



UNIVERSIDAD DE MURCIA
ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Traslocación de ADN Bacteriano en
los Primeros 100 Pacientes Transplantados
Hepáticos en el Hospital General
Universitario de Alicante**

D. Cándido Fernando Álcazar López

2020



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Traslocación de ADN Bacteriano en los Primeros 100 Pacientes Transplantados Hepáticos en el Hospital General Universitario de Alicante

Directores de Tesis:

- Dr. Félix Lluís Casajuana.
- Dr. Rubén José Francés Guarinós
- Dr. Pablo Ramírez Romero

Tutor de Tesis:

- Dr. Pablo Ramírez Romero

Doctorando:

- Cándido Fernando Alcázar López

Murcia 2020

Siempre y después de siempre,
Cándido, María y Lucía

AGRADECIMIENTOS

A mi mujer, Inma, por su comprensión, su apoyo y su ayuda. Por tantas ausencias en las que has tenido que ejercer de padre y de madre. Por que nunca ha existido un reproche, un mal silencio, aún cuando las circunstancias no fueron las más adecuadas.

A mis padres, Fernando y Tere, y a mi hermano Julián, por educarme en los valores que han fundamentado mi personalidad: esfuerzo, sacrificio y humildad. Sin esos pilares nunca habría llegado este momento. Gracias por tanto a cambio de tan poco.

A mis 3 hijos, Cándido, María y Lucía, estandartes de mi sonrisa y recuerdo vivo de que todo es posible.

A mis compañeros del servicio de Cirugía General del Hospital General de Alicante, donde me formé como cirujano, por su paciencia y entrega.

A todos mis colegas del equipo de Trasplante Hepático, de los que cada día aprendo algo nuevo, de los que siempre tengo un respaldo y una ayuda incondicional.

A mis padres quirúrgicos: Emilio Ruiz de la Cuesta, Ester Gracia, Jenaro Ruiz, Carlos Gómez y Jesús Martínez, para bien y sólo para bien, siempre estáis donde yo estoy operando.

A mi madre quirúrgica, Paola, no existen palabras para agradecerte todo lo que has hecho por mí. Sin duda eres la motivación para seguir creciendo y mi referente personal.

A mi hermano quirúrgico, Mariano Franco, eres mi mano derecha y también la izquierda. Ojalá algún día pueda estar a tu altura profesional y humana.

A Celia Villodre, compañera de sección que una vez fue residente y ahora gran cirujana de la que aprendo cada día.

A Gonzalo Rodríguez, de ti hemos aprendido todo lo que sabemos de trasplante hepático. Tu dedicación hacia los pacientes trasplantados es un ejemplo para todos.

A Vicky, enfermera quirúrgica de urgencias y trasplante, porque siempre creíste en mí.

A Pedro Zapater, por sus lecciones magistrales de estadística.

A Rubén Francés por su apoyo y sus consejos en la elaboración de esta tesis.

A Félix Lluís, por su confianza, por sus enseñanzas, por su educación, por su elegancia.

Tu compromiso con mi formación me ha modelado como cirujano. Siempre serás mi Jefe.

A Pablo Ramírez, porque desde el primer momento en que le presenté este proyecto me brindo su apoyo, y me abrió las puertas de su casa: la Universidad de Murcia, donde inicié mis estudios universitarios y donde nació mi vocación por la Cirugía y el Trasplante Hepático.

GRACIAS A TODOS

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN Y ACTUALIZACIÓN BIBLIOGRÁFICA	1
TRANSLOCACIÓN DE ADN BACTERIANO EN PACIENTES CIRRÓTICOS	1
Etiopatogenia de la Traslocación Bacteriana	1
Repercusiones sistémicas en pacientes cirróticos sin infección activa	5
Supervivencia en cirróticos no infectados con ADN bacteriano	8
Comparación entre cirróticos con ADN bacteriano y cirróticos con PBE	8
Traslocación de ADN bacteriano en cirugía bariátrica	9
Microbiota intestinal	11
Descontaminación intestinal en el trasplante hepático	15
COMPLICACIONES TEMPRANAS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO	19
Disfunción primaria del injerto	19
Hemorragia Postoperatoria	25
Complicaciones vasculares	27
Complicaciones biliares	31
Rechazo agudo	33
Complicaciones infecciosas precoces	36
Complicaciones neurológicas	39
Insuficiencia renal	44
Complicaciones respiratorias y cardiovasculares	49
COMPLICACIONES A LARGO PLAZO DEL TRASPLANTE HEPÁTICO	54
Infecciones fúngicas	54
Infecciones por virus	57
HIPOTESIS DE TRABAJO	60
OBJETIVOS	60
MATERIAL Y MÉTODO	61
Diseño del estudio	61

	<i>Índice</i>
Recogida de muestras	61
Modelos para definir riesgo y priorización en lista de espera	62
Evaluación pretrasplante	65
Técnicas quirúrgicas en donante y receptor	74
Inmunosupresión	77
Postoperatorio	78
Seguimiento	82
Medición de ADN bacteriano	82
Medición de endotoxina y citoquinas proinflamatorias	87
Método Estadístico	87
RESULTADOS	89
Datos descriptivos	89
Análisis de morbilidad	92
Análisis de mortalidad	96
Relación entre ADN bacteriano, citosinas y variables clínicas.	98
DISCUSIÓN	111
CONCLUSIONES	118
BIBLIOGRAFÍA	119
ANEXOS	140

INTRODUCCIÓN Y ACTUALIZACIÓN BIBLIOGRÁFICA

TRANSLOCACIÓN DE ADN BACTERIANO EN PACIENTES CIRRÓTICOS

La traslocación bacteriana (TB) se define como el paso de bacterias o productos bacterianos desde la luz intestinal hasta los ganglios linfáticos mesentéricos o hacia otros órganos extra intestinales¹, lo que permite que se instaure y perpetúe una respuesta inflamatoria crónica, que en última instancia puede producir infección². La TB ha sido propuesta como el principal mecanismo en el desarrollo de infección espontánea en los pacientes con cirrosis hepática, así como en el desarrollo del estado hiperdinámico que caracteriza a estos pacientes. Es también uno de los principales factores en la patogénesis de la hipertensión portal, de la ascitis y del desarrollo del síndrome hepatorenal³.

La TB está presente hasta en un 30-35% de los pacientes cirróticos con mala función hepática, según estudios clínicos⁴, y para su diagnóstico es necesario la comprobación de bacterias viables en los ganglios mesentéricos, es decir, hay que demostrar la positividad de cultivos en los mismos. De ahí que los estudios realizados en humanos sean escasos, y se estén buscando otros métodos indirectos que confirmen la TB, sin la necesidad de extirpar estos ganglios. De estos nuevos métodos, destacamos la cuantificación de la proteína transportadora de lipopolisacárido (LPS-binding protein, LBP)⁵ y la detección de ADN bacteriano⁶. Ambos son detectados tras la traslocación de productos bacterianos: endotoxina y ADN bacteriano.

Etiopatogenia de la Traslocación Bacteriana

En su patogenia están implicados, al menos, tres mecanismos fundamentales^{7,8,9} que favorecen el paso de bacterias desde el intestino a la circulación sistémica y portal (Figura 1).

Sobrecrecimiento bacteriano intestinal (SBI)

Se trata de un incremento en la flora bacteriana intestinal, que a su vez puede deberse a un aumento de toda la flora bacteriana o a un aumento de una de sus especies. En individuos sanos diferentes mecanismos evitan el sobrecrecimiento de las bacterias que

colonizan el tracto intestinal. De entre ellos destaca el peristaltismo intestinal, que se encuentra disminuido de una manera muy significativa en los pacientes cirróticos, debido a un

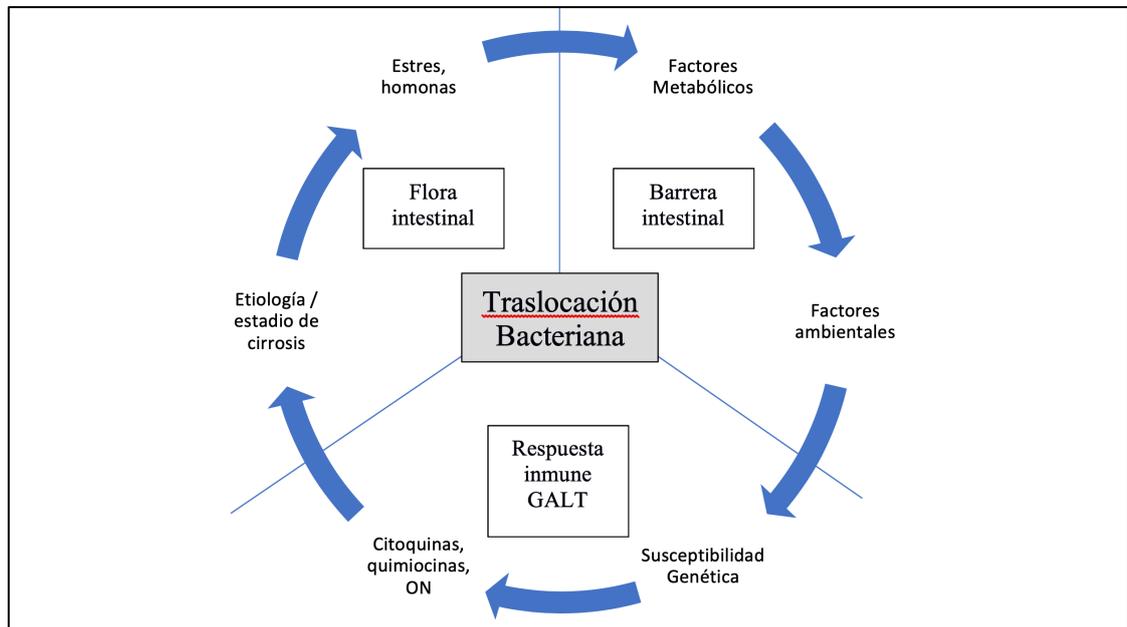


Figura 1. Mecanismos y factores involucrados en la traslocación bacteriana patológica en la cirrosis. Adaptado de Wiest et al. J Hepatol. 2014;60(1):197-209

aumento de la actividad adrenérgica¹⁰, de la síntesis de óxido nítrico¹¹ y del estrés oxidativo de la pared intestinal. Otros mecanismos implicados son: la presencia de ácido gástrico, del moco intestinal y de las enzimas proteolíticas intestinales, la integridad de la válvula ileocecal y la correcta funcionalidad del sistema inmune. De tal forma que cuando alguno de estos mecanismos falla, se puede producir un crecimiento excesivo de las bacterias que colonizan el tubo digestivo.

Estudios experimentales con ratas cirróticas han demostrado que existe mayor frecuencia de SBI en aquellas que presentan ascitis y TB¹⁰. Pero el hecho de que la TB no esté presente hasta en un 50% de ratas con SBI⁹, hace pensar que existen otros mecanismos implicados en la patogenia de la TB. El SBI es más frecuente en los pacientes cirróticos que en los sanos, y especialmente en aquellos que tienen mayor insuficiencia hepática¹² y que han sufrido algún episodio de peritonitis bacteriana espontánea (PBE)¹¹. La realidad es que la utilización de antibióticos poco o no absorbibles reducen la incidencia de PBE, lo que constata la importancia que tiene el SBI en el desarrollo de la TB¹³.

Aumento de la permeabilidad intestinal

La barrera intestinal es una estructura física y funcional que está formada por un componente mucinoso secretado por el epitelio intestinal y por un componente celular que lo constituye las células epiteliales intestinales. La mucina es rica en IgA que junto con otros péptidos antimicrobianos como las catelicidinas y las defensinas neutralizan toxinas y microorganismos¹⁴. En este papel defensivo y de prevención de la TB interviene también, las secreciones biliares que ejercen un efecto trófico sobre la mucosa intestinal, neutralizando de la misma forma endotoxinas.

Las células del epitelio intestinal se encuentran unidas herméticamente en su polo más apical por una capa de uniones intercelulares llamadas “tight junctions”, las cuales permiten, de forma selectiva, el paso de moléculas desde el interior del intestino. Estas uniones son permeables a moléculas de pequeño tamaño, constituyendo en intestinos sanos la primera barrera para moléculas de mayor tamaño.

Estudios en pacientes cirróticos han demostrado, visualizando muestras de epitelio de duodeno distal, que aunque conservan la integridad de este tipo de uniones, existen dilataciones en los espacios intercelulares que podrían aumentar la tensión lateral intercelular y comprometer de forma indirecta la estructura de estas “tight junctions”, aumentando así la permeabilidad de la barrera intestinal¹⁵. Existen, además en estos enterocitos de pacientes cirróticos anomalías en las microvellosidades, que se encuentran acortadas y adelgazadas en comparación con pacientes sanos, lo que hace que la superficie total de absorción se encuentre disminuida y puede por lo tanto contribuir al estado de desnutrición característico de estos pacientes.

En los pacientes cirróticos con hipertensión portal, las alteraciones en la microcirculación de la mucosa intestinal, desembocan en una disminución del aporte sanguíneo, lo cual puede provocar congestión, edema e incluso microerosiones que pueden alterar la integridad de la mucosa del intestino¹⁴. Demostrado el aumento de la permeabilidad intestinal en pacientes cirróticos, se ha visto que es mayor en aquellos con hepatopatía más grave¹⁶ y en aquellos con sepsis⁷.

El daño oxidativo de la mucosa intestinal, la endotoxemia, los valores elevados de óxido

nítrico y las citocinas inflamatorias probablemente ejercen un papel en el aumento de la permeabilidad intestinal⁹. Pero en la actualidad es difícil justificar que la permeabilidad intestinal juegue un papel fundamental en el desarrollo de TB, ya que estudios en animales han demostrado que la corrección en el SBI sin interferir en la permeabilidad intestinal, producen un descenso en el desarrollo de episodios de TB¹⁷. Por lo tanto, el aumento de la permeabilidad intestinal por sí sola, no parece ser un factor determinante en el desarrollo de TB.

Alteraciones inmunitarias locales y sistémicas

Es necesario que haya alteraciones en la inmunidad local y sistémica para que la TB sea clínicamente relevante. Ya que, en individuos sanos o inmunocompetentes, las bacterias que traslocan a los ganglios mesentéricos o a la sangre portal, son fagocitados y eliminados antes de que puedan desarrollar patología alguna. Por lo tanto, en la cirrosis debe existir una respuesta inmunitaria local y sistémica disminuida, que permite que las bacterias puedan migrar desde la luz intestinal y alcanzar la circulación sistémica para infectar otros órganos y/o tejidos.

El intestino es la primera barrera defensiva ante la TB. De hecho, en el intestino encontramos todas las células implicadas en la respuesta inmunitaria. Definido como GALT (tejido linfoide asociado al intestino), el intestino se erige como el tejido inmune más grande del organismo, y contiene 4 compartimentos linfoides, que intervienen tanto en la respuesta inmune adaptativa como innata: a) placas de Peyer; b) linfocitos de la lámina propia; c) linfocitos intraepiteliales; d) ganglios linfáticos mesentéricos.

Aunque hay pocos estudios que se centren en la investigación de los mecanismos inmunitarios de la barrera intestinal que favorezcan la TB, se ha demostrado que existe una alteración en la capacidad proliferativa y de síntesis de interferón gamma por parte de los linfocitos intraepiteliales en ratones cirróticos¹⁸. La cirrosis se asocia a una serie de procesos que determinan una alteración en el sistema inmunitario y que terminan siendo relevantes en la patogenia de la TB y de la respuesta inflamatoria crónica asociada. Estos procesos son:

- a. Descenso en la capacidad bactericida de los macrófagos.
- b. Disminución de la capacidad bactericida humoral de suero y líquido ascítico, que

favorece el desarrollo de episodios de PBE.

- c. Disminución de la capacidad funcional del sistema reticuloendotelial (SRE), representado por las células de Kupffer, que no podrían ejercer su función debido a la existencia de shunts portosistémicos, y que de igual manera contribuye a la aparición de episodios de PBE. Esta alteración no afecta únicamente a bacterias viables, sino que también a productos de origen bacteriano, como lo son la endotoxina y el ADN bacteriano. A su vez, estos productos bacterianos son los responsables de la respuesta inflamatoria crónica y de las alteraciones hemodinámicas observadas en la cirrosis¹⁹.

Los pacientes cirróticos con presencia de ADN bacteriano desarrollan por tanto un estado inflamatorio crónico, con síntesis de citocinas, fundamentalmente factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), interleucinas y óxido nítrico que agravan el daño oxidativo de la mucosa intestinal, aumentando la permeabilidad intestinal y favoreciendo por lo tanto la TB. Se crea así un círculo vicioso en el que la propia traslocación de productos bacterianos perpetúa los mecanismos que la provocan. Todas estas alteraciones inmunológicas, imprescindibles para explicar la traslocación de bacterias viables y el desarrollo de PBE, son fundamentales de la misma manera para dar sentido a la traslocación de bacterias no viables y de sus componentes, capaces de inducir una potente respuesta inflamatoria que va a tener consecuencias clínicas y pronósticas (Figura 2).

Repercusiones sistémicas en pacientes cirróticos sin infección activa

El grupo de investigación dirigido por el Dr. Francés, ha demostrado que pacientes con ascitis e hipertensión portal, en los que se demuestra la presencia de ADN bacteriano, presentan alteraciones hemodinámicas sistémicas y perturbaciones en la circulación intrahepática²⁰. La TB en pacientes que presentan ascitis⁶ fue ratificada en estos pacientes con complicaciones sistémicas.

Comprobado ya que la TB es la causante de un estado proinflamatorio crónico, el aumento de citoquinas y la síntesis de óxido nítrico en la circulación esplácnica que ocasiona produce un empeoramiento en la ya alterada situación hemodinámica del paciente cirrótico²¹. Pero más allá de todo ello, los pacientes que presentan ADN bacteriano, utilizado como marcador indirecto de TB, tienen un perfil hemodinámico e

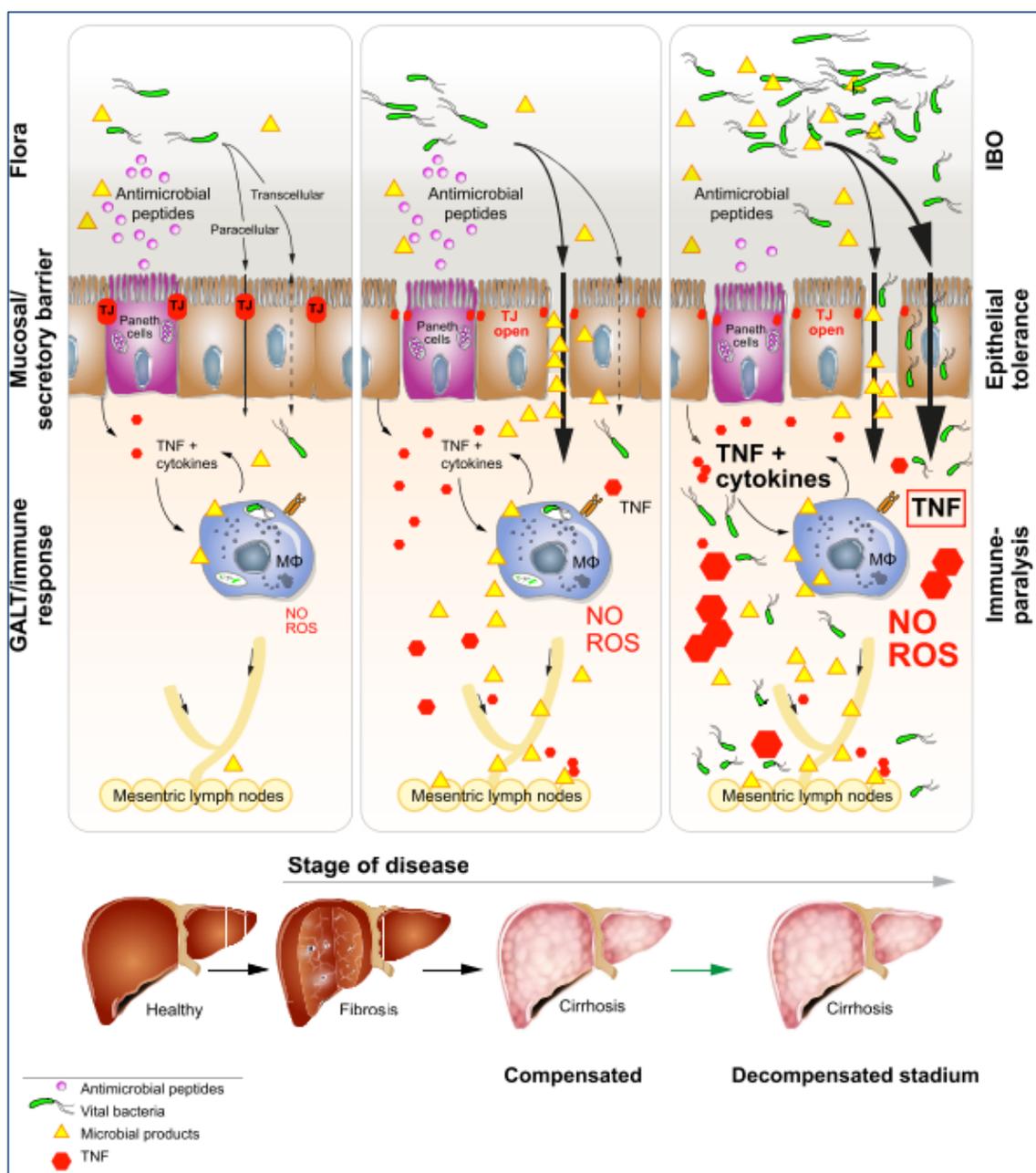


Figura 2. Estadios del daño hepático e hipótesis del desarrollo de la traslocación de bacterias viables y sus productos. TJ: tight junctions. NO: óxido nítrico. ROS: especies reactivas del oxígeno. TNF: factor de necrosis tumoral. Adaptado de Wiest et al. *J Hepatol.* 2014;60(1):197-209

inmunológico diferente. Estos pacientes expresan unos niveles significativamente elevados de TNF α e IL-12 y manifiestan así un insulto proinflamatorio crónico que se asocia a alteraciones hemodinámicas caracterizadas por un descenso en la presión arterial media y en las resistencias vasculares sistémicas, lo cual ayudado con el aumento de los metabolitos del óxido nítrico, contribuye a un aumento de la vasodilatación periférica y a un incremento de la ascitis²⁰. Sin embargo, no se ha podido relacionar la presencia de ADN bacteriano circulante con el empeoramiento en el gasto cardiaco que los pacientes cirróticos pueden desarrollar y que da lugar a lo que se denomina

“cardiomiopatía del paciente cirrótico”.

A pesar de la existencia de estas alteraciones hemodinámicas en los pacientes con ADN bacteriano circulante, no se ha conseguido establecer una relación estadísticamente significativa entre ambos hallazgos. Esto probablemente sea debido a que, junto con el ADN bacteriano, deben de existir otros productos derivados de la TB que contribuyan al desarrollo de todas estas alteraciones hemodinámicas, típicas de este subgrupo de pacientes cirróticos.

Otra consecuencia, demostrada de la TB es un empeoramiento en la circulación intrahepática, con una disfunción en el endotelio hepático que se traduce en un aumento del gradiente de presión venosa hepática postprandial cuando se compara con el que se obtiene de pacientes sin ADN bacteriano circulante²⁰. Este hallazgo puede ser debido a los efectos que produce la TB en la regulación del tono vascular intrahepático, como ya se ha demostrado en modelos experimentales²². La importancia de la elevación del gradiente de presión venosa es aún desconocida, pero quizás pueda tener relación con el sangrado agudo por varices esofágicas en aquellos pacientes cirróticos con infección bacteriana o con presencia de productos bacterianos circulantes en sangre periférica²³ (Figura 3).

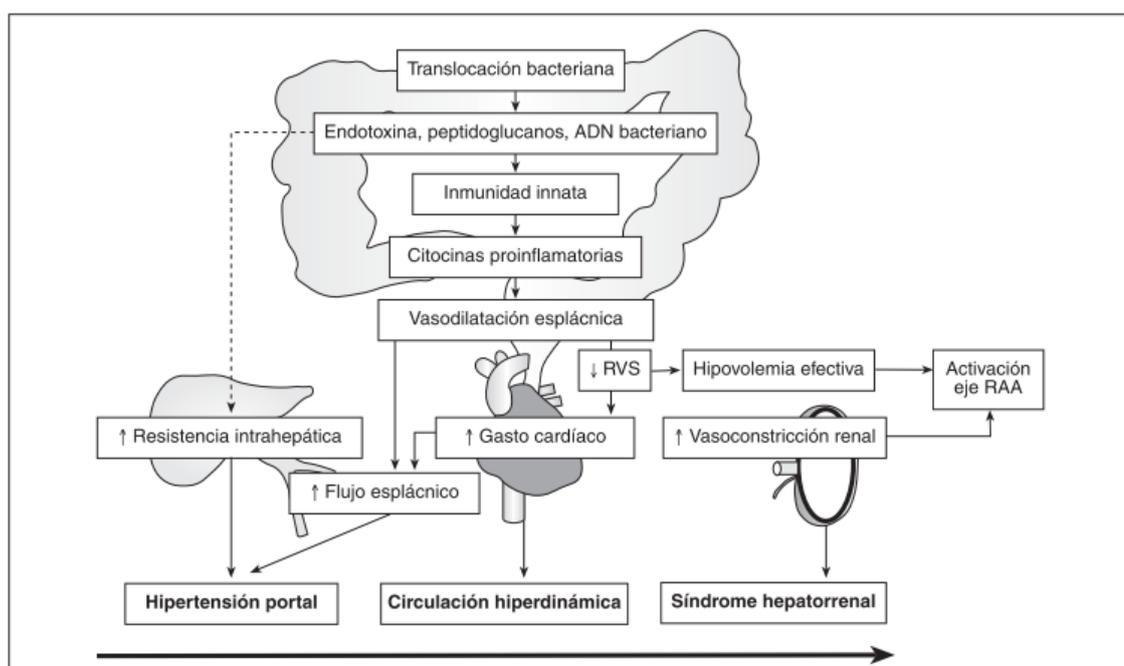


Figura 3. Consecuencias hemodinámicas sistémicas de la traslocación bacteriana. RAA: Renina-Angiotensina-Aldosterona; RVS: Resistencias Vasculares Sistémicas. Adaptado de Bellot et al. Gastroenterol Hepatol. 2008;31(8):508-514.

Supervivencia en cirróticos no infectados con ADN bacteriano

La presencia de ADN bacteriano en pacientes cirróticos identifica a un subgrupo de enfermos que presentan un aumento de la mortalidad a corto plazo²⁴. Además, estos pacientes fallecen como consecuencia de un deterioro de la función hepática. El ADN bacteriano tiene secuencias inmunoestimuladoras con un alto contenido de productos no metilados de citidina-fosfato-guanosina (CpG), los cuales no son característicos en los mamíferos²⁵. Estos CpG son reconocidos por un tipo de receptor de peaje (*Toll like receptors*, TLR), TLR-9, activándolo y produciendo una serie de señales intermedias que finalizan con la activación de genes que producen citocinas y quimiocinas proinflamatorias^{25,26}, entre las que destaca el interferón gamma ($INF\gamma$) a través de la estimulación de las células “natural killer” (NK)²⁷. Este hecho corrobora y da explicación a que los episodios de TB asintomáticos habían activado a los macrófagos de pacientes cirróticos para la producción de citocinas proinflamatorias ($TNF\alpha$, IL-6, IL-12 e $INF\gamma$) y óxido nítrico²⁸.

Tanto el $TNF\alpha$ como el $INF\gamma$ están implicados en la activación de la respuesta inmunitaria innata, así como en el aumento de la permeabilidad intestinal, y por lo tanto se crea un círculo vicioso en el que aumentan los episodios de TB. Todo ello produce un daño sobre el hígado cirrótico y un aumento de la fibrogénesis²⁹, que puede comprometer el grado de función hepática ya disminuido de antemano. Además, el aumento de óxido nítrico, un potente vasodilatador periférico y esplácnico, conlleva un empeoramiento de la función hemodinámica ya deteriorada en los pacientes cirróticos, provocando un aumento de los episodios de TB y de complicaciones clínicas no necesariamente relacionadas con la PBE, y que contribuyen a un aumento de la mortalidad³⁰.

Comparación entre cirróticos con ADN bacteriano y cirróticos con PBE

El comportamiento de los pacientes cirróticos sin ascitis es idéntico al de aquellos con ascitis y sin TB²⁰. Los pacientes con traslocación de ADN bacteriano presentan un estado inflamatorio caracterizado por un aumento de citocinas proinflamatorias ($TNF\alpha$, IL-12 e $INF\gamma$) y de metabolitos derivados del óxido nítrico, tanto en suero como en líquido ascítico. Este perfil inflamatorio es similar al de los pacientes que presentan translocación de otros productos bacterianos, como la endotoxina³¹ y, de la misma forma, idéntico al de

pacientes con episodios de PBE³². La misma tendencia ocurre cuando se estudian las proteínas activadoras del sistema del complemento, viéndose que la activación de la vía alternativa es idéntica en los pacientes cirróticos con translocación de ADN bacteriano y en los que presentan episodios de PBE³³. Todos estos datos indican que la presencia de ADN bacteriano en los pacientes cirróticos, provoca una respuesta inflamatoria tan intensa como la que producen las bacterias viables responsables de los episodios de PBE, y por lo tanto pueden tener consecuencias clínicas similares.

