70 years. *Transplantation* 1996; 62: 62-65.
73. Wall W.J., Mimeault R., Grant D.R., Bloch M. The use of older donor livers for hepatic transplantation. *Transplantation* 1990; 49: 377-381.

74. Buckel E., Sanchez-Urpazabal L., Steers J., Sterioff S, Wiesner R, Krom RAD. Impaired initial function in liver grafts from donors >50 years of age. *Transplant Proc* 1993; 25: 1558-59.

75. Adam R., Astarcioglu I., Azoulay D., et al. Liver transplantation from elderly donors. *Transplant Proc* 1993; 25: 1556-57.

76. Tepperman L, Podesta L, Miele L, Starzl TE. The successful use of older donors for liver transplantation. *JAMA* 1989; 262: 2837.

77. Post J, Miller CM, Schwartz ME, Kadian M. Is it safe to liberalize donor criteria to include those over age 60 and those weighing over 90 kg?. *Transpl Proc* 1993; 25: 1570.

78. Popper H: In: Popper H, Levi GL (eds). *Progress in liver disease*, Vol VIII. New York: Grune & Stratton, 1985, p659.

79. Neugarten J, Silbiger SR. The impact of gender on renal transplantation. *Transplantation* 1994; 58(11): 1145.

80. Candinas D, Gunson BK, Nightingale P, et al. Sex mismatch as a risk factor for chronic rejection of liver allografts. *Lancet* 1995; 346: 1117.

81. Marino IR, Doyle HR, Aldirghetti L, et al. Effect of donor age and sex on the outcome of liver postoperative transplantation. *Hepatology* 1995, 22: 1754.

82.Kahn D, Zeng W, Makowka L, et al. Orthotopic liver transplantation and the cytosolic estrogen-androgen receptor status of the liver: the influence of the sex of the donor. *Hepatology* 1989; 10(5): 861.

83.Brooks BK, Levy MF, Jennings LW, et al. Influence of donor and recipient gender on the outcome of liver transplantation. *Transplantation* 1996; 62: 1784-1787.

84.Demetris AJ, Jaffe R, Tzakis A, et al. Antibody mediated rejection of human liver allografts: transplantation across ABO blood group barriers. *Transplant Proc* 1989; 21: 2221.

85.Busson M, Romano P, Hors J. Importance of ABO blood matching in liver transplantation. *Transplant Proc* 1995; 27:1157.

86.Sanchez-Urpazabal L, Batts KP, Gores GJ, et al. Increased bile duct complications in liver transplantation across the ABO barrier. *Ann Surg* 1993; 218:152.

87.Avolio AW, Agnes S, Magalini SC, Goco M, Castagneto M. Importance of donor blood chemistry data (AST, serum sodium) in predicting liver transplant outcome. *Transplant Proc* 1991; 23: 2451-2452.

88.Totsuka E, Dodson F, Urakami A, et al. Influence of high donor serum sodium levels on early postoperative graft function in human liver

transplantation: effect on correction of donor hypernatremia. Liver Transpl Surg 1999; 5: 421-428.

89.Jameison NV, Sundberg R, Lindell S, et al. Successful 24- to 30-hour preservation of the canine liver: a preliminary report. Transplant Proc 1988; 20(Suppl 1): 945.

90.Belzer FO. Clinical organ preservation with UW solution. Transplantation 1989; 47: 1098.

91.Furukawa H, Todo S, Imventarza O, et al. Effect of cold ischemia time on the early outcome of human hepatic allografts preserved with UW solution. Transplantation 1991; 51: 1000-1004.

92.Adam R, Bismuth H, Diamond T, et al. Effect of extended cold ischemia with UW solution on graft function after liver transplantation. Lancet 1992; 340: 1373-1376.

93.Sanchez-Urdazpal L, Gores GJ, Ward EM, et al. Ischemic-type biliary complications after liver transplantation. Hepatology 1992; 16: 49.

94.Padbury RTA, Attard A, Mirza DF, Olliff S, Gunson BK, Mayer AD, et al. Extended preservation of the liver with UW solution- is it justifiable?. Transplantation 1994; 57: 1490-1493.

