

Análisis de 500 trasplantes hepáticos en el Hospital de Bellvitge

Eduardo Jaurrieta, Luis Casais, Juan Figueras, Emilio Ramos, Carmen Lama, Antonio Rafecas, Teresa Casanovas Taltavull, Juan Fabregat, Xavier Xiol, Jaume Torras, Carmen Baliellas, Antonio Sabaté, Gabriel Rufí, Carmen Benasco, Teodoro Casanovas, Teresa Serrano, Salvador Gil-Vernet, Isabel Sabaté y Juli Busquets

Unidad de Trasplante Hepático. Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

FUNDAMENTO: Se presenta la experiencia del programa de trasplante hepático del Hospital de Bellvitge en 500 trasplantes realizados durante 15 años, con el objetivo de poner de manifiesto los cambios que se han producido y exponer los resultados a largo plazo de esta terapéutica.

PACIENTES Y MÉTODO: Se consideraron y compararon 5 grupos de 100 trasplantes consecutivos (I-V).

RESULTADOS: Las indicaciones más frecuentes fueron el hepatocarcinoma (23%), la cirrosis alcohólica (22,8%) y la hepatopatía crónica por virus C (18,8%). En 59 pacientes se llevaron a cabo 65 retrasplantes (13%), cuyas indicaciones más frecuentes fueron la trombosis arterial (13 pacientes) y el fallo primario del injerto (10 pacientes). En 19 enfermos se realizó un trasplante combinado hepatorenal. La causa más frecuente de muerte del donante en el grupo I fueron los traumatismos craneales (80%), mientras que en el grupo V fue la enfermedad vascular (52%). Otras diferencias significativas entre estos grupos se observan en la proporción de pacientes en estadio 2 y 3 de la clasificación UNOS (el 45 frente al 19%), en el consumo de hemoderivados (29,6 [26] frente a 4,6 [5,3] concentrados de hemáties), en la frecuencia de reintervenciones por hemoperitoneo (el 22 frente al 5%), en la estancia en UCI (13 [13] frente a 7,4 [11] días) y en el hospital 40 [52] frente a 23,7 [17] días), y en la incidencia de rechazo (el 46 frente al 20%) y de fallo primario del injerto (el 9 frente al 3%). Sin embargo, la prevalencia de infección (el 48 frente al 54,5%) y la incidencia de complicaciones biliares (el 26 frente al 20%) no han presentado variaciones significativas. La supervivencia actuarial de los pacientes trasplantados desde 1990 es del 83 y del 70% al año y a los 5 años, respectivamente.

CONCLUSIONES: Se observa una mejoría notable y progresiva de los resultados del trasplante hepático. Sin embargo, los tumores *de novo*, la recidiva de la hepatitis por virus C y el rechazo crónico pueden limitar los resultados a largo plazo.

Palabras clave: Trasplante hepático; Complicaciones postoperatorias; Supervivencia.

Analysis of 500 liver transplantations in the Bellvitge Hospital, Spain

BACKGROUND: We present the experience of the liver transplantation program at the Hospital of Bellvitge with 500 transplantations performed during 15 years, to describe changes in liver transplantation observed throughout the time and to analyze the long term results.

PATIENTS AND METHOD: Five groups each one including 100 consecutive transplantations are studied.

RESULTS: The main indications were hepatocellular carcinoma (23%), alcoholic cirrhosis (22.8%), and post-hepatitis C cirrhosis (18.8%). Sixty-five retransplantations were performed in 59 patients (13%), being the more frequent indications arterial thrombosis (13 patients) and primary nonfunction of graft (10 patients). In 10 patients a hepatorenal transplantation was performed. In group I, the most frequent donor cause of death was cranial traumatism (80%), while in group V it was the vascular pathology (52%). There were other significant differences between these groups of patients (I vs V): patients with stage 2 or 3 from UNOS status (45 vs 19%), blood use (29.6 [26] vs 4.6 [5.3] PRBC), ICU stay (13 [13] vs 7.4 [11] days), hospital stay (40 [52] vs 23.7 [17] days), rejection rate (46 vs 20%) and primary graft non-function (9 vs 3%). However, the infection rates (48 vs 54.5%) and biliary tract complications (26 vs 20%) have not shown statistically significant differences. Actuarial one and 5-year survival are 83 and 70% respectively.

CONCLUSIONS: An important and progressive improvement of liver transplantation results has been observed. However, *de novo* tumours, hepatitis C virus recurrence and chronic rejection can limit long term results.

Med Clin (Barc) 2000; 115: 521-529

Correspondencia: Dr. J. Figueras.

Unidad de Trasplante Hepático. Ciudad Sanitaria y Universitaria de Bellvitge.

Avda. Feixa Llarga, s/n. 08907 L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona.

Correo electrónico: jfigueras@csb.scs.es

Recibido el 17-2-2000; aceptado para su publicación el 22-6-2000

Aunque el primer trasplante hepático no experimental se realizó el 1 de marzo de 1963¹, el primer paciente en el que se logró una supervivencia a largo plazo fue trasplantado el 23 de julio de 1967. Posteriormente hubo que esperar hasta el inicio de la década de los ochenta para que la introducción de la ciclosporina permitiera una mejoría significativa de los resultados. Utilizando este fármaco, el grupo de Starzl obtuvo una supervivencia actuarial al año mayor del 70% en los primeros 67 pacientes trasplantados entre 1980 y 1982². La historia de este tratamiento en España es más corta, pero la evolución fue rápida y pronto se produjo un crecimiento importante del número de grupos y de pacientes trasplantados. El aprendizaje en centros del extranjero permitió acortar etapas, y el rápido incremento del número de donaciones facilitó el aumento casi exponencial de la cifra de trasplantes a partir de 1990.

El 24 de febrero de 1984 se realizó en el Hospital de Bellvitge el primer trasplante hepático de España. Casi 15 años después, el 12 de enero de 1999, llevamos a cabo el trasplante número 500. Nuestro objetivo al realizar este trabajo ha sido doble. Pretendemos, por un lado, poner de manifiesto algunos de los cambios que se han producido en diversos aspectos de esta terapéutica en los últimos 15 años y, por otro, presentar los resultados a largo plazo que pueden obtenerse en la actualidad con el trasplante hepático.

Pacientes y método

Entre febrero de 1984 y enero de 1999 se realizaron en el Hospital de Bellvitge 500 trasplantes hepáticos ortotópicos (THO), 465 electivos y 35 urgentes en 435 pacientes, 269 varones y 166 mujeres, con una edad media (DE) en el momento del trasplante de 51,2 (11) años. En 376 casos se llevó a cabo un trasplante, en 54, dos, 4 pacientes recibieron tres injertos y en un caso se utilizaron cuatro. El período de seguimiento finalizó en julio de 1999, siendo la mediana de seguimiento de 30 meses.

Las indicaciones para el THO se exponen en la **tabla 1** y, para definir la situación clínica de estos pacientes antes del trasplante, se ha utilizado la clasificación de la UNOS (United Network for Organ Sharing)³ (**tabla 2**). El protocolo de estudio preoperatorio que se realiza

de manera sistemática se presenta en la **tabla 3**. Una vez establecida la necesidad del trasplante, los objetivos de este estudio son los siguientes: *a)* detectar la presencia o gravedad de diversos tipos de enfermedades asociadas que podrían contraindicar el trasplante o requerir medidas terapéuticas específicas durante el mismo; *b)* realizar una estadificación exhaustiva de aquellos casos en los que la indicación se debe a enfermedad tumoral; *c)* conocer el estado serológico de los pacientes en relación con diversos agentes infecciosos, principalmente de tipo viral, lo cual es importante no sólo desde el punto de vista de la etiología de la hepatopatía, sino también para conocer el riesgo de desarrollar una infección oportunista en el período postoperatorio, como sucede en el caso de la infección por citomegalovirus, y *d)* valorar la presencia de contraindicaciones en relación con la técnica quirúrgica. Por lo que se refiere a este último apartado, cabe comentar que las contraindicaciones quirúrgicas absolutas se han hecho cada vez más escasas y que, en la actualidad, la valoración por el cirujano pretende fundamentalmente detectar la presencia de posibles «dificultades» o características que podrían requerir una planificación específica de la intervención.

La técnica quirúrgica utilizada ha sufrido diversas variaciones a lo largo del tiempo. Inicialmente utilizamos la descrita por Starz et al⁴, en la cual se extirpa la cava retrohepática del receptor, por lo que en el implante del injerto deben realizarse dos anastomosis en la cava inferior con el fin de reconstruir su continuidad. La obligada interrupción de la circulación sanguínea de retorno procedente de la porción inferior del organismo que ello comporta, unida al necesario pinzamiento de la vena porta, desencadena en muchos casos graves problemas hemodinámicos. Para evitar estos inconvenientes, se desarrolló la técnica del *bypass* venovenoso⁵, que consiste en la introducción de gruesos catéteres en la vena cava infrahepática y porta para, mediante una bomba, impulsar la sangre por vía extracorpórea hasta la vena axilar.

