

Influencia de las características de los donantes en el desarrollo de una disfunción primaria en los pacientes sometidos a trasplante hepático

Francisco Javier Fernández-Merino, Javier Nuño-Garza, Pedro López-Hervás, Adolfo López-Buenadicha, Yolanda Quijano-Collazo y Emilio Vicente-López
Unidad de Trasplantes. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid. España.

Resumen

Introducción. La disfunción primaria (DP) y su forma más grave, el fallo primario (FP), siguen siendo un problema muy importante en los pacientes sometidos a un trasplante hepático (TH), ya que se trata de una entidad de origen desconocido, con una incidencia elevada y con una gran repercusión en su evolución. Los objetivos de nuestro estudio son conocer la incidencia de la DP y la capacidad de 20 características de los donantes para inducir este cuadro.

Pacientes y método. Se han estudiado de forma prospectiva los 248 TH realizados consecutivamente durante 79 meses en el Hospital Ramón y Cajal de Madrid en 206 pacientes. Los enfermos fueron clasificados en normofunción primaria y disfunción primaria, y en esta última se reagruparon los casos de FP y función primaria inadecuada. Se definió normofunción primaria o función primaria inadecuada según si las cifras de transaminasas y la actividad de protrombina eran superiores o inferiores a 2.000 U/ml y al 50%, respectivamente, entre los días segundo y séptimo tras el trasplante hepático.

Resultados. La incidencia de DP fue del 9,3% (23 trasplantes hepáticos), de los cuales 12 (4,8%) casos fueron un fallo primario. El análisis univariable relacionó significativamente la edad del donante y la causa de la muerte cerebral de él con una mayor frecuencia de DP. El estudio multivariable únicamente lo relacionó con esta última variable ($p = 0,04$), con una *odds ratio* (OR) de 4,25 (intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,13-16,0).

Conclusiones. La DP es una entidad clínica con una incidencia importante. El único factor que ha de-

mostrado su influencia en el desarrollo de una DP es una causa de muerte cerebral diferente de un traumatismo craneoencefálico.

Palabras clave: *Trasplante hepático. Fallo primario. Disfunción primaria. Factores de riesgo.*

INFLUENCE OF DONOR CHARACTERISTICS ON THE DEVELOPMENT OF PRIMARY DYSFUNCTION AFTER LIVER TRANSPLANTATION

Introduction. Primary dysfunction, and its most severe form, primary failure, continue to be a serious problem in liver transplant recipients, since the etiology of this entity is unknown, its incidence is high and it has a huge impact on outcome. The aims of this study were to determine the incidence of primary dysfunction and identify the influence of 20 donor characteristic in inducing this process.

Patients and method. We prospectively studied 248 consecutive liver transplantations performed in 206 patients over 79 months in the Ramón y Cajal Hospital in Madrid. The patients were classified into those with normal primary function and those with primary dysfunction. The latter group was subdivided into patients with primary failure and those with inadequate primary function. Normal primary function and inadequate primary function were defined according to whether transaminase levels and prothrombin activity were above or below 2,000 U/ml and 50%, respectively, on days 2-7 after transplantation.

Results. The incidence of primary dysfunction was 9.3% (23 liver transplantations), of which 12 cases were of primary failure (4.8%). In the univariate analysis, a significant association was found between donor age and cause of brain death and a higher frequency of primary dysfunction. Multivariate analysis was performed with the latter variable only ($p = 0.04$), with an odds ratio of 4.25 (95% CI: 1.13-16.0).

Conclusions. The incidence of primary dysfunction is considerable. The only factor with a demonstrable

Este artículo fue admitido como comunicación en el Congreso Nacional de Cirugía previo con el número O-103.

Correspondencia: Dr. F.J. Fernández-Merino.
Isaac Albéniz, 19. 28290 Las Rozas de Madrid (Las Matas).
Madrid. España.
Correo electrónico: ffernandez.hrc@salud.madrid.org

Manuscrito recibido el 19-5-2003 y aceptado el 3-7-2003.

influence on the development of this entity is cause of death other than traumatic brain injury.