Traslocación de ADN bacteriano en pacientes obesos mórbidos intervenidos de cirugía bariátrica

La obesidad constituye en la actualidad uno de los grandes problemas socio-sanitarios de nuestra sociedad. La obesidad mórbida lleva asociada una serie de comorbilidades como el síndrome metabólico (resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo II, hipertensión arterial, síndrome de apnea obstructiva del sueño, hígado graso no alcohólico y dislipemia), que hace que los pacientes que la padecen tengan una esperanza de vida menor que el resto de la población no obesa. En su etiología intervienen tanto factores genéticos como ambientales, entre los que destacan el hábito alimenticio y el gasto energético del individuo. Y en cuanto a su fisiopatología, se ha visto que en los pacientes obesos existe un estado inflamatorio crónico, mantenido, en el que tanto el TNF α con la IL-6 juegan un papel fundamental³⁴.

La cirugía bariátrica se ha convertido en el tratamiento de elección para conseguir una pérdida de peso mantenida en los pacientes obesos mórbidos, mejorando gran parte de sus comorbilidades asociadas. La mejoría en la resistencia insulínica y en la función endotelial ya han sido demostrados en el pasado³⁵. Sin embargo, existen diferencias documentadas entre la asociación de pérdida de peso tras cirugía bariátrica y una disminución del estado inflamatorio característico de estos pacientes. Mientras algunos autores defienden y demuestran la asociación entre pérdida de peso tras cirugía bariátrica y una reducción de los niveles de TNF α , con reducción de los niveles de proteína C reactiva (PCR) y mejoría en la resistencia insulínica y la función endotelial^{36,37}, otros estudios no encuentran relación significativa entre ambos procesos³⁸.

Nuestro grupo diseñó un estudio prospectivo observacional para evaluar la incidencia de

TB y respuesta inflamatoria sistémica en pacientes obesos mórbidos³⁹. En este estudio se demostró como aproximadamente el 30% de los pacientes obesos presentaban fragmentos de ADN bacteriano circulando en sangre periférica. Esos fragmentos pertenecían a bacterias de la flora intestinal comensal y coincidían con niveles elevados de endotoxina en el suero de los mismos.

Los productos bacterianos, tales como el ADN y la endotoxina inducen una respuesta proinflamatoria dependiente de células Th1, a través de la activación de los receptores de tipo peaje (TLR), los cuales provocan una serie anterógrada de sucesos señalizadores que afectan a muchas vías, incluida la del factor nuclear kappa B (NF- κ B) que concluye con la producción de citocinas y quimiocinas proinflamatorias. Los mediadores inflamatorios más característicos de esta respuesta proinflamatoria mediada por Th1, son el TNF α , el interferón gamma (IFN- γ) y la IL-2. Además, también se constató un aumento de IL-6 en estos pacientes obesos con fragmentos de ADN bacteriano circulante.

Tanto el ayuno modificado como la cirugía bariátrica redujeron el número de pacientes con ADN bacteriano en sangre, además de disminuir los valores de ADN bacteriano en todos los pacientes obesos. Pero de forma interesante, se encontró que los niveles de citocinas proinflamatorias a los 3 meses de iniciado el ayuno modificado y a los 3 meses de la cirugía bariátrica, variaban dependiendo del aclaramiento de ADN bacteriano en cada paciente. Es decir, aunque todos los pacientes perdieron peso en cada uno de esos periodos, la respuesta inflamatoria medida por los niveles de TNF α , no dependía de esta pérdida de peso, sino de la persistencia o no de ADN bacteriano en sangre.

Así, los pacientes con TB al inicio, y que finalizado cualquiera de los dos tratamientos había negativizado ese ADN, experimentaban una disminución de los niveles de TNF α ; mientras que aquellos pacientes sin ADN bacteriano circulante al inicio del estudio, que tras 3 meses de ayuno modificado o a los 3 meses de cirugía bariátrica presentaban episodios de translocación bacteriana, con ADN bacteriano en sangre, tenían niveles de TNF α aumentados. De la misma manera, tanto los pacientes con ADN bacteriano negativo que no modificaban su estado tras 3 meses de tratamiento (ambos ayuno y cirugía) y los pacientes con ADN bacteriano positivo que seguían siéndolo tras los mismos periodos de tratamiento, no conseguían reducir los niveles de TNF α .

Las consecuencias clínicas de este subgrupo de pacientes obesos mórbidos con TB, fueron estudiadas para determinar su posible relación con sus comorbilidades características. La diabetes mellitus tipo II, la hipertensión y la dislipemia no dependían de la presencia de ADN bacteriano ni de endotoxina en suero. Sin embargo, la translocación de ADN bacteriano condicionaba un aumento de la resistencia a insulina, y por lo tanto identificaba a un subgrupo de pacientes con una alteración en la respuesta metabólica, que podría beneficiarse de estrategias de tratamiento en el futuro.

Microbiota intestinal

Se entiende como microbiota a todo el conjunto de microorganismos que habitan colectivamente un ecosistema. Y como microbioma a la colección de todos los genomas de los microorganismos de un ecosistema⁴⁰. En los seres humanos se estima que habitan aproximadamente unos 100 trillones de bacterias, un cuatrillón de virus, hongos, parásitos y arqueas. Todos estos microorganismos serían unas diez veces más que el resto de nuestras células y codificarían unas 100 veces más genes que nuestro propio genoma⁴¹.

La microbiota presente en un individuo sano se conoce como microbiota normal, la cual promueve la salud y evita la enfermedad. Gran parte de los microorganismos de los que hablamos se encuentran localizados en el tracto digestivo y son fundamentales para la realización de gran número de nuestros procesos fisiológicos. En condiciones normales el ecosistema intestinal está en equilibrio, lo que se denomina eubiosis, de tal forma que los microorganismos patógenos no pueden actuar y producir enfermedades. Pero en determinadas situaciones, cuando el equilibrio se rompe (disbiosis), estos microorganismos patógenos pueden generar enfermedades e infecciones, ya sea porque invaden regiones de nuestro organismo donde no deben estar o porque su número se incrementa de forma excesiva.

La microbiota intestinal normal de una persona adulta se compone de unas 500 a 1000 especies de microorganismos, aunque la mayoría se agrupan en unos pocos filos bacterianos, siendo los más frecuentes los filos *Bacteroidetes* (25%) y *Firmicutes* (60%), en menor proporción se encuentran *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Verrucomicrobia*, *Fusobacteria*, *Cyanobacteria* y *Spirochaetes*, las arqueas, los hongos, protozoos, virus y otros microorganismos⁴². Para que la microbiota intestinal no se altere y conserve su

funcionalidad, todos estos microorganismos tienen que permanecer en equilibrio. Por ello se ha establecido una ratio *Firmicutes* / *Bacteroidetes* que evalúa esta balanza.

La composición microbiana varía según la localización en el tracto digestivo, aumenta en cantidad y complejidad en sentido distal. Además, la microbiota varía con la edad. Aunque el mayor inóculo de microorganismos ocurre durante el parto y en los meses posteriores, estudios recientes confirman que ya en el útero materno existe colonización microbiana⁴³. Desde el comienzo de la vida los factores que más influyen en la composición de nuestra microbiota intestinal son el parto, el tipo de lactancia y la introducción de los alimentos sólidos. Conforme se cumplen años, la microbiota pasa de ser muy variable entre los niños, a ser más estable en la etapa preadolescente, en la que su composición se asemeja mucho a la de la edad adulta. De la misma forma, el envejecimiento causa inmunosenescencia haciendo que la microbiota intestinal cambie, aumenten los filos *Bacteroidetes* y *Enterobacteriaceae* y disminuyan las bacterias pertenecientes a *Bifidobacteria* y *Firmicutes*⁴⁴.

La composición de la microbiota intestinal varía entre individuos de distintas regiones, por lo que se deduce que los factores implicados en su composición van a ser diversos, entre los que destacan factores ambientales, dieta, estilo de vida, uso de antibióticos y medidas higiénicas. Las funciones en las que participa la microbiota quedan reflejadas en el siguiente esquema (Tabla 1). La microbiota es una población compleja de microorganismos que influye en la generación de enfermedades tan importantes como el cáncer, la enfermedad intestinal inflamatoria, la diabetes, la obesidad e incluso patologías cardiovasculares y/o psiquiátricas (Tabla 2).

Relación con el sistema inmunitario

Aunque no se conoce bien cuál es el mecanismo por el cual el neonato se adapta a la colonización de microorganismos, se cree que la leche materna sea el principal factor que define la respuesta temprana a los microorganismos comensales. La leche materna contiene microorganismos vivos, citosinas, células inmunitarias e inmunoglobulina A. Factores todos que participan de forma sinérgica en la formación de la microbiota del lactante.

Tabla 1. Funciones en las que la microbiota está implicada.

Funciones Estructurales	Funciones Protectoras	Funciones Metabólicas	Funciones Inmunológicas	Desarrollo Neurológico
Fortalecer la barrera epitelial	Competición por nutrientes y receptores	Síntesis de vit., aminoácidos y neurotransmisores	Inducción de síntesis de Ig A	Modulación del desarrollo del sistema nervioso
Estabilizar uniones estrechas	Desplazamiento de patógenos	Absorción de electrolitos y minerales	Inducción de tolerancia a las comidas	
Proliferación y diferenciación de células epiteliales	Producción de factores antimicrobianos	Fermentación de hidratos de carbono no digeribles	Desarrollo del sistema inmunitario	
Promover la vascularización		Producción de Ac. grasos cadena corta		
		Regulación del metabolismo de los ácidos biliares		
		Biogénesis de energía		

Adaptado de: Reigadas E y Bouza E. Microbiota humana e inmunoterapia. En: Carbone J, editor, Inmunoterapia de enfermedades de base inmunológica, Sociedad Española de Inmunología, Elsevier, Barcelona, 2018, págs. 83-94.

Se ha descrito la ruta “enteromamaria”, por la cual bacterias presentes en el intestino materno son capaces de alcanzar la leche materna transportadas por células del sistema inmunitario⁴⁵. En las etapas finales de la gestación, así como en la lactancia, se ha comprobado que existe una elevada tasa de TB desde el intestino materno a los ganglios linfáticos mesentéricos y de estos a la glándula mamaria. Además, el sistema inmunitario de los neonatos se encuentra inmaduro, con un bajo desarrollo tanto de células B como T y con un descenso en la producción de citocinas inflamatorias, todo ello para favorecer la adaptación del individuo a la colonización del microbioma sin desarrollar una respuesta inflamatoria excesiva. Además, el sistema inmunitario del recién nacido es capaz de reconocer patrones moleculares microbianos, integrándolos y promoviendo la colonización bacteriana⁴⁶. Ejemplo de ello es la respuesta de TLR a ligandos microbianos, de modo que en neonatos la producción de mediadores inflamatorios es menor que en el adulto⁴⁶.

Otros factores que influyen en la adaptación del neonato a la microbiota intestinal se incluyen dentro de lo que se denomina compartimentalización de las bacterias. Esta estratificación bacteriana hace que en el colon existan dos capas de moco, una externa con gran número de bacterias y otra más interna compuesta fundamentalmente por moco

resistente a la penetración bacteriana. En este proceso de estratificación participan proteínas antibacterianas, como la RegIII γ (cuya expresión depende de los TLR)⁴⁷, la secreción de IgA⁴⁸, la producción de Interleucina 22 o la secreción de α -defensinas, estas últimas constituidas por las células de Paneth⁴⁹.

Tabla 2. Diferentes patologías en los que la microbiota intestinal está implicada.

Tratamiento	Patología
Trasplante de heces	Infección por Clostridium Difficile
Inhibidores de la síntesis de trimetilamina microbial	Arteriosclerosis
Bacteroides fragilis	Ansiedad
Especies comensales	Cáncer
Escherichia Coli	Grasa
Suplementación con probióticos	Pancreatitis autoinmune

Adaptado Lynch et al. N Engl J Med. 2016;375(24):2369-2379

En rojo estudios clínicos en humanos; en negro estudios realizados en animales.

Influencia en el sistema inmunitario

La microbiota ejerce un papel fundamental en el desarrollo de la estructura linfoide, así como en la función de las células del sistema inmunitario⁴⁹. Contribuye al desarrollo del sistema inmunitario en el periodo postnatal, ejerce un potente efecto defensivo contra la colonización de microorganismos patógenos y/u oportunistas, y ayuda a reforzar la función de barrera intestinal constituida por los enterocitos y por el moco que estos secretan⁴⁹. En este mismo sentido, la microbiota contribuye también al desarrollo del tejido linfoide asociado a mucosas del tracto gastrointestinal denominado (GALT). Además la microbiota contribuye a mejorar la inmunidad innata mediante la regulación de la secreción y producción de péptidos antimicrobianos⁵⁰.

En los últimos años, se ha encontrado que algunas especies individuales de la microbiota influyen en la composición de los subgrupos de linfocitos T de la lámina propia. La homeostasis de la mucosa intestinal se mantiene gracias a que existe un equilibrio entre células proinflamatorias y células antiinflamatorias. De las primeras, destacan las células Th1 que producen interferón gamma, las células Th17 que producen IL-17a, IL-17f e IL-22, y las células linfoides innatas con características efectoras de citocinas similares a las

Th2 y Th17. De entre las antiinflamatorias destacan las células T reguladoras Foxp3+ (Treg). Pues bien, se ha demostrado que en ausencia de microbiota no hay desarrollo de células Th17⁵¹. Algunas bacterias del género *Clostridium* potencian la rama antiinflamatoria al dirigir la diferenciación de las células T reguladoras o mediante la inducción de la expresión de IL-10⁵². Similares hallazgos han sido encontrados con *Bacteroides fragilis*⁵³.

Descontaminación intestinal en el trasplante hepático

La descontaminación intestinal selectiva (DIS) es una profilaxis antimicrobiana en la que se utilizan bien antibióticos no absorbibles por vía oral o antibióticos sistémicos por vía parenteral. Se utiliza para prevenir infecciones producidas por microorganismos patógenos que anidan en el tubo digestivo. A grandes rasgos la DIS trata de eliminar las bacterias patógenas aeróbicas Gram-negativas y las levaduras, y mantener las bacterias anaeróbicas, que ayudan al huésped a evitar infecciones. El primer estudio de DIS en trasplantados hepáticos fue publicado en 1988 por Wiesner et al.⁵⁴. Con la administración de antibióticos no absorbibles (Polimixina E, gentamicina y nistatina) antes y después del trasplante, junto con una dieta específica, lograron disminuir la presencia de bacterias aerobias gram-negativas y Cándidas, y mejorar las infecciones ocasionadas por estos gérmenes en el postrasplante inmediato.

Además, estudios en animales demostró que el tratamiento con Polimixina B durante 7 días antes del trasplante hepático disminuía los microorganismos pertenecientes a las especies *Enterobacteriaceae* y aumentaba las especies *Bifidoacterium*, *Lactobacillus*, *Bacteroides* y *Eubacterium*. Conjuntamente con esta modificación de la flora bacteriana, se observó, que las ratas expuestas a DIS tenía menos endotoxina circulante tras la reperusión del injerto y menos TNF- α , lo cual demostraba el efecto protector que ejercía la DIS en los momentos iniciales del trasplante hepático⁵⁵. Con todo ello, en 2004 Safdar et al.⁵⁶ publicaron un artículo en el que llevaron a cabo una revisión de la literatura junto con un meta-análisis de aquellos artículos que cumplían las siguientes características:

- a. Estaban aleatorizados a DIS versus placebo, o no tratamiento, o mínimo tratamiento (ej., nistatina vía oral como único tratamiento).
- b. Tenían recogidos todos los datos de incidencias de infecciones durante el periodo de seguimiento del estudio.

Tras aplicar sus criterios de inclusión y exclusión, la revisión sistemática quedó expuesta a 15 estudios, que abarcaban desde el 1990 hasta el 2002; mientras que el meta-análisis abarcó solamente 4 estudios. Así, mientras la revisión sistemática mostraba que los pacientes con DIS tenían menor tasa de infecciones, el meta-análisis mostraba que, aunque la DIS reducía la incidencia de infecciones causadas por bacterias gram-negativas, la tasa de infecciones globales no difería en ambos grupos. Esto se debía a que en los pacientes con DIS aumentaban las infecciones por cocos gram-positivos. Además, el meta-análisis alertaba de otro peligro, ya que la incertidumbre del momento en el que se realiza el trasplante (no es un procedimiento programado), podía aumentar el tiempo de exposición de los pacientes a los antibióticos para la DIS, lo que podría favorecer la aparición de microorganismos multiresistentes.

En años posteriores se han publicado múltiples estudios sobre DIS en trasplantados hepáticos, de los cuales hemos seleccionado el de Esfeh et al⁵⁷; el estudio multicéntrico español publicado en 2011 y llevado a cabo entre 12 centros de trasplante españoles a partir de los datos de RESITRA (Red de Estudio de la Infección en el Trasplante)⁵⁸; y la revisión de la Cochrane publicada en 2014⁵⁹. En el primero de ellos quedó validado la utilidad de la rifaximina como antibiótico utilizado de forma profiláctica (sólo antes de la realización del trasplante) para la reducción de las infecciones bacterianas en el periodo inicial tras trasplante hepático (30 días). Sin embargo, esta eficacia no alcanzó la significación estadística y además no contribuyó en un aumento de la supervivencia. Tampoco se comprobó que su utilización como descontaminante intestinal selectivo contribuyera a la aparición de gérmenes multiresistentes.

El artículo publicado por San Juan et al. en *Liver Transplantation* y que implicó a 12 centros españoles que realizaban trasplante hepático, analizó la incidencia de infecciones bacterianas precoces (en los primeros 30 días tras el trasplante) en función de la toma de fluorquinolonas como descontaminante intestinal selectivo (norfloxacino o ciprofloxacino) durante un mínimo de 7 días después de realizar el trasplante hepático. Así, tras comparar 415 pacientes procedentes de 4 centros, con 595 de otros 8 centros de trasplante se observó que la utilización de las fluorquinolonas como descontaminantes intestinales no afectaba a la posibilidad de contraer infecciones en los 30 días siguientes a la realización del trasplante hepático.

Por último, la revisión publicada en Cochrane por Gurusamy et al, en la que se incluyeron 7 estudios que abarcaban en su totalidad a 614 pacientes trasplantados hepáticos, y en los que se comparaban diferentes estrategias profilácticas para evaluar la incidencia de infecciones sistémicas así como la infección de la herida quirúrgica, concluyó que la DIS no sólo no disminuía la incidencia de infecciones y de complicaciones de la herida quirúrgica, sino que tampoco disminuía la mortalidad ni el número de retrasplantes. Pero, además, incluso cuando se comparaba esta estrategia profiláctica frente a la utilización de prebióticos junto con probióticos, podría incluso aumentar el número de infecciones.

Papel de los prebióticos y probióticos en el trasplante hepático

La utilización de prebióticos y probióticos para la reducción de los procesos infecciosos, surge como consecuencia de su papel en la restauración de la flora microbiana y por lo tanto del mantenimiento de la homeostasis habitual en cada individuo.

Probióticos.

Los probióticos son productos que utilizan cultivos de bacterias viables o componentes celulares de bacterias, los cuales afectan a la estructura y la función de la microbiota intestinal. Son múltiples los mecanismos por el cual los probióticos producen un efecto beneficioso en el paciente que los consume⁶⁰:

- a. Mejora la barrera que conforma el epitelio intestinal, al estabilizar las uniones intercelulares ("tight-junctions"), inhibir la apoptosis de las células epiteliales y estimular la producción de moco.
- b. Interfiere en los mecanismos de adhesión e invasión de los microorganismos patógenos.
- c. Activa la respuesta inmune tanto innata como adaptativa.
- d. Disminuye la expresión de genes que producen TLRs, NF- κ B, mucina y mediadores proinflamatorios (TNF- α , IL-6 e IL-8)
- e. Aumenta la expresión de sustancias anti-inflamatorias como el TGF- β (factor de crecimiento transformante beta) e IL-10.

En el estudio publicado por Grat et al. queda demostrado como el uso de probióticos antes del trasplante frente a placebo, no sólo reduce de forma significativa la incidencia de

infecciones a los 30 y 90 días del trasplante, sino que también reduce los niveles de bilirrubina séricos tras el mismo. De la misma forma, los pacientes que tomaron probióticos experimentaron una disminución más rápida de los niveles de GOT y GPT tras el trasplante⁶¹.

Prebióticos.

Los prebióticos se definen como ingredientes o sustancias no digeribles que estimulan el crecimiento y/o la actividad de las bacterias beneficiosas de la flora colónica. Estas sustancias actúan de 2 formas:

- a. Estimulan la producción de ácidos grasos de cadena corta (AGCC), que constituyen la principal fuente de energía de las células epiteliales colónicas. Además, intervienen sobre otras funciones fisiológicas, como la motilidad intestinal y el pH intestinal. Los AGCC tiene efecto anti-inflamatorio, ya que modulan la quimiotaxis de las células inmunes, liberan especies reactivas de oxígeno (ROS “reactive oxygen species”) y citocinas⁶².
- b. Disminuyen el pH intestinal.

La combinación de ambos, probióticos y prebióticos ejercen un efecto simbiótico, y su uso ha demostrado beneficios cuando se comparan tanto con la utilización de prebióticos de forma única⁶³, como con protocolos de descontaminación intestinal selectiva⁶³, o con placebo⁶⁴, en pacientes trasplantados hepáticos. Todo ello sin contribuir al desarrollo de resistencias antibióticas, ni a la aparición de efectos adversos graves⁶⁵.

COMPLICACIONES TEMPRANAS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

Las complicaciones que tienen lugar en los pacientes trasplantados hepáticos, son diferentes y por ello se analizan de distinta manera dependiendo del momento en el que ocurren. Así, se pueden dividir en complicaciones tempranas y tardías. Dentro de las primeras, tenemos las complicaciones que ocurren en las semanas inmediatamente posteriores al trasplante y que tienen relación por tanto con la técnica quirúrgica y con la calidad del injerto. Conforme pasan los días y meses, las complicaciones que surgen en los pacientes trasplantados y que tienen reflejo directo en su calidad de vida e incluso en su supervivencia, van cambiando. En los siguientes apartados describiremos las principales complicaciones que surgen tras el trasplante hepático, poniendo especial énfasis en aquellas que ocurren durante los primeros días y semanas.

Disfunción primaria del injerto

Con este término se engloban a todos los injertos hepáticos que no funcionan de una forma correcta tras el trasplante. Y por lo tanto engloba tanto a los pacientes que en un inicio tienen una función deficiente del injerto, pero que es suficiente para mantenerlo con vida y por lo tanto se trata de una situación reversible; y los pacientes en los que la función hepática no es suficiente para mantener con vida al paciente y solo puede ser restaurada con un nuevo trasplante hepático. A la primera situación se le denomina “pobre función inicial del injerto” y a la segunda “fallo primario del injerto”⁶⁶. Aunque hay diferencias en cuanto a los criterios para definir ambas situaciones, lo que parece claro es que ambas reflejan la situación más leve y más agresiva de lo que conocemos como disfunción primaria del injerto.

Existen diversas publicaciones en las que se intentan dar unos valores de ciertos parámetros analíticos para definir la pobre función inicial del injerto^{67,68,69,70,71}. En la mayoría de ellos se utilizan los niveles de AST, ALT (por encima de 1000 UI/L) que nos indican el daño a nivel del hepatocito; el tiempo de protrombina (por encima de 16 segundos) o INR que nos da una idea de la capacidad de síntesis que tiene el órgano; y otros valores que son menos constantes y que varían de unas publicaciones a otras como los niveles de bilirrubina, amonio o incluso la cantidad de bilis producida.

De igual forma, existen diferencias entre las diferentes publicaciones para definir el fallo primario del injerto^{68,71,72}. Pero en la gran mayoría coinciden que es un proceso en el que existe un rápido ascenso de los niveles de transaminasas (AST/ALT) como consecuencia de una gran citolisis hepática, junto con una ausencia de producción de bilis y una alteración importante de los parámetros de la coagulación sanguínea. Además, existe un aumento de ácido láctico en sangre y un descenso significativo de los niveles de glucosa. Todo ello en el contexto de un paciente inestable hemodinámicamente, y en el que se suele asociar fallo renal y respiratorio. Este proceso catastrófico suele ocurrir en los primeros 7 días postrasplante y solo es reversible con el trasplante de un nuevo órgano.

Debido a que los parámetros que se escogen para definir tanto el fallo primario del injerto, como la pobre función inicial son variables, la incidencia de ambos procesos varía según los artículos publicados. Así la pobre función inicial varía entre 5,2% y el 36,3%, mientras que el fallo primario del injerto oscila entre el 0,9% y el 7,2%⁷³. Entre los factores que influyen en la función inicial del injerto tenemos factores que dependen del donante, factores que dependen del proceso quirúrgico y factores que dependen del receptor.

Factores que dependen del donante

Edad del Donante

En las últimas décadas se ha incrementado el uso de órganos que provienen de donantes de edad avanzada. En 2014, en EEUU la tasa de donantes mayores de 65 años fue del 8%⁷⁴, un cambio similar a lo observado en Europa, en donde la tasa de donantes mayores de 60 años fue del 29% en 2009⁷⁵ (Figura 4). En España sucede algo similar, con un aumento progresivo de la edad de nuestros donantes que llega, según cifras de la ONT (Organización Nacional de Trasplantes), a más del 55% los donantes mayores de 60 años en el año 2018 (Figura 5).

Y aunque el envejecimiento hepático parece que sucede lentamente, sin apenas afectación analítica, existe una reducción en la función hepática confirmada por una reducción en la función del citocromo P450⁷⁶. Todo ello hace que los hígados de donantes añosos sean más susceptibles al daño que ocasionan los fenómenos de isquemia / reperfusión, sobretodo cuando los tiempos de isquemia fría son prolongados. Además, estos hígados suelen tener mayor componente graso que los hígados de donantes

jóvenes, lo que contribuye aún más a que puedan desarrollar problemas de disfunción primaria. También se ha relacionado la utilización de donantes ancianos con la mayor frecuencia de trombosis de la arteria hepática

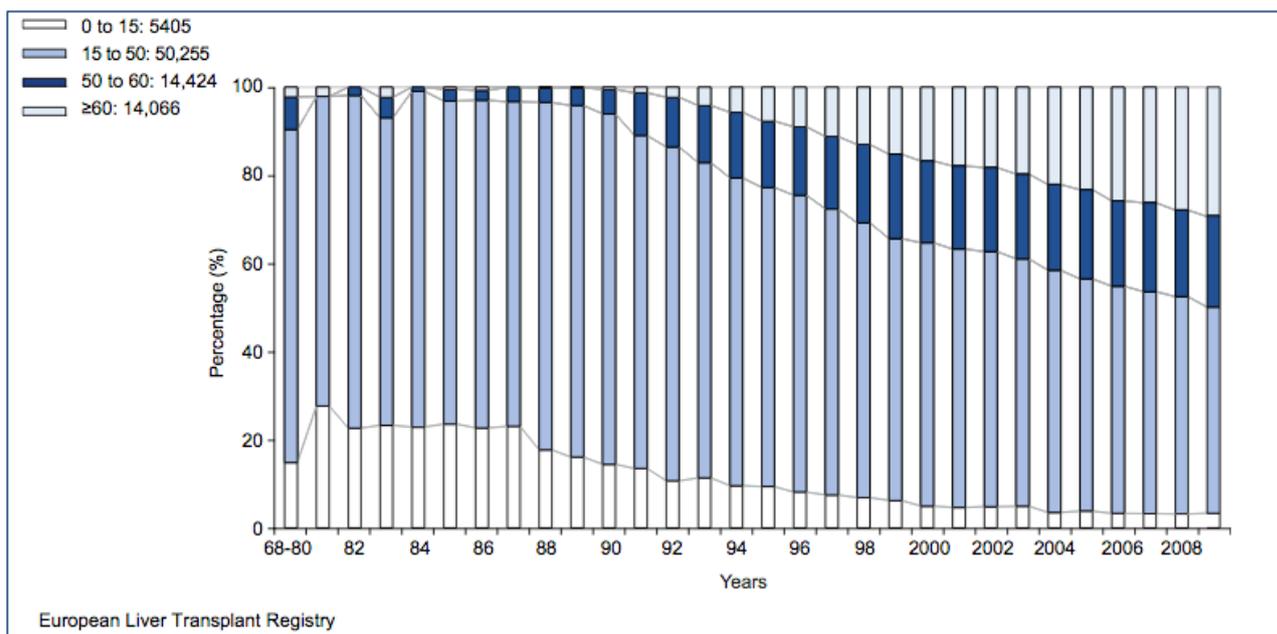


Figura 4. Grupos de edad de los donantes en Europa hasta 2009. Adaptado de Adam et al. *J Hepatol.* 2012;57(3):675-688.

a largo plazo⁷⁷ y con la aparición de colangiopatías isquémicas⁷⁸. La edad de los donantes parece afectar de forma significativa a la supervivencia del injerto y de los receptores con VHC. Numerosos estudios ha descrito una menor supervivencia cuando se utilizaban donantes mayores de 50 años para receptores con VHC^{79,80}. Esto parece no tener hoy día validez con la introducción de los nuevos antivirales de acción directa que pueden ser empleados tanto antes como después del trasplante y que consiguen elevadas tasas de respuesta viral sostenida en pacientes con VHC. Sin embargo, y aún sin despreciar el posible aumento en disfunción primaria del injerto asociado a la edad de los donantes, se han obtenido excelentes tasas de supervivencia del injerto y del receptor con la utilización de donantes añosos. Para obtener estas tasas es recomendable realizar una exquisita selección de estos donantes, evitar aquellos que tengan esteatosis hepática macrovesicular por encima del 30%⁸¹; disminuir los tiempos de isquemia fría por debajo de las 8 horas⁸²; e incluso seleccionar receptores con un MELD menor de 20 puntos⁸⁰.