En junio de 1990 comenzamos a utilizar la denominada técnica de preservación de la vena cava⁶, en la que se mantiene la vena cava retrohepática del receptor y, por tanto, el retorno venoso del hemicuerpo inferior durante todo el procedimiento, lo que hace innecesario el *bypass* extracorpóreo, que no está exento de graves inconvenientes. El trasplante hepático con preservación de cava fue descrito por Calne et al⁷ en 1968 y difundido muchos años más tarde por Tzakis et al⁸. Actualmente ésta es nuestra técnica habitual, al igual que para la mayoría de los grupos de trasplante de España⁹, y la hemos utilizado en 373 de los 500 trasplantes. Más recientemente, algunos autores han comunicado las ventajas de asociar al mantenimiento de la vena cava un *shunt* portocava intraoperatorio temporal para mantener el retorno venoso de la circulación esplácnica. Nuestro grupo ha utilizado esta técnica en 104 de los casos de esta serie. Así mismo, se han introducido diversas modificaciones técnicas en otros aspectos como la reconstrucción de la vía biliar y la anastomosis arterial. La profilaxis antibiótica habitual consistió en la administración intravenosa de vancomicina (1 g/12 h) durante 48 h y aztreonam durante 4 días (1 g/8 h). Así mismo, se indicaban enjuagues orofaríngeos de nistatina durante la primera semana del postoperatorio.

No se ha empleado ningún tipo de profilaxis activa frente a la infección viral. En los primeros años de experiencia, se realizaban de manera sistemática estudios virológicos en muestras de sangre y otros fluidos para la detección precoz de la infección y la enfermedad por citomegalovirus. Se considera que un paciente presenta una infección cuando el virus es aislado en una muestra de sangre u otro fluido, sin que se aprecie una repercusión clínica. El aislamiento en sangre asociado a un síndrome constituido por fiebre, artromialgias y cefaleas, entre otros síntomas, constituye una enfermedad clínica. En algunos pacientes pudo apreciarse la existencia de inclusiones virales en la biopsia de órganos como el hígado, el pulmón o el tubo digestivo, lo que constituye una enfermedad focal. La recogida de muestras era semanal durante el primer mes, quincenal durante el segundo y mensual hasta el sexto mes. La disponibilidad de técnicas de diagnóstico temprano, como el *shell-vial* y la cuantificación de la antigenemia, facilitó la posibilidad de un diagnóstico temprano. Posterior-

TABLA 1

Indicaciones del trasplante hepático

Diagnóstico	Número	Porcentaje
Cirrosis hepática		
Alcohólica	97	19,4
Virus C	83	16,6
Alcohol + Virus C	29	5,8
Virus B	7	1,4
Autoinmune	9	1,8
Criptogénica	19	3,8
Otros (cardíaca)	1	0,2
Hepatopatía colestásica		
Cirrosis biliar primaria	29	5,8
Colangitis esclerosante	7	1,4
Cirrosis biliar secundaria	3	0,6
Colangitis por formol	2	0,4
Enfermedad de Caroli	1	0,2
Hipoplasia de vías biliares	1	0,2
Hepatocarcinoma	115	23
Colangiocarcinoma	10	2
Otros tumores	5	1
Hepatitis fulminante	7	1,4
Síndrome de Budd-Chiari	5	1
Polineuropatía amiloidótica familiar	5	1
Retrasplante	65	13

TABLA 2

Clasificación de la UNOS

UNOS 1	Paciente estable. Permanece en el domicilio
UNOS 2	Paciente en su domicilio pero con soporte médico, que requiere visitas frecuentes al hospital
UNOS 3	Paciente inestable que precisa hospitalización
UNOS 4	Paciente que necesita soporte de sus funciones vitales

TABLA 3

Estudio preoperatorio

1. Pruebas analíticas
Perfil hepático y renal
Ionograma
Hemograma
Estudio especial de la coagulación
Serología: virus C, virus B, VIH, citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, toxoplasma, lúes
Marcadores tumorales y autoanticuerpos si procede
Grupo sanguíneo
2. Pruebas de imagen
Ecografía abdominal
Tomografía computarizada abdominal
Arteriografía + quimioembolización en los casos tumorales
Tomografía computarizada torácica y craneal en casos tumorales
Gammagrafía ósea en casos tumorales
3. Endoscopia
Fibrogastrosocopia
Colonoscopia (en casos de colangitis esclerosante primaria)
4. Estudio por aparatos
Radiografía de tórax
Gasometría arterial
Pruebas funcionales respiratorias (únicamente en casos de enfermedad respiratoria conocida)
Electrocardiograma
Ecocardiograma
Gammaografía miocárdica (únicamente en casos de enfermedad previa conocida o diabetes y/o hipertensión)
Electroencefalograma
Fondo de ojo (casos con antecedentes de hipertensión arterial y/o diabetes)
5. Cultivos
Frotis nasal para descartar colonización por <i>Staphylococcus aureus</i>
6. Valoración multidisciplinaria
Cirujano
Hepatólogo
Anestesta
Otros especialistas en casos específicos
Una vez aceptado el paciente, se procede a la administración de la vacuna frente al virus de la hepatitis B (si procede) y la antineumocócica

mente, ante la poca rentabilidad de este protocolo se decidió actuar de una manera más selectiva y mantener este seguimiento sólo en los pacientes con alto riesgo de desarrollar enfermedad por citomegalovirus. Esta situación se presenta principalmente en aquellos enfermos con serología negativa frente a citomegalovirus antes del trasplante, que reciben un injerto procedente de un donante con serología positiva. Esta situación se define en la bibliografía científica como *mismatch* para citomegalovirus.

En cuanto al protocolo de inmunodepresión, entre 1984 y 1987 se utilizaban dos fármacos inmunodepresores (ciclosporina y glucocorticoides); en 1988 se añadió la azatioprina, y finalmente en 1989 se adoptó la denominada pauta cuádruple secuencial, cuya descripción y resultados hemos presentado previamente en otra publicación¹⁰. De manera resumida, este protocolo de inmunodepresión se basa en la administración de cuatro fármacos (globulina antitímica, glucocorticoides, ciclosporina y azatioprina). La timoglobulina se administra antes de iniciar el trasplante y se prosigue su administración diaria, retirándose cuando se alcanzan valores terapéuticos de ciclosporina en sangre. También se administra preoperatoriamente una dosis de 1 mg/kg de glucocorticoides, y en el postoperatorio se continúa en dosis de 0,5 mg/kg durante los primeros días, para luego realizar una disminución progresiva hasta suspenderlo al final del tercer mes, si la evolución del paciente lo permite. La administración de ciclosporina se inicia en el postoperatorio cuando el enfermo presenta una buena función renal. Inicialmente se utilizaba la vía intravenosa, dado los problemas de absorción digestiva que se producían en el postoperatorio inmediato. Sin embargo, cuando se dispuso de la forma farmacológica de ciclosporina microemulsionada, se abandonó la vía intravenosa y pasó a administrarse el fármaco por vía oral o mediante una sonda colocada en el yeyuno. El objetivo consistía en conseguir unos valores en sangre, determinados mediante RIA con anticuerpos monoclonales, situados entre 250 y 300 ng/ml durante las dos primeras semanas. Posteriormente, dependiendo de la evolución del injerto, se ajustaba la dosis del fármaco para obtener unos valores entre 150 y 200 ng/ml al final del tercer mes. La

azatioprina se comenzaba a administrar a partir de la primera semana, siempre que la determinación de plaquetas fuera superior a las $50 \times 10^3/l$. Este fármaco se administraba de manera prolongada, excepto en caso de leucopenia o trombocitopenia. En 1994 se comenzó a utilizar de manera muy esporádica el tacrolimus y, desde 1997, el mofetil-micofenolato. En la actualidad hemos ampliado notablemente el empleo de estos dos fármacos. Este último se utiliza generalmente en combinación con la ciclosporina o el tacrolimus, en pacientes que presentan un empeoramiento de la función renal¹¹. Esta asociación permite reducir la dosis de estos inhibidores de la calcineurina que tienen una toxicidad renal bien conocida.