Key words: *Liver transplantation. Primary failure. Primary dysfunction. Risk factors.*

Introducción

La disfunción primaria (DP) y su forma más grave, el fallo primario (FP), siguen siendo uno de los problemas más importantes en los pacientes sometidos a un trasplante hepático (TH), ya que se trata de una entidad clínica de origen desconocido con una incidencia importante (13-20%)^{1,2} y con grandes consecuencias para estos enfermos, tanto de morbilidad como de supervivencia del injerto y del paciente^{1,3,4}. Han sido muchos los factores implicados en su origen, sobre todo los correspondientes a las características de los donantes, aunque también a los receptores, los tiempos quirúrgicos y de isquemia, así como las características anatomopatológicas de los injertos. Todos ellos han tenido unos resultados muy dispares en los estudios científicos que los han analizado, probablemente porque casi nunca han sido diseñados de una forma adecuada^{1,2,5,6}. Los objetivos de nuestro estudio son conocer la incidencia de la DP, y el FP y, principalmente, la capacidad para inducir este cuadro de 20 características de los donantes.

Pacientes y método

Se han estudiado todos los TH realizados consecutivamente en el Hospital Ramón y Cajal de Madrid durante un período de 79 meses, con un total de 248 trasplantes en 206 pacientes. Los factores estudiados correspondientes a los donantes fueron los siguientes: edad, sexo, peso, índice de masa corporal, equipo que realizó la extracción (el propio u otro), antecedente de hipertensión arterial, fiebre, episodios de hipotensión (< 90 mmHg durante más de 15 min), días de estancia en la unidad de cuidados intensivos, existencia de una parada cardiorrespiratoria controlada, uso de vasopresores (cualquier fármaco con efectos y a dosis presora), causa de muerte cerebral (traumatismo craneoencefálico [TCE], accidente cerebrovascular u otras), cifras previas a la extracción de GOT, GPT, GGT, fosfatasa alcalina, bilirrubina total y sodio, aspecto macroscópico del injerto al principio y al final de la extracción según la opinión del cirujano (bueno: borde liso, consistencia firme y color normal; regular: borde redondeado, blando y color parcheado; malo: borde romo, duro y color pálido o congestivo).

Todos los pacientes fueron clasificados según su función hepática postoperatoria en una de las siguientes categorías funcionales: normofunción primaria (NP) y DP; en esta última se reagruparon los casos de FP y función primaria inadecuada (FPI). Se emplearon las siguientes definiciones: FPI cuando las cifras de transaminasas (GOT o GPT) fueron ≥ 2.000 U/l y la actividad de protrombina fue $\leq 50\%$, en cualquier momento durante los días segundo al séptimo tras el TH; FP cuando los pacientes fallecieron o fueron retrasplantados en los primeros 14 días del TH por insuficiencia hepática, excepto cuando existió una etiología extrínseca al propio injerto que la justificara; NP a los pacientes cuyas cifras de transaminasas fueron < 2.000 U/l o su AP fue > del 50% en todo momento entre los días segundo al séptimo del postoperatorio.

El análisis estadístico univariante se realizó mediante las pruebas de la U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas y de la χ^2 de Pearson o exacta de Fisher para las cualitativas. Para el análisis multivariante se empleó un sistema de regresión logística y la prueba de Wald.

Resultados

La incidencia de DP fue del 9,3% (23 TH), con 12 (4,8%) casos de FP.

En el análisis univariable (tablas 1 y 2) la mayor edad del donante y una causa de muerte diferente de un TCE fueron significativos para mayor probabilidad de desarrollar una DP en el postoperatorio.

En el estudio multivariable, el único factor que mantuvo un valor significativo fue este último ($p = 0,03$; *odds ratio* [OR] = 4,25).