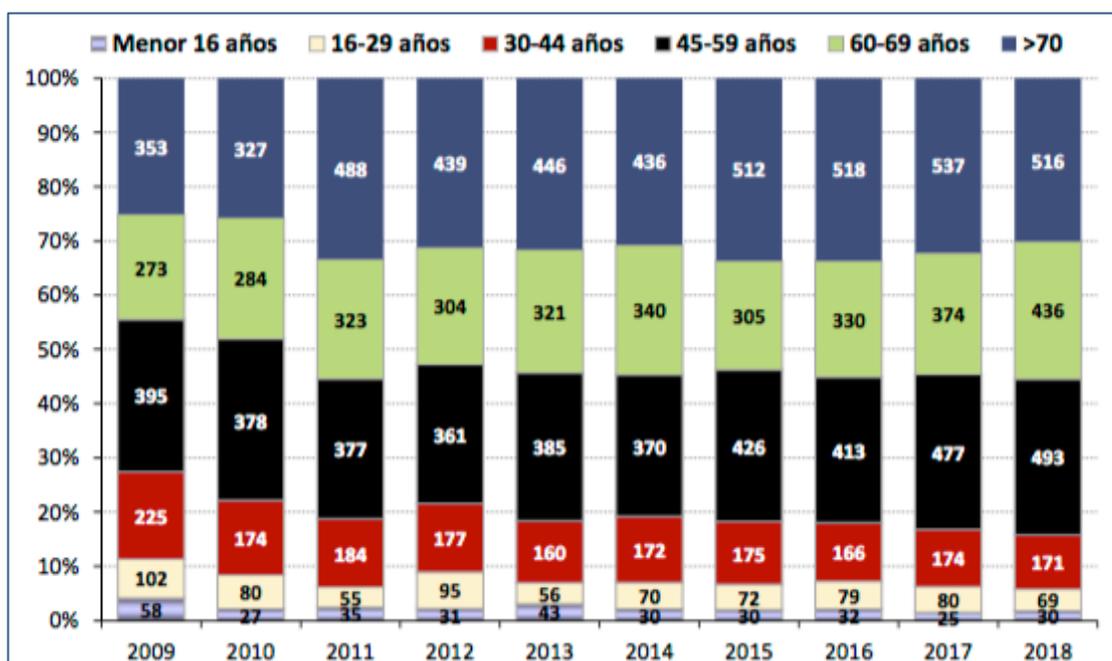


Figura 5. Evolución de la distribución de los grupos de edad de los donantes hepáticos desde 2009 hasta 2018. Adaptado de datos de la memoria de actividad de donación y trasplante hepático 2018. Organización Nacional de Trasplantes (ONT)

Esteatosis hepática

Más del 30% de la población del mundo occidental tiene hígado graso no alcohólico. Entre los factores de riesgo asociados están obesidad, diabetes, hiperlipidemia y síndrome metabólico. La esteatosis provoca un deterioro de la función mitocondrial en las células hepáticas, junto con un incremento de la actividad de las células de Kupffer y una ruptura del revestimiento sinusoidal. Estos cambios a nivel celular hacen que las células hepáticas puedan quedar dañadas durante el periodo de isquemia fría, además de potenciar el daño por isquemia/reperfusión⁸³. La infiltración grasa puede ser de dos tipos: macrovesicular y microvesicular. En la esteatosis macrovesicular el hepatocito contiene una única vacuola grasa, grande que desplaza el núcleo de la célula hacia la periferia. Sin embargo, en la microvesicular existen en la célula hepatocitaria numerosas vacuolas pequeñas que no desplazan el núcleo hacia ninguna parte. Este último tipo de esteatosis hepática, la microvesicular no parece afectar a la función hepática y por lo tanto no sería responsable de disfunción primaria del injerto.

Además, la esteatosis se gradúa dependiendo de la cantidad de grasa respecto a la proporción de hepatocitos. Así la esteatosis leve correspondería a un hígado con menos del 30% de grasa; la esteatosis moderada con un porcentaje de grasa que oscila entre el

30-60%; y la esteatosis grave con un porcentaje mayor del 60% de grasa. En la reunión de consenso de Paris de 2008⁸⁰, la esteatosis menor del 30% no afecta a la función del hígado. Sin embargo, cuando el porcentaje de grasa supera ese 30%, la incidencia de problemas tales como la disfunción primaria del injerto, fallo renal o complicaciones biliares, aumentan de forma considerable y con significación estadística⁸³. La escasez de órganos y el aumento de las listas de espera para trasplante de hígado, ha conllevado a que exista un creciente interés en la aceptación de hígados con porcentajes de grasa mayores al 30%. Diversos grupos han comunicado resultados favorables con estos injertos cuando se cumplían otras serie de circunstancias: tiempos de isquemia fría por debajo de 6 horas y receptores con MELD menor de 20⁸⁴; o como publicó Chavin y colaboradores⁸⁵, donantes menores de 60 años, sin diabetes, con transaminasas normales, con corta estancia en UCI y sin apoyo vasopresor.

Niveles de Sodio (Na) en sangre

Es frecuente que en los donantes existan niveles elevados de Na en plasma. Las causas por las que esto sucede son múltiples, y entre ellas destaca una estancia prolongada en UCI, una deficiente secreción de vasopresina o incluso una excesiva reposición de líquidos a base de sueros salinos⁸⁶. El efecto deletéreo que un nivel excesivo de sodio en sangre puede ocasionar en el receptor fue descrito por Avolio et al. Se han propuesto diversos puntos de corte, pero se acepta que un nivel por encima de 155 mmol/L constituye un factor independiente de riesgo para desarrollar disfunción primaria del injerto, retrasplante e incluso la muerte en el primer mes postrasplante⁸⁶. Se han valorado otros índices como predictores de disfunción primaria en los que el sodio sigue siendo el eje central. Más que el nivel absoluto de Na en el donante, Cywinski et al⁸⁷, proponen el cociente entre sodio en el donante y sodio en el receptor, como marcador pronóstico de función hepática y supervivencia de los pacientes a corto plazo. En este estudio, los investigadores no encuentran relación entre el cociente de sodio donante/receptor y las complicaciones que surgen en el postoperatorio del trasplante hepático.

Donantes en asistolia

En los últimos años, y como consecuencia de un aumento en las listas de espera para trasplante, se han aceptado como donantes aquellos pacientes que han sufrido una

parada cardíaca antes de ser perfundidos con líquido de preservación, y que por lo tanto presentan un tiempo de isquemia caliente añadido. Los hígados que provienen de estos donantes, tienen peor función inicial⁸⁸, además de una mayor tasa de pérdidas del injerto, sobre todo debido a colangiopatías de origen isquémico. Como consecuencia de todo ello, existe un especial interés en reducir este tipo de complicaciones, con lo que se han introducido en el mundo del donante máquinas de circulación extracorpórea con membrana de oxigenación (ECMO), que utilizadas con sistemas de perfusión normotérmica e hipotérmica⁸⁹ mejoran la función inicial de los injertos y disminuyen el daño causado por el proceso de isquemia/reperfusión.

Factores que suceden durante el trasplante

El daño por isquemia/reperfusión es un factor importante relacionado con la disfunción primaria del injerto, responsable de más del 10% de una mala función inicial de los injertos hepáticos⁹⁰. Entre los factores que aumentan el daño por isquemia/reperfusión, se encuentran muchos procesos que se relacionan con la técnica quirúrgica. Así el tiempo quirúrgico y las pérdidas sanguíneas son dos elementos claves en la función inicial del injerto. Otros factores que interfieren son el tiempo de isquemia caliente y el tiempo de isquemia fría.

Isquemia caliente

El tiempo de isquemia caliente es el que transcurre desde que se separa el órgano de la solución de preservación hasta que se vuelve a revascularizar en el receptor. El tiempo de isquemia caliente afecta principalmente a los hepatocitos⁹¹, y el daño que ocasiona se ve además incrementado por el tiempo de isquemia fría que el órgano ha tenido que soportar con anterioridad. Diferentes estudios ponen de manifiesto que el aumento del tiempo de isquemia caliente tiene relación directa en la aparición de disfunción primaria del injerto. Los tiempos que se valoran difieren según los estudios publicados y varían entre los 60 minutos⁷¹ y los 45 minutos⁹².

Isquemia fría

El tiempo de isquemia fría afecta de forma importante a las células del endotelio

sinusoidal, al provocar vacuolización del citoplasma y aumento en la fenestración⁹¹. Además, la isquemia fría afecta también a los hepatocitos, en los que produce un aumento de la permeabilidad celular, con pérdida de la función mitocondrial, acidosis intracelular y un descenso de la producción de ATP celular. Todo ello puede conllevar la disfunción del injerto. Los tiempos que se manejan como óptimos para disminuir el riesgo de disfunción primaria del injerto varían, pero si son superiores a 10 horas⁷³ se asocian a mayor riesgo de disfunción temprana del injerto.

Factores relacionados con el paciente

Muchos factores relacionados con el receptor han sido postulados como responsables de disfunción primaria del injerto. La edad ha sido uno de ellos, con datos a favor y en contra⁹². Otros factores que pueden predisponer a una mala función inicial del injerto son el estado basal del receptor, la necesidad de tratamiento con fármacos vasoactivos, la insuficiencia renal antes del trasplante o incluso la hemodiálisis, la necesidad de soporte ventilatorio, un índice de masa corporal mayor de 25 kg/m², o un retrasplante⁷³.

Hemorragia Postoperatoria

La cirrosis produce alteraciones en los mecanismos de la coagulación que hacen que cualquier acto quirúrgico tenga un riesgo sobreañadido de sangrado. Además de la potencial gravedad que supone para la vida del paciente que está siendo trasplantado, la hemorragia posquirúrgica conlleva una menor supervivencia del injerto, así como una mayor estancia hospitalaria⁹³ y un mayor consumo de recursos. La hemorragia postoperatoria lleva asociada un aumento de las necesidades de transfusión, lo cual tampoco es inocuo. Así la politransfusión de hemoderivados se asocia a un amplio espectro de problemas: reacciones hemolíticas postransfusionales, disnea y púrpura postransfusional, fallo cardiaco congestivo, lesión aguda pulmonar asociada a la transfusión (TRALI), enfermedad injerto contra huésped y multitud de infecciones transmitidas por la misma transfusión⁹⁴. También, y de forma especialmente relevante en el trasplante hepático, la transfusión de concentrados de hematíes se asocia a un mayor riesgo de trombosis de la arteria hepática⁹⁵. Además, como en cualquier otra cirugía, la hemorragia, cuando es significativa, conlleva una mayor tasa de reintervenciones. Hay

factores de riesgo preoperatorios e intraoperatorios que aumentan la probabilidad de transfusión.

Factores de riesgo preoperatorios

Se han identificado muchas variables como predictores de transfusión sanguínea en el trasplante hepático, que dependen tanto del receptor como del donante. Hasta incluso se han llegado a elaborar fórmulas que intentan predecir la necesidad de transfundir (índice de riesgo de McCluskey⁹⁶). La severidad de la enfermedad hepática del receptor ha sido descrita como una variable que va a influir en las pérdidas hemáticas durante el acto quirúrgico, de tal manera que una puntuación MELD superior a 25 puntos, debería poner sobre alerta de que esos pacientes tienen mayor riesgo de sangrado⁹⁴.

Otras variables como hemoglobina, trombocitopenia o concentración de fibrinógeno también ayudan a predecir las necesidades transfusionales⁹⁴. También la edad del receptor (mayor necesidad de transfusión en los mayores de 50 años⁹⁶) y la del donante influyen en el riesgo hemorrágico. La utilización de injertos que provienen de donantes subóptimos (donantes con hígados esteatósicos, donantes con parada cardíaca, etc.) con mayor probabilidad de desarrollar disfunción primaria del injerto, tienen mayor probabilidad de hemorragia por alteración de los parámetros de la coagulación. En este mismo sentido, unos tiempos de isquemia fría prolongados también contribuyen a una mayor probabilidad de desarrollar disfunción primaria del injerto y por lo tanto a un aumento del riesgo hemorrágico. Otro factor de riesgo para presentar hemorragia intraoperatoria y/o postquirúrgica es la utilización de injertos parciales, ya que presentan una superficie de corte en el parénquima hepático que puede sangrar.

Factores intraoperatorios

Todos aquellos factores que supongan un aumento en la dificultad quirúrgica, van a ser factores asociados a la necesidad de transfusión. Por la misma razón, la duración del trasplante, como indicador de la complejidad quirúrgica, es un factor de riesgo de hemorragia. Los antecedentes de cirugías previas en el receptor, aumentan las probabilidades de adherencias en la cavidad abdominal, que frecuentemente están altamente vascularizadas y que son una de las causas de hemorragia intraoperatoria.

Otro factor que dificulta el trasplante es que el receptor tenga trombosis parcial o total de la vena porta. De la misma forma los pacientes con hipertensión portal grave desarrollan colaterales que dificultan y sangran con facilidad durante la hepatectomía del receptor. Además, los pacientes con hipertensión portal grave, tienen alterada la respuesta a la reposición de volumen con hemoderivados, de tal manera que, lejos de mejorar, la transfusión produce un incremento de la hemorragia por aumento de la presión portal⁹⁴. Los pacientes cirróticos tienen alterados los factores de la coagulación, por lo tanto, una reposición excesiva con sueros durante el acto quirúrgico puede contribuir a una dilución de estos factores, lo que también contribuye a un mayor sangrado intraoperatorio. La acidosis, la hipotermia y la hipocalcemia, también son factores que van a contribuir al desarrollo de coagulopatía.

Complicaciones vasculares

Las complicaciones pueden ocurrir a nivel de arteria hepática, vena porta y venas suprahepáticas. Como regla general, estas complicaciones suelen aparecer en el postoperatorio precoz o durante el primer mes postrasplante, generalmente tienen una morbimortalidad elevada si no se diagnostican con rapidez, y pueden incluso requerir retrasplante por pérdida del injerto. La incidencia total de complicaciones vasculares postrasplante hepático oscila entre el 7,2 y el 30,8%, las complicaciones arteriales son las más frecuentes con una incidencia que varía entre 4,8-16,6%, seguidas de las complicaciones en la vena porta entre 1,2-12,3%⁹⁷ y en la vena cava del 2%⁹⁸.

Complicaciones arteriales

Las complicaciones de la arteria hepática se pueden englobar en 3 apartados: estenosis de la anastomosis; trombosis, que a su vez puede ser temprana (primer mes) o tardía; y pseudoaneurisma.

La estenosis de la arteria hepática sucede con una incidencia del 0,8-9,3%⁹⁷, y aunque a veces comienza de forma insidiosa y contribuir a cierto grado de disfunción del injerto, puede evolucionar hacia trombosis, lo cual conlleva la aparición de complicaciones biliares e incluso la pérdida del injerto. El desencadenante se debe a factores relacionados con la técnica quirúrgica, que produce traumatismos sobre la arteria y una

disección de su capa íntima. Estos traumatismos disminuyen cuando se utilizan lentes de aumento para la realización de la anastomosis arterial⁹⁹. Otros factores incluyen la aparición de rechazo agudo, la disparidad de calibre entre la arteria del donante y del receptor, el daño microvascular ocasionado durante la preservación del órgano, e incluso la disrupción de los *vasa vasorum* de la arteria del injerto¹⁰⁰. También factores inmunológicos parecen tener influencia en la aparición de estenosis de la anastomosis de la arteria hepática. De tal forma que los pacientes que son trasplantados por hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria tienen mayor incidencia de estenosis¹⁰¹.

La trombosis de la arteria hepática tiene una incidencia que varía del 2,5-6% en adultos y del 15-20% en niños¹⁰². La trombosis puede acaecer de forma temprana, durante el primer mes postrasplante o de forma tardía, y las manifestaciones clínicas van a ser diferentes. La trombosis temprana produce daño hepatocelular, con aumento de las transaminasas y daño en el epitelio del árbol biliar por ausencia de colaterales que lo irrigan, lo que conduce a una disminución de la producción y la calidad de la bilis, junto con la aparición de fiebre y sepsis por la destrucción del árbol biliar. Esta entidad requiere de la actuación urgente por el equipo de trasplante tras su diagnóstico, ya que un retraso en su tratamiento desemboca en la pérdida del injerto e incluso en la muerte del paciente, con una mortalidad estimada del 23%¹⁰³, según algunas series. El principal factor relacionado vuelve a ser la técnica quirúrgica que puede producir estenosis de la anastomosis y evolucionar a trombosis. Otros factores son: la presencia de variantes anatómicas arteriales que obligan a la reconstrucción arterial en el banco de trasplante (muy relevante); la disparidad de calibre entre la arteria donante y la receptora; la utilización de arterias de mayor longitud y/o anastomosadas directamente a la aorta, con mayor probabilidad de torsión y/o acodamiento; injertos con tiempos de isquemia fría prolongados; reconstrucción biliar en "Y" de Roux; reintervenciones⁹⁷; incluso la administración excesiva de hemoderivados que puede favorecer un estado de hipercoagulación¹⁰².

La trombosis que ocurre de forma tardía, cursa de forma insidiosa y clínicamente menos catastrófica, ya que la función hepática permanece preservada. La trombosis tardía afecta directamente a los colangiocitos al dañar la microcirculación del plexo vascular peribiliar. La apoptosis y necrosis contribuyen a la formación de estenosis y abscesos en todo el

árbol biliar¹⁰², por isquemia biliar (colangiopatía isquémica). La etiología de la trombosis tardía es más controvertida; se alude a factores inmunológicos, y factores que aumentan la incidencia de trombosis a nivel sistémico (por ejemplo: deficiencias en la proteína C). Pero un factor relevante es la infección por citomegalovirus en el postrasplante, que produce una activación de las células endoteliales con un aumento de la actividad plaquetaria, que contribuye al desarrollo de fenómenos trombóticos¹⁰⁴.

La incidencia de pseudoaneurisma de la arteria hepática tiene una incidencia del 0-3%⁹⁷, y suelen producirse tras la manipulación de la arteria o de las estructuras que la rodean. Por ello la gran mayoría aparece tras el tratamiento endovascular por una estenosis/trombosis de la arteria hepática. Los pseudoaneurismas pueden ser intra- o extrahepáticos. Las causas que favorecen la aparición de pseudoaneurismas intrahepáticos incluyen la biopsia hepática percutánea, la colangiografía transparietohepática e incluso la colocación de drenajes percutáneos transhepáticos. Por otro lado, el principal factor para el desarrollo de un pseudoaneurisma extrahepático es la aparición de abscesos de localización periarterial⁹⁷. El diagnóstico de esta entidad es importante, ya que, aunque cursa de forma silente, su rotura puede desembocar en hemobilia y/o hemoperitoneo.

Complicaciones portales

Fundamentalmente, trombosis portal, que puede ser parcial cuando existe algo de flujo portal, o completa cuando el flujo de sangre a través de la porta se encuentra totalmente interrumpido. La incidencia es baja, no supera el 12%, pero aumenta en los trasplantes pediátricos de donante vivo¹⁰⁵. La presentación clínica puede ser brusca en el postoperatorio inmediato con importantes repercusiones clínicas y analíticas, o más larvada en los meses posteriores al trasplante, con un curso clínico más indolente.

Entre los factores de riesgo favorecedores de la trombosis portal en postrasplante inmediato, destaca la presencia de trombosis previa en el receptor. Para algunos es un fenómeno poco frecuente¹⁰⁶, para otros oscila entre 6-40%¹⁰². Pero este aumento en la incidencia de retrombosis, particularmente mayor en aquellos pacientes que han recibido múltiples transfusiones durante el trasplante¹⁰⁷, no se traduce en un aumento en la morbilidad y mortalidad, por lo que no debe contraindicar el trasplante hepático¹⁰⁸. Otros factores son la hipertensión portal severa, la presencia de grandes colaterales

portosistémicas, el uso de TIPS para disminuir la hipertensión portal, la asimetría entre el calibre de la vena porta del donante y el receptor, lesiones producidas en la pared de la vena porta al realizar la trombectomía¹⁰², el tiempo de isquemia caliente, la utilización de donantes por parada cardíaca y la presencia de episodios de rechazo¹⁰⁶.

La trombosis portal en el postrasplante inmediato se traduce en una isquemia del injerto, junto con la generación de ascitis y de signos de hipertensión portal, que lleva al paciente a una situación clínica grave, similar al fallo primario del injerto con inestabilidad hemodinámica, sangrado e incluso isquemia intestinal, y puede desembocar en éxitus. Sin embargo, la trombosis portal tardía, no suele producir un fallo del injerto, pero produce hipertensión portal, con todo lo que ello conlleva.

Complicaciones en las venas suprahepáticas

En 1989 Tzakis et al.¹⁰⁹ publicaron la técnica de preservación de la vena cava durante la hepatectomía (“piggy-back”), técnica que hoy en día es utilizada por la gran mayoría de grupos de trasplante hepático ya que conlleva menos alteraciones a nivel hemodinámico que la técnica clásica con resección de la vena cava retrohepática sin bypass venovenoso. Esto se traduce en una menor morbilidad y mortalidad. Sin embargo, ningún estudio refleja que la preservación de vena cava conlleve menor morbilidad y mortalidad en comparación con el bypass venovenoso¹¹⁰, pero aun así ha sido adoptada en la gran mayoría de centros de trasplante.

Las complicaciones con esta técnica se relacionan con la anastomosis entre la vena cava suprahepática del hígado donante y el parche que se realiza con las venas suprahepáticas del receptor. Los errores técnicos en la realización de esta anastomosis son el principal factor que predispone a su estenosis. Los fenómenos de trombosis en esta anastomosis, ya sea por estenosis o por otros factores, van a constituir el principal problema y dependen de factores técnicos durante el trasplante hepático. Y entre estos factores van a ser claramente fundamentales la desproporción entre el tamaño del injerto utilizado y la fosa hepática del receptor; y por otro lado la realización de la anastomosis de 2 o 3 venas suprahepáticas del receptor a la vena cava del donante. La desproporción de tamaños entre el injerto y la fosa hepática van a ser claves en el éxito o el fracaso de la anastomosis, ya que un injerto pequeño en una fosa grande puede torsionar, estenotar y

trombosar la anastomosis; mientras que un injerto grande en una fosa pequeña puede colapsar, y también estenotar y trombosar la anastomosis¹¹¹. La conformación de la anastomosis a un parche formado por 2 venas suprahepáticas del receptor, generalmente la vena media y la izquierda, o al parche formado por las 3 venas suprahepáticas, también es otro factor directamente relacionado con la trombosis de dicha anastomosis, más frecuente en un parche con 2 venas¹¹¹.

La estenosis de esta anastomosis puede debutar en el mismo acto quirúrgico, dar lugar a una congestión del injerto hepático, que debe subsanarse inmediatamente; o bien en el postoperatorio inmediato y dar lugar a un síndrome de Budd-Chiari agudo que generalmente conduce a un fracaso hepático fulminante. Los pacientes que presentan compresión o estenosis tardía presentan una clínica más larvada, puede aparecer ascitis, edemas en miembros inferiores e incluso trombosis sobre la vena cava del receptor que puede provocar fenómenos de tromboembolismo pulmonar¹¹¹.

Complicaciones biliares

La incidencia de las complicaciones de origen biliar oscila entre 10-40%¹¹². Las complicaciones biliares empeoran de forma importante en la calidad de vida de los pacientes, ya que constituyen una de las principales causas de reingresos hospitalarios, y empeoran la supervivencia del injerto. Además, requieren de diversos procedimientos para su solución, entre los que destacan los llevados a cabo por radiología intervencionista, los llevados a cabo mediante CPRE, y los quirúrgicos. Los principales problemas asociados a la vía biliar son la fuga biliar y la estenosis, que a su vez pueden ocurrir en dos localizaciones bien diferenciadas, la anastomosis o fuera de ella. Otras complicaciones menos frecuentes solo se mencionarán en este apartado: disfunción del esfínter de Oddi (7%¹¹³), coledocolitiasis, barro biliar (5-7%¹¹²), compresiones extrínsecas de la vía biliar (mucocele del conducto cístico, neuromas o linfomas peribiliares, todos con baja incidencia¹¹²) y torsiones sobre un conducto biliar redundante (incidencia escasa¹¹²).

Fuga biliar

Con una incidencia que oscila entre el 2-21% de todos los pacientes con trasplante hepático¹¹², diferentes estudios han demostrado una disminución en su incidencia en la

era post-MELD, fundamentalmente por una menor utilización de tubos en T^{114,115}. La fuga biliar se clasifica en temprana y tardía, si se produce antes o después del primer mes postrasplante; y en anastomótica y no anastomótica según su relación con la anastomosis biliar. La fuga biliar no anastomótica ocurre principalmente en pacientes en los que se ha utilizado un tubo en T (fuga en el lugar de entrada del tubo) o un injerto hepático parcial (fuga en la superficie de corte). La fuga biliar da lugar a un bilioma que, en función de su tamaño, cursará con mayor o menor clínica, y tendrá un tratamiento diferente: observación clínica, tratamiento intervencionista o tratamiento quirúrgico.

Estenosis biliar

Laestenosis biliar se divide enestenosis de la anastomosis yestenosis no anastomótica, y tiene una incidencia entre 9-12%¹¹⁶. Aunque la mayoría ocurre dentro del primer año postrasplante, el riesgo acumulado aumenta con el tiempo, de 6,6% en el primer año a 12,3% a los 10 años¹¹⁷. La isquemia local resultante de una mala técnica quirúrgica es el principal factor de riesgo. Otros factores son: la edad del donante, la utilización de injertos de donantes a corazón parado, la anastomosis ducto-ducto, la presencia de fuga biliar, e incluso la utilización de donantes de sexo femenino en receptores masculinos¹¹². El tratamiento suele ser efectivo con recursos intervencionistas, tanto dilataciones y *stent* por vía transparietohepática como por vía endoscópica. Sin embargo, algunos pacientes no se resuelven con estos métodos y son subsidiarios de tratamiento quirúrgico, con una hepaticoyeyunostomía en Y de Roux.

Lasestenosis no anastomóticas pueden ocurrir en cualquier zona del árbol biliar, con una incidencia que oscila entre 1-20%¹¹⁶. Esta complicación suele ser refractaria al tratamiento intervencionista y constituye un desafío en los problemas biliares postrasplante. De hecho, es el problema biliar con mayor repercusión en morbilidad y mortalidad, de tal forma que más del 50% de los pacientes requerirán un retrasplante hepático¹¹². Lasestenosis que aparecen durante el primer año postrasplante tienen una causa principalmente isquémica, y suelen situarse cerca de la bifurcación de los conductos hepáticos; mientras que las que aparecen después del año, tienen un sustrato inmunológico¹¹⁸, y suelen aparecer en la periferia del árbol biliar. La toxicidad de las sales biliares también está descrita como un factor de riesgo en el desarrollo deestenosis no anastomóticas¹¹⁹.

Entre los factores isquémicos causantes de estenosis biliar no anastomótica se incluye la estenosis y/o trombosis de la arteria hepática, que produce isquemia y necrosis de los conductos biliares, el tiempo de isquemia fría (mayor de 13 horas), y el de isquemia caliente. Especial interés tiene el tiempo de isquemia caliente, ya que es superior en los donantes de corazón parado, en los que la incidencia de estenosis llega a ser del 30%¹¹².