Cuando en el seguimiento se detecta una alteración de las pruebas hepáticas, se indica una punción-biopsia hepática y, si ésta confirma la presencia de un rechazo celular agudo, la primera medida que se adopta es la administración de un bolo diario de 500 mg a 1 g de metilprednisolona por vía intravenosa durante 3 días. En caso de infección por virus C, la administración de los bolos se efectúa a días alternos, no llegándose a completar el tratamiento si se aprecia una franca reducción de los valores de transaminasas. En caso de no producirse una respuesta, se indica una nueva biopsia para confirmar histológicamente la presencia de un rechazo corticorresistente. En esta situación, hasta 1995 se administraban anticuerpos monoclonales anti-CD3 (OKT3) a la dosis de 5 mg/kg/día, por vía intravenosa. Desde ese año se realiza la sustitución de ciclosporina por tacrolimus a la dosis 0,1 mg/kg/día por vía oral.

No se realizó ningún tipo de tratamiento antitumoral pre o postoperatorio en los pacientes trasplantados por hepatocarcinoma o colangiocarcinoma, a excepción de la quimioembolización con lipiodol y adriamicina en los pacientes afectados por hepatocarcinoma que no presentaron contraindicaciones para este procedimiento (78%).

Los pacientes que fallecen tras recibir un trasplante hepático suelen presentar en el momento del fallecimiento un cuadro clínico complejo en el que actúan varias causas. En este contexto, puede resultar difícil decidir a cuál de ellas debe imputarse el fallecimiento. Sin embargo, siempre puede establecerse la existencia de una causa predisponente que pone al paciente en una situación de riesgo, y a menudo es posible distinguir una causa inmediata, con frecuencia diferente de la anterior, que provoca el fallecimiento. En la descripción de las causas de mortalidad en nuestra serie hemos utilizado esta terminología.

Entre las complicaciones más graves del THO se encuentran el fallo primario del injerto (FPI) y la disfunción primaria del injerto (DPI). El primero se define como el fracaso de la función hepática que se pre-

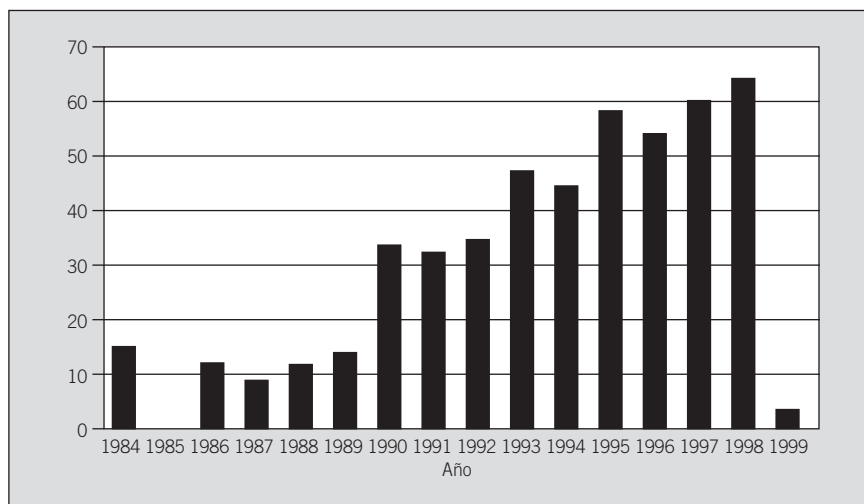


Fig. 1. Evolución del número de trasplantes/año.

senta inmediatamente después de la intervención quirúrgica, que no puede explicarse por causas vasculares, inmunológicas o de otro tipo y que obliga necesariamente al retrasplante u ocasiona la muerte del paciente en las primeras 2 semanas después del trasplante. La DPI consiste en una mala función inicial del órgano trasplantado, que se manifiesta por una elevación de las transaminasas por encima de 1.500 U/l o 30 μ Kat/l, junto con un alargamiento del tiempo de protrombina de varios días de duración que puede, en muchos casos, resolverse de manera espontánea¹².

Con objeto de poner en evidencia las variaciones que se han producido en diversos aspectos del trasplante hepático, así como en sus resultados, hemos considerado cinco grupos, cada uno de los cuales incluye 100 trasplantes sucesivos y que numeramos de I a V.

Análisis estadístico

Los resultados de las variables cuantitativas se expresan como mediana o media (desviación estándar). Para la comparación de las variables cualitativas entre los grupos definidos, se ha utilizado el test de la χ^2 , o el test exacto de Fisher cuando fue necesario, y para las cuantitativas se ha empleado la prueba de la t de Student. Se ha considerado significativa una $p < 0,05$.

Para el cálculo de la supervivencia actuarial, se ha empleado el método de Kaplan-Meier y, para la comparación de curvas de supervivencia, el de rangos logarítmicos.

Resultados

Los resultados correspondientes a los grupos más antiguo y más reciente, es decir, el I y el V, se especifican en los siguientes apartados y en la tabla 4.

Evolución del número de trasplantes

Desde 1984 a 1989 el número medio de trasplantes/año fue de 10,3, con un máximo de 15. En 1990 se produjo un incremento muy significativo, realizándose 34 trasplantes a lo largo de ese año, y en 1993 se produjo otro aumento, alcanzándose la cifra de 48. Desde entonces se ha mantenido una tendencia ascendente hasta llegar a los 65 trasplantes en 1998 (fig. 1).

Características de los donantes

Las causas de muerte más frecuentes de los donantes fueron el traumatismo en el 49% de los casos y la etiología vascular en el 43,7%. La edad media fue de 40 (18) años. En el grupo I, la causa traumática representó el 80%, mientras que en el grupo V se registró en el 37% de los casos. La etiología vascular estuvo presente en el 13 y el 52%, respectivamente ($p < 0,001$). En cuanto a la edad media del donante, aumentó de manera significativa en el grupo V (26,4 [11] frente a 42 [10] años) ($p < 0,001$).

Estado de los receptores previo al trasplante hepático ortotópico

Según la clasificación de la UNOS, el 40,4% de los pacientes se encontraba en estadio 1, el 33,8% en estadio 2, el 18,5% en estadio 3, y el 7,3% en estadio 4. Para

TABLA 4

Comparación de los resultados obtenidos en los grupos I y V

	Grupo I	Grupo V	p
Edad del donante (años)	26,4 (11)	42 (10)	< 0,001
Causas del fallecimiento del donante			
Traumatismo	80%	37%	
Causa vascular	13%	52%	< 0,001
Situación pre-THO del receptor según la clasificación de la UNOS			
I	21,6%	55,3%	
II	33%	25,9%	
III	32%	14,1%	
IV	13,4%	4,7%	< 0,001
Consumo de hemoderivados			
Concentrado de hemáties	29,6 (26)	4,6 (5,3)	< 0,001
Unidades de plasma	37,3 (25)	3,3 (1,2)	< 0,001
Unidades de plaquetas	15 (12)	9 (11)	0,001
Infección			
Incidencia global	48%	54%	0,396
Infección viral	18%	35%	0,03
Reintervención por hemoperitoneo	22%	5%	0,001
Complicaciones biliares	26%	20%	0,36
Estancia			
Hospital	40 (52)	23,7 (17)	0,004
UCI	13 (13)	7,4 (11)	0,001
Incidencia de rechazo	46%	20%	< 0,001
Fallo primario del injerto	9%	3%	0,1
Supervivencia al año	45%	81%	< 0,0001

Los valores entre paréntesis expresan la desviación estándar; THO: trasplante hepático ortotópico.

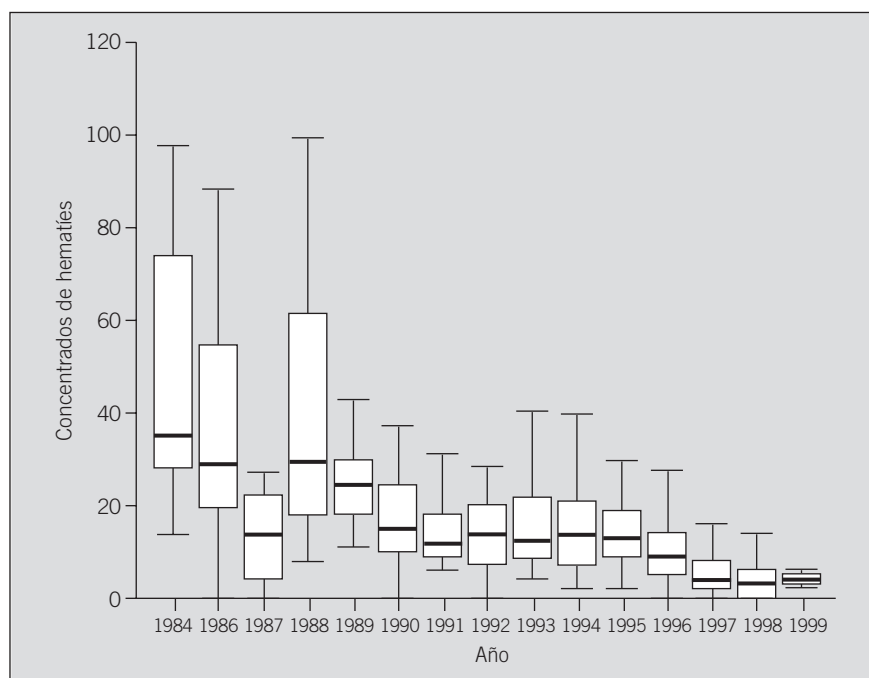


Fig. 2. Evolución del número de concentrados de hemáties transfundidos, representado por la mediana y el intervalo intercuartil.

los mismos estadios en el grupo I los porcentajes fueron: 21,6, 33, 32 y 13,4%, respectivamente. En el grupo V dichos porcentajes fueron: 55,3, 25,9, 14,1 y 4,7%, respectivamente. Se observa una tendencia significativa hacia una situación clínica más estable en los pacientes más recientes ($p < 0,001$).

