



## Original

# 1000 trasplantes hepáticos consecutivos. Análisis descriptivo y evolución de un centro



José Tinoco González\*, Jose María Álamo Martínez, Carmen Bernal Bellido, Gonzalo Suárez Artacho, Luis Miguel Marín Gómez, Lydia Barrera-Pulido, Javier Padillo Ruíz y Miguel Ángel Gómez Bravo

Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 9 de abril de 2017

Aceptado el 7 de febrero de 2018

On-line el 25 de abril de 2018

## Palabras clave:

Trasplante hepático

Donación

Supervivencia

Serie histórica

Sevilla

## RESUMEN

Desde 1991 a 2013 se realizaron en el Hospital Virgen del Rocío 1.000 trasplantes hepáticos. Se realizó un estudio retrospectivo, en el que se analizaron las características de los donantes y los receptores, las indicaciones, la técnica quirúrgica, las complicaciones y la supervivencia en 2 etapas diferentes (1991-2002 vs. 2003-2013), coincidiendo con la implantación del MELD como modelo de priorización. La indicación más frecuente fue la hepatopatía de origen hepatocelular en 48,8%. Hubo un incremento significativo en las indicaciones por hepatocarcinoma (8,6% y 24,1%  $p = 0,03$ ), y de la tasa de retrasplantes (5,9% Vs 9,6%,  $p = 0,04$ ). Se apreció un cambio en la edad de donación, pasando de 27,7 años en 1990 a 62,9 años en 2012 ( $p = 0,001$ ). El porcentaje de pacientes que no precisaron transfusión de hemoderivados se duplicó (6,16 vs. 14,31%,  $p = 0,001$ ). La supervivencia de todos los pacientes a uno, 5 y 10 años fue del 77, 63,5 y 51,3%, respectivamente.

© 2018 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## 1000 consecutive liver transplants. Descriptive analysis and evolution of a single center

## ABSTRACT

Between 1991 and 2013, 1,000 liver transplantations were performed at Virgen del Rocío Hospital (Seville, Spain). A retrospective study was conducted, analyzing the characteristics of recipients and donors, indications, surgical technique, complications and survival in 2 different stages (1991-2002 vs. 2003-2013) coinciding with the implementation of the MELD scale as a prioritization model. The most frequent indication were of hepatopathy of hepatocellular origin in 48.8%. There was a significant increase in the indications for hepatocarcinoma (8.6% and 24.1%  $P = 0.03$ ), and the rate of retransplantation (5.9% vs

## Keywords:

Liver transplantation

Donation

Survival

Historical series

Seville

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [tinoko243@hotmail.com](mailto:tinoko243@hotmail.com) (J. Tinoco González).

<https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2018.02.004>

0009-739X/© 2018 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

9.6%,  $P = 0.04$ ). There was a change in the age of donation, going from 27.7 years in 1990 to 62.9 years in 2012 ( $P = 0.001$ ). The percentage of patients who did not require blood transfusion doubled (6.16 vs. 14.31%,  $P = .001$ ). Survival of all patients after one, 5 and 10 years was 77, 63.5 and 51.3%, respectively.

© 2018 AEC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Introducción

Desde la realización del primer trasplante hepático (TH) en 1963, llevado a cabo por Starzl et al.<sup>1</sup>, el manejo de la enfermedad hepática terminal ha sufrido grandes cambios, considerándose el TH actualmente el tratamiento de elección de esta<sup>2,3</sup>.

A finales de los años ochenta y principios de los noventa, el desarrollo de las técnicas quirúrgicas y anestésicas, de las soluciones de preservación y la incorporación de nuevos agentes inmunosupresores, así como una mejora en la selección de candidatos, hicieron posible un incremento de la supervivencia de los receptores de TH<sup>4,5</sup>.

España supone solo el 0,7% de la población mundial, sin embargo, lleva a cabo hasta el 10% de los TH del mundo gracias a las tasas más elevadas de donantes por habitante. Estas tasas de donación y, por ende, de TH hacen posible el desarrollo a nivel nacional de 24 centros que llevan a cabo una actividad anual importante en el campo del TH<sup>6</sup>.

El objetivo de este trabajo ha sido analizar los primeros 1.000 TH realizados en el Hospital Virgen del Rocío de Sevilla y evaluar los cambios experimentados en el tiempo con respecto a los donantes, los injertos, los receptores empleados y la técnica quirúrgica, así como los resultados de supervivencia obtenidos a lo largo de los primeros 22 años del programa.

## Métodos

Entre 1991 y 2013 se llevaron a cabo los primeros 1.000 TH en el Hospital Virgen del Rocío de Sevilla. El análisis se llevó a cabo a lo largo del primer trimestre de 2017, para garantizar un seguimiento de al menos 3 años en todos los pacientes incluidos y poder estudiar la supervivencia de forma adecuada. Distinguimos 2 etapas diferenciadas: una desde el primer TH (1991) hasta el año 2002, con un total de 406 TH, y otra desde el año 2003 hasta el TH número 1.000 (2013), con 596 TH, a fin de evaluar los cambios tras la implementación del modelo MELD. Durante este periodo se recogieron en una base de datos prospectiva las variables de los pacientes: aspectos demográficos de donante y receptor, indicación de TH, tiempo de isquemia, tipo de anastomosis, complicaciones, trasplantes (reTH), estancia hospitalaria, reingresos y mortalidad.