En cuanto a factores inmunológicos, se ha visto que aquellos trasplantes que se realizan sin compatibilidad ABO, o en receptores con colangitis esclerosante primaria o hepatitis autoinmunes, tiene mayor incidencia de estenosis no anastomótica. También tienen mayor frecuencia de estenosis, los pacientes que han presentado infección por CMV y aquellos con rechazo crónico. Los pacientes con mutaciones en el CCR5 (C-C quimiocina receptora del tipo 5), específicamente el polimorfismo CCR5 Δ 32 que tiene un impacto específico en la función de las células T, tiene mayor incidencia de estenosis no anastomótica¹²⁰.

Rechazo agudo

El rechazo agudo se puede definir como una reacción del sistema inmunológico del receptor que puede producir disfunción o incluso pérdida de tejidos u órganos extraños (donante)¹²¹. Es la forma más frecuente de rechazo, con una incidencia variable en 25-70% de los pacientes, Ocorre durante el primer año postrasplante, pero la mayoría aparece en las primeras 6 semanas¹²². Actualmente se describen dos tipos de rechazo agudo:

1. El rechazo mediado por células T (rechazo agudo celular), principalmente CD4+ y CD8+, que produce inflamación portal, endotelitis y daño en los conductos biliares¹²³.
2. El rechazo mediado por anticuerpos (rechazo agudo humoral), que produce fibrosis y fenómenos de remodelación en los espacios porta, que conlleva a la formación de *shunt* del flujo sanguíneo, hipoxia y deterioro de la función hepática¹²³. La incidencia de este tipo de rechazo es baja comparada con el rechazo mediado por células T, debido a varios factores: la extraordinaria capacidad que posee el hígado para limpiar los anticuerpos que provienen del donante; los avances en la terapia inmunosupresora y en la técnica quirúrgica que conlleva una menor transfusión de

hemoderivados; y el *screening* para compatibilidad ABO que se realiza de forma universal¹²³.

En décadas pasadas el principal caballo de batalla en el trasplante de órganos sólidos los constituía el rechazo, que disminuía de forma significativa la supervivencia de los pacientes. Sin embargo, el desarrollo de potentes agentes inmunosupresores, sobretudo los inhibidores de la calcineurina, junto con una mayor experiencia clínica y avances en la inmunología clínica han contribuido a que las tasas de rechazo y la transcendencia que este tiene en la supervivencia del paciente y del injerto, sean mucho menores¹²⁴. De hecho, las principales causas de muerte tras el trasplante son procesos que más tienen que ver con la exposición prolongada a los fármacos inmunosupresores (infecciones, insuficiencia renal y eventos cardiovasculares) que con el mismo acto del trasplante⁷⁵.

El hígado, además, es un órgano privilegiado desde el punto de vista inmunológico debido a múltiples factores: tiene gran capacidad para lavar anticuerpos circulantes; un gran potencial de regeneración; doble aporte sanguíneo; y una constante interacción con multitud de antígenos procedentes del intestino. Este privilegio inmunológico se pone de manifiesto en el trasplante combinado hepato-renal, en el que el existe una menor tasa de rechazo renal debido a la protección ejercida por el hígado¹²⁵. Por otro lado, pacientes que han experimentado algún episodio de rechazo, incluso moderado-severo y con buena respuesta al tratamiento con corticoides, presentan mejores tasas de supervivencia en comparación con aquellos que no han presentado ningún episodio de rechazo¹²⁶.

Las particularidades inmunológicas del hígado hacen que la gran mayoría de rechazos agudos se puedan controlar con medicación inmunosupresora (aumento de anticalcineurínicos o con bolos de corticoides fundamentalmente); tengan escasa repercusión en la supervivencia del paciente y del injerto a largo plazo cuando ocurren de forma aislada; precisen de menos medicación inmunosupresora que otros órganos sólidos; y sólo un 2-4% de los pacientes presente pérdida del injerto a largo plazo como consecuencia del desarrollo de un rechazo crónico⁷⁵.

Los pacientes con rechazo agudo celular pueden cursar de forma asintomática o con sintomatología inespecífica: fiebre, dolor abdominal, cansancio. Suelen estar elevadas las enzimas de colestasis (FA y GGT), pero también es frecuente ver elevación de

transaminasas y bilirrubina. El diagnóstico requiere una biopsia hepática. El rechazo agudo celular se gradúa en tres niveles según la clasificación de Banff¹²¹: leve, moderado y severo. Para ello se valora el grado de inflamación portal, de inflamación y lesión en el ducto biliar, y de inflamación venosa endotelial (Tablas 3 y 4¹²⁷). El tratamiento del rechazo mediado por células T es fundamentalmente con fármacos inmunosupresores: aumento de los calcineurínicos, bolos de corticoides y timoglobulina.

Tabla 3. Criterios de Banff para el rechazo celular agudo

Categorías principales	Criterios morfológicos	Puntuación
Inflamación portal	Inflamación de linfocitos que compromete una minoría de las triadas	1
	Expansión de la triada portal por inflamación de linfocitos, plasmocitos, neutrófilos, eosinófilos y algunos blastos	2
	Marcada expansión portal por infiltrado inflamatorio heterogéneo con numerosos blastos y eosinófilos en todas o en la gran mayoría de las triadas portales y extensión a la zona periportal	3
Inflamación y lesión del ducto biliar	Ocasionales ductos muestran inflamación intraepitelial y leves cambios reactivos	1
	La mayoría de los ductos muestran inflamación y cambios ductales de tipo degenerativo	2
	Compromiso de todos los ductos por células inflamatorias y cambios degenerativos severos del epitelio ductal, con disrupción de la luz	3
Inflamación venosa endotelial	Infiltración subendotelial de linfocitos que compromete algunas vénulas portales y/o hepáticas	1
	Infiltración subendotelial de linfocitos en la mayoría de las vénulas portales y/o hepáticas, desprendimiento de células endoteliales	2
	Inflamación subendotelial de linfocitos moderada o severa de venas portales y/o hepáticas, compromiso de venas centrales, desprendimiento endotelial y necrosis perivenular	3

Adaptado de López Panqueva R del P. Liver biopsies in transplant pathology: Histopathological diagnosis and clinicopathological correlation in the early post-transplant period. Rev Colomb Gastroenterol. 2016; 31(2):161-171.

El rechazo humoral, mucho menos frecuente en el trasplante hepático que en otros trasplantes de órganos sólidos, suele manifestarse con disfunción del injerto, hiperbilirrubinemia, aumento de transaminasas, trombocitopenia, persistencia de anticuerpos específicos del donante, niveles bajos del complemento sérico y la presencia de inmuno-complejos en la circulación sanguínea¹²⁸. Generalmente ocurre en las primeras semanas postrasplante, en receptores sensibilizados previamente, aunque de forma ocasional también puede suceder de forma tardía en los 6 meses posteriores. Para su diagnóstico también es indispensable la realización de una biopsia hepática, y cumplir una serie de criterios que quedaron definidos en 2016¹²⁸. El tratamiento, al igual que en el rechazo agudo celular, es fundamentalmente con fármacos inmunosupresores: bolos de

corticoides, aumento de la dosis de anticalcineurínicos y timoglobulina. En los casos graves se utilizan la combinación de varios fármacos: rituximab, bortezomib (inhibidor de la proteasoma), inmunoglobulinas o incluso plasmaferesis¹²³. Minimizar la utilización de hemoderivados en los pacientes cirróticos, es una de las estrategias que disminuye la aparición de este tipo de rechazo, ya que las transfusiones aumentan el riesgo de sensibilización debido a la gran cantidad de antígenos que introducen¹²⁹.

Tabla 4. Clasificación del rechazo celular agudo

No rechazo Puntuación (0-2) o Indeterminado Puntuación (3)	Inflamación portal de linfocitos mínima que no cumple criterios para el diagnóstico
Leve Puntuación (4-5)	Infiltrado característico de rechazo celular agudo en las minorías de las triadas portales, confinado al espacio portal
Moderado Puntuación (6-7)	Infiltrado característico de rechazo celular agudo en la mayoría de las triadas portales
Grave Puntuación (8-9)	Infiltrado característico de rechazo celular agudo en casi todas las triadas portales, de densidad celular moderada/severa, que se extiende a la región periportal, al parénquima hepático y con necrosis perivenular

Adaptado de López Panqueva R del P. Liver biopsies in transplant pathology: Histopathological diagnosis and clinicopathological correlation in the early post-transplant period. Rev Colomb Gastroenterol. 2016; 31(2):161-171.

Complicaciones infecciosas precoces

Las infecciones constituyen la mayor causa de morbilidad y mortalidad en el trasplante hepático. De tal manera que hasta un 80% de los pacientes trasplantados tienen algún tipo de infección. Alrededor del 70% de estas infecciones son de origen bacteriano, mientras que el 20% son de origen vírico y alrededor del 8% de origen fúngico¹³⁰. Además de ser una fuente de complicaciones, las infecciones aumentan la estancia hospitalaria e incrementan los costes asociados. Aproximadamente una tercera parte de las infecciones ocurre en el primer mes postrasplante, provocadas en gran parte por las bacterias aeróbicas gram negativas y hongos que colonizan el tracto gastrointestinal¹³¹. El riesgo de que un paciente trasplantado desarrolle una infección depende tanto de la exposición a los agentes infecciosos como del nivel de inmunosupresión. Además, las infecciones van a provenir de agentes diferentes, en función del tiempo transcurrido desde el trasplante (Tabla 5). Habrá infecciones tempranas (antes del primer mes postrasplante), infecciones

en un periodo intermedio (desde el mes 1 al 6) e infecciones tardías (después del 6º mes). Factores que dependen del receptor, del donante y del proceso quirúrgico van a tener una vital importancia en la generación de infecciones tempranas. Pero también polimorfismos que afectan a la inmunidad innata, tanto del donante como del receptor¹³². Las infecciones bacterianas precoces, suelen ocurrir en la cavidad abdominal, en el torrente sanguíneo o en los pulmones¹³⁰.

Tabla 5. Evolución del tipo de infección en el postrasplante.

Tiempo	Factores	Infecciones
1^{er} Mes	Uso de antibióticos pre-trasplante Receptores colonizados Estancias prolongadas UCI: <ul style="list-style-type: none"> • Ventilación mecánica • Catéteres venosos, urinarios Técnica quirúrgica Inducción de inmunosupresión (anticuerpos monoclonales)	Neumonía Infección de herida quirúrgica Infección intraabdominal Infección urinaria Bacterias habituales Cándida, Aspergillus SAMR, ERV <i>Clostridium Difficile</i>
2º-6º Mes	Inmunosupresión intensa Activación de infección latente Reactivación de infección previa en el receptor	CMV Virus herpes simple VHC Tuberculosis <i>Pneumocistis jirovecii</i> Mucormicosis Otras micosis
A partir del 6º Mes	Mantenimiento de la inmunosupresión	Infecciones adquiridas en la comunidad Infección tardía por CMV

SAMR: *Estafilococos Aureus Meticilin Resistente*; ERV: *Enterococos Resistentes a la Vancomicina*
 Adaptado de Pedersen M, Seetharam A. *J Clin Exp Hepatol.* 2014;4(4):347-360

Factores del procedimiento quirúrgico

Muchos factores derivan de la técnica quirúrgica utilizada, otros tienen relación con el injerto utilizado y con su entorno, como por ejemplo las infecciones producidas como consecuencia de una contaminación del líquido de preservación del injerto. La transfusión de hemoderivados, la disfunción primaria del injerto y la trombosis de la arteria hepática son causas directamente relacionadas con el aumento de infecciones en el postoperatorio temprano. Otros focos de infección son las colecciones intraabdominales postquirúrgicas, así como cualquier tipo de estenosis (anastomótica y no anastomótica) y/o fuga en el árbol biliar. Indirectamente, cualquier otro evento relacionado, como un tiempo prolongado de isquemia o la esteatosis hepática del injerto, va a favorecer la aparición de infecciones.

Las reintervenciones, el trasplante, el uso de diálisis, la ventilación mecánica prolongada, la estancia prolongada en UCI, el uso de catéteres permanentes, la realización de hepaticoyeyunostomía, y el uso de antibióticos en el peritrasplante, son otros factores que aumentan el riesgo de desarrollar infecciones bacterianas¹³².

En este contexto, la utilización inapropiada y masiva de antibióticos en el paciente trasplantado aumenta la probabilidad de infección por *Clostridium difficile*, además de facilitar la infección por hongos. De forma específica, los factores que favorecen la aparición de una candidiasis invasiva son las reintervenciones, el trasplante, la utilización de grandes cantidades de hemoderivados, la utilización de terapia renal sustitutiva, la realización de hepaticoyeyunostomía, o la colonización previa por *Cándida*. Para la infección por *Aspergillus*, los factores son los mismos, pero además hay que añadir el fallo primario del injerto, la infección por CMV y la estancia prolongada en UCI¹³². Además de todos estos factores, no hay que perder de vista que la intensidad y el tipo de inmunosupresión también va a ser un factor determinante en el desarrollo de infecciones.

Factores del receptor

La puntuación MELD del receptor como marcador pronóstico de la enfermedad hepática, así como la estancia en UCI previa al trasplante, la edad, la malnutrición, la obesidad o la diabetes, son factores que aumentan la probabilidad de tener una infección en el postrasplante inmediato. La fibrosis quística y la bronquitis crónica favorecen de forma especial al riesgo de infecciones pulmonares. La utilización de inmunosupresores previos al trasplante, como por ejemplo en las hepatitis autoinmunes, la presencia de ascitis o la utilización de catéteres intravasculares de larga duración, también contribuyen a una mayor frecuencia de infecciones. Además, factores que tienen que ver con la práctica clínica habitual y con el entorno hospitalario del receptor, como son el lavado de manos por el personal sanitario, o la flora microbiana particular de cada servicio hospitalario, también afectan al desarrollo de infecciones. Hasta incluso el género del receptor puede tener influencia en la probabilidad de contraer una infección, ya que se han demostrado más infecciones en los receptores de sexo masculino con injerto procedente de donante masculino¹³².

Factores del donante

Aproximadamente un 1% de las complicaciones que ocurren en el paciente trasplantado provienen de una infección en el donante. Las infecciones en el donante ya reciben su tratamiento, que se prolonga en el receptor cuando es necesario. Sólo algunas infecciones no detectadas, como por ejemplo el Dengue, pueden poner en peligro al receptor hepático. Es fácil deducir que una estancia hospitalaria prolongada del donante actúa como factor de riesgo para contraer infecciones que puedan ser transmitidas al receptor. Otros factores que hacen alusión a la calidad del injerto, como la esteatosis o la edad, y que influyen en el riesgo de disfunción primaria del injerto, afectan de forma indirecta en el desarrollo de infecciones¹³².

Polimorfismos en el sistema inmune innato

La inmunosupresión que se emplea tras un trasplante hepático hace que el sistema inmune adaptativo se encuentre muy deprimido, y deja al paciente trasplantado dependiente del sistema inmune innato para su defensa de los patógenos infecciosos. La vía innata del sistema inmune constituye una de las primeras defensas para luchar contra esos patógenos, y agrupa a un importante número de moléculas entre las que se encuentran los TLR y la vía de la lecitina para la activación del complemento¹³². Mutaciones en el gen que regula el TLR tipo 2 hacen que el receptor sea más susceptible a contraer infecciones bacterianas y víricas, especialmente las producidas por CMV. Del mismo modo, mutaciones que afectan a la vía de la lecitina para la activación del complemento, afectan a proteínas que se expresan de forma exclusiva en el hígado y que son fundamentales para un correcto funcionamiento de la inmunidad innata. Por lo tanto, donantes con esta mutación van a contribuir a una mayor probabilidad de infecciones postrasplante en el paciente receptor¹³⁰.

Complicaciones neurológicas

Debido en gran parte a la alta supervivencia tras trasplante hepático, superior al 75% a los 5 años, complicaciones o secuelas neurológicas que derivan de este procedimiento toman especial relevancia, ya que afectan de forma importante a la calidad de vida de los pacientes. Más aún, cuando estas aparecen hasta en un 30% de los pacientes

trasplantados hepáticos. Esta cifra es especialmente relevante cuando se compara con otros trasplantes, donde la prevalencia es mucho menor: alrededor del 4% en trasplante cardíaco y del 0,5% en trasplante renal¹³³. La mayor prevalencia no debe atribuirse sólo a que muchos pacientes tengan alteraciones neurológicas previas al trasplante, tales como encefalopatía hepática por la cirrosis, sino que pacientes con fallo hepático agudo o cirróticos sin complicaciones neurológicas antes del trasplante, desarrollan secuelas neurológicas postrasplante. Por lo tanto, existen otros factores que pueden provocar alteraciones neurológicas en el paciente trasplantado hepático. Las complicaciones neurológicas suelen aparecer durante los 3 primeros meses postrasplante y se dividen según su pronóstico en menores y mayores¹³³:

Complicaciones menores

Son de buen pronóstico, su tratamiento se enfoca a los síntomas que producen, y suelen desaparecer de forma espontánea. Las más frecuentes son temblor, cefalea, alteraciones del sueño (insomnio, pesadillas), neuropatías periféricas (parestesias, disestesias, radiculopatía debida a infección por herpes zoster) o el síndrome de piernas inquietas.

Complicaciones mayores

*Complicaciones vasculares*¹³⁴

Incluye tanto complicaciones de origen isquémico como hemorrágico¹³³. La mayoría de pacientes que esperan un trasplante hepático tienen alteraciones en los factores de la coagulación y trombopenia. Esto, unido al proceso quirúrgico, en el que la hipotensión, las alteraciones hidroelectrolíticas y las pérdidas sanguíneas no son inusuales, hacen que estos pacientes sean más susceptibles a tener problemas hemorrágicos intracraneales, subdurales o subaracnoideos. Por otra parte, la mayor edad de los candidatos a trasplante hepático, unido a la mayor prevalencia de cirrosis por esteatosis hepática, hace que aumenten los factores de riesgo cardiovascular y la probabilidad de accidentes cerebrovasculares de origen isquémico, ya sea por embolias producidas en las carótidas o por embolismos de las propias arterias intracraneales. En este sentido, durante la reperusión hepática se producen alteraciones en el flujo sanguíneo intracraneal; su disminución al reperfundir el injerto puede provocar fenómenos isquémicos si previamente

había estenosis arteriales intracraneales no sintomáticas. Por otra parte, los pacientes cirróticos con encefalopatía hepática no tienen una buena regulación del flujo sanguíneo cerebral, de tal forma que la corrección repentina del mismo tras el trasplante hepático puede tener un efecto devastador.

Síndrome de desmielinización osmótica

Si ocurren cambios bruscos en la osmolaridad tras la corrección de una hiponatremia, se produce daño en los oligodendrocitos con destrucción de las vainas de mielina^{132,133}. Su consecuencia es una desmielinización del sistema nervioso central, fundamentalmente en el centro de la protuberancia, una complicación que ocurre en 2-4% en los pacientes trasplantados hepáticos. El espectro clínico de esta entidad es amplio, y va desde cuadros de encefalopatía y/o delirio hasta la parálisis pseudobulbar y la cuadriparesia espástica. También puede ocasionar ataxia y movimientos extrapiramidales que asemejan al Parkinson por lesión de los ganglios basales. Entre los factores de riesgo más importantes, se encuentra un nivel de sodio previo al trasplante inferior a 125 mEq/l, un balance de fluidos intraquirúrgico muy positivo, o complicaciones hemorrágicas durante el intra/postoperatorio. En la actualidad, la introducción del MELD-Na como herramienta para priorizar a los pacientes cirróticos en la lista de espera, puede suponer un aumento de la incidencia de esta complicación, ya que se trasplanta a pacientes con niveles de sodio más bajos.

Convulsiones

Es una de las complicaciones más frecuentes tras el trasplante hepático, con una prevalencia que alcanza el 10%¹³³. Pueden ser parciales o generalizadas y presentarse como crisis tónico-clónicas. Las convulsiones pueden ser consecuencia de otras complicaciones neurológicas (ACV, infecciones). Cuando las pruebas de imagen (TAC y/o RMN) y el EEG son normales, la causa más frecuente de convulsiones es la neurotoxicidad asociada a los fármacos inmunosupresores (fundamentalmente inhibidores de la calcineurina: tacrólimus y ciclosporina). Evitar la administración de ciclosporina intravenosa, así como un control estrecho de los niveles de tacrólimus ayuda a reducir la incidencia de convulsiones en el paciente trasplantado. Trastornos electrolitos, así como la administración de β -Lactámicos, fluorquinolonas, neurolépticos y tramadol, también se

han asociado con la aparición de crisis comiciales parciales.

Infecciones y abscesos cerebrales

Entre un 5-10% de los pacientes sometidos a trasplante hepático presentan infecciones del sistema nervioso central, ocasionadas principalmente por gérmenes oportunistas, debido al uso de inmunosupresores¹³³. La familia de los *Herperviridae* (especialmente el virus del herpes humano tipo 6, VHH-6), el *Citomegalovirus* y el virus del *Herpes Simple* (VHS), causan frecuentemente encefalitis y meningoencefalitis. En la actualidad, otro virus emergente, el virus de la Hepatitis E también se ha descrito como causante de encefalitis. Las bacterias, entre las que destaca la familia de la *Listeria*, y los hongos son causa fundamentalmente de cuadros de meningitis. Un cuadro de meningitis que ocurre de forma tardía, puede ser secundario a *Mycobacterium tuberculosis*. Las familias de hongos *Aspergillus* y *Nocardia* son fuente de abscesos cerebrales.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)

Descrito por Hinchey en 1996, presenta una imagen radiológica característica con edema subcortical sin infarto, y unos síntomas clínicos muy variables que van desde la alteración de la conciencia hasta el status epiléptico¹³⁴. El diagnóstico se realiza mediante resonancia magnética, y su incidencia está en aumento, probablemente por mejor diagnóstico. Su incidencia es 1%, suponiendo 5% de todas las manifestaciones neurológicas¹³⁵.

En su fisiopatología se postulan varios mecanismos, como una alteración en la regulación vascular cerebral y el daño endotelial. Estudios actuales, promulgan se debe principalmente al uso de inhibidores de la calcineurina: ciclosporina y tacrólimus. Este grupo de inmunosupresores son potentes vasoconstrictores y pueden producir alteraciones a nivel microvascular con daño de la barrera hematoencefálica, lo que conduce a un aumento del edema cerebral y al SEPR. Se ha implicado a otros fenómenos, como la hipertensión arterial mantenida que puede producir alteraciones en la autorregulación vascular cerebral con la consiguiente vasodilatación; también la disfunción endotelial y el edema vasogénico. La hipertensión arterial, sin embargo, no está presente en muchos de los enfermos con el SEPR, por lo que actualmente se piensa

que el factor principal predisponente es el uso de inhibidores de la calcineurina. El antecedente de alcoholismo, la hipomagnesemia o la presencia de un foco infeccioso, también parecen estar implicados.

Neurotoxicidad asociada al tratamiento inmunosupresor

La neurotoxicidad asociada a los fármacos inmunosupresores puede suceder inmediatamente después del trasplante como consecuencia de las altas dosis empleadas para inducir la inmunosupresión y evitar el rechazo; o en fase más tardía como consecuencia del posible efecto acumulativo de estos fármacos^{132,135}. A pesar de ello, la toxicidad neurológica apenas tiene relación con los niveles en sangre de los fármacos inmunosupresores, y muchas veces su interrupción es suficiente para que los síntomas neurológicos desaparezcan. De entre todos los fármacos inmunosupresores utilizados en el trasplante hepático, sólo el mofetil micofenolato es inocuo en la toxicidad neurológica. Por lo tanto, corticoides, OKT3 y especialmente los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrólimus) van a tener un papel relevante en la neurotoxicidad inducida por fármacos.

El uso de corticoides se asocia en un 3-4% de los pacientes al desarrollo de síntomas psiquiátricos, tales como alteraciones del comportamiento. El OKT3 produce síntomas neurológicos raros, como una meningitis aguda aséptica o síntomas que imitan a la encefalopatía de origen hepático. Aunque no se sabe con exactitud la incidencia de neurotoxicidad asociada a anti-calcineurínicos, hay autores que la sitúan entre 10-30% para la ciclosporina y mayor del 32% para el tacrólimus. Los mecanismos por los que producen neurotoxicidad son variados, y dependen tanto de su efecto directo al bloquear la actividad de la calcineurina, como por efectos indirectos a nivel microvascular y endotelial. Los efectos tóxicos de la ciclosporina y del tacrólimus pueden producir complicaciones neurológicas menores y mayores, con un espectro de síntomas muy variado, e incluyen cefalea, alteraciones en el estado cognitivo, convulsiones, alucinaciones visuales y auditivas, espasticidad, paresias y ataxia.

Insuficiencia renal

Tras el trasplante hepático, la incidencia de insuficiencia renal aguda (IRA) oscila entre 25-50% y la de enfermedad renal crónica (ERC) entre 30-90%¹³⁶. Además la utilización de terapias de sustitución de la función renal en el postoperatorio inmediato, junto con el rechazo agudo y las complicaciones de origen infeccioso, multiplican por cuatro la mortalidad a 30 días¹³⁶ y disminuyen la supervivencia¹³⁷. La etiología de la enfermedad renal en los trasplantados hepáticos es multifactorial, y consta de factores pretrasplante, factores que suceden durante el trasplante, y factores postrasplante¹³⁷ (Tabla 6). En 2010, un grupo de expertos revisó la definición de insuficiencia renal en los pacientes cirróticos, y apareció un nuevo concepto “trastorno hepatorenal” que engloba toda alteración en la función renal que tiene lugar en los pacientes con enfermedad hepática avanzada. Se caracterizaron así tres conceptos¹³⁸:

1. Lesión renal aguda: cuando los valores de creatinina sérica se incrementan un 50% de los basales o cuando hay un incremento de más de 0,3 mg/dL en menos de 48 horas.
2. Enfermedad renal crónica: descenso de las cifras de filtrado glomerular a menos de 60 ml/min durante más de 3 meses, medido con la fórmula MDRD6.
3. Lesión aguda en enfermedad renal crónica: aumento de los niveles de creatinina más del 50% de los niveles basales o un incremento de más de 0,3 mg/dL en menos de 48 horas, en un paciente que presenta un filtrado glomerular menor de 60 ml/min durante más de 3 meses calculado con la fórmula MDRD6.

En la actualidad, se cuenta con nuevas herramientas para calcular con mayor precisión la función renal en pacientes con enfermedad hepática avanzada. De entre todas, sobresale la concentración en suero de cistatina C. Esta proteína de bajo peso molecular, no depende de la masa muscular y su valor no se ve influenciado por los niveles de bilirrubina (al contrario que la creatinina sérica), por lo que refleja con mayor precisión la función renal en los pacientes cirróticos¹³⁹.

Hasta un 18% de pacientes con trasplante hepático desarrollarán ERC grave en los 5 primeros años¹³⁸. Un número elevado que sin duda se ha visto incrementado por la implementación del sistema MELD para la priorización de los pacientes con hepatopatía

crónica en las listas de espera para trasplante hepático. Este sistema, utiliza los valores de creatinina para priorizar a pacientes hepatópatas, lo cual hace que cada vez se trasplanten más pacientes con disfunción renal. Identificar los factores de riesgo y desarrollar estrategias para minimizar el daño renal en los pacientes que se van a

Tabla 6. Factores favorecedores del desarrollo de enfermedad renal en los pacientes trasplantados de hígado.

Factores Pretrasplante	Factores intraoperatorios	Factores Postoperatorios
Disfunción renal pretrasplante (Creatinina > 2 mg / ml)	Inestabilidad hemodinámica durante el trasplante	Necrosis tubular aguda por lesiones isquémicas o tóxicas
Síndrome Hepatorrenal	Sangrado intraoperatorio y politransfusión de hemoderivados	Rechazo agudo o disfunción primaria del injerto
Niveles altos de bilirrubina	Técnica quirúrgica frente a <i>Piggyback</i>	Síndrome postperfusión
Hipoalbuminemia	Factores de riesgo convencionales	Nefropatía postcontraste
Hipoproteinemia		Nefritis intersticial por fármacos
APACHE II		Empleo prolongado de vasopresores
Hiponatremia		Infecciones
		Reintervenciones
		Transfusiones
		Inmunosupresión con inhibidores de la calcineurina
		Uso de Antimicrobianos

Adaptado de Guerrero Domínguez et al. *Nefrología* 2014;34(3):276-284.

someter a un trasplante hepático repercute de forma significativa en la supervivencia a corto y largo plazo. Una de esas estrategias es la indicación de trasplante hepatorrenal en aquellos pacientes con disfunción renal previsiblemente no recuperable tras el trasplante hepático aislado. Si nos remitimos a la Tabla 6, se identifica multitud de factores en diferentes momentos del trasplante hepático que pueden causar disfunción renal. No es objeto de esta tesis describirlos todos, pero por su especial implicación nos detendremos en dos de ellos: el síndrome hepatorrenal y la utilización de inhibidores de la calcineurina.