Discusión

La incidencia de episodios de DP y FP en los pacientes trasplantados está en torno al 15-20 y al 5-7%, respectivamente, en la mayoría de los estudios que la han analizado^{1,2,5}. En nuestro trabajo es algo inferior, probablemente porque la definición que hemos empleado para la DP es bastante restrictiva, ya que hemos eliminado las primeras 24 h del postoperatorio para su análisis y, además, la cifra de transaminasas y la actividad de protrombina que hemos elegido para su cuantificación son bastante elevadas. Con ello hemos querido obtener la máxima especificidad posible para establecer el diagnóstico de DP y, así, identificar más selectivamente los factores de pronóstico que pudieran desencadenarla. Sin embargo, la definición de FP que hemos adoptado es una de las más frecuentes en la bibliografía científica^{2,3,5,6}, por lo que la menor incidencia de este cuadro que hemos obtenido puede ser explicada por el estudio anatomopatológico al que sometemos a la mayoría de nuestros injertos, previo a su implante.

Es importante destacar que no ha existido relación con factores que en ocasiones se consideran importantes para la función primaria del injerto y, por tanto, para decidir la idoneidad del órgano, como los parámetros bioquímicos o el uso de vasopresores previos a la extracción, o bien la existencia de una parada cardiorrespiratoria con-

TABLA 1. Características del donante. Variables continuas

Variable	FH	n	Media	DE	p
Edad, años	DP	23	52,86	16,12	0,0026
	NP	225	40,97	17,72	
Peso	DP	16	69,87	9,84	0,52
	NP	172	71,79	11,17	
IMC	DP	16	24,91	2,50	0,98
	NP	170	25,15	4,52	
GOT (U/l)	DP	21	45,95	29,43	0,56
	NP	223	63,72	72,33	
GPT (U/l)	DP	22	56,27	57,33	0,58
	NP	218	49,90	60,26	
GGT (U/l)	DP	14	62,21	102,69	0,42
	NP	124	78,66	173,76	
Fosfatasa alcalina (U/l)	DP	15	133,46	80,20	0,44
	NP	118	129,42	112,84	
Bilirrubina (mg/dl)	DP	21	0,89	0,46	0,62
	NP	209	1,02	0,92	
Sodio (mmol/l)	DP	22	149,09	12,79	0,97
	NP	221	148,28	11,68	

DE: desviación estándar; DP: disfunción primaria; FH: función hepática; IMC: índice de masa corporal; NP: normofunción primaria.

TABLA 2. Características del donante. Variables discretas

Variable	NP (n)	DP (n)	p	OR	IC del 95% (OR)*
Sexo					
Mujer	72	12	0,051	0,43	0,18-1,02
Varón	153	11			
Equipo extracción					
Propio	195	16	0,057	2,82	1,07-7,44
Otro	30	7			
HTA					
No	180	15	0,1	2,13	0,85-5,34
Sí	45	8			
Hipotensión					
No	162	15	0,5	1,37	0,55-3,39
Sí	63	8			
Fiebre					
No	204	20	0,5	1,45	0,39-5,31
Sí	21	3			
Días de UVI					
≤ 7	200	19	0,7	1,19	0,32-2,61
> 7	26	3			
Parada cardíaca					
No	194	21	0,7	0,59	0,13-2,66
Sí	31	2			
Vasopresores					
No	117	10	0,4	1,40	0,59-3,34
Sí	108	13			
Causa muerte					
TCE	105	3	0,002	5,83	1,68-20,18
Otra	120	20			
Aspecto inicial					
Bueno	195	16	0,4	2,03	0,54-7,63
Regular/malo	18	3			
Aspecto final					
Bueno	187	15	0,3	1,91	0,59-6,22
Regular/malo	26	4			

DP: disfunción primaria; HTA: hipertensión arterial; IC: intervalo de confianza; NP: normalfunción primaria; OR: *odds ratio*; TCE: traumatismo craneoencefálico; UVI: unidad de vigilancia intensiva.

*El valor de referencia para la OR siempre es el inferior de los subgrupos.

trolada. Aunque en algunos trabajos alguno de ellos ha mostrado relación con la FP^{4,5,7,8}, no ha sido así en aquellos bien diseñados y con una adecuada definición de FP y DP^{2,9,10}.