Se realizó un estudio observacional, descriptivo en su mayor parte, aunque analizamos los cambios producidos entre varias etapas, con carácter retrospectivo. Las variables categóricas se han expresado en porcentajes. Los datos continuos se han informado como media  $\pm$  DE o mediana (rango). Para el contraste de hipótesis se ha empleado el test de chi cuadrado, la t de Student y el ANOVA si se cumplían las condiciones de aplicación; o sus alternativas no paramétricas

si no se cumplían. Las estimaciones de supervivencia se han calculado utilizando el método de Kaplan-Meier, y la comparación de resultados entre los grupos se realizó mediante la prueba de log-rank. El valor de p inferior a 0,05 se consideró estadísticamente significativo. El análisis estadístico se realizó utilizando el paquete estadístico SPSS® 24.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL, EE. UU.).

## Resultados

### Donantes

En la primera etapa los donantes procedieron de todo el territorio español, fruto de la asignación nacional de los donantes; a partir del 2003 el 88,2% de los injertos procedieron de donantes generados en Andalucía, de los cuales el 44,4% pertenecían al sector Sevilla (Sevilla y Huelva), el 43,8% de otros 3 sectores andaluces, el 11,6% procedieron del resto del país y 2 donantes, de otros centros europeos. El tipo de donación fue en su mayoría injertos completos procedentes de donantes en muerte encefálica (98,9%) y 11 fueron injertos completos procedentes de donantes vivos afectados de polineuropatía amiloidótica familiar (PAF). Se aprecia un cambio en la edad de donación durante estos 22 años, pasando de 27,7 años en 1990 a 62,9 años en 2012 ( $p = 0,001$ ). El grupo de donantes  $> 75$  años fue significativamente mayor en la segunda etapa, 0,1% en la etapa primera (un donante) y 6,6% en la segunda ( $p = 0,0001$ ), concentrándose la mayoría en los últimos 5 años (50 donantes) (tabla 1).

Se empleó la técnica clásica de extracción de Starzl en el 61,6% de los donantes, la técnica rápida de Nakazato en el 37,2% y en el 1,2% restante se utilizaron técnicas diferentes (dominó, split).

### Receptores

Los primeros 1.000 TH se llevaron a cabo en 916 pacientes, 17 recibieron un trasplante multiorgánico (15 hígado-riñón, uno hígado-páncreas y uno hígado-corazón), 11 recibieron un injerto completo de un donante vivo procedente de donantes con PAF y un paciente recibió un injerto reducido procedente de un donante adulto. Los 84 TH restantes corresponden a reTH.

La mediana de edad de los receptores de TH durante el periodo de análisis fue de 53,5 años ( $Q_1$ : 46,  $Q_3$ : 49), apreciándose un incremento en la edad de los receptores de TH en la etapa a partir de 2003 (49 vs. 53 años,  $p = 0,043$ ). Los rangos de edad estuvieron comprendidos entre 14 y 69 años, perteneciendo el 71,3% de los pacientes a la franja etaria de 40-59 años. La edad límite de nuestro grupo son los 70 años para pacientes sin comorbilidades (tabla 1).

Tabla 1 – Características de los donantes y los receptores

	Donantes			Receptores		
	1991-2002 (n = 406)	2003-2013 (n = 594)	p	1991-2002 (n = 406)	2003-2013 (n = 594)	p
Hombres, %	65,3	61,6	0,438	75,3	73,8	0,812
Edad (años), %			0,001			0,043
18-40	38,0	18,7		14,3	6,7	
40-60	35,2	30,4		72,9	69,1	
> 60	26,8	50,9		1,8	24,2	
Edad (media±DS)	38,4±17,76	54,8±17,89	0,002	53,4±9,08	49,3±10,65	0,040
Tipo de donante, %			0,877			
Convencional	100	96,5				
Dominó	0	1,8		-		
Asistolia	0	1,5				
Split	0	0,1				
Comorbilidades, %	63,8	69,8	0,04	53,7	68,1	0,001
HTA	32,3	27,8		25,1	31,3	
DM	5,2	12,5		6,8	8,7	
HTA + DM	3,4	1,7		3,3	4,9	
Enfermedad cardiovascular	1,0	4,6		0,5	1,8	
Tabaco	6,5	4,7		6,9	5,7	
Dislipidemia	2,3	8,9		6,6	5,1	
Cirugía en hipocondrio derecho	-	-		0,5	0,5	
Otras	13,1	9,6		4,0	10,1	
Exitus donante, %						
TCE	52,1	16,1				
ACV	40,7	57,8	0,001	-		
Anoxia	-	6,1				
Isquemia fría (min), media ± DE	396,44 ± 147,72	374,35 ± 111,88	0,786	-		
Órganos marginales, % <sup>a</sup>	21,9	35,4	0,001	-		
VHC+, %		1,8		-		
Anti-HBc+, %		14,1		-		
MELD, media ± DE	-			-	16,47 ± 6,93	-
Child, %						
A				6,0	16,9	
B				49,2	40,7	0,001
C				44,8	42,3	
Indicación TH, %						
Cirrosis alcohólica				35,7	29,6	0,229
Cirrosis virus C				28,1	27,3	0,345
Hepatocarcinoma				8,6	24,1	0,03
ReTH				5,9	9,6	0,04

ACV: accidente cerebrovascular; DE: desviación estándar; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión arterial; ReTH: trasplante hepático; RIC: rango intercuartílico; TCE: traumatismo craneoencefálico; TH: trasplante hepático; VHC: virus de la hepatitis C.