Síndrome Hepatorrenal

El síndrome hepatorrenal (SHR) se define como el desarrollo de insuficiencia renal

potencialmente reversible, en pacientes con cirrosis y ascitis, con fallo hepático agudo o con hepatopatía alcohólica. Se caracteriza por un deterioro de la función renal, alteraciones cardiovasculares y una estimulación del sistema nervioso simpático y del eje renina-angiotensina-aldosterona, que produce un aumento de catecolaminas con un aumento de la vasoconstricción a nivel renal y una disminución del filtrado glomerular¹⁴⁰. Los criterios para el diagnóstico del SHR quedaron establecidos por Salerno et al. en 2007 (Tabla 7). El SHR puede aparecer de forma espontánea o como consecuencia de infección, paracentesis, hemorragia gastrointestinal o incluso en el contexto de un factor estresante como un evento quirúrgico¹³⁷. Dependiendo de su forma de aparición, el SHR se clasifican en dos tipos:

1. SHR tipo I, se caracteriza por un deterioro de la función renal rápido y agresivo, con elevación de las cifras de creatinina sérica al doble de su valor basal en menos de dos semanas (por encima de 2,5 mg/dL) y con un pronóstico muy desfavorable. Generalmente los factores precipitantes son los afectan a la función cardiovascular, provocan hipotensión (peritonitis bacterianas espontáneas, shock) y activan los sistemas vasoconstrictores endógenos¹⁴⁰.
2. SHR tipo II, con un deterioro de la función renal más lento y larvado, se asocia principalmente a pacientes con ascitis refractaria y tiene un pronóstico más favorable que el tipo I.

Tabla 7. Nuevos criterios para el diagnóstico de síndrome hepatorenal.

Nuevos criterios para el diagnóstico de sd. Hepatorrenal en la Cirrosis
Cirrosis con ascitis
Creatinina sérica > 133 μ mol / l (1,5 mg / dl)
Sin mejoría de los niveles de creatinina sérica (descenso por debajo de 133 μ mol / l) después de 2 días sin diuréticos y con expansión de volumen con albúmina. La dosis recomendada de albumina es de 1g / kg de peso por día, con un máximo de 100 g /día
Ausencia de shock
Sin tratamientos recientes o actuales con fármacos nefrotóxicos
Ausencia de enfermedad renal parenquimatosa indicada por proteinuria > 500 mg / día, microhematuria y/o ecografía renal patológica

Adaptado de Salerno et al. Gut 2007. 56:6-13.

El tratamiento del SHR tipo I como del tipo II es el trasplante hepático. Previo al trasplante

hepático, se pueden utilizar otros tratamientos para intentar mejorar la función renal, pero en ningún caso deben postergar el trasplante ya que empeoraría la calidad de vida y el pronóstico. El tratamiento con vasoconstrictores, fundamentalmente terlipresina, junto con la expansión del volumen intravascular con albúmina puede mejorar la función renal. Si con ello no se consigue mejorar la función renal, estaría indicado la colocación de un TIPS, previa valoración exhaustiva por el riesgo de desarrollo de encefalopatía en pacientes con descompensación hepática¹³⁸. El dilema en estos pacientes es seleccionar a aquellos cuya función renal no va a mejorar tras el trasplante hepático, y que por lo tanto van a ser candidatos a un trasplante simultáneo hepático y renal. Para la identificación de este subgrupo de pacientes, son de gran ayuda los criterios publicados en una conferencia de consenso en 2008 por Eason et al¹⁴¹:

1. Pacientes con enfermedad renal terminal, con cirrosis e hipertensión portal sintomática.
2. Pacientes con enfermedad hepática terminal y enfermedad renal crónica, con filtrado glomerular inferior a 30 mL/min.
3. Pacientes con insuficiencia renal aguda (incluidos los pacientes con SHR), con creatinina ≥ 2 mg/dL, que han estado más de 8 semanas en programa de diálisis.
4. Pacientes con enfermedad hepática terminal y enfermedad renal crónica, en los que se ha practicado una biopsia renal que demuestra 30% o más de glomeruloesclerosis o 30% de fibrosis.

Utilización de inhibidores de la calcineurina (ICN)

Según datos de EEUU, los inhibidores de la calcineurina (ciclosporina y tacrólimus) se utilizaron como primera línea inmunosupresora, asociados o no a micofenolato, en 80% de los trasplantes hepáticos realizados en el año 2012¹⁴². Esta alta tasa de utilización en el trasplante hepático no es arbitraria, si no que responde a los excelentes resultados que estos fármacos han obtenido en la abolición del rechazo, así como en el aumento de la supervivencia de paciente e injerto. Pero hasta la fecha, no hay ningún fármaco inmunosupresor perfecto, entendido como aquel que puede regular la respuesta inmunológica del huésped para evitar el rechazo, sin producir efectos secundarios. Tacrólimus y ciclosporina tienen efectos perjudiciales a nivel renal y cardiovascular, entre otros.

A nivel renal, los ICN pueden desarrollar insuficiencia renal aguda y crónica por diferentes mecanismos. De forma aguda, producen vasoconstricción a nivel de la arteriola aferente y eferente en el glomérulo, lo que se traduce en disminución del flujo sanguíneo renal y del coeficiente de filtración glomerular, que da lugar a disminución del filtrado glomerular. Los mecanismos por los cuales se produce la vasoconstricción son múltiples y, aunque no están bien definidos, suponen un desequilibrio entre las sustancias que producen vasodilatación y vasoconstricción a nivel renal. Se ha comprobado que la administración de ICN produce una disminución de óxido nítrico y prostaglandinas (vasodilatadoras), y un aumento de endotelina, tromboxano y angiotensina II¹³⁶. La nefrotoxicidad aguda es reversible cuando se suspende el tratamiento con ICN (Figura 6).

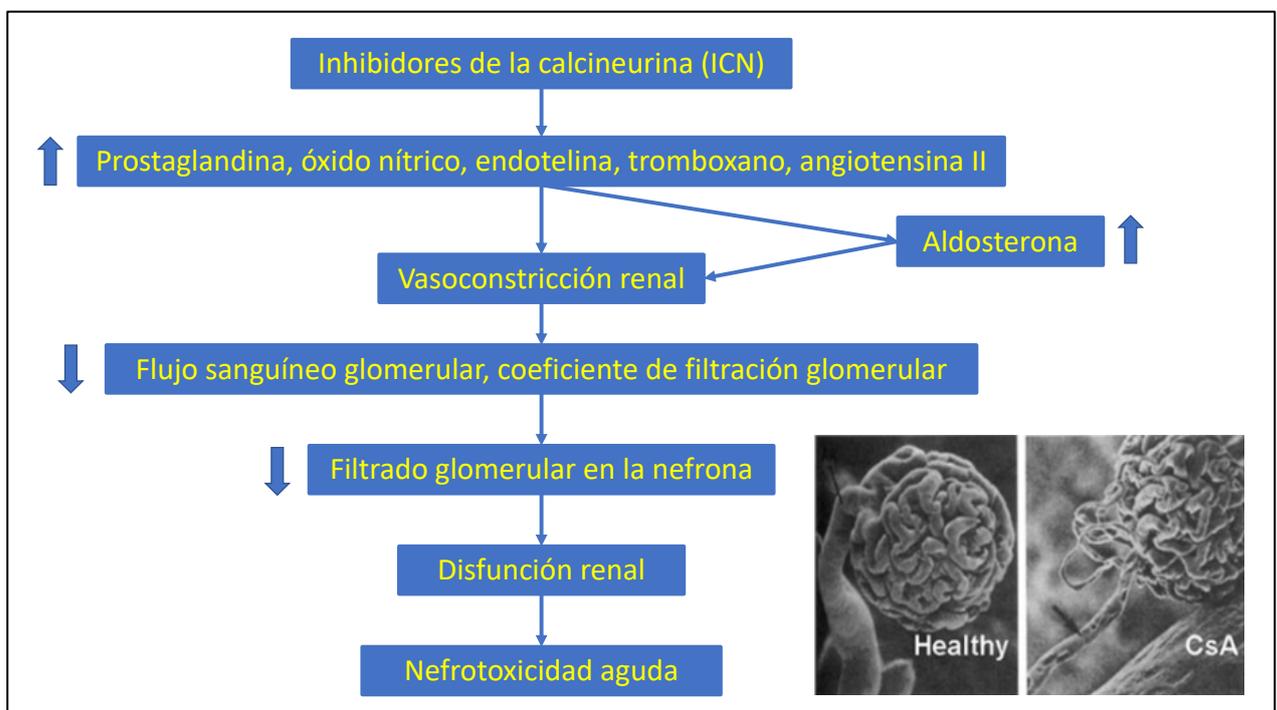


Figura 6. Etiopatogenia de la nefrotoxicidad aguda inducida por los inhibidores de la calcineurina. Adaptado de Charlton et al. *Liver Transpl.* 2009;15(11):S1-S34. β

Sin embargo, la nefrotoxicidad ocasionada de forma crónica por el uso de ICN es un proceso irreversible y puede llevar al paciente a necesitar terapia renal sustitutiva o incluso trasplante renal. Desde el punto de vista histológico, en los pacientes se observa arteriopatía obliterativa, isquemia glomerular, atrofia tubular y fibrosis intersticial. Al parecer, el epicentro de la lesión nefrotóxica es la lesión arterial, que comporta isquemia, atrofia tubular y fibrosis del intersticio. La nefrotoxicidad aparece tanto con el uso de dosis bajas de ICN como con dosis altas, aunque con estas últimas el desarrollo es más rápido. Se desconocen todos los factores que producen daño renal crónico tras el uso de ICN,

pero se han detectado concentraciones altas de angiotensina II y de especies de oxígeno reactivo (metabolitos del oxígeno consecuencia del daño isquémico)¹³⁶ (Figura 7).

Actualmente, los estudios para evitar el desarrollo de enfermedad renal van orientados a la identificación de pacientes que van a ser especialmente sensibles a la utilización de estos inmunosupresores. En estos pacientes se utilizan regímenes de inducción tras el trasplante con fármacos alternativos no nefrotóxicos, dosis bajas de ICN durante los primeros meses combinados con otros inmunosupresores, e incluso la sustitución total de ciclosporina y tacrólimus por otros fármacos pasados unos meses del trasplante.

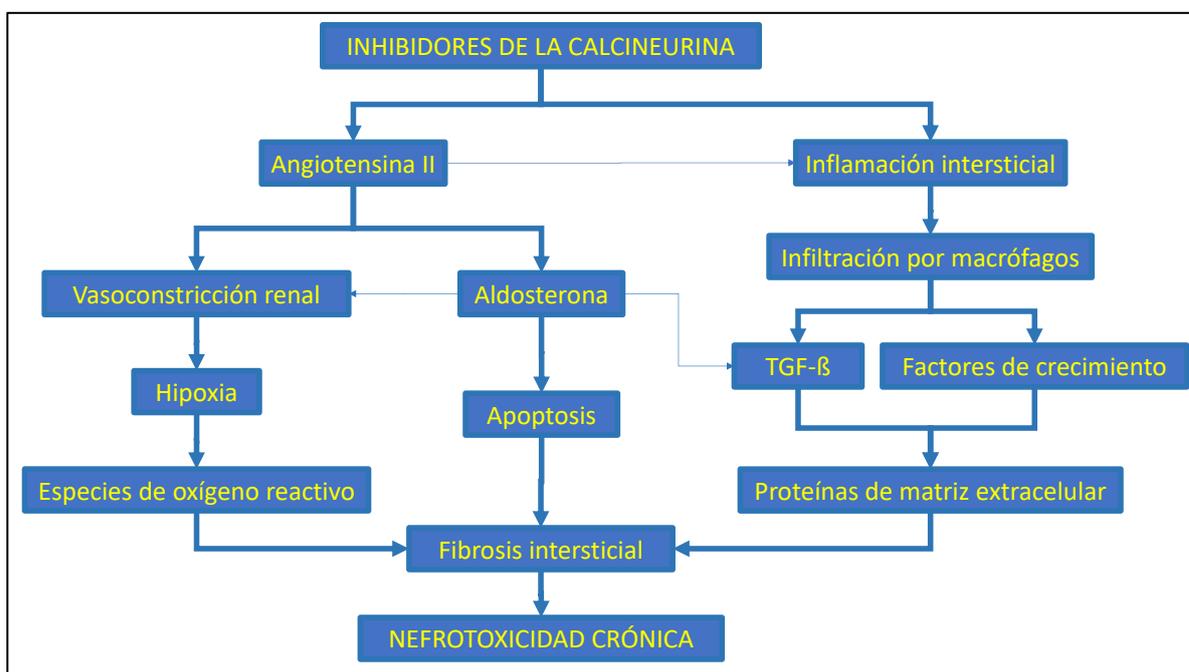


Figura 7. Etiopatogenia de la nefrotoxicidad crónica inducida por los inhibidores de la calcineurina. TGF- β : Factor de crecimiento transformante β . ROS: Especies de oxígeno reactivo. Adaptado de Charlton et al. *Liver Transpl.* 2009;15(11): S1-S34.

Complicaciones respiratorias y cardiovasculares

Las complicaciones respiratorias y cardiovasculares que ocurren en el postoperatorio inmediato son en general las mismas que ocurren en otras cirugías de gran envergadura como la pancreática, hepática o incluso cardíaca. Ejemplos de estas complicaciones son el edema agudo de pulmón, las infecciones pulmonares, la cardiopatía isquémica o la miocardiopatía dilatada. En general, todas estas complicaciones han ido disminuyendo con los años debido a los avances en técnica quirúrgica y anestésica. En la actualidad existe un especial interés en los programas de rehabilitación multimodal, en los que la

extubación precoz tras el acto quirúrgico, el inicio precoz de la alimentación oral y la deambulación, la pronta retirada de catéteres con escasa utilización de drenajes quirúrgicos, y la utilización restrictiva de fluidos durante y tras el trasplante han contribuido a una menor estancia de los pacientes en las unidades de cuidados intensivos y en las plantas de hospitalización. Esto ha repercutido en una menor tasa de infecciones y complicaciones respiratorias, metabólicas y hemodinámicas¹⁴³.

Sin embargo, existen unas complicaciones tanto a nivel respiratorio como a nivel cardiovascular que son exclusivas de los pacientes con hepatopatía terminal. Estas son el síndrome hepatopulmonar, la hipertensión portopulmonar, la miocardiopatía del cirrótico y la cardiotoxicidad por inmunosupresores. Las tres primeras son patologías inherentes al paciente cirrótico y se manifiestan antes del trasplante, pero pueden repercutir de forma importante en el postoperatorio inmediato. No son estrictamente complicaciones postrasplante, como ocurre con los problemas cardiacos ocasionados por los inmunosupresores (fundamentalmente los inhibidores de la calcineurina).

Síndrome hepatopulmonar

Se define como un defecto en la oxigenación arterial consecuencia de una dilatación vascular pulmonar en pacientes con hepatopatía terminal y/o hipertensión portal. Para determinar el grado de hipoxemia, se mide la presión parcial arterial de oxígeno (PaO_2) que debe estar por debajo de 80 mmHg (rango normal 80-100 mmHg); y el gradiente alveolo-arterial de oxígeno ($PA-aO_2$), más sensible que la PaO_2 , y que está aumentado (rango normal entre 4-8 mmHg) con cifras igual o superior a 15 mmHg en pacientes menores de 65 años, e igual o superior a 20 mmHg en pacientes mayores de 65 años¹⁴⁴. Dependiendo de las cifras de PaO_2 , siempre que el $PA-aO_2$ sea superior a 15 o 20 mmHg en función de la edad, la gravedad del síndrome hepatopulmonar se divide en cuatro estadios¹⁴⁵:

1. Leve, cuando la $PaO_2 \geq 80$ mmHg
2. Moderado, cuando la $PaO_2 \geq 60$ y < 80 mmHg
3. Grave, cuando la $PaO_2 \geq 50$ y < 60 mmHg
4. Muy grave, cuando $PaO_2 < 50$.

La causa fundamental de hipoxemia es la existencia de vasos pre y postcapilares dilatados, que junto a la existencia de *shunts* arteriovenosos pulmonares y pleurales, hace que la sangre venosa sin oxígeno pase a las venas pulmonares y de estas a la circulación arterial sistémica¹⁴⁶. Se ha implicado diversos mecanismos en la génesis de esta vasodilatación pulmonar, pero entre todos ellos destaca la producción de TNF- α , resultado de la TB presente en los pacientes cirróticos, y que contribuye a un aumento de óxido nítrico¹⁴⁷. El óxido nítrico medido en aire espirado, aumentado en los pacientes cirróticos con síndrome hepatopulmonar, disminuye tras el trasplante hepático¹⁴⁴.

La clínica fundamental del SHP es la disnea, que apenas es perceptible en los estadios iniciales, pero que se convierte en disnea en reposo en estadios avanzados. El único tratamiento eficaz para estos pacientes es el trasplante hepático, de tal forma que aquellos pacientes con PaO₂ < 60 mmHg y shunt intrapulmonar, sin otras causas de hipoxemia, tienen prioridad en lista de espera. Además, los pacientes con PaO₂ < 50 mmHg deben excluirse de lista debido a su baja supervivencia tras el trasplante¹⁴⁸. La oxigenación arterial puede empeorar después del trasplante en los pacientes con SHP como consecuencia directa del acto quirúrgico. Para disminuir este empeoramiento se recomienda una extubación precoz y un estricto control del volumen de líquidos administrados durante el trasplante¹⁴⁹, para minimizar el riesgo de neumonía, edema agudo de pulmón y derrame pleural.

Hipertensión portopulmonar

Se define como la presencia de hipertensión arterial pulmonar en un paciente con hipertensión portal. Su desarrollo es independiente de la gravedad de la enfermedad hepática y su supervivencia al año sin tratamiento alguno se estima entre 35-46%¹⁴⁹. Para su diagnóstico es necesario tener una presión arterial pulmonar media (PAPm) superior a 25 mmHg, una presión de oclusión arterial pulmonar media (POPm) menor a 15 mmHg, y una resistencia vascular pulmonar (RVP) mayor a 240 dinas/seg-cm⁻⁵. En función de la presión arterial pulmonar media se distinguen tres estadios¹⁴⁵:

1. Leve, PAPm > 25 y < 35 mmHg
2. Moderada, PAPm \geq 35 y < 45 mmHg
3. Severa, PAPm \geq 45 mmHg

Histológicamente, se caracteriza por una obstrucción al flujo sanguíneo en el árbol arterial pulmonar. Aunque no se conoce con certeza los mecanismos, una de las teorías más aceptadas es que los cambios hemodinámicos ocasionados por la hipertensión portal y los shunts portosistémicos que provoca, junto con un aumento de endotoxinas y sustancias inflamatorias resultantes de la TB en los pacientes cirróticos, producen una proliferación anormal de las células endoteliales y de la musculatura lisa arterial pulmonar, junto con vasoconstricción arterial y fenómenos de microtrombosis¹⁵⁰. El trasplante hepático resulta una buena opción terapéutica cuando los valores de PAPm son menores a 35 mmHg, de forma espontánea o tras tratamiento con vasodilatadores, con la misma supervivencia que los pacientes sin hipertensión portopulmonar. Sin embargo, cuando los valores de PAPm son superiores a 45 mmHg, el riesgo de fallecimiento postrasplante es demasiado elevado, por lo que se considera una contraindicación para la realización del trasplante¹⁴⁸.

Miocardopatía del cirrótico

En los últimos años se ha descrito una serie de alteraciones cardiológicas que se asocian directamente a cirrosis y a sus cambios hemodinámicos secundarios. Estas alteraciones son independientes del agente etiológico que produce la cirrosis y diferentes de las que produce la hepatopatía por alcohol. Se recogen dentro de lo que se denomina miocardopatía del paciente cirrótico y fundamentalmente son¹⁵¹:

1. Incremento del gasto cardíaco en situación basal, con una disminución de la respuesta ventricular ante los estímulos.
2. Disfunción sistólica y diastólica, especialmente ante situaciones de estrés.
3. Anormalidades electrofisiológicas, como la prolongación del intervalo QT.

La miocardopatía del cirrótico influye negativamente en el pronóstico, aumenta la morbimortalidad ante cualquier proceso invasivo o cirugía, incluido el trasplante hepático. Sin embargo, sólo el trasplante hepático es capaz de revertir esta disfunción cardíaca.

Cardiotoxicidad por inmunosupresores

Debido al aumento de supervivencia tras trasplante hepático, los efectos nocivos de los inmunosupresores han ido tomando relevancia en el largo plazo. La hipertensión arterial, la diabetes, la dislipemia y la obesidad, efectos directos de los inhibidores de la calcineurina, han aumentado el riesgo de enfermedad cardiovascular en los pacientes trasplantados¹⁵². El aumento del síndrome metabólico es un hecho contrastado, afecta entre 43-58% de los pacientes con trasplante hepático, mientras que sólo a 24% de la población general de la misma edad y sexo¹⁵³. Los fenómenos coronarios agudos y el infarto de miocardio alcanzan 5% por año en los pacientes con trasplante hepático, y es mucho más frecuente en los que presentan síndrome metabólico¹⁵⁴.

COMPLICACIONES A LARGO PLAZO DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

Las complicaciones a largo plazo tras el trasplante hepático (rechazo crónico, metabólicas, óseas, tumores de *novo*) no son objeto de esta tesis. No obstante, es interesante analizar las complicaciones infecciosas que pueden ocurrir durante el primer año. Tras el primer mes post-trasplante, las complicaciones bacterianas dejan paso a las fúngicas y víricas, y suelen ser consecuencia de unos niveles de inmunosupresión elevados¹³¹.

Infecciones fúngicas

Los hongos que principalmente afectan a los pacientes trasplantados hepáticos son: *Cándida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus* y *Pneumocystis*. Aunque más raras, las infecciones producidas por otros hongos filamentosos, como la mucormicosis, o las producidas por los hongos *Fusarium* y *Scedosporium* también pueden afectar a los pacientes trasplantados, y son de difícil tratamiento debido a sus altas tasas de resistencia a los tratamientos antifúngicos habituales¹⁵⁵. Uno de los principales problemas ante una infección fúngica en un paciente trasplantado es la interacción de los antifúngicos con los inmunosupresores. Estas interacciones pueden aumentar la lesión renal ocasionada por los inmunosupresores y/o aumentar los niveles de estos en sangre, por lo que es importante determinar de forma estricta los niveles en sangre.

Infección por *Cándida*

Es el hongo que más frecuentemente afecta a los pacientes trasplantados¹⁵⁶. Representa entre 35-91% de todas las fungemias invasivas en los pacientes trasplantados¹⁵⁷. Los factores de riesgo para una candidiasis invasiva son¹⁵⁸:

1. Reintervención en el paciente trasplantado.
2. Retrasplante hepático.
3. Fallo hepático fulminante o disfunción primaria del injerto.
4. Tiempo operatorio prolongado.
5. Insuficiencia renal que precisa de terapias de sustitución renal.
6. Realización de hepático-yeyunostomía.

7. Consumo de grandes cantidades de hemoderivados.
8. Colonización o infección previa al trasplante por *Cándida*.

La profilaxis antifúngica con fluconazol en los pacientes de alto riesgo ha disminuido de forma considerable la aparición de candidiasis invasivas en los pacientes trasplantados¹⁵⁵. Las infecciones por *Cándida* generalmente se asocian a infecciones intraabdominales o a infecciones sobre catéter intravascular. La especie que más frecuentemente se encuentra es la *Cándida albicans*. La utilización, cada vez mayor, de los azoles como antifúngicos profilácticos ha favorecido que especies *no albicans* aparezcan con mas asiduidad. El tratamiento para una candidiasis invasiva debe ser precoz, y reducir en la medida de lo posible los niveles de inmunosupresión. Las guías para el manejo terapéutico de estas infecciones utilizan como primera línea antifúngicos de la familia de las candinas, que son activas contra las *Cándidas* resistentes a los azoles¹⁵⁹. Si la infección se origina en una colección intraabdominal, el drenaje es obligado; de la misma forma, hay que retirar los catéteres que puedan ser causantes de la fungemia.

Infección por *Aspergillus*

La aspergilosis invasiva es una entidad infrecuente en los trasplantes no pulmonares. Sin embargo, de entre todos los trasplantes de órganos sólidos (excluido el pulmonar), en el hepático aparece más habitualmente con una frecuencia del 1-9,2%¹⁶⁰. Suele detectarse en el primer año postrasplante. Históricamente, la aspergilosis invasiva solía aparecer en los primeros días postrasplante, ya que los factores de riesgo asociados son dependientes de este periodo¹⁵⁵:

1. Fallo hepático fulminante.
2. Rechazo agudo.
3. Insuficiencia renal que precisa de terapia renal sustitutiva.
4. Retrasplante.

Los factores de riesgo asociados a la aspergilosis tardía no están bien identificados, pero el uso de esteroides previo al trasplante (en hepatitis autoinmunes), la aparición de bacteriemias, o las reintervenciones en periodos iniciales¹⁶¹ y la infección por citomegalovirus¹⁵⁵ parecen influir en su aparición. La aspergilosis se manifiesta

principalmente con clínica respiratoria, y su diagnóstico definitivo requiere la confirmación histológica y microbiológica de la presencia de *Aspergillus*. El tratamiento de elección es el voriconazol¹⁶², pero este fármaco aumenta los niveles en sangre de los inhibidores de la calcineurina y puede causar toxicidad, por lo es necesario medir niveles durante el tratamiento.

Infección por *Cryptococcus*

La infección por *Cryptococcus neoformans* supone la tercera causa en frecuencia de infecciones fúngicas en los pacientes trasplantados hepáticos. Suele aparecer a los 8 meses de media, con la mayoría de los casos dentro del primer año postrasplante¹⁶³. Es la causa más frecuente de meningitis en pacientes trasplantados. Con una incidencia aproximada de 2,4% en los pacientes con trasplante hepático, se asocia a una mortalidad cercana al 40%¹⁶³. Factores como la infección por CMV, niveles altos de inmunosupresión y/o la utilización de anticuerpos antilinfocitos predisponen a la infección por *Cryptococcus*¹³⁰. La neumonía es su manifestación clínica más frecuente, seguida de la meningitis, aunque no es raro encontrar afectaciones cutáneas o incluso de múltiples órganos (infección diseminada), sobre todo en pacientes con trasplante hepático¹⁶⁴. La presencia del hongo en un cultivo confirma la infección. La positividad del antígeno capsular del criptococo en suero tiene un alto valor predictivo positivo en la infección por *Cryptococcus*. El tratamiento de elección es la combinación de anfotericina B y flucitosina durante 2 semanas, seguida de fluconazol a altas dosis durante 8 semanas. Tras ese periodo de inducción, el tratamiento debe continuar con fluconazol a dosis bajas durante 6-12 meses.

Mucormicosis

Llamada antiguamente zigomicosis, está causada por hongos filamentosos diferentes al *Aspergillus*. Más frecuente en el trasplante de órganos hematopoyéticos, puede aparecer en los trasplantes de órganos sólidos, con una incidencia de 0-1,6% en el trasplante hepático¹⁶⁵. Aunque las formas de presentación clínica más frecuentes son la rinocerebral y la pulmonar en los trasplantes de órganos sólidos a partir del 5º mes, en el trasplante hepático suele ser la forma diseminada la que aparece con más frecuencia y de forma más precoz¹⁵⁵. La diabetes, la insuficiencia renal y la exposición previa a antifúngicos

(azoles y candidinas) son factores de riesgo para el desarrollo de la infección¹⁶⁶. El tratamiento consiste en el desbridamiento quirúrgico de la zona afectada, junto con anfotericina B y reducción de la inmunosupresión¹³⁰. Aún con el tratamiento adecuado, las tasas de mortalidad son altas y oscilan entre 49-71% en los trasplantes de órganos sólidos¹⁶⁶.

Infección por *Pneumocystis Jirovecii*

La profilaxis con trimetropin/sulfametoxazol que se realiza de forma universal en el postrasplante inmediato ha conseguido reducir la incidencia de neumonía por *Pneumocystis Jirovecii*. Esta neumonía tenía una incidencia que oscilaba entre 3-11% de los pacientes trasplantados, y solía ocurrir después del sexto mes postrasplante¹⁶⁷. Entre los factores de riesgo que favorecen la infección por *Pneumocystis* destacan la infección por CMV, aumento de la inmunosupresión (en el contexto de un rechazo agudo), la enfermedad injerto contra huésped, la enfermedad linfoproliferativa postrasplante, la neutropenia severa y prolongada, y el tratamiento del rechazo agudo con altas dosis de corticoides¹⁶⁸. La presentación clínica varía desde no síntomas hasta precisar asistencia ventilatoria. El tratamiento de elección es trimetropin/sulfametoxazol, excepto para pacientes alérgicos para los que se cuenta con otros regímenes terapéuticos menos efectivos¹⁵⁵ (pentamidina isetionato inhalada, trimetropin-dapsona, clindamicina-primaquina¹³⁰).