Administración de hemoderivados

El consumo medio de concentrados de hemáties en los 500 trasplantes fue de 15 (16), pero en 55 casos no fue necesario administrarlos en el período postoperatorio. En el grupo I, la media de concentrados de hemáties transfundidos fue de 29,6 (26), mientras que en el grupo V fue de 4,6 (5,3) ($p < 0,001$). El número medio de unidades de plasma fresco administradas en el conjunto de los pacientes fue 21 (21), y para cada grupo fue, respectivamente, de 37,3 (25) y 3,3 (1,2) ($p < 0,001$). En las figuras 2 y 3 se presenta la evolución del consumo de estos dos hemoderivados, expresado en forma de mediana el rango intercuartil. Finalmente, el número medio de unidades de plaquetas transfundidas fue de 13 (12), 15 (12) y 9 (11), para el total de los pacientes y para cada uno de los grupos, respectivamente ($p = 0,001$).

Infecciones

Considerando todos los trasplantes, se registró alguna infección postoperatoria durante los primeros 6 meses en 298 casos (59%). La incidencia de infección

recibieron un injerto procedente de donantes con serología positiva para este virus. El 61% de ellos (14 pacientes) presentó posteriormente infección o enfermedad focal por citomegalovirus. En 46 pacientes se produjeron 52 episodios de infección fúngica: 41 candidiasis, 8 infecciones por *Aspergillus* spp., 2 casos por *Torulopsis glabrata* y en un paciente se aisló *Mucor*. En 13 pacientes se produjeron 14 episodios de infección fúngica invasiva, en el curso de la cual fallecieron 8 enfermos (cinco por aspergilosis y tres por candidiasis).

Cinco pacientes presentaron infecciones por protozoos (tres por *Pneumocystis carinii* y dos por *Toxoplasma*).

Si consideramos solamente los trasplantes, la incidencia de infección global es algo más elevada (63%), sin que la diferencia alcance la significación estadística ($p = 0,7$). Sin embargo, sí se observa un aumento significativo de las infecciones virales (51%; $p = 0,01$).

El porcentaje de trasplantes en los que se observó algún tipo de infección en el grupo I fue del 48%, mientras que en el grupo V fue del 54,5% ($p = 0,0396$). Esta pequeña diferencia no significativa en la infección global se debió a la infección viral, que se detectó en el 35% de los trasplantes en el grupo V y sólo en el 18% de los del grupo I ($p = 0,03$), lo que probablemente se debe a un mejor seguimiento virológico en los pacientes más recientes. No se observaron diferencias significativas con respecto a la infección bacteriana, fúngica o por protozoos.

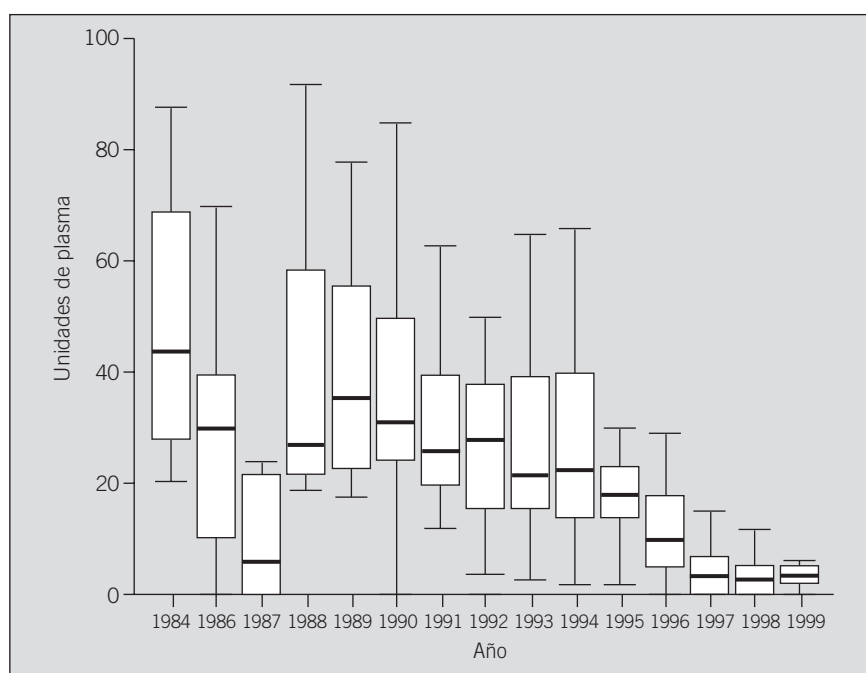


Fig. 3. Evolución del número de unidades de plasma transfundidas, representado por la mediana y el intervalo intercuartil.

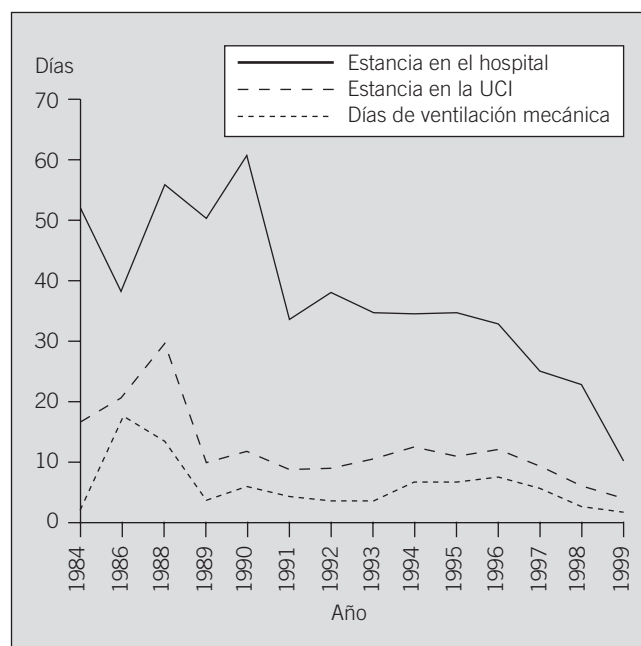
Complicaciones quirúrgicas

Reintervenciones. En 89 casos (17,8%) fue precisa una reintervención en los primeros 30 días después del trasplante. La causa más frecuente fue el hemoperitoneo, que obligó a una reintervención en 49 de los 500 THO (9,8%). Sin embargo, así como en el 22% de los trasplantes del grupo I se llevó a cabo una reintervención por esta causa, sólo fue necesaria en el 5% de los del grupo V ($p = 0,001$). Las reintervenciones por otros motivos no difirieron de forma significativa entre los dos grupos, siendo del 9 y del 7%, respectivamente.

Complicaciones arteriales. Se observó trombosis arterial durante el seguimiento a largo plazo en 36 casos (7,2%). En 15 (3%) la trombosis fue precoz y se diagnosticó en los primeros 30 días, siendo necesario el retrasplante en la mayoría de los pacientes (11 de 15). Sólo en 4 enfermos se optó por técnicas de radiología intervencionista o por la abstención terapéutica. Por el contrario, en la mitad de los pacientes con trombosis de aparición más tardía no fue necesaria adoptar ninguna medida terapéutica. En 6 pacientes se diagnosticó una estenosis. «sintomática» de la anastomosis arterial, que requirió una angioplastia percutánea. La incidencia global a largo plazo de trombosis arterial ha presentado una disminución paulatina y ha llegado a ser del 5% en los últimos 100 trasplantes.