<sup>a</sup> Definimos donantes marginales como aquellos órganos con aspecto morfológico «subóptimo», con signos leves de esteatosis, bordes no afilados, superficie poco brillante, áreas no normoperfundidas, así como los procedentes de pacientes añosos, resultantes de una donación en dominó, asistolia o split.

Las indicaciones más frecuentes por las que se realizó el TH en la serie fueron las hepatopatías de origen hepatocelular (cirrosis alcohólica, cirrosis virus hepatitis B y C) en 488 casos (48,8%), seguidas del hepatocarcinoma (HCC) en 178 (17,8%), el reTH en sus diferentes modalidades agudo y electivo en 84 casos (8,4%) y las enfermedades colestásicas en 36 pacientes (3,6%). No hubo diferencias entre las etapas, salvo en el caso del reTH y el HCC.

El 95,5% de los TH fueron realizados de forma electiva y un 4,5% tuvieron un carácter urgente por diferentes indicaciones: fallo hepático fulminante (2,2%), traumatismo hepático (0,2%) y reTH agudo (1,9%), no existiendo diferencias entre ambas etapas.

La prevalencia del virus C fue del 27,6% en el total de la serie, sin apreciarse diferencias entre las 2 etapas analizadas (114 [28,08%] hasta 2002 y 162 [27,3%] a partir de 2003,  $p = 0,23$ ). No hubo diferencias en la supervivencia por etapas en trasplantes por virus C ni en pacientes ( $p = 0,096$ ) ni en injertos ( $p = 0,170$ ). Por otro lado, se ha producido un incremento significativo en las indicaciones de TH por HCC en la segunda etapa (8,6 y 24,1%,  $p = 0,03$ ). Se aprecia un aumento en la prevalencia de reTH en la segunda etapa (5,9 vs. 9,6%,  $p = 0,04$ ) (tabla 1).

La terapia inmunosupresora ha cambiado con el paso de los años. Desde el inicio del programa hasta el año 1995 el protocolo de inmunosupresión se basaba en la ciclosporina y

los esteroides, modulados por azatioprina, con una tasa de rechazo agudo (clínico-analítico) de hasta el 65%. Desde 1995 hasta el año 1999, con la introducción de tacrolimus, este fue reemplazando progresivamente a la ciclosporina como inmunosupresor principal, ocurriendo lo mismo con la azatioprina a favor del micofenolato de mofetilo, registrando una tasa de rechazo agudo (clínico-analítico) del 43%. En la etapa de 2000 a 2013 los inmunosupresores principales fueron tacrolimus y ácido micofenólico por encima de los demás, introduciendo en los últimos años inhibidores de los m-Tor y los anticuerpos monoclonales, con una tasa de rechazo agudo confirmada por biopsia del 19,9% (fig. 1).

El procedimiento quirúrgico utilizado durante la hepatectomía en el receptor fue la técnica clásica con extirpación de la vena cava retrohepática<sup>1</sup> en los primeros 130 TH, y posteriormente fue utilizada de forma esporádica en 11 TH por diferentes motivos (neoplasias próximas a la vena cava o problemas técnicos). Desde el primer piggyback que se llevó a cabo en diciembre de 1992, se realizó en el 85,9% de los TH, incluso en 10 receptores con PAF cuyos injertos fueron utilizados para realizar trasplantes dominó (todos ellos pertenecientes a la segunda etapa).

En el 9,1% de los TH de la serie se ha practicado derivación porto-cava, representando el 6,4% de los TH de la primera etapa y el 10,9% en la segunda ( $p = 0,014$ ), indicado en los casos de escasa circulación colateral (PAF o fallo hepático agudo, por ejemplo). El drenaje de las venas suprahepáticas ha evolucionado a lo largo de la serie desde una anastomosis de 2 de ellas (media-izquierda) en el 28,3% de los casos en los inicios a realizarlo posteriormente con una plastia entre las 3 venas suprahepáticas en el 57,4% de los TH, empleando de forma excepcional una anastomosis cavo-cava latero-lateral en 11 casos.

La siguiente de las anastomosis vasculares realizadas en el 99% de los TH de la serie fue la venosa portal, entre vena porta del donante y el receptor. La presencia de trombosis portal (parcial o completa) estuvo presente en el 13% (125) de los receptores en el momento del implante (12,0% [48] vs. 12,9% [77] entre la primera y la segunda etapa, respectivamente;  $p = 0,804$ ), en diferentes grados, realizándose trombectomía en la mayoría de los casos. En 11 casos no fue posible la realización de la trombectomía o el flujo portal no fue adecuado, precisando de otras técnicas de revascularización portal como anastomosis con variz coledociana en 3 casos, transposición cavo-porta en 2 casos, anastomosis reno-portal en un caso, injerto protésico anillado de Gore-Tex<sup>®</sup> de 10 mm en un caso y en 4 casos fue precisa la interposición de un

injerto vascular procedente del donante, no siendo necesaria en ningún caso la arterialización portal de la vena porta.