Infecciones por virus

Citomegalovirus (CMV)

A pesar de los múltiples avances en tratamiento y profilaxis, el CMV continúa siendo el agente viral que más problemas produce en los pacientes trasplantados hepáticos. No sólo por sus efectos directos, sino también por sus efectos inmunomoduladores, los episodios de rechazo y la predisposición a adquirir otras infecciones. Hay que diferenciar dos situaciones: infección por CMV (replicación activa del virus) y enfermedad por CMV (infección sintomática con invasión de los tejidos). El principal factor de riesgo para infección y posterior enfermedad por CMV es el estado serológico del receptor hepático en relación con el donante. Un receptor con serología negativa para CMV trasplantado

con un donante con serología positiva para CMV, es un paciente de alto riesgo para contraer la infección. De la misma forma, un receptor con serología positiva, independientemente de la serología del donante, puede tener una reactivación del virus. Otros factores de riesgo son la transfusión de hemoderivados, el rechazo y el tratamiento del mismo con bolos de corticoides o con timoglobulina¹⁶⁹. La prevención de la infección por CMV se puede realizar siguiendo dos estrategias:

1. Profilaxis universal a todos los trasplantados hepáticos.
2. Seguimiento mensual mediante PCR del ADN de CMV de todos los trasplantados, e inicio de tratamiento si se detecta carga viral.

Ambas estrategias tienen ventajas e inconvenientes. El espectro de manifestaciones clínicas de la infección por CMV es muy amplio, y va desde manifestaciones similares a una simple gripe o una mononucleosis, hasta clínica característica de invasión tisular por el virus. La invasión del tubo digestivo con manifestaciones gastrointestinales son las más frecuentes, y provocan ulceraciones mucocutáneas, esofagitis, gastritis, enteritis y colitis. Además, en el trasplante hepático, son frecuentes la hepatitis y la neumonitis¹⁵⁵. Suele cursar con leucopenia, trombocitopenia, linfocitosis y elevación de las enzimas hepáticas. El tratamiento de elección es el valganciclovir¹³⁰ administrado de forma oral, aunque es frecuente que se utilice el ganciclovir intravenoso en el inicio del cuadro.

Virus de Epstein Barr

La infección por el Virus del Epstein Barr suele ocurrir en la infancia, por lo que en la mayoría de los pacientes trasplantados adultos que la manifiestan corresponderá a una infección subclínica. Clínicamente, aparece fiebre y malestar general, y alteraciones analíticas como leucopenia, trombocitopenia y linfocitosis. Mientras que el cuadro agudo suele ser auto limitado y se trata exclusivamente con terapias de soporte, la infección por Epstein Barr puede desarrollar en el paciente trasplantado un síndrome linfoproliferativo denominado “Enfermedad Linfoproliferativa PosTrasplante” (ELPT). La incidencia de ELPT es 2,8% en los trasplantados hepáticos adultos, con una mortalidad superior a 50%¹⁷⁰. Su espectro de presentación clínica es amplio y varía desde una hiperplasia policlonal reactiva hasta un linfoma monoclonal de alto grado. Entre los factores de riesgo de ELPT destacan un aumento de los niveles de inmunosupresión durante un episodio de

rechazo (bolos de corticoides, anticuerpos monoclonales como el OKT3), la infección por CMV, o pacientes receptores seronegativos para Epstein Barr con donante seropositivo¹⁷¹. El tratamiento de la ELPT se basa en reducción de la inmunosupresión, tratamiento con anticuerpos monoclonales contra el CD20 (rituximab), y quimioterapia¹⁷⁰.

Virus del Herpes Simple y Varicela Zoster

Aunque relativamente raros tras un trasplante hepático, el estado de inmunosupresión favorece la aparición de infecciones por estos virus. Mientras que el virus del herpes simple aparece provoca lesiones en la mucosa oral y genital, el virus de la varicela zoster suele aparecer con intenso dolor y erupción cutánea en forma de ampollas¹⁷².

HIPÓTESIS DE TRABAJO

Algunos pacientes cirróticos presentan traslocación de ADN bacteriano como consecuencia de una alteración en la barrera intestinal. Este fenómeno conlleva un aumento de marcadores inflamatorios y una tendencia a tener más complicaciones clínicas. El trasplante hepático se establece como el único tratamiento curativo para los pacientes cirróticos, por lo que podría hacer desaparecer este estado inflamatorio crónico.

OBJETIVOS

1. Determinar el porcentaje de traslocación bacteriana en pacientes antes y después de recibir un trasplante hepático.
2. Estimar la tasa de donantes de hígado que presentan traslocación bacteriana.
3. Cuantificar y clasificar las complicaciones de los pacientes trasplantados.
4. Explorar si existe una relación de causa efecto entre traslocación bacteriana y complicaciones post-trasplante hepático.
5. Relación entre traslocación bacteriana y rechazo.
6. Establecer una relación entre la traslocación bacteriana y la tasa de reingresos en los pacientes trasplantados hepáticos.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño del estudio

Se diseñó un estudio prospectivo observacional en pacientes cirróticos incluidos en lista de trasplante hepático en el Hospital General Universitario de Alicante para el periodo de tiempo comprendido entre 2012 y 2015. Los pacientes fueron listados y priorizados en lista de espera en función de la gravedad de su enfermedad, ponderada de acuerdo a la escala MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*)¹⁷³, exceptuando los pacientes con hepatocarcinoma a los que se les daban puntos extra en función del tamaño, número de tumores y tiempo transcurrido en lista de espera¹⁷⁴.

Los pacientes fueron avisados para trasplante cuando se ofertaba un donante adecuado en peso y talla, y compatible en grupo sanguíneo. El equipo de trasplante se encargó en todo momento de supervisar la validez del órgano donado. Además, se recogió y se almacenaron en una base de datos todos los datos relevantes referentes al donante, en el momento de la donación. Esa información incluía edad, sexo, tiempo de isquemia fría (definida como el tiempo que transcurre desde que se inicia la perfusión con líquido de preservación en el donante, hasta que el órgano se saca de su envoltorio con líquido de preservación para ser trasplantado en el receptor) e índice de riesgo del donante (IRD). Las contraindicaciones para realizar el trasplante hepático fueron las aceptadas en las guías internacionales de trasplante¹⁷⁵. Aquellos pacientes que recibieron algún otro órgano simultáneo en el trasplante (trasplante hepático y renal simultáneo) y aquellos que fueron retrasplantados fueron excluidos de este estudio.

Recogida de muestras

Se recogieron muestras de sangre periférica antes de empezar la extracción orgánica en el donante. En el receptor se recogieron muestras de sangre:

1. Al inicio del trasplante (sangre periférica).
2. Antes de realizar la derivación portocava, se tomaron dos tipos de muestras:
 - a) De sangre periférica.
 - b) De sangre portal directamente.

3. Al finalizar el trasplante (sangre periférica).
4. En los días 3, 15 y 30 postrasplante, aprovechando extracciones sanguíneas rutinarias de control.

Todas estas muestras de sangre fueron inoculadas bajo condiciones estériles en 2 tubos estériles de 10 mL cada uno, Vacutainer SST II y K3E (BD Diagnostics, Erembodegem, Belgium), que nunca estuvieron expuestos al aire ambiente. También se enviaron muestras de sangre en tubos de cultivo para gérmenes aerobios y anaerobios.

Todos los pacientes firmaron consentimiento informado durante la entrevista, mantenida con el equipo quirúrgico antes de la inclusión en lista de espera. Asimismo, el comité ético del Hospital General Universitario de Alicante aprobó el estudio (3213.14 Cirugía de los Trasplantes).

Modelos para definir riesgo y priorización en lista de espera

La priorización en lista de espera de nuestro programa de trasplante hepático viene condicionada principalmente por la puntuación MELD (“Model for End-Stage Liver Disease”). La puntuación MELD nació como una fórmula para predecir la supervivencia en los pacientes cirróticos a los que se les colocaba una TIPS¹⁷⁶. Posteriormente se utilizó para predecir la supervivencia en diferentes cohortes de pacientes cirróticos de cualquier etiología, con independencia de si desarrollaban o no complicaciones (ascitis, hemorragia digestiva, peritonitis bacteriana o encefalopatía hepática). En ambos periodos, las siglas MELD hacían referencia a la procedencia de los investigadores que la desarrollaron (Clínica Mayo, “Mayo End-Stage Liver Disease”)¹⁷³. El MELD se calcula utilizando 3 variables que se obtienen de manera sencilla tras un análisis de sangre: INR (“International Normalized Ratio”), creatinina sérica y bilirrubina sérica. La fórmula es la siguiente:

$$\text{MELD} = 9,57 \times \log_e(\text{creatinina}) + 3,78 \times \log_e(\text{bilirrubina total}) + 11,2 \times \log_e(\text{INR}) + 6,43$$

Posteriormente la UNOS (*United Network of Organ Sharing*) acotó los valores de las variables de la fórmula, de tal forma que el valor mínimo para las tres variables es 1 y el valor máximo para la variable creatinina sérica es 4, con el fin de evitar incrementos en caso de enfermedad renal orgánica.

Diferentes estudios¹⁷⁷ han puesto de manifiesto que los pacientes cirróticos con un nivel de sodio sérico bajo tienen un aumento de la mortalidad en lista de espera. Por ello se diseñó una fórmula que modificaba el valor del MELD añadiéndole el valor del sodio (MELD-Na). Esta nueva fórmula parece mejorar la precisión de aquellos pacientes con MELD bajo y con niveles de Na en sangre por debajo de 130 mEq/L¹⁷⁸.

En nuestra base de datos, se recoge tanto el valor del MELD como el del MELD-Na. Se usa para priorizar a nuestros pacientes. Sin embargo, existen situaciones en las que la escala MELD o MELD-Na no reflejan el verdadero riesgo de mortalidad del paciente en lista de espera. Se trata de pacientes con hepatocarcinoma, enfermedades metabólicas (polineuropatía familiar amiloidótica, porfiria, hiperoxaluria), con síndrome hepatopulmonar, o pacientes con complicaciones derivadas de la cirrosis no contempladas por la escala MELD (peritonitis bacteriana espontánea, ascitis refractaria o encefalopatía hepática).

Carcinoma hepatocelular (CHC)

En pacientes con CHC, nuestro programa de trasplante utiliza los criterios de Milán, ampliamente contrastados y validados por los grupos de trasplante hepático tanto en Estados Unidos como en Europa, con una supervivencia a los 4 años del 75% y un índice de recidiva postrasplante inferior al 15%¹⁷⁹. Estos criterios fueron definidos por Vincenzo Mazzaferro en 1996¹⁸⁰, e incluye a tumores únicos, con un tamaño menor o igual a 5 cm, o hasta 3 tumores, cada uno con un tamaño inferior a 3 cm. Quedan excluidos tumores con afectación extrahepática, invasión vascular microscópica / macroscópica, y multicéntricos.

Los pacientes que excedan estos criterios serán valorados de forma individualizada para la realización de tratamientos neoadyuvantes (quimioembolización, radiofrecuencia) por el comité de trasplante hepático (“downstaging”). La aplicación de estos tratamientos puede recuperar a pacientes que exceden los criterios de Milán, tras lo cual se realizará una nueva prueba de imagen (TAC o RMN) en 3 meses para valorar respuesta. Si pasado este tiempo el paciente cumple criterios de Milán, se incluye en lista de trasplante; si no, se vuelve a reevaluar en 3 meses (6 meses desde la aplicación del tratamiento neoadyuvante).

Dado que la gran mayoría de pacientes con CHC presenta buena función hepática, el uso del MELD supone un riesgo elevado de progresión tumoral y de salida de la lista de espera para trasplante. Además, existen una determinada proporción de pacientes con un alto riesgo de progresión tumoral en el momento del diagnóstico. Los criterios para priorizar a estos pacientes fueron definidos por la SETH (Sociedad Española de Trasplante Hepático) en 2008:

- a. Un nódulo único mayor de 3 cm
- b. Más de un nódulo: 2-3 nódulos
- c. AFP > 200
- d. Fracaso de tratamiento adyuvante en pacientes con nódulos inferiores a 3 cm

Existen diferentes fórmulas para priorizar pacientes con CHC de alto riesgo en lista de espera para trasplante hepático. Nuestro grupo decidió adoptar la política de priorización de la Comunidad Autónoma de Andalucía¹⁸¹:

- a. 15 puntos de entrada o puntuación MELD si es superior
- b. CHC de bajo riesgo (tumor único < 3 cm): 1 punto cada 3 meses
- c. CHC de alto riesgo (tumor único > 3cm, 2-3 nódulos, AFP > 200, fracaso de tratamiento): 1 punto cada mes

Ascitis refractaria

La ascitis refractaria tampoco se ve reflejada por la escala MELD, y sin embargo condiciona un peor pronóstico en los pacientes cirróticos, con una supervivencia media de unos 6 meses¹⁸². Existen estudios que reflejan que los pacientes con ascitis moderada presentan mayor mortalidad que aquellos sin ascitis a igualdad de puntuación MELD¹⁸³, por lo que deberían priorizarse en las listas de trasplante hepático. Nuestro grupo ha aceptado priorizar a los pacientes con ascitis refractaria o complicada con independencia del MELD / MELD-Na, en los siguientes supuestos:

- a. Requieren 3 o más paracentesis en los últimos 2 meses
- b. Han sufrido uno o más episodios de peritonitis bacteriana espontánea
- c. Hidrotórax que requiera más de 2 toracocentesis terapéuticas

- d. No responden a 400 mg de espironolactona y 160 mg de furosemida

De tal forma que a los pacientes con MELD / MELD-Na < 21, se les añade 5 puntos al MELD y 3 puntos al MELD-Na, y se elige la mayor puntuación para su ordenación en lista de espera. Este sistema de priorización está vigente desde mayo del 2017, por lo que no afecta a los pacientes incluidos en esta tesis.

Encefalopatía Hepática

La encefalopatía hepática es una complicación frecuente en los pacientes cirróticos que conlleva peor pronóstico, disminuye la calidad de vida y empeora la supervivencia¹⁸⁴. La escala MELD tampoco valora esta complicación, por lo que pacientes con MELD bajo y encefalopatía pueden no listarse o no someterse a un trasplante hepático en el momento adecuado^{184,185}. Además, no existe correlación entre la gravedad de la encefalopatía y puntuación MELD¹⁸⁶. Estudios recientes muestran que una historia documentada de encefalopatía hepática que implica ingreso hospitalario, incrementa la mortalidad a corto plazo con independencia de la puntuación MELD¹⁸⁷. Desde junio 2017, nuestro grupo añade 7 puntos MELD a los pacientes con encefalopatía documentada, pero estos pacientes no están incluidos en esta tesis.

Evaluación pretrasplante

La evaluación pretrasplante del paciente candidato es pilar fundamental en el programa de trasplante hepático del Hospital General Universitario de Alicante (HGUA). Varios servicios se ocupan de categorizar y preparar al paciente candidato de forma rutinaria: Hepatología, Cirugía, Anestesia, Nefrología, Cardiología, Farmacia Hospitalaria y Psiquiatría/Psicología. Dependiendo de las comorbilidades del paciente, otros servicios pueden ser requeridos para completar la evaluación pretrasplante. Además, a todos los pacientes se les solicita pruebas de función respiratoria, llevadas a cabo por el servicio de Neumología.

Hepatología

La Sección de Hepatología del Servicio de Digestivo identifica, estudia y propone al Comité de Trasplante Hepático todos los pacientes candidatos a un trasplante hepático. Se valoran tipo de enfermedad, estado clínico del paciente, y existencia de contraindicaciones y/o factores de riesgo. Los pacientes deben reunir tres condiciones:

1. Tener enfermedad hepática terminal, incurable y mortal a corto plazo
2. No tener contraindicación activa para la realización del trasplante
3. Ser capaces de comprender y aceptar lo que representa el trasplante, así como la servidumbre que conlleva

El paciente es valorado en la consulta de Hepatología donde se realiza una historia clínica exhaustiva, exploración física, y se solicitan:

1. Analítica completa protocolizada
2. Estudios microbiológicos
3. Gastroscopia y colonoscopia
4. TAC toraco-abdomino-pélvico
5. RNM cerebral

Hepatología coordina la valoración del candidato con el resto de servicios. Sólo si las evaluaciones han sido positivas, serán valorados por los Servicios de Anestesia y Cirugía antes de su inclusión en lista de espera.

Cardiología.

Las complicaciones cardiovasculares suponen una de las principales causas de morbimortalidad en el periodo peritrasplante. Durante la intervención, los cambios agudos en las condiciones de precarga y postcarga, así como la liberación de toxinas y citoquinas asociadas a la reperfusión, tienen gran influencia en la función cardíaca. Por ello, es necesaria la identificación de cardiopatía subclínica o condiciones de riesgo que puedan influir en los resultados del procedimiento¹⁵². Dichos condicionantes son de dos tipos: a) circunstancias específicas del cirrótico, como miocardiopatía cirrótica, hipertensión portopulmonar o síndrome hepatopulmonar; y b) factores de riesgo y comorbilidad cardiovascular del paciente. En los últimos años se han publicado recomendaciones sobre la evaluación cardiovascular previa al TH^{187,188} con objeto de unificar los protocolos entre

los distintos centros, optimizar la selección de candidatos y mejorar los resultados globales del procedimiento (Figura 8).

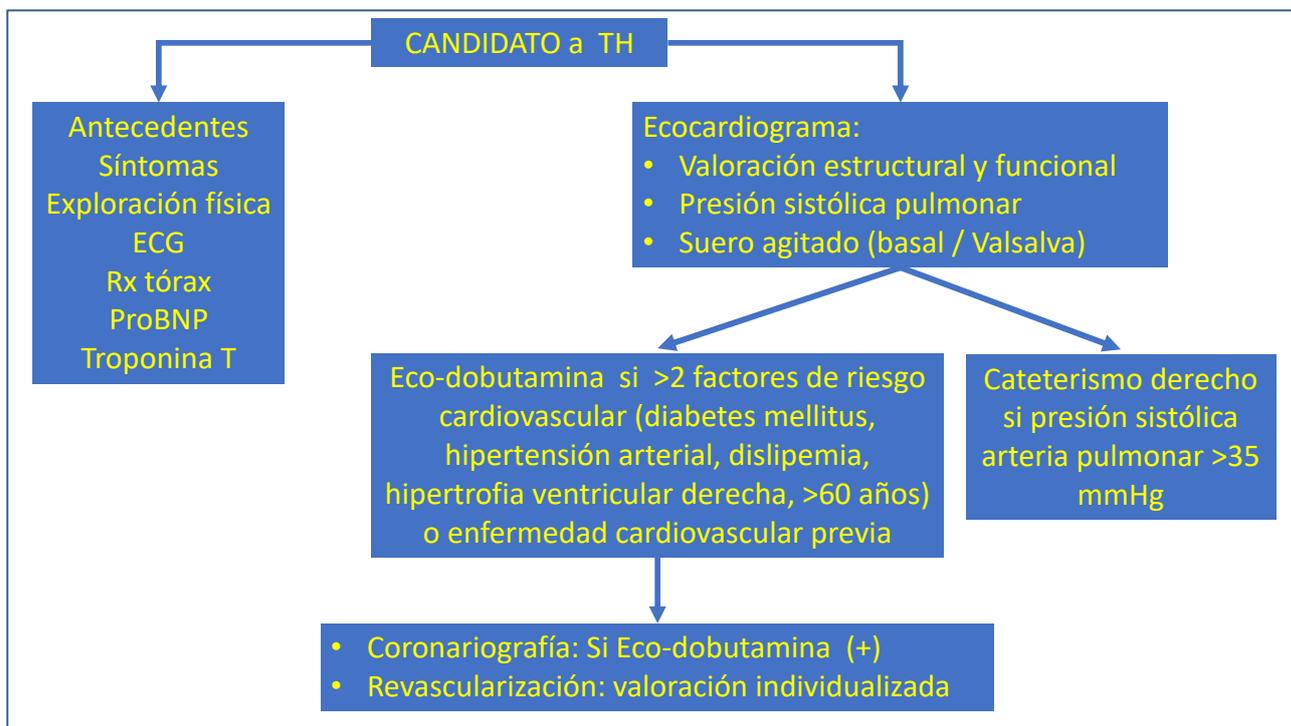


Figura 8. Protocolo cardiológico en paciente candidato a TH. Dra. Teresa Lozano, Hospital General Universitario Alicante

Se recomienda inicialmente una cuidadosa recogida de antecedentes cardiovasculares y factores de riesgo para garantizar su estabilidad y adecuado control hemodinámico. El protocolo incluye la realización de ECG y ecocardiograma para descartar signos de hipertensión pulmonar. Se añade un test de suero salino agitado en condiciones basales y con la maniobra de Valsalva, para desenmascarar un posible cortocircuito intrapulmonar o intracardiaco derecha-izquierda que podría generar hipoxemia en el periodo peritrasplante. Si hay más de dos factores de riesgo cardiovascular o enfermedad cardiovascular previa, se realiza un ecocardiograma de estrés con dobutamina. Si es positivo, se indica una coronariografía para evaluar de forma individualizada la necesidad de revascularización. Dada la influencia pronóstica de la hipertensión pulmonar en los resultados del TH, y especialmente de la hipertensión portopulmonar, se efectúa un cateterismo cardiaco derecho en pacientes con presión sistólica pulmonar estimada por ecocardiografía superior a 35 mmHg. Si se confirma hipertensión portopulmonar, se inicia tratamiento vasodilatador pulmonar, realizándose una reevaluación a los 3-6 meses mediante un nuevo cateterismo derecho (Anexo 1).

Nefrología.

La incidencia de disfunción renal (filtrado glomerular < 60mL/min) en los pacientes candidatos a trasplante hepático puede llegar a 20%. El conocimiento previo ayudara a anticipar medidas necesarias para minimizar los riesgos de desarrollo de fallo renal agudo en el postrasplante inmediato y la necesidad de inclusión en programa de doble trasplante hepato-renal. Para ello el Servicio de Nefrología evalúa de forma exhaustiva a los pacientes candidatos:

Valoración del filtrado glomerular (FG)

La desnutrición y las variaciones de volumen corporal dificultan la correcta valoración del FG. Al no contar con un método asequible i fiable, se emplean las siguientes medidas:

- a. Función renal residual: semisuma del aclaramiento endógeno de urea y creatinina_(orina de 24 horas con determinación de urea y creatinina en orina).
- b. Aclaramiento de creatinina estimado mediante fórmula CKD-EPI, que viene dada por el laboratorio.
- c. Aclaramiento de creatinina mediante MDRD6, que incluye la albúmina como factor de corrección.
- d. Determinación de cistatina C.

Valoración de patología glomerular asociada

La presencia de patología glomerular crónica es elevada, en especial la incidencia de nefropatía IgA asociada a hepatopatía alcohólica, la glomerulonefritis membrano-proliferativa asociada a virus C, y la que se deriva por el riesgo cardiovascular aumentado, sobretudo la nefrosclerosis y la nefropatía diabética. Por ello, todos los pacientes deben contar con:

- a. Sedimento urinario.
- b. Determinación de proteinuria en orina mediante la determinación de cociente proteínas/creatinina en una muestra de orina fresca.
- c. En los pacientes con virus B o C o hepatitis autoinmune, se solicita determinación de crioglobulinas, C3, C4 y CH50.

Pruebas de imagen

Ecografía o TAC para valoración de la morfología renal. En pacientes con insuficiencia renal que requieran angio-TAC con contraste, se deben realizar medidas de protección frente a la nefrotoxicidad con administración de 1500 cc de fisiológico 0.9% y 600 mg de N-acetil cisteína, cada 12 horas, el día previo y el día de realización de la prueba.

Indicaciones de biopsia renal

Se realizará a todo paciente en el que se detecte cualquiera de las siguientes situaciones:

- a. Filtrado glomerular menor a 45 ml/min
- b. Proteinuria mayor a 1000 mg/gr de creatinina
- c. Microhematuria persistente

Con estos datos, se establece unas recomendaciones sobre la pauta de inmunosupresión a seguir en el postrasplante:

1. Si $FG > 60$ mL/min, inmunosupresión estándar con Advagraf®.
2. Si $FG < 60$ mL/min, considerar inmunosupresión con Anti CD 25 y dosis bajas de Advagraf®, y paso precoz a everolimus, en especial si hay otros factores de riesgo:
 - a. Síndrome hepatorenal en las semanas previas la trasplante
 - b. Diabetes mellitus
 - c. Edad mayor 65 años
3. Si $FG < 45$ mL/min, inmunosupresión con Anti CD 25, introducción tardía de Advagraf®, y paso precoz a everolimus.
4. Si $FG < 30$ mL/min, valorar inclusión en programa de trasplante hepato-renal.

Indicaciones de doble trasplante hepato-renal (THR)

La selección apropiada de candidatos para el THR es más compleja y está menos definida. La política de aplicación de ambos trasplantes, pese a la aparición de guías para su indicación, sigue siendo flexible y en muchos casos se aplica en base a la opinión de los médicos de la unidad, paciente a paciente. Todo paciente candidato a doble trasplante debe ser presentado y aprobado en comité.

Establecer un algoritmo para la realización de THR depende de la habilidad para predecir si la función renal mejorará, se estabilizará o continuará empeorando después del trasplante hepático asilado en pacientes con disfunción renal previa. Estas son nuestras indicaciones para THR:

1. Enfermedad renal crónica terminal que requiera diálisis.
2. Enfermedad renal crónica ($FG \leq 30$ mL/min por MDRD6, o medición con iotalamato y proteinuria > 3 g/día, y relación proteinuria orina 24 h/creatinina > 3).
3. Fracaso renal agudo mantenido que requiera diálisis durante seis o más semanas (definido como diálisis dos veces por semana, durante al menos seis semanas consecutivas).
4. FRA ($FG \leq 25$ mL/min durante seis semanas o más, medido por MDRD6 o medición directa) que no requiera diálisis.
5. FRA mantenido en pacientes con una combinación de las 2 últimas categorías durante seis semanas (por ejemplo, pacientes con un $FG < 25$ mL/min durante tres semanas, seguida de diálisis durante otras tres semanas).
6. Enfermedades metabólicas.

Seguimos el algoritmo definido en 2008 para la indicación de trasplante combinado hepatorenal vs hepático¹⁴¹ (Figura 9).

Farmacia Hospitalaria.

El servicio de Farmacia Hospitalaria se encarga de la determinación de etilglucurónido en orina en el periodo pretrasplante. Es un metabolito del alcohol, detectable durante 80 horas siguientes a la ingesta. El consumo de alcohol es la segunda causa de trasplante hepático en Europa⁷⁵, precedido únicamente por las cirrosis de origen viral. En nuestra serie supone 44% de todos los pacientes trasplantados y 19% extra cuando se combina con infección por VHC. La supervivencia de los pacientes trasplantados por causa alcohólica es similar a otras patologías, con una tasa al año del 86%¹⁸⁹. Muchos programas de trasplante hepático, entre los que nos incluimos, exigen al paciente con consumo de alcohol un periodo de abstinencia de 6 meses para ser incluido en lista de espera. Pero aún así la tasa de recidiva alcohólica tras el trasplante sigue siendo alta, en

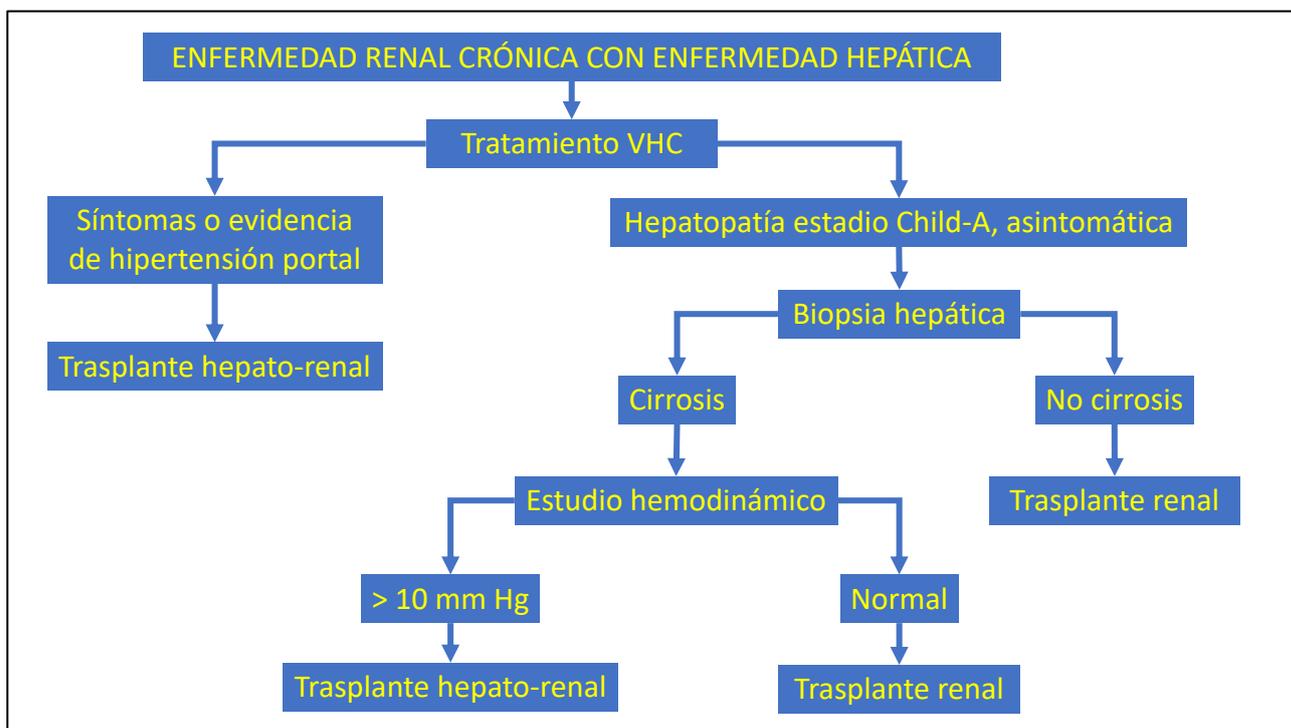


Figura 9. Algoritmo para el trasplante combinado de hígado-riñón. Adaptado de Bárcena-Marugán. *Nefrología Sup Ext* 2013;4(3):49-59

torno al 50%¹⁹⁰. La alta tasa de recidiva junto con la escasez de donantes, hacen que se hayan desarrollado nuevos biomarcadores para la detección del consumo de alcohol. La presencia de etilglucoronido en orina es detectable aun con consumo de bajas dosis de alcohol (≤ 5 gr). Tiene una sensibilidad y especificidad del 89 y 99% respectivamente (aplicando un punto de corte de ≥ 5 mg/L) para la detección de consumo alcohólico¹⁹¹. Sin embargo, también tiene falsos negativos (en caso de infecciones urinarias) y positivos (consumo de cannabis, chucrut, levadura de panadería, antisépticos orales con contenido alcohólico, cerveza sin alcohol o en pacientes con insuficiencia renal)¹⁹².