La edad de los donantes es una de las variables que se han analizado con más frecuencia por su posible relación con el desarrollo de una DP y en varios estudios ha sido estadísticamente significativa, incluso con un análisis multivariable^{1,2,11}. Cuando se realizó como variable discreta, los valores de corte en estos trabajos fueron de 49 o de 30 años^{1,2}. Estas cifras son muy bajas para las edades que en la actualidad alcanzan los donantes: en nuestro estudio, más del 11% de los donantes eran mayores de 65 años, y un paciente, próximo a los ochenta años.

La causa de muerte de los donantes (TCE frente a no TCE) ha mostrado en nuestro estudio una OR > 4; es

decir, los pacientes que han recibido un órgano de un fallecido por una causa diferente de un TCE tienen un riesgo 4,25 veces superior de presentar una DP que aquellos cuyos donantes sí fallecieron por dicha causa. Los artículos que también han encontrado esta relación^{1,5} únicamente lo han hecho en el análisis univariable, a diferencia de lo señalado con la variable "edad de los donantes". Este hecho se puede explicar por la posible interrelación de la causa de muerte cerebral con otras variables, principalmente la edad. Es muy significativo que no hayamos encontrado ningún estudio con la relación inversa.

Consideramos muy importante conocer las características de los donantes que verdaderamente influyen en el origen de una DP para su prevención, ya que no existe ningún tratamiento eficaz. Además, la escasez de órganos para los pacientes en espera de un trasplante nos obliga a no despreciar ningún injerto por variables que no van a influir en lo más mínimo en su evolución posterior.

Bibliografía

- Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Stegall MD, Pirsch JD, Hoffmann RM, et al. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation: a multivariate analysis. *Transplantation* 1993;55:807-13.
- Greig PD, Forster J, Superina RA, Strasberg SM, Mohamed M, Blendis LM, et al. Donor-specific factors predict graft function following liver transplantation. *Transplan Proc* 1990;22:2072-3.
- Katz E, Mor E, Patel N, Theise N, Emre S, Schwartz ME, et al. Association between preservation injury and early refection in clinical liver transplantation: fact or myth? *Transplant Proc* 1993;25:1907-8.
- Maring JK, Klompmaker IJ, Zwaveling JH, Kranenburg K, Ten Vergert EM, Slooff MJH. Poor initial graft function after orthotopic liver transplantation: can it be predicted and does it affect outcome? An analysis of 125 adult primary transplantations. *Clin Transpl* 1997;11:373-9.
- Gruenberger T, Sautne T, Wamser P, Mittböck M, Steininger R, Mühlbacher F. Impact of donor criteria on postoperative graft function in liver transplantation. *Transplant Proc* 1993;25:3156-7.
- Haller GW, Langrehr JM, Blumhardt G, Platz KP, Müller A, Bechstein WO, et al. Factors relevant to the development of primary dysfunction in liver allografts. *Transplant Proc* 1995;27:1192.
- Avolio AW, Agnes S, Chirico ASA, Castagneto M. Primary dysfunction after liver transplantation: donor or recipient fault? *Transplant Proc* 1999;31:434-6.
- Pruim J, Van Woerden WF, Knol E, Klompmaker IJ, De Bruijn KM, Persijn GG, et al. Donor data in liver grafts with primary non-function: a preliminary analysis by the European Liver Registry. *Transplant Proc* 1989;21:2383-4.
- Mor E, Klintmalm GB, Gonwa TA, Solomon H, Holman MJ, Gibbs JF, et al. The use of marginal donors for liver transplantation. *Transplant Proc* 1992;53:383-6.
- Mimeault R, Grant D, Ghent C, Duff J, Wall W. Analysis of donor and recipient variables and early graft function after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 1989;21:3355-8.
- Brokelman W, Stel AL, Ploeg RJ. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation in the university Wisconsin solution era. *Transplant Proc* 1999;31:2087-90.