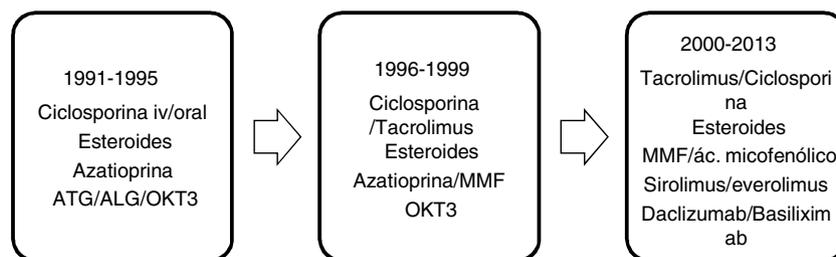
La reconstrucción arterial se realizó en el 98,6% en efluentes arteriales de la arteria hepática del receptor, siendo deseable realizarla en la bifurcación de la arteria gastroduodenal o con menor frecuencia en la bifurcación de la arteria hepática derecha-izquierda. El uso de otras modalidades de reconstrucción arterial fueron excepcionales: revascularización con arteria esplénica en 6 casos, interposición de injertos arteriales procedentes del donante en 4 casos y anastomosis directamente a la aorta supraceliaca en 4 casos. La trombosis arterial ocurrió en 41 casos (3,5% en la primera etapa y 4,4% en la segunda,  $p = 0,819$ ).

La técnica de reconstrucción biliar más empleada en ambas etapas ha sido la anastomosis coledococoleodociana término-terminal en el 92,5% de los TH, con tutor biliar en T (Kehr) en el 55,4% (92,8 vs. 29,8%,  $p < 0,001$ ), quedando reservado en la segunda etapa para aquellos casos de diferencias de calibres o dificultades técnicas en la reconstrucción. Se han realizado derivaciones bilioentéricas en el 6,5% de los TH de la serie, agrupadas en su mayoría en reTH y colangitis esclerosante primaria.

La mediana en el consumo de concentrados de hematíes entre ambas etapas cambió desde 7 (0-7) a 4 (0-10) unidades, el de plasma de 11 (6-19) a 0 (0-4) unidades y el de plaquetas de 5,5 (0-10) a 0 (0-2) unidades. El porcentaje de TH que no han precisado transfusión de hemoderivados se ha duplicado en la segunda etapa (6,16 vs. 14,31%,  $p = 0,001$ ).

En el 91,7% de los TH de la serie no se presentaron complicaciones vasculares y en el 8,3% se presentó alguna complicación venosa o arterial, destacando la presencia de un 4,1% (41) de trombosis arteriales, un 1,2% (12) de trombosis portal y una trombosis de vena cava, no encontrándose diferencias significativas entre las 2 etapas analizadas. En todos los casos de trombosis arterial el tratamiento fue quirúrgico, presentándose disfunción del injerto en un 7,5%, isquemia segmentaria en un 5% e hipertransaminasemia en un 7,5%. El manejo de la trombosis portal fue quirúrgico cuando fue completa, mientras que la parcial se trató de forma conservadora, apareciendo disfunción hepática en un 8,3% e hipertransaminasemia en un 16,7%.

Las complicaciones biliares ocurrieron en el 11,6% de los TH de la serie analizada, siendo de un 10,8% hasta el año 2002 e incrementándose hasta el 12,6% en la segunda etapa ( $p = 0,230$ ). Los eventos clínicos mayores (Clavien-Dindo  $> 3$ ) quedan registrados en la [tabla 2](#).



**Figura 1 – Evolución de la terapia inmunosupresora 1991-2013.**

**ALG:** globulina antilinfocito; **ATG:** globulina antitímocito; **MMF:** micofenolato de mofetilo; **OKT3:** anticuerpo monoclonal CD3.

**Tabla 2 – Eventos clínicos mayores acontecidos durante el seguimiento (25 años)**

	Global (%)	1991-2002	2003-2013	p
Rechazo agudo	28,2	43,5 <sup>a</sup> (22,4 <sup>b</sup> )	19,9 <sup>b</sup>	0,199
Rechazo crónico	11,8	9,1	13,5	0,087
Recurrencia de enfermedad	19,8	24,1	16,8	0,451
Infección bacteriana	51,0	62,8	44,3	0,871
Infección por CMV	-	No registrado	5,7	— <sup>a</sup>
Complicación vascular <sup>c</sup>	11,1	7,6	13,5	0,071
Complicación biliar <sup>d</sup>	11,6	10,8	12,6	0,230
Estenosis	2,6	2,3	2,8	0,092
Fístula	5,8	5,0	6,3	0,411

CMV: citomegalovirus.

<sup>a</sup> Rechazo agudo medido por biopsia, o clínico-analítico.