Complicaciones biliares. Se han observado complicaciones biliares después de 113 de los 500 THO (22,6%), no existiendo diferencias significativas entre los dos grupos I y V (el 26 frente al 20%; $p = 0,36$). Las complicaciones más frecuentes han sido las fístulas biliares y las estenosis anastomóticas, solas o asociadas (61 casos), mientras que la lesión isquémica, más o menos extensa, de la vía biliar se presentó en 24 casos (5%), en 10 de los cuales se asoció a una trombosis de la arteria hepática. Las estenosis anastomóticas se diagnosticaron entre uno y 40 meses después del trasplante, con una mediana de 3 meses. Los casos de colangitis isquémica se diagnosticaron entre los meses 1 y 37 después de la intervención, con una mediana de 4 meses. Este tipo de complicación fue más frecuente con tiempos de isquemia fría superiores a 720 min y donantes con edad superior a 70 años. Otras complicaciones menos frecuentes fueron la aparición de litiasis sin estenosis en 17 pacientes, y el coleperitoneo en otros seis. En 50 casos (el 10% del total de trasplantes y el 44% de los pacientes con complicaciones biliares), fue necesaria la cirugía para resolver alguna complicación biliar. En 36 pacientes se realizó una he-

Fig. 4. Evolución de la media de los días de ventilación mecánica, estancia en UCI y estancia hospitalaria.



paticoyeyunostomía, en 2 casos se reanastomosó la vía biliar, y en 12 pacientes que presentaban colangitis isquémica la intervención consistió en un retrasplante. Sin embargo, en 21 de las 27 estenosis anastomóticas no isquémicas (77%) en las que se aplicaron técnicas endoscópicas o la radiología intervencionista, se evitó la cirugía.

Estancia

Para el total de los 500 THO, la media de días de ventilación mecánica fue de 5,4 (10), la de la estancia en la unidad de cuidados intensivos de 10,3 (13) días y la de la estancia postoperatoria en el hospital de 31 (30) días. Los mismos parámetros para el grupo I fueron, respectivamente, 7,5 (10), 13 (13) y 40 (52) días, mientras que para el grupo V fueron 3,7 (9), 7,4 (11) y 23,7 (17) días, respectivamente. La disminución alcanzó la significación estadística en todos ellos ($p = 0,016$, $p = 0,004$ y $p = 0,01$) (fig. 4).

Rechazo

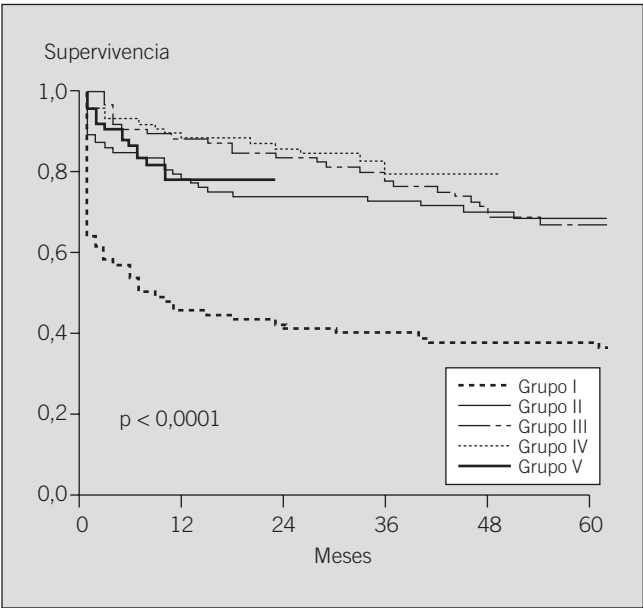
Durante el seguimiento de los 500 trasplantes, se presentó algún episodio de rechazo celular agudo en 151 casos (30%), mientras que en 23 (4,6%) se detectaron dos episodios y 3 pacientes presentaron tres. El momento medio de presentación del primer rechazo fue 53 (95) días después del THO. La incidencia de rechazo en el grupo I fue del 46%, mientras que en el grupo V fue del 20% ($p < 0,001$). Además, la media del día del diagnóstico fue significativamente más tardía en el grupo V (12 [51] frente a 64 [72] días) ($p = 0,006$). Después de un

retrasplante, la incidencia de rechazo fue algo inferior (26%), aunque la diferencia no fue significativa ($p = 0,6$). El 33% (50 pacientes) de los episodios de rechazo agudo fue corticorresistente, por lo que se emplearon otros tratamientos, solos o en combinación: OKT3 en 27 casos, tacrolimus en 22 y 5 pacientes requirieron un retrasplante.

Veintisiete pacientes presentaron rechazo ductopénico, pero dos de ellos sufrieron dos episodios en sendos trasplantes, por lo que se contabilizan 29 episodios de rechazo ductopénico en los 500 THO (5,8%). En 22 de los casos se observaron previamente uno o más episodios de rechazo agudo celular. En el resto, el cuadro de ductopenia fue la primera manifestación de rechazo. La media del día del diagnóstico de este tipo de rechazo fue de 316 (696) días. En cuanto a la evolución de estos pacientes, en 9 casos (31%) se realizó un retrasplante, nueve (31%) fallecieron a consecuencia del rechazo y el resto (38%) respondió al tratamiento.

Recidiva de hepatitis C

En 196 pacientes se detectaron anticuerpos frente al virus de la hepatitis C antes del trasplante. En este grupo de pacientes se incluyen los 96 enfermos trasplantados a causa de una cirrosis por virus C y la mayoría de pacientes trasplantados a causa de un hepatocarcinoma (tabla 1). Sin embargo, dado que en los primeros años del programa no era posible la detección de anticuerpos frente al VHC, probablemente el número de pacientes infectados por este virus entre los 435 enfermos de esta serie es mayor que el indicado. Durante el seguimiento, 102 pre-



sentaron un cuadro de hepatitis por el mismo virus. El tiempo medio del diagnóstico después de la intervención fue de 8,5 (11) meses. Posteriormente, 60 pacientes (31%) fueron diagnosticados de hepatitis crónica, y 22 (11%), de cirrosis hepática. En 17 casos (9%) se indicó el trasplante a causa de la recidiva de la lesión hepática por este virus o por complicaciones del trasplante. En 21 enfermos previamente seronegativos, se diagnosticó una hepatitis *de novo* que en 15 casos estaba causada por el virus B, en cinco por el C y en uno por ambos. El diagnóstico se estableció 18,5 (17) meses después del trasplante.

Tumores de novo

En 34 pacientes se diagnosticaron tumores *de novo* una media de 36 (27) meses después del trasplante (tabla 5). Las neoplasias más frecuentes fueron los linfomas y los tumores cutáneos no melanóticos. En 4 casos se diagnosticó más de una neoplasia; 2 pacientes presentaron varias lesiones cutáneas, otro un carcinoma de mama asociado a un carcinoma espinocelular y, por último, en un paciente se diagnosticó una neoplasia del seno piriforme asociada a un tumor del suelo de la boca.

TABLA 5

Tumores *de novo*

Tipo de tumor	Número
Linfomas	7
Carcinoma basocelular (piel)	6
Carcinoma escamoso de pulmón	5
Adenocarcinoma de colon	4
Carcinoma escamoso de esófago	2
Tumores ORL	3
Leucemias	2
Otros (ovario, ojo, vejiga urinaria, melanoma)	5

Fallo primario y disfunción primaria del injerto

En nuestra serie, la prevalencia de FPI ha sido del 3,2% (9% en el grupo I y 3% en el grupo V) ($p = 0,1$). Con respecto a la DPI, la prevalencia global es del 10,2% y

TABLA 6

Causas del fallecimiento

	Número	Porcentaje
Causas predisponentes		
Mortalidad perioperatoria	12	7,5
Relaciones con la cirugía	15	9,4
Vascular	4	2,5
Hemorrágica	6	3,7
Complicaciones biliares	5	3,1
Recidiva de la enfermedad primaria	38	23,8
Recidiva única	18	11,3
Recidiva neoplásica	17	10,6
Otras recidivas	3	1,8
Causas médicas	23	14,4
Complicaciones neurológicas	15	9,4
Respiraciones no infecciosas	1	0,6
Cardíacas	6	3,7
Hemorragia digestiva	1	0,6
Relacionadas con la inmunodepresión	51	32
Rechazo	22	13,8
Infecciones	11	6,9
Tumores <i>de novo</i>	18	11,3
Alteraciones de la función del injerto	8	5
Disfunción primaria del injerto	4	2,5
Fallo primario del injerto	4	2,5
Hepatitis <i>de novo</i>	4	2,5
Otras causas	5	3,1
Desconocida	3	1,8
Causas inmediatas		
Infecciones	30	18,8
Hemorragia	24	15
Causas médicas	22	13,8
Complicaciones neurológicas	4	2,5
Complicaciones cardiológicas	7	4,4
Hemorragia digestiva	4	2,5
Complicaciones respiratorias no infecciosas	7	4,4
Rechazo	1	0,6
Fallo multiorgánico	8	5
Muerte perioperatoria	3	1,8
Otras	5	3,1
No identificables	66	41,5

no ha variado de manera significativa a lo largo de los años. En el grupo I fue del 6% y en el V, del 11%.