Psiquiatría/Psicología

La valoración psiquiátrica de los pacientes candidatos se basa principalmente en la evaluación de tres elementos fundamentales:

Abstinencia de consumo de alcohol durante al menos seis meses antes de la cirugía

Se recoge información detallada sobre la abstinencia efectiva de la persona candidata al trasplante. Se contrasta con la ofrecida por sus familiares, como forma indirecta de verificar los datos ofrecidos por el paciente. Si el paciente ha acudido o mantiene

contactos con la Unidad de Conductas Adictivas, se accede a su historia clínica digital para comprobar la adherencia al tratamiento y los resultados de las pruebas de control en orina. Ante la sospecha de consumo, y a pesar de afirmaciones de abstinencia del paciente, se procede a realizar analíticas sorpresa con determinación de etil-glucurónido. En situaciones extremas y excepcionales, se ha solicitado un análisis del pelo del paciente para detectar consumos crónicos.

Patología psiquiátrica aguda que contraindique la intervención

Se realiza una exploración estándar del estado mental del candidato y se recogen sus antecedentes psiquiátricos personales y familiares. Si existe una patología psiquiátrica estabilizada y con adecuado tratamiento, no se contraindica la intervención.

Red de soporte familiar adecuada para afrontar la cirugía

Desde Febrero del 2013, todos los pacientes evaluados para trasplante hepático tienen que firmar un documento denominado “compromiso de cumplimiento terapéutico” elaborado por los servicios de Psiquiatría y Psicología, en el que se pone de manifiesto: a) la voluntad por parte del paciente de cumplir con los tratamientos terapéuticos indicados; b) seguir el régimen de visitas a consultas externas establecido y; c) mantener una abstinencia total de toda sustancia nociva que pueda interferir con el trasplante y su salud (Anexo 2).

Pre-Anestesia.

Los candidatos son evaluados por un anestesista del equipo de Trasplante Hepático con un estudio pre-anestésico completo. Se obtiene una cuidadosa historia clínica del paciente, con especial hincapié en posibles patologías cardiovasculares o respiratorias que pudiesen afectar su capacidad de tolerar la cirugía. Toda esta valoración se realiza con posterioridad a las valoraciones de los otros servicios, y una vez que ha sido aceptado por el comité de Trasplante Hepático. De modo específico, se revisa y evalúa:

1. Sistema cardiovascular
2. Sistema respiratorio
3. Sistema nervioso: exploración física, presencia de encefalopatía y grado

4. Sistema renal
5. Sistema hematológico
6. Sistema digestivo
7. Sistema endocrino.

A este estudio se suma la valoración de la vía aérea, ya que puede modificar la estrategia de intubación a la hora de realizar una inducción de secuencia rápida. Se valora el Mallampati, la apertura bucal y la distancia tiromentoniana. Todas estas valoraciones quedan recogidas en una hoja de datos que se incorpora a la historia clínica del paciente y se completará en el momento del trasplante hepático (Anexo 3).

Otras Especialidades

El Servicio de Hematología y Laboratorios Clínicos aportan evaluación analítica, tipaje grupo ABO y Rh, detección de anticuerpos irregulares y hematimetría. Además, realizan un detallado estudio de la hemostasia para descartar posibles trastornos congénitos de la coagulación. Los pacientes con diabetes, tanto de tipo I como II, son valorados por el Servicio de Endocrinología, ya que, tras el trasplante, la utilización de corticoides a dosis altas y de inhibidores de la calcineurina van a contribuir a un empeoramiento significativo de su diabetes. Los reumatólogos valoran la necesidad individual de tratamiento de osteoporosis mediante la realización de radiografías, densitometría y determinaciones analíticas, con el fin de indicar tratamiento previo al trasplante. La valoración por parte de un especialista en enfermedades infecciosas tiene como objetivos el diagnóstico y tratamiento de las infecciones activas del candidato, la identificación de factores de riesgo para el desarrollo de infecciones post-trasplante y la prevención, durante la espera, de infecciones pre-trasplante. Se solicita valoración por el Servicio de Alergia si el paciente refiere reacciones a medicamentos; por el Servicio de Oftalmología para visualizar fondo de ojo en pacientes diabéticos, con el fin de detectar complicaciones microvasculares y; por el Servicio de Cirugía Maxilofacial si se detectan alteraciones odontológicas.

Cirugía General

La valoración por el equipo de Cirugía General implicado en Trasplante Hepático es la última en realizarse, previo a la inclusión en lista de espera. Se realiza una historia clínica

detallada, apoyada en las valoraciones de los otros especialistas. Es obligatoria la asistencia del paciente y algún familiar y/o persona que vaya a estar junto al paciente en las semanas posteriores al trasplante hepático. En la historia clínica se hace especial hincapié en el inicio de la enfermedad, los hábitos tóxicos pasados y presentes (consumo de alcohol, tabaquismo, adicción a drogas), comorbilidades y tratamientos actuales. Se realiza exploración física exhaustiva y anamnesis por sistemas. Se revisan analíticas, grupo sanguíneo, serologías y pruebas de imagen (TAC y RMN). Tras ello, se explica al paciente y acompañante/s todo lo que comprende el proceso del trasplante, según una serie de ítems consensuados y registrados. Se pone especial énfasis en la recuperación tras el trasplante, se transmite al paciente la importancia que tiene su colaboración para iniciar la deambulación al inicio de su estancia en planta de hospitalización. Se le explican riesgos, complicaciones derivadas del acto quirúrgico y de la medicación inmunosupresora. Al finalizar se entrega un consentimiento informado, que debe ser firmado por el paciente, y se revisan y registran los números de teléfono. La entrevista, que dura entre 45-60 minutos, queda registrada en formato papel en la historia clínica del paciente (en la actualidad queda se guarda en formato digital) junto con el consentimiento informado firmado (Anexos 4 y 5).

Técnicas quirúrgicas en donante y receptor

Técnica quirúrgica en el donante

La extracción del hígado se contempla dentro de una extracción de donante multiorgánico. Consta de cinco fases:

1. Preparación del donante
2. Laparotomía y valoración de órganos (en nuestro caso, el hígado)
3. Extracción hepática:
 - a. Técnica clásica
 - b. Técnica multivisceral en bloque
 - c. Extracción combinada hígado-páncreas
4. Transporte del órgano
5. Cirugía de banco

La técnica quirúrgica clásica en el donante queda recogida en los siguientes pasos:

1. Laparotomía, valoración del órgano y esternotomía si la valoración es positiva
2. Disección de estructuras vasculares y biliares
3. Canulación y perfusión de la solución de preservación
4. Extracción del hígado

Siempre se realiza esternotomía tras comprobar la validez del órgano. Por dos razones, amplía la exposición del campo quirúrgico y acceso más fácil a la vena cava inferior suprahepática para su sección. Cuando el donante ha tenido cirugías cardíacas previas, la esternotomía se realiza tras colocar las cánulas de perfusión, justo antes de iniciar la perfusión con líquido de preservación. Perfusión porta con sonda de Nélaton, habitualmente 10 Fr, a través de la vena mesentérica inferior. Disección de vena cava inferior a nivel de su bifurcación en las venas ilíacas, que será ocluida en el momento de la perfusión. La perfusión con 4 litros de líquido de preservación. Al inicio del programa de trasplante, se usaba Celsior® como líquido de preservación (55 donantes de la serie). Desde agosto 2014, Custodiol® en 42 donantes. Los 3 donantes restantes fueron perfundidos con líquido de la Universidad de Wisconsin, y fueron importados por otros equipos de trasplante.

Técnica en el banco

Tanto en el donante como en el receptor y en el banco, el ayudante y el cirujano van provistos de gafas-lupa con aumento de 2,5–3. La cirugía de banco se realiza al llegar al hospital, si es otro el hospital donde tiene lugar la extracción. Se trata de dejar limpios todas las estructuras vasculares y reconstruir, si es preciso, anomalías arteriales.

Técnica quirúrgica en el receptor

La intervención consta de dos fases, hepatectomía e implante, pero debe ser reglada en cuatro fases:

1. Exploración
2. Hepatectomía
3. Implante
4. Hemostasia y cierre

Las incisiones más utilizadas para la laparotomía son subcostal bilateral (Chevron), la misma con prolongación vertical en la línea media (incisión en estrella de Mercedes-Benz o simplemente de Mercedes), y la incisión en J. La más utilizada es la incisión de Chevron, realizada en 64 pacientes, seguida de la en J en 24 pacientes y de la Mercedes en 12 pacientes. Para el ajuste de los parámetros de la coagulación se utiliza, además de los datos suministrados por el laboratorio, los que se obtienen intraoperatoriamente mediante tromboelastografía (ROTEM®). Con ello, se logra minimizar la transfusión de hemoderivados. Se utiliza un recuperador sanguíneo si no hay hepatocarcinoma. Se realiza hemodilución normovolémica preoperatoria en pacientes que tiene al menos 9 gr/dL de hemoglobina en la analítica preoperatoria. La extracción de sangre finaliza cuando la saturación venosa de oxígeno cae por debajo del 70%. La reposición de volumen se realiza con Plasmalyte®. Las bolsas de sangre extraídas se conservan en el quirófano y se reinfunden al inicio de la reconstrucción biliar, si antes no ha sido necesario por inestabilidad hemodinámica. En todos los pacientes se realiza derivación porto-cava temporal (DPCT) para facilitar la máxima estabilidad hemodinámica. Es término-lateral y se realiza con sutura continua de polipropileno de 5/0. En todos los pacientes excepto en 1, por un problema quirúrgico, se realiza preservación de vena cava, también denominada de técnica “piggy-back”. Con ello se preserva la totalidad de la cava inferior del receptor, y el hígado a implantar se coloca sobre ésta, abrazándola. Requiere la disección y ligadura cuidadosa de todas las venas retrohepáticas cortas que drenan directamente en la cava retrohepática.

La anastomosis portal se realiza con sutura continua de polipropileno de 6/0 anudando los cabos con un nudo aéreo (factor de crecimiento) que permitirá a la pared venosa expandirse hasta su diámetro normal. La anastomosis arterial se realiza con una sutura continua de polipropileno de 7/0, que se anuda una vez abiertas las pinzas vasculares para permitir la expansión óptima de la anastomosis. La vía biliar se reconstruye de colédoco o hepático a colédoco/hepático, término-terminal, y con sutura continua o puntos entrecortados, con monofilamento absorbible (PDS o Maxon) de 5/0 o 6/0. Cuando no está indicado utilizar la vía biliar del receptor (colangitis esclerosante, daño quirúrgico previo, retrasplante complicado), se confecciona una hepático-yeyunostomía en Y-de-Roux de 50-60 cm. Si existe una disparidad de calibre entre donante y receptor, se coloca un tubo en T de Kehr a través del colédoco del receptor, y que se evalúa con colangiografía intraoperatoria. Se ha dejado tubo de Kehr en 2 pacientes y realizado una

hepático-yeyunostomía en 1 paciente por colangitis esclerosante primaria, con resección de toda la vía biliar. Se dejó de colocar drenajes a partir del paciente número 20. En los primeros 19 pacientes se colocaron dos autoaspirativos (tipo Jackson-Pratt o Blake) a ambos lados de la cava. Antes del cierre, siempre se toma una muestra del hígado reperfundido, con aguja 14G, y se envía en solución de formol al 10% para estudio diferido.

Inmunosupresión

Los inmunosupresores utilizados para prevenir el rechazo del órgano trasplantado poseen un estrecho intervalo terapéutico, es decir, la diferencia entre la dosis que puede causar toxicidad o falta de eficacia es muy pequeña. Para ajustar la dosis es necesario un estudio farmacocinético y medir la concentración del fármaco en sangre. Tanto los inhibidores de la calcineurina (tacrólimus y ciclosporina), como los m-TOR (everolimus y sirolimus) y micofenolato poseen esta característica. El intervalo terapéutico depende del tipo de trasplante, el régimen inmunosupresor utilizado y el tiempo post-trasplante, y siempre va a depender de la situación clínica del paciente. En el post-trasplante inmediato, el valle o predosis para tacrólimus se establece entre 8 y 10 ng/mL y para ciclosporina entre 200 y 300 ng/mL. Estos niveles disminuyen progresivamente con el tiempo y siempre que la situación clínica lo permita. El everolimus se puede introducir al mes del trasplante, con un intervalo valle entre 5 y 8 ng/mL. En cambio, se utiliza el área bajo la curva como índice farmacocinético para el micofenolato, y se sitúa entre 30 y 60 mg·h/L.

En nuestro centro se utiliza una metodología bayesiana. A partir de un modelo farmacocinético poblacional, permite calcular los parámetros farmacocinéticos individuales, es decir, el volumen de distribución y el aclaramiento del inmunosupresor en un paciente concreto. Esta metodología permite calcular la dosis necesaria para alcanzar en estado estacionario una concentración del fármaco. Los cálculos farmacocinéticos se realizan con ayuda de un *software* de modelización no lineal de efectos mixtos denominado NONMEM® V7.3. La primera determinación se realiza el mismo día del inicio del tratamiento con tacrolimus, se recogen cuatro muestras de sangre, a las 2, 3, 5 y 12 horas post-administración, y al día siguiente a las 7:00 horas. Posteriormente, se realiza una determinación valle diaria mientras el paciente está ingresado y, una vez dado de alta, en cada visita a la consulta externa de trasplante hepático. Además, a las dos

semanas, al mes, 3, 6, 9 y 12 meses post-trasplante se realiza una curva abreviada (valle, 2 y 3 horas post-administración) para calcular el área bajo la curva de tacrolimus y micofenolato.

Postoperatorio

Unidad de críticos

La corta estancia es el resultado de una intensa colaboración entre todos los profesionales implicados. Durante las primeras horas post-trasplante, el paciente necesita un seguimiento cercano para la detección precoz de complicaciones, de ahí su ingreso en una unidad de críticos. En nuestro hospital, tanto la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), manejada por especialistas en medicina intensiva, como la Unidad de Cuidados Intensivos Quirúrgicos (Reanimación), manejada por anestesistas, cumplen este cometido. Las actuaciones que se llevan en ambas unidades son similares y permiten que la estancia en ellas tenga una mediana de 15 horas. Al salir de quirófano e ingresar en unidad de críticos, el paciente es portador de:

- a. Una o dos vías arteriales
- b. Catéter central de acceso yugular interno de gran calibre
- c. Sistema de monitorización hemodinámica (PiCCO Plus®, menos frecuente Vigileo o Swan-Ganz)
- d. Extubado o con tubo orotraqueal
- e. Sonda urinaria
- f. Catéter de alto flujo periférico
- g. Una o más vías venosas periféricas

En la unidad de críticos se hace un especial seguimiento de:

- a. Nivel de consciencia
- b. Frecuencia cardíaca y respiratoria
- c. Presión arterial invasiva
- d. Parámetros derivados de PiCCO®: índice cardíaco, ITBV (volumen sanguíneo intratorácico), EVLW (volumen de agua extravascular pulmonar), IRVS (índice de resistencias vasculares sistémicas), IVS (índice de volumen sistólico), GEDV

(volumen global al final de la diástole), SVV (variación del volumen sistólico), GEF (fracción de eyección global), PVP (permeabilidad pulmonar)

- e. Temperatura corporal central
- f. Saturación arterial de O₂ (pulsioximetría con estabilidad hemodinámica)
- g. Presión intraabdominal (equipo EMPIA®)
- h. Diuresis y débito por drenajes, si procede

En función de la evolución clínica, se realizan controles analíticos y pruebas de imagen protocolizadas (Tabla 8). Todas estas actuaciones permiten hacer un seguimiento por sistemas con la finalidad de acortar estancias y evitar reingresos:

- a. Neurológico y del dolor. Valoración del estado de consciencia, signos de encefalopatía y escalas visuales del dolor (EVA).
- b. Hemodinámico y control térmico. Seguimiento invasivo de tensión arterial; si es necesario, valoración ecocardiográfica de función sistólica, precarga y otras alteraciones cardíacas; reposición de volemia; y mantenimiento de la temperatura corporal en torno a los 37°C con la utilización de mantas térmicas y perfusión de soluciones templadas.
- c. Respiratorio. Gasometría arterial para valorar oxigenación, alteraciones hidroelectrolíticas y equilibrio acido-base, que además indica la función del injerto hepático.
- d. Hemostasia. Analítica completa y valoración de signos indirectos de sangrado (taquicardia, hipotensión); utilización del tromboelastograma para la corrección de la coagulopatía; una actitud restrictiva en la administración de hemoderivados; y profilaxis de trombosis venosa profunda mediante medias de compresión neumática intermitente.
- e. Función del injerto hepático. Seguimiento de posible encefalopatía, alteraciones analíticas (enzimas hepáticas, bilirrubina, láctico) y alteraciones en los flujos vasculares. Se realiza de forma sistemática una ecografía Doppler en las primeras 8 horas postrasplante, para evaluar y detectar de forma precoz complicaciones vasculares; si la ecografía es dudosa, se realiza angio-TAC o arteriografía.

Tabla 8. Vía clínica en los primeros días postrasplante en la Unidad de Cuidados Intensivos en el H.G.U.Alicante

	Ingreso en UCI	Día 0 (primeras 24 h)	Día 1	Día 2
Gasometría, iones, glucosa, osmolaridad calculada, gap iónico, lactato	X	4h	24h	24h
Hematocrito, Hb, Formula y Recuento Leucocitario	X	6 h	24h	24h
Plaquetas, Quick, INR, Fibrinógeno, APTT.	X	6 h	24 h	24h
AST, ALT, GGT, LDH, Fosfatasa Alcalina Bilirrubina Total y Fracciones, Amonio, Lactato / Piruvato	X	8-12h	24h	24h
Magnesio, calcio, fósforo, proteínas totales, albúmina	X	24h	24h	24h
Urea, Creatinina y Tasa de Filtrado Glomerular	X	24h	24h	24h
Glucosa, PCR	X	24h	24h	24h
Procalcitonina		24h	24h	24h
PCR de Citomegalovirus		X		X
Nivel de Ciclosporinemia (niveles antes de la 2ª dosis de la mañana)		7:00 a. m.	7:00 a. m.	7:00 a. m.
Nivel de Tacrólimus (niveles antes de la 2ª dosis de la mañana)		7:00 a. m.	7:00 a. m.	7: 00 a. m.
ECG	X			
Rx de tórax AP	X	X		
Ecografía Abdominal (Eco-Doppler)		X		
Cultivo de frotis nasal, faríngeo y rectal		X		
Ecocardiograma (Eco-Doppler)		X		

- f. **Infección.** Extubación precoz, retirada de drenajes y sondas de forma precoz, inicio de nutrición enteral en las primeras horas postrasplante, siempre que el estado clínico del paciente lo permita, son acciones encaminados, entre otras, en prevenir infección. Pasadas 4 horas de la última administración de antibióticos en quirófano (si no hay alergias a β -Lactámicos) se administra 1 gr de amoxicilina-clavulánico / 6 H, iv, durante 48 horas. En pacientes de alto riesgo (estancia hospitalaria prolongada pretrasplante, anastomosis hepático-yeyunal, hepatitis fulminante) el tratamiento se prolonga durante 5 días.
- g. **Profilaxis de la infección.** CMV, *Pneumocystis jirovecii*.
- h. **Otras complicaciones.** Digestivas (gastritis, hemorragia digestivas alta y baja, colitis pseudomenbranosa); quirúrgicas (hemorragia, trombosis de las anastomosis vasculares, problemas biliares); metabólicas (hiperglucemia, hipoglucemia); respiratorias (atelectasia, infección respiratoria, edema agudo de pulmón); renales (síndrome hepato-renal, nefrotoxicidad asociada a inmunosupresores); hemodinámicas (hipertensión arterial); neurológicas (encefalopatía hepática,

encefalopatía de causa multifactorial, convulsiones, psicosis asociada a corticoides, mielinolisis pontina).

Planta de hospitalización

Al llegar a la planta de hospitalización, se incentiva la deambulacion precoz. Si no ha iniciado tolerancia oral en la unidad de cuidados criticos y no presenta indicios de ileo paralitico, se inicia una dieta basal tan pronto el paciente lo requiera. Esta dinamica requiere coordinacion entre el equipo medico y el personal de enfermeria y auxiliares de la planta de hospitalizacion. La mayoria de pacientes llega a planta sin cateter de alto flujo, sin sonda urinaria y sin PiCCO Plus® (en los casos en donde se ha utilizado). Solo llevan una via central para la administracion de fluidos (si los precisa) y medicacion. Esta via central se mantiene hasta el alta hospitalaria, ya que sirve para las extracciones de sangre. Todos los dias, se cursa un hemograma y bioquimica completa, con perfil hepatico. Las pruebas de coagulacion se interrumpen cuando se normaliza la coagulacion, a no ser que aparezca deterioro de la funcion hepatica. Diariamente, se solicita seguimiento del nivel de anticalcineuricos, en la mayoria tacrolimus.

El paciente es valorado diariamente y de forma conjunta por Cirugia, Hepatologia y Farmacia Hospitalaria. Si se requiere, se unen a la valoracion conjunta: Nefrologia, Enfermedades Infecciosas, Cardiologia, y cualquier otra especialidad que pueda aportar su experiencia. Antes de recibir el alta hospitalaria, se entrega y explica los siguientes formularios al paciente y familiares:

1. Informe de alta, donde se especifica el tratamiento realizado y las citas previstas en consultas externas.
2. Informe con recomendaciones generales (dieteticas, sociales) y numeros de telefono de contacto, disponibles 24 horas del dia para cualquier duda (Anexo 6).
3. Recetas medicas de todos los farmacos necesarios.
4. Hoja de tratamiento, en donde se especifican la cantidad y el horario en el que se debe tomar cada farmaco recetado (Anexo 7).

Seguimiento

Todas las complicaciones a 30 días fueron recogidas y graduadas, según la clasificación de Dindo et al.¹⁹³, en cinco grados con inclusión de subgrupos IIIa, IIIb y IVa, IVb. Tras el alta hospitalaria, los pacientes son atendidos en consultas externas dos veces a la semana, con la presencia de un equipo multidisciplinar compuesto por hepatólogo, cirujano y farmacéutico hospitalario. Los pacientes trasplantados por CHC son seguidos con TAC abdominal cada 3 meses durante el primer año postrasplante. Los reingresos hospitalarios de forma programada para realizar un procedimiento (ej.: biopsia hepática) no fueron considerados como consecuencia de una complicación médica y/o quirúrgica, y por lo tanto no se recogieron en el presente estudio. Los datos presentados en este estudio incluyen el primer año postrasplante de cada paciente.

Medición de ADN bacteriano

La metodología utilizada para la medición del ADN bacteriano en sangre (Tabla 9) fue descrita en la tesis doctoral del Dr. Rubén Francés en 2001, que a su vez es codirector de la presente tesis. Las técnicas basadas en biología molecular permiten la detección de productos bacterianos en todo tipo de muestras biológicas. Una de esas técnicas es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Varios estudios han validado el valor diagnóstico de la PCR en el desarrollo de infección bacteriana¹⁹⁴. De hecho, esta correlación es más relevante que la obtenida con pruebas serológicas o cultivos microbiológicos. De ahí el gran interés que el diagnóstico molecular ha generado en diferentes áreas de la biomedicina.

Varios estudios han abordado la detección de fragmentos genómicos bacterianos a partir de diferentes muestras de líquidos biológicos. En ellos se llevaba a cabo la detección de material genético bacteriano en muestras estériles de pacientes con infección bacteriana confirmada mediante datos bioquímicos y cultivos microbiológicos^{195,196}. Estos estudios, además de contar con pocos casos, ponen de manifiesto uno de los principales problemas del trabajo con microorganismos: la contaminación de reactivos por ADN bacteriano. La radiación ultravioleta (UV), acompañada alternativamente con 8-metoxipsorileno (8-MOP) y tratamientos con DNasa, son algunos de los métodos utilizados para anular la contaminación en las técnicas moleculares de detección de

Tabla 9. Material utilizado

Tubos Vacutainer SST II y K3E.	Pipetas automáticas.	Tubos Cell Start (ver referencia).
Tubos de Eppendorf de 1,5 ml (DNA LoBind Eppendorf®).	Pipetas Pasteur.	Centrifuga refrigerada (Eppendor 5804R Refrigerated Centrifuge®).
Ficoll (Ficoll-Paque Plus®).	Cubreobjetos.	Microscopio óptico.
Cámara de Neubauer.	Dulbecco's Phosphate Buffered Saline, PBS (Sigma-Aldrich®).	Proteinasa K (QIAamp DNA Mini Kit, QIAGEN®).
Buffer AL (QIAamp DNA Mini Kit, QIAGEN®).	Buffer AW1 (QIAamp DNA Mini Kit, QIAGEN®).	Buffer AW2 (QIAamp DNA Mini Kit, QIAGEN®).
Buffer AE (QIAamp DNA Mini Kit, QIAGEN®).	Buffer TBE (Tris/Boric Acid/EDTA buffer electrophoresis purity reagent, BIO-RAD®).	Etanol puro.
Mezcladora de tubos de eppendorf (Thermomixer Comfort, EPPENDORF®).	Maquina de electroforesis (PowerPac Basic, BIO-RAD®).	Termociclador (MyCicler thermal cycler, BIO-RAD®).
Equipo de quimioluminiscencia (ChemiDoc XRS+, BIO-RAD®).	Tinción de ácidos nucleicos GelRed™ (GelRed™ Nucleic Acid Stain, 10000x in water 41003).	Buffer para análisis de AND mediante electroforesis (GelPilot® DNA Loading Dye, 5x. QIAGEN®).
Marcadores de ADN GelPilot® (GelPilot® Mid Range Ladder, QUIAGEN®).	Kit para realización de la PCR (Taq PCR Master Mix Kit, QUIAGEN®).	

fragmentos genómicos bacterianos^{197,198}. No obstante, el empleo de estos agentes físicos y químicos reduce en cierta medida la sensibilidad de la PCR, ya que no afecta únicamente a los ácidos nucleicos y artefactos contaminantes sino también a los fragmentos diana de la amplificación. La secuenciación ha permitido caracterizar los genes 16S ARNr presentes en procariotas. Varios segmentos que los componen se conservan en la mayoría de especies del árbol filogenético, mientras que otros varían en diferente grado y resultan específicos de determinadas especies bacterianas. Gracias a la secuenciación en diferentes microorganismos se ha obtenido decenas de cebadores para amplificar mediante PCR las diferentes regiones del 16S ARN.

Extracción de ADN bacteriano a partir de muestras de sangre

Se extraen 200 μ L de suero que se incuban en un tampón formado por lisozima / proteinasa K durante 2 horas y se depositó en columnas QIAamp Spin (QIAamp DNA Mini Kit; QIAGEN, Hilden, Germany). Las muestras se microcentrifugan a velocidad máxima y finalmente se extrae el ADN con 50 μ L de agua precalentada a 70°C. El rendimiento y la pureza del ADN se midieron leyendo las absorbancias A260 y A260 / A280 en un espectrofotómetro SmartSpec 3000 (BioRad, Hercules, CA).

Cuantificación de ADN extraído

Las muestras de ADN fueron cuantificadas mediante espectrofotometría (BioRad Hércules, CA, USA) a 260 nm. Así mismo, se realizaron mediciones de absorbancia a 280 nm, la longitud de onda específica de proteínas, para determinar, a la par que el rendimiento de la extracción, su pureza mediante el cociente A260/A280.