<sup>b</sup> Solo si diagnóstico por biopsia.

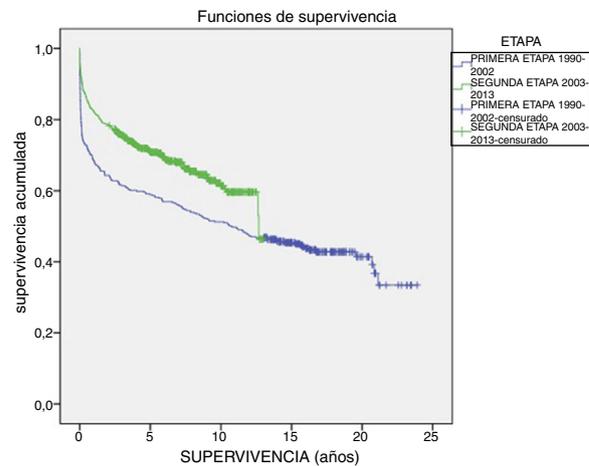
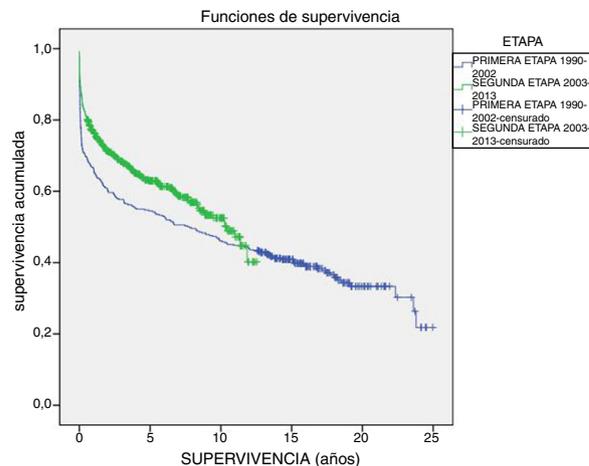
<sup>c</sup> Contemplados episodios durante el primer año. Se considera complicación vascular: trombosis portal, arterial y de cava; estenosis arteriales, portales y fistulas arterioportales; estenosis suprahepáticas. Independientemente de la necesidad de acto quirúrgico o endovascular.

<sup>d</sup> Contemplados episodios durante todo el seguimiento (25 años): estenosis biliar, fístula biliar, biloma, peritonitis biliar y colangitis. Independientemente de la necesidad de acto quirúrgico o intervencionista.

La estancia hospitalaria media en la primera etapa fue de  $23,48 \pm 14,81$  días, y en la segunda, de  $21,99 \pm 18,77$  ( $p = 0,112$ ). El porcentaje de reingresos fue del 18,3% en la primera etapa y del 16,8% en la segunda ( $p = 0,776$ ), siendo la causa más frecuente de reingreso global una biopsia hepática no programada (18,4%), la retirada del tubo en T (15,5%) y causas infecciosas (8,1%).

La supervivencia de todos los pacientes de la serie (916 TH) a uno, 5 y 10 años fue del 77, el 63,5 y el 51,3%, respectivamente, y registrado por etapas, del 68,5, el 58,6 y el 51% en la primera etapa frente al 82, el 70,8 y el 61,4% en la segunda ( $p < 0,001$ ) (fig. 2). La supervivencia de los injertos de la serie (1.000 TH) a uno, 5 y 10 años fue del 72, el 60,8 y el 52,5%, respectivamente, y registrado por etapas, del 65,7, el 54,1 y el 45,4% en la primera etapa frente al 76,4, el 65,5 y el 57,1% en la segunda ( $p < 0,001$ ) (fig. 3). En el análisis multivariante fueron factores independientes para predecir la mortalidad: la edad del receptor (OR 1,12, IC 95% 1,02-1,22,  $p = 0,015$ ), la necesidad de un reTH (OR 456,33, IC 95% 57,49-3.622,  $p < 0,001$ ) y la malfunción primaria (OR 1,36, IC 95% 1,05-1,56,  $p = 0,015$ ). Se produjo malfunción (alteración funcional hepática en las primeras 48 h, que requirió reTH o causó la muerte) en 44 casos, de los cuales 33 evolucionaron hacia el exitus y 11 requirieron reTH urgente.

El número de exitus global fue de 426 (232 de la primera etapa y 194 de la segunda,  $p = 0,004$ ). Las causas de muerte más frecuente fueron: sepsis bacteriana (20,6% [48] vs. 12,2% [24],  $p = 0,001$ ), recurrencia de la enfermedad primaria (9,9% [23] vs. 10,2% [20],  $p = 0,553$ ), tumores de novo (10,7% [25] vs. 7,1% [14],  $p = 0,045$ ), fracaso multiorgánico (5,6% [13] vs. 9,2% [18],  $p = 0,091$ ), complicaciones cardíacas (7,3% [17] vs. 4,1% [8],  $p = 0,001$ ) y hemorragia (5,6% [13] vs. 6,1% [12],  $p = 0,887$ ).