Trasplante combinado hepatorenal

En 19 de los 500 trasplantes se implantó simultáneamente un injerto renal, realizándose el primero de estos trasplantes combinados en 1988. En la mayoría de los casos se trató de pacientes en hemodiálisis por diversos tipos de nefropatías y que desarrollaron una hepatopatía después de sufrir una infección viral, generalmente por el virus C y en un caso por el virus B. Un paciente requirió trasplante hepático a causa de una cirrosis criptogénica, y otro por una poliquistosis hepatorenal asociada a cirrosis por virus C. La supervivencia de estos pacientes a los 5 años es del 70%.

Causas de mortalidad

En la actualidad han fallecido 159 pacientes de los 435 que componen esta serie, lo que representa un 36,5%. Las causas predominantes más frecuentes son las relacionadas con la inmunodepresión y la recidiva de la enfermedad primaria. Entre las inmediatas destacan la infección y la hemorragia, aunque en el 40% de los casos no pudo detectarse

una causa de fallecimiento distinta de la predisponente (tabla 6).

Supervivencia

Las curvas de supervivencia de los pacientes se presentan en la figura 5. Es evidente una sensible mejora a lo largo del tiempo. Si se consideran solamente los trasplantes realizados desde 1990, fecha en que se introducen diversos cambios en la técnica quirúrgica y el tratamiento peri y postoperatorio, los valores de supervivencia actuarial son muy semejantes entre grupos, al año y a los 5 años, siendo del 83 y el 70%, respectivamente. Para el grupo I, estos porcentajes son del 45 y el 36%, respectivamente, mientras que para el grupo V la supervivencia al año es del 81% ($p < 0,0001$). Por indicaciones, la mejor supervivencia se observa en los pacientes con hepatopatías colestásicas, mientras que para la cirrosis y el hepatocarcinoma es muy similar. Por el contrario, los pacientes cuya indicación para trasplante fue la presencia de otros tumores como el colangiocarcinoma presentaron una supervivencia a los 5 años muy inferior (41%). Finalmente, la supervivencia para el conjunto del resto de indicaciones fue también excelente.

Retrasplante

Se han realizado 65 retrasplantes en 59 pacientes. Así pues, la proporción de retrasplantes en nuestras series es del 13% y el número medio de injertos por paciente de 1,15. Las indicaciones se exponen en la tabla 7. La trombosis arterial fue la causa más frecuente, seguida del FPI. Aunque en 26 casos el retrasplante fue urgente, en ningún enfermo se utilizaron injertos con grupo incompatible. La mortalidad postoperatoria después del retrasplante fue del 22%, siendo la causa más frecuente de fallecimiento el fracaso multiorgánico asociado a sepsis. Considerando solamente el primer retrasplante, la supervivencia actuarial al año, con el segundo injerto, es del 52%, y a los 5 años, del 46%. De los 5 pacientes que recibieron más de dos injertos, tres fallecieron en el postoperatorio del último trasplante y dos están vivos a los 56 y 178 meses.

Discusión

El aumento del número de donantes que se ha producido durante estos últimos años se ha acompañado de un cambio de sus características. Desde el año 1990 el número de donantes fallecidos por causa traumática se ha mantenido estable, mientras que el de causa vascular se ha multiplicado por 9. La explicación a este cambio se encuentra no sólo en el éxito de medidas de seguridad vial,

TABLA 7

Indicaciones de retrasplante hepático ortotópico

Diagnóstico	Número
Colangitis isquémica	7
Trombosis arterial	5
Sin trombosis arterial	9
Fallo primario del injerto	5
Rechazo agudo	9
Rechazo ductopénico	
Recidiva de la cirrosis	8
Virus C	1
Cirrosis biliar primaria	1
Idiopática	2
Otras	13
Trombosis arterial	2
Trombosis portal	2
Disfunción primaria del injerto	1
Linfoma	

sino especialmente en el descubrimiento de que el injerto hepático procedente de donantes de edad superior a los 50 años tiene suficientes garantías de éxito. Este descubrimiento ha llevado a la utilización de órganos procedentes de donantes con edad avanzada^{13,14}. En nuestra serie, 20 donantes tenían más de 70 años. Sin embargo, después de observar una menor supervivencia de los injertos añosos, decidimos ser más selectivos y no utilizarlos de manera sistemática¹⁵.

La principal polémica en cuanto a las indicaciones de trasplante hepático está relacionada con las enfermedades tumorales y, especialmente, con los criterios de selección de los pacientes. La clasificación TNM no parece ser útil en este sentido, y se han publicado criterios diferentes según los diversos grupos¹⁶. Desde el año 1990 indicamos el trasplante hepático a pacientes afectados de hepatocarcinoma sobre cirrosis, sin enfermedad extrahepática y que cumplan las condiciones siguientes: menos de 8 cm de diámetro en el nódulo mayor, menos de 5 nódulos, cifras de alfafetoproteína muy elevada y ausencia de invasión vascular macroscópica¹⁷. Para realizar una correcta selección, es necesaria una buena estadificación preoperatoria. En nuestra experiencia, el método más adecuado es la quimioembolización y la tomografía computarizada (TC) helicoidal con triple fase arterial, portal y de equilibrio. La quimioembolización, además de detectar nódulos no localizables por otros métodos, produce una necrosis importante de los nódulos tumorales¹⁸. Aplicando este método de estudio preoperatorio y los criterios de exclusión mencionados, la incidencia de recidiva tumoral en nuestra serie es muy baja, y la supervivencia de los pacientes con hepatocarcinoma a los 5 años es similar a la de los enfermos trasplantados por cirrosis hepática^{19,20}. La evolución de la técnica quirúrgica en el trasplante hepático ha permitido, por un lado, facilitar el control perioperatorio

de los pacientes y, por otro, soslayar dificultades que previamente eran consideradas casi insuperables. En el primer aspecto, cabe destacar la técnica de preservación de cava, que comenzamos a utilizar en 1990 y que rápidamente se convirtió en el procedimiento estándar. Este método permite mantener un retorno venoso suficiente en la mayoría de los casos, durante la fase anhepática, haciendo innecesario el *bypass* venovenoso. En lo que se refiere al segundo aspecto, la presencia de trombosis portal fue considerada inicialmente una contraindicación para el trasplante hepático. En la actualidad existen diversos métodos, como la simple extracción del trombo o el empleo de un injerto venoso²¹, que permiten superar esta dificultad.

La trombosis arterial es una de las complicaciones más graves que pueden aparecer en el postoperatorio inmediato de un trasplante hepático y, si es temprana con frecuencia obliga al retrasplante. Sin embargo, en algunos casos es posible la reperfusión arterial quirúrgica o la trombólisis mediante radiología intervencionista^{22,23}. Su presentación depende principalmente de aspectos técnicos, aunque también pueden influir las características del receptor; esto explica la mayor frecuencia de trombosis arterial en la población pediátrica. La mejora de nuestros resultados en este aspecto se debe, sin duda, a una minuciosa técnica quirúrgica y al incremento de los recursos técnicos alternativos que evitan realizar la anastomosis con una arteria hepática en malas condiciones. Entre estos recursos se encuentran la anastomosis con la arteria esplénica^{24,25} o con la aorta a nivel supracelíaco y la utilización de injertos arteriales para realizar una anastomosis con la aorta infrarrenal. En la actualidad, el empleo de un medidor de flujo después de realizada la sutura nos permite confirmar la presencia de un buen flujo arterial, lo que se ha relacionado con una menor incidencia de trombosis²⁶.