95.Colonna JO, Shaked AS, Gomes AS, Colquhoun SD, Jurim O, et al. Biliary strictures complicating liver transplantation. Ann Surg 1992; 3: 344-352.

96. Mor E, Schwartz ME, Sheiner PA, Menesses P, Hytioglou P, Emre S, et al. Prolonged preservation in university of wisconsin solution associated with hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1993; 56: 1399-1402.
97. Li S, Stratta RJ, Langnas AN, Wood P, et al. Diffuse biliary tract injury after orthotopic liver transplantation. *Am J Surg* 1992; 164: 540.
98. Sanchez-Urdazpal L, Batts KP, Gores GJ, Moore SB, Sterioff S, Wiesner RH, et al. Increased bile duct complications in liver transplantation across the ABO barrier. *Ann Surg* 1993;218:152-158.
99. Terblanche J, Alison HF, Morthover JMA. An ischemic basis for biliary strictures. *Surgery* 1983; 94:52.
100. Belzer FO, D'Alessandro A, Hoffmann R, et al. Management of the common duct in extended preservation of the liver. *Transplantation* 1992; 53: 1166-1168.
101. Figueras J, Pares D, Gonzalez C, et al. Reuse of a transplanted liver. *Transpl Int* 1997; 10(4): 335-337.
102. Transmission of hepatitis B virus from hepatitis B core antibody-positive donors in living related liver transplants. *Transplantation* 1998; 65 (4): 494-9.
103. Kauffman HM, Benett LE, McBride MA, Ellison MD. The expanded donor. *Transpl Reviews* 1997; 11(4): 165-190.

104. De Ville de Gollet J, Otte JB. Cut-down and split liver transplantation. In: Busutil RW, Klitmalm GB (eds). Transplantation of the liver. Philadelphia: WB Saunders Company, 1986, p. 481-496.

105. Fishbein TM, Fiel MI, Emre S, et al. Use of livers with microvesicular fat safely expands the donor pool. Transplantation 1997; 64(2):248-51.

106. Sheiner P, Emre S, Cubkcu O, Thung S, Guy S, et al. Use of donor livers with moderate-to-severe microvesicular fat. Hepatology 1995; 22: 205 A.

107. Strasberg S. Preservation injury and donor selection: it all starts here. Liver Transp Surg 1997; 3: 51-57.

108. Clavien PA, Harvey PRC, Strasberg SM. Preservation and reperfusion injuries in liver allografts. Transplantation 1992; 53: 957-978.

109. Gaffey MJ, Boyd JC, Traweek ST, et al. Predictive value of intraoperative biopsies and liver function test for preservation injury in orthotopic liver transplantation. Hepatology 1997; 25: 184-189.

VII. ANEXO

ABREVIATURAS

D.P.I. DISFUNCION PRIMARIA DEL INJERTO

N.F.P.I. NO FUNCION PRIMARIA DEL INJERTO

T.H. TRASPLANTE HEPÁTICO

U.C.I. UNIDAD CUIDADOS INTENSIVOS

OTRAS PUBLICACIONES RELACIONADAS CON EL TEMA

The deleterious effect of donor high plasma sodium and extended preservation in liver transplantation. A multivariate analysis.

Figueras J, Busquets J, Grande L, Jaurrieta E, Perez-Figueroa J, Mir J, Margarit C, Lopez P, Vazquez J, Casanova D, Bernardos A, De-Vicente E, Parrilla P, Ramon JM, Bou R.

Transplantation 1996; 61: 410-413.

Liver donors: is age a risk factor?.

Busquets J, Figueras J, Torras J, Fabregat J, Rafecas A, Ramos E, Lama C,
Jaurrieta E.

Transplant Proc 1999; 31: 2480-2481.

"The old liver donors: a great risk"

Busquets J, Figueras J, Jaurieta E, Fabregat J, Rafecas A, Torras J, Ramos E, Lama C.

3rd World Congress of the International Hepato-pancreato-biliary association. Madrid 1998. In Moreno Gonzalez E, Hidalgo Pascual M. Proceedings book, pp.129-132.