**Figura 2 – Supervivencia del paciente por etapas.****Figura 3 – Supervivencia del injerto por etapas.**

Se realizó reTH urgente ( $< 7$  días tras el TH primario) en 19 casos y electivo en 62, sin diferencias estadísticas ( $p = 0,275$ ). Sin embargo, clínicamente la supervivencia a largo plazo (más de 10 años) es del 77,9% para los urgentes y del 64,5% en los no urgentes. La recurrencia de la enfermedad primaria fue la principal causa de reTH electivo y constituye el 37,11%, seguida de la colangiopatía isquémica con 19 pacientes (30,64%), que supera al rechazo crónico del injerto, con 11 casos (17,74%), y las complicaciones técnicas, con 9 casos (14,51%). En la tabla 3 se recogen las causas en las 2 etapas.

## Discusión

La actividad progresivamente creciente en TH, hasta alcanzar los 1.000, ofrece una visión amplia y en cierta forma histórica de la evolución de este tipo de programas quirúrgicos. Sin intentar realizar un análisis exhaustivo que pudiese arrojar conclusiones categóricas, esta visión general permite considerar las mejoras desarrolladas con el tiempo, así como nuevas cuestiones a explorar y mejorar.

**Tabla 3 – Causas de trasplante hepático por etapas**

	1991-2002	2003-2013	p
<b>Urgentes (n = 19)</b>	n = 8	n = 11	0,505
Fallo primario injerto	1	2	0,812
Necrosis isquémica <sup>a</sup>	5	9	
Rechazo agudo severo	2	0	
<b>Electivos (n = 62)</b>	n = 20	n = 42	0,057
Recidiva enfermedad primaria	8	15	0,122
Colangiopatía isquémica	4	15	0,098
Rechazo crónico	3	8	0,288
Complicaciones técnicas	5	4	0,776
Los 3 trasplantes hepáticos faltantes hasta los 84 totales fueron segundos trasplantes hepáticos.			
<sup>a</sup> Incluye la necrosis isquémica por complicaciones técnicas.			

### Donantes

Durante los primeros años del programa de TH en nuestro centro, la edad avanzada de los donantes fue una contraindicación para la donación de órganos. Es por ello que en la primera etapa la edad de donación es inferior a la obtenida a partir de 2003, cuando se comenzaron a emplear injertos considerados añosos, llegándose a pensar en la actualidad que la edad del donante no es un límite para la donación hepática<sup>7,8</sup>. Como consecuencia de estos hechos, en la serie del Registro Español de Trasplante Hepático<sup>6</sup> durante los últimos 5 años, el número de donantes con edad avanzada (> 75 años) ha crecido de forma considerable desde un reducido 0,2% en los comienzos a nivel nacional (1984-1995) hasta un 19,1% en los años 2011-2013.

La técnica quirúrgica utilizada en el donante, mayoritariamente, fue la descrita por Starzl et al. en 1984<sup>9</sup>, que realiza la disección cuidadosa del hilio hepático y una doble canulación aórtica y esplénico-portal. Solamente en los casos de inestabilidad hemodinámica del donante y con la finalidad de reducir el tiempo de intervención quirúrgica y evitar la pérdida de injertos se utilizó la técnica de extracción rápida en bloque descrita por Nakazato et al.<sup>10</sup>, en la que sin previa disección del hilio hepático se procede a una canulación rápida aórtica y de la vena mesentérica inferior.

### Receptores

Parece evidente que la consolidación de un equipo de TH, junto con un volumen adecuado de estos, la mejora en la indicación y la exploración de los injertos no contemplados en el pasado, ha permitido incrementar la edad para la indicación de un TH con el paso de los años. Este hecho se refleja a nivel nacional según los datos emitidos por el Registro Español de Trasplante Hepático<sup>6</sup>, donde en los primeros años de actividad de TH a nivel nacional (1984-1995) el 11,2% de estos se realizaron en mayores de 60 años, y en la franja 2002-2013 el porcentaje de mayores de 60 años ascendió a cifras de un 30% aproximadamente<sup>8</sup>.

Tras la realización de 1.000 TH se ha visto incrementada la indicación de ciertas afecciones, como el HCC (sin existir un cambio importante en las indicaciones de TH), influido probablemente por la mejora en las técnicas de detección

durante el seguimiento del paciente con hepatopatía crónica, así como una optimización de técnicas percutáneas de radiofrecuencia y quimioembolización que han permitido rescatar pacientes previamente no candidatos a TH, pasando a formar parte de las indicaciones de pacientes afectos de HCC para el TH. Por otro lado, se ha evidenciado un aumento de la tasa de reTH en la segunda etapa, atribuido a una mayor indicación de reTH electivos debido a las recidivas de enfermedad primaria (recidiva VHC y enfermedades auto-inmunes) y a la aparición de rechazo crónico de los TH «acumulados» en la primera etapa.

En cuanto a la técnica quirúrgica en el implante, tras publicarse los beneficios de la hepatectomía con preservación de la vena cava retrohepática (piggyback)<sup>11</sup>, se sistematizó su uso entre los cirujanos de TH con grandes beneficios. En nuestra serie de 1.000 TH esta técnica se realizó por primera vez en el TH número 9, consolidándose como el estándar quirúrgico desde el TH número 25. En nuestra serie, es difícil analizar los beneficios de esta técnica, ya que se realizaron un escaso número de TH mediante otras técnicas y en un periodo muy inicial; sin embargo, está ampliamente documentada una mejora en la estabilidad hemodinámica, descensos en los tiempos quirúrgicos y un menor consumo de hemoderivados<sup>12</sup>.