Mientras que la incidencia de complicaciones arteriales ha presentado diversas variaciones en estos años, es de destacar que las complicaciones biliares se han mantenido relativamente constantes²⁷. Después de utilizar varias técnicas de reconstrucción, nuestro procedimiento estándar consiste en la anastomosis término-terminal hepático-hepático sin tubo de Kehr. El fundamento teórico de esta técnica consiste en lograr una vía biliar del donante lo más corta posible, con el fin de disminuir las posibilidades de una lesión isquémica en la anastomosis. La no utilización del drenaje de Kehr se debe a que no encontramos ventajas con su empleo y, por otra parte, tanto su presencia como especialmente su extracción pueden originar complicaciones especifi-

cas. La persistencia de las complicaciones biliares a pesar de la utilización de estas medidas nos hace considerar que, en muchos casos, las lesiones de la vía biliar se deben a problemas de preservación no modificables por variaciones técnicas^{27,28}. En lo que se refiere al tratamiento, la radiología intervencionista es la técnica de primera elección para las estenosis anastomóticas, reservándose la derivación quirúrgica para aquellos casos en que los procedimientos percutáneos o endoscópicos fracasan. Por el contrario, las lesiones isquémicas requieren en la mayoría de los casos una intervención quirúrgica o el trasplante.

Probablemente, los aspectos más llamativos de nuestros resultados son la disminución del consumo de hemoderivados y de la incidencia de reintervenciones por hemoperitoneo postoperatorio. Además de en mejoría de la técnica quirúrgica y en una mejor selección de los receptores, con un menor número de pacientes en estadios avanzados de la clasificación de la UNOS, la explicación debe encontrarse en un mejor conocimiento de las alteraciones de la coagulación que se producen en cada fase del tratamiento, lo que permite una administración más elevada de los distintos hemoderivados. En este sentido, merece especial mención el estado de hiperfibrinólisis que puede producirse después de la reperusión del injerto y que se trata mediante la reposición de fibrinógeno y la administración de antifibrinolíticos²⁹⁻³².

A pesar de que la prevalencia de infección bacteriana es alta, la gravedad de los cuadros es por lo general limitada y no representa en la actualidad un problema clínico cuantitativamente importante. Con toda probabilidad ello es consecuencia del éxito del protocolo de profilaxis antibiótica, y de la reducción del período de intubación y de estancia en la unidad de cuidados intensivos. En cuanto a la incidencia de infecciones fúngicas, cabe destacar que es baja, pero las formas invasivas son especialmente graves y se asocian a una elevada mortalidad. En nuestra serie fue del 57% pero en otras llega al 71%³³. Entre las infecciones virales, la producida por citomegalovirus plantea problemas de diagnóstico y tratamiento en los pacientes sin anticuerpos contra citomegalovirus que reciben un injerto procedente de un donante con anticuerpos frente a este virus^{34,35}. Estos pacientes presentan en nuestra serie una conversión serológica en el 61% de los casos y enfermedad en el 30%. En estos enfermos hemos optado por prescindir de la administración de timoglobulina y utilizar, si es posible, injertos procedentes de donantes sin anticuerpos frente a este virus. En el postoperatorio, una vez recuperado el paciente, se administra trata-

miento profiláctico con ganciclovir por vía intravenosa durante 2 semanas. Finalmente, las infecciones por protozoos pueden considerarse casi anecdóticas. El aumento del porcentaje de pacientes afectados de infecciones virales que se observa en el segundo período se debe, probablemente, a dos aspectos. En primer lugar, a una mejora de la metodología diagnóstica de este tipo de infecciones y, en segundo lugar, a la menor mortalidad postoperatoria de los pacientes del segundo período. Teniendo en cuenta que las infecciones virales suelen manifestarse después del primer mes, es lógico que se hayan diagnosticado con menos frecuencia en el primer período.

En nuestra experiencia, la cuádruple terapia secuencial tal como la utilizamos obtiene una baja incidencia de rechazo (30%) que no se asocia a una mayor mortalidad de causa infecciosa^{10,36}. La aplicación de esta pauta de inmunodepresión es flexible, de forma que, tal como se ha comentado previamente, no se administran timoglobulinas a los pacientes en los que existe *missmatch* para citomegalovirus entre donante y receptor. Tampoco se utiliza este inmunodepresor en caso de trasplante.

La alta incidencia de recidiva de la hepatopatía por el virus de la hepatitis C después del trasplante ha provocado una controversia acerca de si debe seguir considerándose como una indicación adecuada para esta intervención. Debe tenerse en cuenta que la cirrosis asociada a la infección por este virus, con o sin hepatocarcinoma asociado, es la indicación más frecuente en nuestro medio. Nuestra estrategia terapéutica en relación con el hepatocarcinoma, según la cual, si no existe contraindicación, el trasplante es el tratamiento de elección, explica que la indicación más frecuente entre nuestros pacientes sea precisamente el hepatocarcinoma. Con el seguimiento disponible en la actualidad tanto en nuestra experiencia como en la de otros autores³⁷⁻³⁹, la supervivencia de los pacientes infectados por el virus C no es diferente del resto, ni se asocia a una mayor tasa de trasplante y, por tanto, debe seguir considerándose una indicación aceptable de THO. Sin embargo, los resultados deben ser revaluados cuando se disponga de un seguimiento más prolongado.

Los tumores *de novo* son una causa de muerte de los pacientes trasplantados que adquiere importancia cuantitativa después de transcurridos 2 o 3 años desde la intervención, aunque pueden diagnosticarse pocos meses después del trasplante^{40,41}. En nuestro estudio, a causa del elevado grado de insolación que se produce, tienen una elevada incidencia los tumores cutáneos, por lo que es recomendable insistir en las medidas profilác-

ticas que incluyen la limitación de la exposición solar, la utilización habitual de cremas protectoras y la revisión anual por un dermatólogo. Así mismo, debe instruirse al paciente para que comunique rápidamente la aparición o los cambios en lesiones cutáneas. Afortunadamente, en nuestra experiencia suele tratarse de carcinomas basocelulares fácilmente tratables. Más problemático es el tratamiento de los tumores linfoides⁴², que en la mayoría de los casos de nuestra serie han ocasionado fallecimiento poco tiempo después del diagnóstico. Estos tumores no han respondido satisfactoriamente a la suspensión de la inmunodepresión, y tampoco a la administración de las pausas habituales de quimioterapia, cuando el estado general del paciente permitió su utilización. No existe en la actualidad ningún método o pauta terapéutica que permita disminuir el riesgo de desarrollar tumores *de novo*. Sin embargo, parece juicioso mantener la administración de inmunodepresores a la mínima dosis necesaria, una vez superado el período inicial postrasplante, durante el cual el riesgo de rechazo es más elevado.

La escasez de órganos para trasplante hepático en relación con el aumento progresivo de las necesidades, unida a los peores resultados que se obtienen en los pacientes sometidos a trasplante, ha originado una cierta controversia acerca de la conveniencia de indicar esta intervención, que priva de la posibilidad de recibir un órgano a otros pacientes que no han tenido su primera oportunidad⁴³. En este sentido, es importante resaltar que los resultados han experimentado una notable mejoría⁴⁴. Probablemente esto es consecuencia de que la indicación es más temprana, lo que evita que el paciente llegue al trasplante con graves deterioros del resto de las funciones vitales. También debe influir de manera importante una mejor manipulación de la medicación inmunodepresora, lo que evita estados de inmunodepresión que agravan los cuadros de sepsis, que son una causa frecuente de fallecimientos en estos pacientes.

De nuestros resultados se deduce que el trasplante hepático ha llegado a una mayoría de edad con unos resultados de supervivencia a largo plazo excelentes (70% a los 5 años). Por otra parte, se pone también en evidencia que se ha alcanzado, probablemente, una estabilización de los resultados con los medios, conocimientos y criterios actuales. La mortalidad perioperatoria y por cuestiones técnicas se ha reducido de manera importante, por lo que para lograr una nueva mejora significativa de los resultados debe incidirse fundamentalmente en otros aspectos, como la selección de los receptores y la profilaxis de la recidiva de