El uso de la derivación porto-cava durante la fase anhepática con objeto de minimizar los efectos adversos del colapso esplácnico hizo que en el año 2002 se realizase por primera vez este tipo de derivación en nuestra serie, consiguiendo reducir el tiempo en la disección de la vena cava retrohepática y una mejoría de los diferentes patrones hemodinámicos al preservar el gasto cardíaco<sup>13</sup>. Posteriormente se reservó la indicación para aquellos receptores que no toleraban el pinzamiento venoso portal o en ausencia de hipertensión portal manifiesta.

Durante la primera etapa, prácticamente en todos los TH la anastomosis biliar de elección fue la coledococoledociana T-T y se empleó un tutor biliar tipo Kehr. En la segunda etapa, tras algunas evidencias que advertían de que el empleo sistemático de estos dispositivos no aportaba beneficios<sup>14</sup>, se disminuyó su empleo, reservándose para casos con incongruencias de calibre, reTH o alteraciones previas de la vía biliar. Las derivaciones biliodigestivas se indicaron en pacientes con colangitis esclerosante primaria, reTH o dificultades técnicas que impedían la anastomosis primaria de la vía biliar. A pesar de una disminución en el empleo del tutor biliar, las complicaciones biliares se mantuvieron estables, datos que confirman parcialmente los resultados que ya propusieron Rolles et al.<sup>15</sup> en el año 1994 en una serie de 120 TH.

Uno de los grandes logros viene de la mano del descenso en el uso de hemoderivados en la última etapa gracias a las terapias restrictivas, la incorporación del laboratorio móvil en el año 2010 en el área quirúrgica, la aplicación de la tromboelastometría, el uso de fibrinógeno y la mejoría en la selección de los pacientes. El empleo del laboratorio móvil ha conseguido una monitorización intensiva, con una reducción, en la segunda etapa, al mínimo en cuanto a plasma y plaquetas, y un empleo también menor de concentrados de hemáties. Como resultado se han duplicado los TH sin necesidad alguna de transfusiones.

La aparición de rechazo agudo se ha mantenido estable a lo largo de todo el periodo, si bien en la primera etapa los datos son más difíciles de evaluar debido a un menor acceso en nuestro centro a la biopsia hepática precoz, tratándose el rechazo agudo en ocasiones tras detectar alteraciones clínico-analíticas. Esta situación se resolvió ampliamente en la segunda etapa con diagnósticos exclusivos por biopsia hepática, pudiendo relacionar estas alteraciones clínicas con el resultado histopatológico, que sigue siendo el gold standard<sup>15,16</sup>. Para el rechazo crónico, el leve incremento porcentual puede deberse a los trasplantes acumulados de la etapa previa, así como a una mayor disponibilidad de la biopsia hepática.

El cambio en la inmunosupresión, protagonizado por el empleo de tacrolimus en dosis diaria, ha sido posiblemente otro de los factores que ha contribuido en los resultados presentados, teniendo en cuenta que los datos clínicos (función renal, procarcinogénesis, efectos adversos) no fueron el objetivo de este trabajo.

En cuanto a la mejora de la supervivencia al primer año, en la última etapa se atribuye a mejoras del programa de TH tales como disponer de un equipo de cirujanos estable y formado, una mejor selección de receptores, la mejoría en el manejo anestésico y de la política de transfusión, así como la inmunosupresión más personalizada. En las series nacionales<sup>6</sup> e internacionales<sup>17,18</sup>, analizando los resultados de supervivencia de pacientes e injertos, la evolución ha sido similar, especialmente en los últimos años. La experiencia acumulada y la protocolización del proceso han permitido mejorar la supervivencia de los enfermos, a pesar de un empleo cada vez más común de donantes de más edad, uso de injertos parciales, receptores, en algunos casos, más deteriorados y la indicación creciente de reTH de pacientes de etapas previas, por deterioro de los injertos debido a recidivas de enfermedad previa, entre otras causas.

En cuanto al reTH, el mayor descenso en la supervivencia se produce durante el primer año tras el reTH y es en los primeros 3 meses cuando fallecen la mayoría de los pacientes, sin embargo, no se han observado diferencias significativas en la supervivencia global del reTH entre ambas etapas. Parece haber una mejor supervivencia de los reTH realizados de forma urgente a largo plazo, aunque sin significación estadística. Ese descenso en la supervivencia en el post-reTH precoz (3 meses) queda referenciado en el trabajo de Berumen y Hemming de 2017<sup>19</sup>.

## Conclusiones

La actividad de TH del Hospital Virgen del Rocío ha sufrido una evolución similar a la que ha sufrido el resto de unidades del país, estando consolidada su actividad con una mayoría de hepatopatías hepatocelulares entre las indicaciones de TH. No ha habido cambios en la prevalencia de pacientes con serología VHC+ en la segunda etapa y si han crecido las indicaciones por hepatocarcinoma y los retrasplantes electivos.

Los criterios de donación han evolucionado con el tiempo de forma que en la segunda etapa se ha triplicado la edad de donación.

La reconstrucción vascular ha permanecido sin cambios durante todo el programa, disminuyendo el uso del tutor biliar en la segunda etapa.

El consumo de hemoderivados ha descendido en la segunda etapa de forma importante.

Se ha identificado una mayor pérdida de pacientes e injertos en el primer mes del postrasplante hepático en la primera etapa, produciéndose mejoras importantes en las tasas de supervivencia en la última etapa a expensas de un descenso de la mortalidad al primer mes.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses para la publicación de este trabajo.

## Agradecimientos

Juan Serrano, Ángel Bernardos, Inmaculada García, Felipe Pareja, Carmen Cepeda, Juan Manuel Pascasio, Teresa Ferrer, Jose Manuel Sousa, Manuel Sayago, Elisa Cordero, Álvaro Giráldez, Rafael Hinojosa y Francisco Porras.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Starzl TE, Marchioro TL, von Kaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet.* 1963;117:659-76.
2. Busuttill RW, Shaked A, Millis JM, Jurim O, Colquhoun SD, Shackleton CR, et al. One thousand liver transplants. The lessons learned. *Ann Surg.* 1994;219:490-9.
3. Bismuth H, Farges O, Castaing D, Samuel D, Adam R, Johann M, et al. [Evaluation of results of liver transplantation: Experience based on a series of 1052 transplantations] *French. Presse Med.* 1995;24:1106-14.
4. Wiesner RH, Rakela J, Ishitani MB, Mulligan DC, Spivey JR, Steers JL, et al. Recent advances in liver transplantation. *Mayo Clin Proc.* 2003;78:197-210.
5. López-Navidad A, Caballero F. Extended criteria for organ acceptance. Strategies for achieving organ safety and for increasing organ pool. *Clin Transplant.* 2003;17:308-24.
6. Organización Nacional de Trasplantes [página en Internet]. Registro Español de Trasplante Hepático. Actualización de 2012 [consultado 1 Mar 2017]. Disponible en: <http://www.ont.es/>
7. Cepeda-Franco C, Bernal-Bellido C, Barrera-Pulido L, Álamo-Martínez JM, Ruiz-Matas JH, Suárez-Artacho G, et al. Survival outcomes in liver transplantation with elderly donors: Analysis of Andalusian transplant register. *Transplant Proc.* 2016;48:2983-6.
8. Chapman WC, Vachharajani N, Collins KM, Garonzik-Wang J, Park Y, Wellen JR, et al. Donor age-based analysis of liver transplantation outcomes: Short- and long-term outcomes are similar regardless of donor age. *J Am Coll Surg.* 2015;221:59-69.
9. Starzl TE, Hakala TR, Shaw BW Jr, Hardesty RL, Rosenthal TJ, Griffith BP, et al. A flexible procedure for multiple cadaveric organ procurement. *Surg Gynecol Obstet.* 1984;158:223-30.
10. Nakazato PZ, Concepcion W, Bry W, Limm W, Tokunaga Y, Itasaka H, et al. Total abdominal evisceration: An en bloc technique for abdominal organ harvesting. *Surgery.* 1992;111:37-47.

11. Gurusamy KS, Naik P, Abu-Amara M, Fuller B, Davidson BR. Techniques of flushing and reperfusion for liver transplantation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;3:CD007512.
12. Moreno-Gonzalez E, Meneu-Diaz JG, Fundora Y, Ortega P, Moreno Elola-Olaso A, García García I, et al. Advantages of the piggy back technique on intraoperative transfusion, fluid compsumption, and vasoactive drugs requirements in liver transplantation: A comparative study. *Transplant Proc.* 2003;35:1918-9.
13. Pratschke S, Rauch A, Albertsmeier M, Rentsch M, Kirschneck M, Andrassy J, et al. Temporary intraoperative porto-caval shunts in piggy-back liver transplantation reduce intraoperative blood loss and improve postoperative transaminases and renal function: A meta-analysis. *World J Surg.* 2016;40:2988-98.
14. Huang WD, Jiang JK, Lu YQ. Value of T-tube in biliary tract reconstruction during orthotopic liver transplantation: A meta-analysis. *J Zhejiang Univ Sci B.* 2011;12:357-64.
15. Rolles K, Dawson K, Novell R, Hayter B, Davidson B, Burroughs A. Biliary anastomosis after liver transplantation does not benefit from T tube splintage. *Transplantation.* 1994;57:402-4.
16. Adeyi O, Fischer SE, Guindi M. Liver allograft pathology: Approach to interpretation of needle biopsies with clinicopathological correlation. *J Clin Pathol.* 2010;63:47-74.
17. European Liver Transplant Registry [página en Internet]. European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA). Actualización de 2013. Disponible en: <http://www.eltr.org>
18. Collett D, Friend PJ, Watson CJ. Factors associated with short-and long-term liver graft survival in the United Kingdom: Development of a UK Donor Liver Index. *Transplantation.* 2017;101:786-92.
19. Berumen J, Hemming A. Liver retransplantation: How much is too much? *Clin Liver Dis.* 2017;21:435-47.