la enfermedad primaria. Así mismo, nuevos fármacos inmunodepresores, más potentes y más selectivos, deberían condicionar una disminución del rechazo crónico y una disminución de la frecuencia de tumores *de novo*.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Starzl TE, Marchioro TL, Von Kaula KN. Homo-transplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet* 1963; 117: 659-662.
- Starzl TE, Iwatsuki S, Van Thiel DH, Gartner JC, Zitelli B, Malatack JJ et al. Evolution of liver transplantation. *Hepatology* 1982; 2: 614-636.
- UNOS Richmon, Va. Division of organ transplantation bureau of health resources development, health resources and services administration. Annual report of scientific registry of transplant recipients and the organ procurement and transplantation Network. *Transplant Data* 1988-1983, Bethesda, Md: VS Dept. of Health and Human Services, 1994.
- Starzl TE, Iwatsuki S, Shaw BW Jr. Technique of liver transplantation. En: Blumgart LH, editor. *Surgery of the liver and biliary tract*. Edimburgo: Churchill Livingstone, 1985.
- Griffith BP, Shaw BW Jr, Hardesty RL. Veno-venous bypass without systemic anticoagulation for transplantation of the human liver. *Surg Gynecol Obstet* 1985; 160: 270-272.
- Figueras J, Sabaté A, Fabregat J, Torras J, Drudis R, Rafecas A et al. Hemodynamics during the anhepatic phase in orthotopic liver transplantation with vena cava preservation: a comparative study. *Transplant Proc* 1993; 25: 1588-1589.
- Calne RY, Williams R. Liver transplantation in man. In *Observations on technique and organization in five cases*. *Br Med J* 1968; 4: 535-540.
- Tzakis A, Todo S, Starzl TE. Orthotopic liver transplantation with preservation of inferior vena cava. *Ann Surg* 1989; 210: 649-652.
- Parrilla P, Sánchez-Bueno F, Figueras J, Jaurrieta E, Mir J, Margarit C et al. Analysis of the complications of the piggy-back technique in 1112 liver transplants. *Transplantation* 1999; 67: 1214-1217.
- Fabregat J, Fradera R, Figueras J, Rafecas A, Torras J, Martínez LaCasa J et al. Hepatic allograft rejection under quadruple immunosuppressive regimen with cyclosporine A in liver transplantation: incidence of viral and fungal infection. *Transplant Proc* 1994; 26: 2697-2699.
- Torras J, Figueras J, Llama C, Fabregat J, Ramos E, Rafecas A et al. Mycophenolate mofetil overlap in liver transplant recipient with chronic cyclosporine nephrotoxicity. *Transplant Proc* 1999; 31: 2430.
- Strasberg SM, Howard TK, Molmenti EP, Hertl M. Selecting the donor liver: risk factors for poor function after live transplantation. *Hepatology* 1994; 20: 829-838.
- Jiménez C, Moreno González E, Colina F, Palma F, Loinaz C, Rodríguez F et al. Use of octogenarian livers safely expands the donor pool. *Transplantation* 1999; 68: 572-575.
- Grande L, Matus D, Rimola A, Manyalic M, Cabrer C, García-Valdecasas JC et al. Expanded liver donor age over 60 years for hepatic transplantation. *J Clin Transpl* 1998; 297-301.
- Busquest J, Figueras J, Torras J, Fabregat J, Rafecas A, Ramos E et al. Liver donors: is age a risk factor? *Transplant Proc* 1999; 31: 2480-2481.
- Llovet JM, Bruix J, Fuster J, Castells A, García-Valdecasas JC, Grande L et al. Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma: the tumor-node-metastasis classification does not have prognostic power. *Hepatology* 1998; 27: 1572-1577.
- Figueras J, Jaurrieta E, Valls C, Ramos E, Serrano T, Rafecas A et al. Resection of transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: outcomes based on indicated treatment strategy. *J Am Coll Surg* 2000; 190: 580-587.
- Valls C, Figueras J, Jaurrieta E, Sancho C, Domínguez J, Benasco C et al. Hepatocellular carcinoma: iodized-oil CT TNM classification. *Am J Roentgenol* 1996; 167: 477-481.
- Figueras J, Jaurrieta E, Valls C, Benasco C, Rafecas A, Xiol X et al. Survival after liver transplantation in cirrhotic patients with and without hepatocellular carcinoma: a comparative study. *Hepatology* 1997; 25: 1485-1489.
- Figueras J, Ramos E, Ibáñez L, Rafecas A, Fabregat J, Torras J et al. Comparative study of survival after liver transplantation in cirrhotic patients with and without hepatocellular carcinoma. *Transplant Proc* 1999; 31: 2487-2488.
- Figueras J, Torras J, Rafecas A, Fabregat J, Ramos E, Moreno G et al. Extra-anatomic venous graft for portal vein thrombosis in liver transplantation. *Transpl Int* 1997; 10: 407-408.
- Figueras J, Busquets J, Domínguez J, Sancho C, Casanovas-Taltavull T, Rafecas A et al. Intra-arterial thrombolysis in the treatment of acute hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *Transplantation* 1995; 59: 1356-1357.
- Torras J, Lladó L, Figueras J, Ramos E, Llama C, Fabregat J et al. Diagnostic and therapeutic management of hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *Transplant Proc* 1999; 31: 2405.
- Figueras J, Pared 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.
- Figueras J, Torras J, Aranda H, Rafecas A, Fabregat J, Ramos E. Revascularization of liver grafts with recipient splenic artery in liver transplantation. *Transplant Proc* 1995; 27: 2313-2314.
- Abbasoglu O, Levy MF, Testa G, Obiekwe S, Brick BS, Jennings LW et al. Does intraoperative hepatic artery flow predict arterial complications after liver transplantation? *Transplantation* 1998; 66: 598-601.
- Torras J, Lladó L, Figueras J, Ramos E, Llama C, Fabregat J et al. Biliary tract complication after liver transplantation: type, management, and outcome. *Transplant Proc* 1999; 31: 2406.
- Sankary HN, McChesney L, Frye E, Cohn S, Foster P, Williams J. A simple modification in operative technique can reduce the incidence of non-anastomotic biliary structures after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1995; 21: 63-69.
- García-Huete L, Doménech P, Sabaté A, Martínez-Brotons F, Jaurrieta E, Figueras J. The prophylactic effect of aprotinin on intraoperative bleeding in liver transplantation: a randomized clinical study. *Hepatology* 1997; 26: 1143-1148.
- Dalmau A, Sabaté A, Acosta F, García-Huete L, Koo M, Reche M et al. Comparative study of antifibrinolytic drugs in orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1999; 6: 2361-2362.
- Roche E, Antonio P, Ramo J, Hermida J. Aprotinina en el control de la hemorragia quirúrgica. *Med Clin (Barc)* 1996; 106: 307-316.
- Llams P, Cabrera R, Gómez-Arnau J, Fernández MN. Hemostasis and blood requirements in orthotopic liver transplantation with and without high-dose aprotinin. *Haematologica* 1998; 83: 338-346.
- Miguélez M, Lumbreras C, Herrero JA, Agudo JM, Del Palacio A et al. Infección fúngica profunda en receptores de un trasplante hepático: análisis de 21 casos. *Med Clin (Barc)* 1998; 110: 406-410.
- Lumbreras C, Otero JR, Aguado JM, Lizasoain M, Gómez R, García I et al. Estudio prospectivo de la infección por citomegalovirus en receptores de trasplante hepático. *Med Clin (Barc)* 1992; 99: 401-405.
- Niubó J, Viqueira M, García A, Manito N, Pérez JL, Martín R. La muestra de sangre como marcador viral de infección por citomegalovirus en pacientes con trasplante hepático y cardíaco. *Med Clin (Barc)* 1996; 107: 246-249.
- Fabregat J, Fradera R, Jaurrieta E, Figueras J, Rafecas A, Rufi G et al. Clinical results of quadruple drug immunosuppression in liver transplantation. *Transplant Proc* 1992; 24: 148-149.
- Prieto M, Berenguer M, Rimola A, Loinaz C, Barrios C, Clement G et al. Liver transplantation in hepatitis C. A Spanish multi-centre experience. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 771-776.
- Casafont F, Carte B, Lozano JL, Fábrega E, Sánchez-Antolín G, Dueñas C et al. Recidiva de hepatitis por el virus de la hepatitis C en los pacientes receptores de trasplante hepático. *Med Clin (Barc)* 1997; 108: 98-102.
- Singh N, Gayowski T, Wagener MM, Marino IR. Quality of life, functional status, and depression in male liver transplant recipients with recurrent viral hepatitis C. *Transplantation* 1999; 67: 69-72.
- Galve ML, Cuervas-Mons V, Figueras J, Herrero I, Mata M, Clement G et al. Incidence and outcome of *de novo* malignancies after liver transplantation. *Transplant Proc* 1999; 31: 1275-1277.
- Berenguer M, Prieto M, Bustamante M, Carrasco D, López-Andújar R, Mir J et al. Incidencia de las neoplasias *de novo* después del trasplante hepático. *Med Clin (Barc)* 1998; 111: 481-484.
- Ribas Y, Rafecas A, Figueras J, Benasco C, Fabregat J, Torras J et al. Post-transplant lymphoma in a liver allograft. *Transpl Int* 1995; 6: 488-491.
- Parés D, Figueras J, Rafecas A, Fabregat J, Torras J, Ramos E et al. Influence of renal function upon the outcome of liver retransplanted patients: results of a multivariate analysis. *Transplant Proc* 1999; 31: 2485-2486.
- Parés D, Figueras J, Rafecas A, Fabregat J, Torras J, Ramos E et al. Retrasplante hepático en adultos: evolución y resultados. *Gastroenterol Hepatol* 1999; 22: 1-6.