Amplificación del ADN

Se desarrolló una reacción de PCR para amplificación del gen 16S rRNA de procariotas, técnica que posibilita la obtención de múltiples copias de un segmento de ADN existente entre dos regiones de secuencia conocida. Previamente a la reacción se realizó una incubación de todos los reactivos, a excepción de los cebadores, en presencia de DNasa I (Promega, Madison, WI, USA) 1000 u/mL, durante 60 minutos a 37°C, para fragmentar cualquier ADN contaminante, seguida de otros 30 minutos a 90°C para la

desnaturalización de la propia DNasa previa al inicio de la PCR. Mediante el empleo de dos oligonucleótidos a modo de cebadores, de secuencia complementaria y flanqueante a la región de ADN que se pretende amplificar, se realizaron una serie de reacciones de síntesis catalizadas por una polimerasa. El ADN se desnaturalizó con calor en presencia de un exceso molar de los oligonucleótidos y de los cuatro deoxiribonucleósido trifosfato (dNTPs), empleados por la polimerasa como sustrato. El calentamiento produce la separación de las dos hebras de ADN que posteriormente son hibridadas con los cebadores mediante el descenso de la temperatura hasta un valor óptimo para la reacción (este valor de temperatura viene determinado por la secuencia de los cebadores y su temperatura de fusión o T_m). Tras la hibridación se produce la extensión de los cebadores a través de la ADN polimerasa. Esta dinámica de reacciones, consistente en desnaturalización, *annealing* y síntesis de ADN, se repite durante un número de ciclos. Como resultado de esta reacción exponencial, se obtiene un segmento de ADN de doble cadena, cuyo límite queda definido por el extremo 5' de los cebadores y con una longitud igual a la distancia entre los mismos.

Mezcla de reacción de PCR.

Todas las reacciones de PCR se ajustaron al volumen final de 50 μL . A la mezcla se añadieron 2 μL de la muestra correspondiente en cada caso, hasta completar 50 μL . Se utilizaron los cebadores 799891-F 5'AGAGTTTGATCATGGCTCAG -3' y 799892-F (5' ACCGCGGACTGCTGCTGGCAC - 3'. Estos cebadores localizados en la posición 7-27 y 531-514 de la secuencia de *E coli* son universales para procariotas, por lo que, a priori, amplifican el gen 16SrRNA de cualquier especie bacteriana. Las reacciones de PCR se realizaron en un termociclador (MyCicler termal cycler, BIO-RAD®).

Purificación de productos de PCR.

El volumen total de la reacción de PCR se filtró mediante QIAquick® Spin Columns (QIAquick PCR Purification Kit, QIAGEN, Hilden, Germany) con el fin de eliminar los restos de cebadores no hibridados.

Detección de productos amplificados.

La detección de productos amplificados se realizó mediante electroforesis en gel de agarosa al 2%. Para ello se pesaron los gramos de agarosa necesarios para preparar una disolución al 2% de agarosa en tampón TBE 0.5X. La mezcla se calentó hasta su ebullición y la total disolución del polímero. Tras unos minutos a temperatura ambiente, se añadió bromuro de etidio, se vertió la disolución en el *casting* de electroforesis y se colocaron los peines que corresponderán a los pocillos de carga de cada muestra, y se dejó que el gel polimerizara. Una vez cargadas las muestras, se administró una corriente de 120 v durante 15 minutos y se reveló el producto amplificado mediante ultravioleta.

Universalidad de los cebadores.

Se comprobó la capacidad del método para detectar todo tipo de especies bacterianas mediante la metodología descrita, se realizaron identificaciones positivas por PCR a partir de cultivos en suspensión de diferentes especies procariontas, y se intentó abarcar el grupo más heterogéneo posible con cepas alejadas filogenéticamente. Estos cultivos fueron suministrados por el CECT (Colección Española de Cultivos Tipo; Universidad de Valencia, España). Como se esperaba, mediante electroforesis en gel de agarosa al 2% se obtuvo una banda específica de ca. 524 pares de bases correspondientes al fragmento genómico bacteriano amplificado por PCR.

Determinación de la sensibilidad del método

Con el fin de calcular la sensibilidad del método desarrollado, se obtuvo muestras de sangre de 20 sujetos sanos (donantes), en las mismas condiciones a las de los pacientes cirróticos, y se procesaron para la extracción de ADN y posterior amplificación por PCR de la región universal del gen 16S rRNA de procariontas. Cada muestra de suero estéril procedente de donante sano se inoculó respectivamente con cada una de las 12 cepas bacterianas crecidas en laboratorio. Todo el material empleado para la extracción y amplificación de ADN fue testado como diana en la reacción de PCR, siendo el resultado de todas ellas negativo.

Límite de detección

Para determinar el límite de detección, se empleó una cepa liofilizada de *E coli* con la que se prepararon cultivos en placa, y se dejó crecer durante dos días en estufa. Las muestras seriadas se obtuvieron a partir de una unidad formadora de colonia (ufc) del cultivo original, diluyendo cada vez con agua y realizando las extracciones de ADN de cada una de las diluciones a partir de 200 μ L. Todas las muestras fueron cuantificadas por espectrofotometría y sometidas a reacciones de PCR y posterior electroforesis para la detección de la banda específica del gen 16S rRNA de procariontes. La detección de una banda de amplificación específica del gen 16S rRNA de procariontes se produjo hasta la dilución $1/10^3$ de la muestra inicial, lo cual se corresponde con un límite de detección situado entre 0.01 μ g/mL. El límite para la detección de ADN bacteriano fue de 10 pg, de tal forma que los pacientes con valores superiores a este fueron considerados como ADN bacterianos +. Los amplicones de las PCR se cargaron en un chip de DNA (Agilent Technologies, Palo Alto, CA) y fueron analizados con Agilent 2100 BioAnalyzer.

Medición de endotoxina y citoquinas proinflamatorias

Se utilizó el kit ELISA LAL (BioWhittaker, Nottingham, UK) para medir los niveles de endotoxina en sangre periférica, descrito en otros trabajos¹⁹⁹. También se midieron los niveles séricos de TNF α e IL-6, tanto antes de comenzar el trasplante, como en el día 30 postrasplante. Los niveles de estas citoquinas proinflamatorias fueron medidos mediante citometría de flujo, utilizando una matriz citométrica de microesferas (“Cytometric Bead Array, CBA”) en el citómetro de flujo FACs Canto II® (Becton Dickinson, San Jose, CA). El límite para la detección de estas citoquinas oscilaba entre 2-5 pg/mL.

Método Estadístico

Las variables categóricas o cualitativas se expresaron como frecuencias o porcentajes. Los estadísticos descriptivos utilizados para datos con distribución normal y para aquellos con distribución que no sigue la normalidad fueron expresados mediante media \pm desviación estándar o mediana (primer cuartil, cuarto cuartil) respectivamente. El estadístico Shapiro-Wilk se utilizó para comprobar y asegurar la normalidad de las variables continuas. Las comparaciones entre variables categóricas se llevaron a cabo

mediante el test de la Chi-cuadrado o mediante el test exacto de Fisher cuando estaba indicado. Las diferencias entre grupos con distribución normal y no-normal para valores cuantitativos fueron analizados usando la t de Student para datos independientes o el test de la U de Mann-Whitney, respectivamente. Las diferencias estadísticas entre 3 grupos o más fueron analizados con el test de ANOVA con la corrección de Bonferroni para múltiples comparaciones si los datos seguían una distribución normal; o mediante el test de Kruskal-Wallis con post-hoc de comparaciones múltiples usando el test de la U de Mann-Whitney y la corrección de Bonferroni si los datos no seguían una distribución normal.

Se utilizó análisis de regresión logística para analizar los posibles predictores de presencia de ADN bacteriano al inicio del trasplante y durante el primer mes postrasplante. Las variables que alcanzaron significación estadística ($p \leq 0,05$) en el análisis de regresión logística univariante se incluyeron en un análisis de regresión logística multivariante con el empleo del método por etapas. Los resultados de los análisis de regresión logística fueron expresados mediante la Odds ratio (OR) y el intervalo de confianza del 95 (95% CI). Se emplearon análisis similares de regresión logística para analizar los posibles predictores de complicaciones clínicas más relevantes observadas en el primer año después del trasplante hepático.

Se analizaron las diferencias de tiempo entre el trasplante y la aparición, seguimiento y fin de las complicaciones más relevantes usando el método de Kaplan-Meier, dado que se conocía el momento preciso de inicio y fin de cada acontecimiento. La recogida de datos finalizó a los 365 días del trasplante. El test Log-rank se usó para comparar curvas de supervivencia. Las variables que en el análisis univariante consiguieron valores de $p \leq 0,05$ fueron incluidas en un análisis de regresión múltiple de riesgo proporcional de Cox, y se contabilizaron los intervalos de supervivencia libre de eventos con un índice de confianza superior al 95%. Todos los valores de p son bilaterales. Todos los cálculos se realizaron con el *software* R-2.14.1 2011 (*The R Foundation for Statistical Computing*).

RESULTADOS

Datos descriptivos

Donantes

El programa de trasplante hepático comenzó el día 21 de septiembre de 2012. Inicialmente se incluyó a los primeros 110 trasplantes, pero se excluyó a 6 debido a doble trasplante hepato-renal y 4 retrasplantes. De los 100 trasplantes analizados, 98 fueron realizados con donante en muerte cerebral y 2 con donante en asistolia. Para la donación en asistolia se utilizó la técnica de canulación ultra-rápida tras el diagnóstico de muerte según los criterios regulados por el Real Decreto 2070/1999. Ambos donantes en asistolia fueron del tipo III de Maastricht²⁰⁰. La edad media de los donantes fue de 61 ± 18 años, de los cuales 53 fueron hombres y 47 mujeres. La mediana del índice de riesgo del donante (IRD)²⁰¹ fue de 1,9 (P₂₅₋₇₅: 1-2). En el 95% de los casos, el órgano fue extraído por nuestro equipo, y sólo en 5 casos el órgano fue importado y extraído por otros equipos de trasplante hepático. El líquido de preservación fue Celsior en los primeros 53 pacientes, Custodiol® (solución HTK) en los demás.

Receptores

La edad de los receptores fue $57,4 \pm 8,1$ años, la mayoría hombres (n = 83). La puntuación MELD en el día del trasplante fue $16,4 \pm 6,2$. La etiología más frecuente fue cirrosis por alcohol, 55% presentaba hepatocarcinoma. Antes del trasplante, 18 pacientes habían presentado ascitis, 11 pacientes algún episodio de peritonitis bacteriana espontánea, 26 hemorragia digestiva alta y 33 encefalopatía hepática. Veintiséis pacientes tomaron rifaximina o norfloxacino en el mes previo al trasplante, y otros 3 pacientes otro antibiótico. Tres pacientes portaban un TIPS en el momento del trasplante; y 10 pacientes con VHC fueron tratados con antivirales de acción directa en el mes previo al trasplante.

Intraoperatorio

El tiempo de isquemia fría fue 305 ± 93 min, y de isquemia caliente 42 ± 7 min. La duración del acto quirúrgico fue 323 ± 66 min, y durante el mismo sólo se transfundieron

concentrados de hematíes procedentes del banco de sangre a 15 pacientes ($2,2 \pm 0,7$ unidades). Se utilizó recuperador de sangre en los pacientes sin hepatocarcinoma ($n = 45$), y se obtuvo una mediana de 500 mL (P_{25-75} : 325-745 ml). Todos los pacientes excepto dos se extubaron en quirófano al finalizar el trasplante, tras asegurar una correcta analgesia con morfina y revertir los efectos del bloqueo neuromuscular (sugammadex cuando el bloqueo se realizó con rocuronio).

Causas de no extubación precoz

Un paciente, previamente ingresado en UCI por fallo hepático fulminante (MELD 39), no se extubó en quirófano a pesar de que el trasplante había transcurrido sin incidentes; sin embargo, el hígado presentaba consistencia dura, todos los datos analíticos empeoraron, presentó inestabilidad hemodinámica, y cuatro horas después se realizó trasplantectomía y derivación porto-cava temporal en espera de un nuevo órgano; falleció 36 h después sin retrasplante. Otro paciente se incluyó en código 0 por fallo fulminante debido a VHB, llegó intubado a quirófano con encefalopatía grado IV, MELD de 40; el órgano provenía de Las Palmas de Gran Canaria, el tiempo de isquemia fría fue 9 h 27 min, requirió ventilación mecánica y sustitución renal, y estuvo ingresado 9 días en unidad de críticos.

Postoperatorio inmediato

La estancia en unidad de críticos osciló entre 6 horas y 9 días. La mediana fue 15 horas (P_{25-75} : 10-29). La estancia fue inferior a 24 horas en 64 pacientes. Seis pacientes fallecieron en unidad de críticos. Ningún paciente tuvo que reingresar en unidad de críticos. La mediana de estancia en el hospital fue de 4 días (P_{25-75} : 3-6 días).

Traslocación bacteriana

Se detectó ADN bacteriano de origen intestinal en sangre de 26 pacientes antes del trasplante (Tabla 10). No hubo diferencias significativas con respecto a los 74 pacientes sin ADN bacteriano en sangre, salvo que una mayor proporción de estos últimos (32% vs 8%, $p = 0.017$) había recibido tratamiento para descontaminación intestinal (Tabla 10).

Tabla 10. Variables estudiadas en los primeros 100 trasplantes hepáticos del H.G.U.Alicante

	Total Pacientes (100)	Sin ADN bacteriano previo al TH (n = 74)	Con ADN bacteriano previo al TH (n = 26)	p
Edad (años)	57,4 ± 8,1	56,9 ± 8,4	58,4 ± 7,3	0,59
Sexo (masculino/femenino)	83/17	62/13	21/4	0,89
Puntuación MELD	16,4 ± 6,2	16,2 ± 5,8	17,2 ± 7,4	0,47
Puntuación MELD analítica	15,8 ± 7,2	15,7 ± 7,6	16,0 ± 6,0	0,45
Etiología				0,058
• Alcohol	44 (44%)	36 (48%)	8 (32%)	
• VHC	21 (21%)	16 (21,3%)	5 (20%)	
• Alcohol + VHC	19 (19%)	13 (17,3%)	6 (24%)	
• Otros	16 (16%)	10 (13,3%)	6 (24%)	
CHC (n)	51 (51%)	37 (49,4%)	13 (52%)	0,91
Ascitis refractaria previa (n)	19 (19%)	15 (20%)	4 (12%)	0,77
Episodios de PBS previos (n)	10 (10%)	9 (12%)	1 (4%)	0,45
Sangrado por VE previos(n)	23 (23%)	20 (26,7%)	6 (24%)	0,99
TIPS (n)	3 (3%)	1 (1,4%)	2 (8%)	0,16
Episodios de EH previos (n)	36 (36%)	28 (37,4%)	8 (32%)	0,68
Pacientes tratados con DIS (n)	26 (26%)	24 (32%)	2 (8%)	0,017
Pacientes tratados con Anti-VHC(n)	7 (7%)	5 (6,6%)	2 (8%)	0,99
Pacientes tratados con β- bloqueantes(n)	45 (45%)	34 (45,4%)	11 (44%)	0,93
Pacientes tratados con antibióticos previos al TH (n)	2 (2%)	1 (1,4%)	1 (4%)	0,45
Pacientes tratados con IBP (n)	40 (40%)	28 (37,4%)	12 (48%)	0,61
Presión arterial media (mmHg)	82 ± 10	83 ± 10	82 ± 10	0,87
Frecuencia cardiaca (latidos/minuto)	79 ± 13	80 ± 9	78 ± 12	0,78
Temperatura (°C)	36,5 ± 0,5	36,5 ± 0,5	36,5 ± 0,5	0,99
Bilirrubina (mg/dL)	4,7 ± 7,8	4,2 ± 6,8	4,8 ± 6,3	0,75
Albumina (g/dL)	3,4 ± 2,5	3,4 ± 2,2	3,0 ± 2,4	0,45
Quick (%)	60,6 ± 19,8	61,5 ± 15,7	59,0 ± 14,2	0,64
INR	1,8 ± 1,7	1,7 ± 1,5	1,8 ± 1,6	0,78
Creatinina sérica (mg/dL)	1,1 ± 0,7	1,0 ± 0,6	1,1 ± 0,6	0,88
Sodio sérico (mEq/L)	136,1 ± 4,3	137,5 ± 3,8	136,4 ± 4,0	0,79
Potasio sérico (mEq/L)	4,2 ± 0,6	4,1 ± 0,5	4,3 ± 0,5	0,54
Plaquetas/mm ³	108,58 ± 68,6	120,62 ± 46,5	104,2 ± 60,5	0,45
Leucocitos/mm ³	6444 ± 4012	6679 ± 3894	6210 ± 3850	0,66

Análisis de morbilidad

En total hubo 252 complicaciones, 124 de las cuales ocurrieron durante el primer mes postrasplante y 128 desde que finalizó el primer mes hasta completar el año (Tabla 11). De los 100 pacientes trasplantados, 64 desarrollaron alguna complicación durante el primer mes postrasplante; 47% de las 14 complicaciones fueron de grado I y II en la clasificación de Clavien-Dindo (Figura 10). Ochenta y ocho pacientes tuvieron alguna complicación entre los meses 2-12 después del trasplante; 67,2% de ellas correspondieron a los grados I y II de Clavien-Dindo (Figura 11). Las más frecuentes fueron infección por CMV (n = 28), infección bacteriana (n = 27), complicación biliar / pancreática (n = 18), colección intraabdominal (n = 15), y rechazo (n = 12).

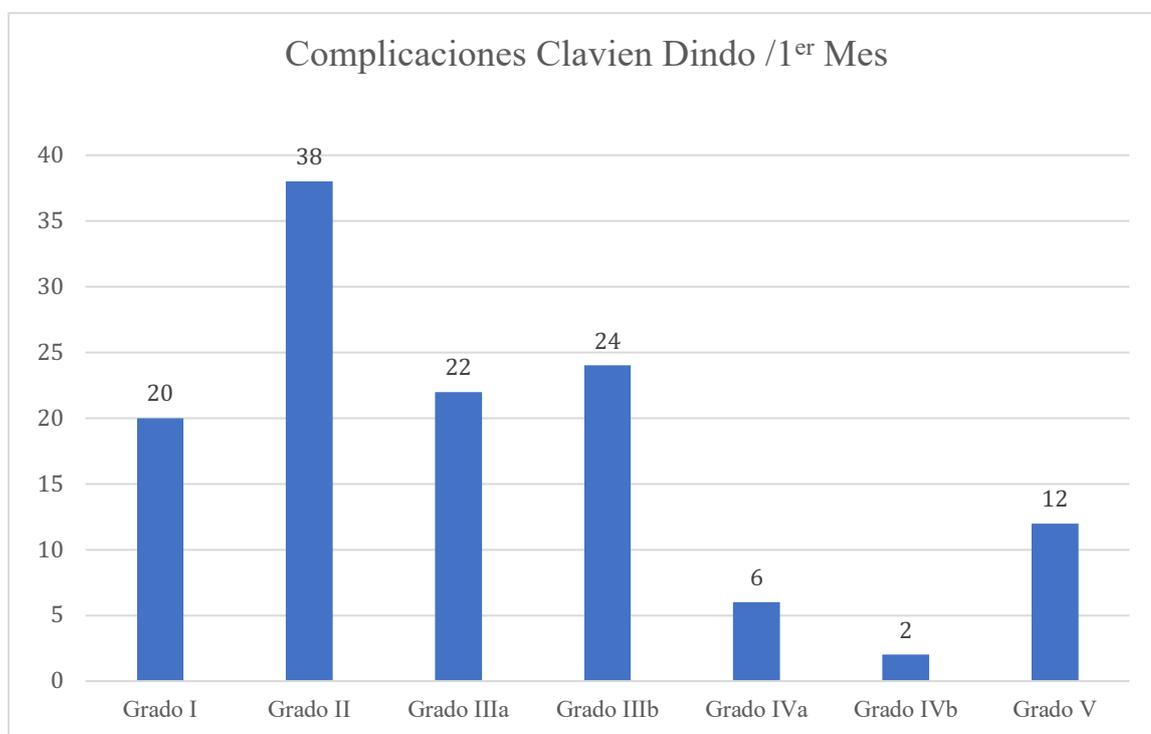


Figura 10. Complicaciones Clavien-Dindo de los 100 primeros trasplantes en el H.G.U. Alicante durante el primer mes.

Complicaciones quirúrgicas específicas

Nueve pacientes sufrieron un evento hemorrágico que precisó reintervención quirúrgica urgente. Tres con hemorragia fallecieron en el postoperatorio debido a fracaso multiorgánico, con un injerto hepático funcional (ver apartado dedicado a Mortalidad).

Tres pacientes tuvieron una trombosis completa de la arteria hepática. Uno de ellos fue

reintervenido de forma precoz tras no lograr la repermeabilización por vía endovascular mediante radiología intervencionista; tras la intervención, el paciente evolucionó de forma satisfactoria y fue alta en el 4º día postrasplante. Los otros dos pacientes fallecieron durante el ingreso. También falleció un paciente con trombosis parcial de arteria hepática (ver apartado dedicado a Mortalidad).

Un paciente presentó estenosis de la anastomosis entre las venas suprahepáticas del receptor y la vena cava del donante; desarrolló ascitis en el postrasplante inmediato que no mejoró con el paso de los días, por lo que antes de cumplir el mes postrasplante fue tratado de forma endovascular por radiología intervencionista y desapareció la ascitis.

Seis pacientes tuvieron fuga biliar a nivel de la anastomosis y un paciente estenosis. Todos fueron resueltos mediante CPRE con la colocación de prótesis biliar.

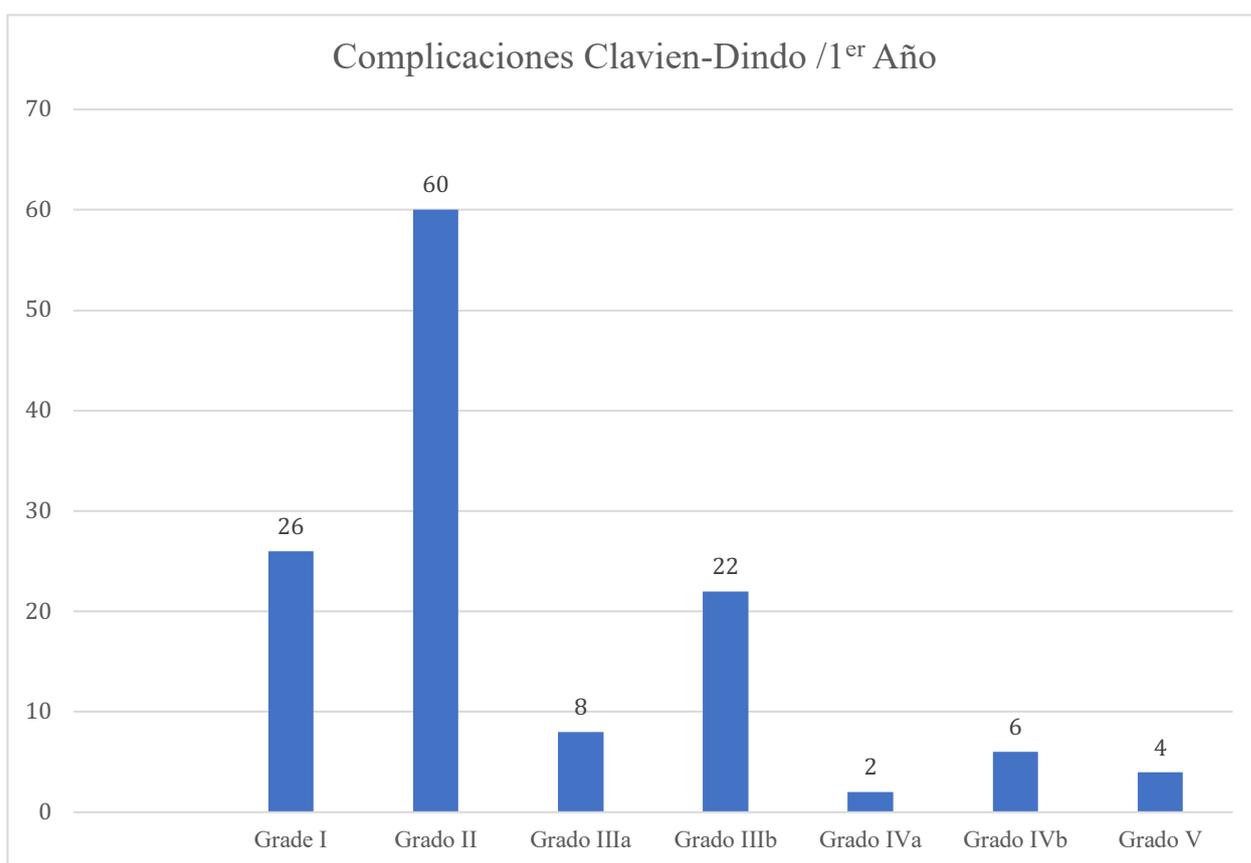


Figura 11. Complicaciones Clavien-Dindo de los 100 primeros trasplantes en el H.G.U.Alicante durante el primer año.

Tabla 11. Complicaciones de los 100 primeros trasplantes hepáticos durante el primer año postrasplante.

Complicaciones en los 12 meses posTH	n (0-1 mes)	n (1-12 mes)	n (total)
Infección por CMV	2	26	28
Infección bacteriana	14	13	27
Complicación Biliar / Pancreática	8	10	18
Muerte	12	4	16
Colección intraabdominal / Hemoperitoneo	13	2	15
Rechazo del injerto	6	6	12
Fiebre de origen desconocido	4	6	10
Insuficiencia Renal	8	1	9
Ascitis posTH	3	3	6
Infección por Herpes Zoster	2	4	6
Neurotoxicidad por Tacrolimus	4	1	5
Evisceración	4	1	5
Diarrea	1	4	5
Seroma herida qx	5	-	5
Eventración	-	5	5
Hemorragia Digestiva Alta	4	-	4
Fibrilación Auricular	3	1	4
Celulitis en MMII	2	2	4
Neutropenia	-	3	3
Infección por Herpes Simple	1	2	3
Esofagitis herpética	3	-	3
Trombosis parcial de la arteria hepática	3	-	3
Colangitis Esclerosante 2 ^a	-	3	3
HTA	-	2	2
Derrame Pleural	-	2	2
Taquicardia Supraventricular	2	-	2
Hematoma Intraabdominal	2	-	2
Melenas por úlcera duodenal	2	-	2
Síndrome Confusional	2	-	2
Insuficiencia Respiratoria	2	-	2
Gastroenteritis vírica	-	2	2
Metástasis de CHC	-	2	2
Ductopenia difusa de la vía biliar	-	1	1
Estenosis Uretral	-	1	1

Carcinoma broncopulmonar con metástasis a distancia	-	1	1
Síndrome Hemofagocítico	-	1	1
Epigastralgia	-	1	1
Angioderma	-	1	1
Condrítis costal supurativa	-	1	1
Isquemia intestinal	-	1	1
Neuritis óptica isquémica	-	1	1
Rectorragia	-	1	1
Trombosis venosa profunda en femoral derecha	-	1	1
Shock hemorrágico	-	1	1
Adenocarcinoma de colon descendente	-	1	1
Dolor abdominal inespecífico	-	1	1
Glomerulonefritis Mesangial IGA	-	1	1
Gastroenteritis	-	1	1
Neuralgia	-	1	1
Trombosis portal	-	1	1
Recidiva CHC	-	1	1
Diverticulitis Aguda	-	1	1
Pancitopenia farmacológica	-	1	1
Ascitis secundaria a Sarcoidosis Peritoneal	-	1	1
Recidiva de Liposarcoma	-	1	1
Crisis Comicial que precisa de Kepra	1	-	1
Hernia Umbilical encarcerada	1	-	1
Perforación duodenal	1	-	1
Leucocitosis	1	-	1
Hiponatremia + Insf. Hepática	1	-	1
Úlcera antral	1	-	1
Crisis de Gota	1	-	1
Hematoma de Herida quirúrgica	1	-	1
Shock Cardiogénico	1	-	1
Hematoma y acodadura de Art. Hepática	1	-	1
Trombosis vena cefálica en tto con HBPM	1	-	1
Parada cardiorrespiratoria	1	-	1
TOTAL	124	128	252

Análisis de mortalidad

La mortalidad en el primer mes fue 12% y las causas fueron fallo multiorgánico (n = 5), parada cardíaca (n = 3), fallo primario del injerto sin llegar a retrasplante (n = 3), síncope en domicilio (n = 1).

Tres pacientes con hemorragia fallecieron en el postoperatorio debido a fracaso multiorgánico, con un injerto hepático funcionante. Dos fallecieron tras reintervención, uno a los 25 días del trasplante y otro a los 90 días. El primero de los pacientes presentó una trombosis parcial de la arteria hepática derecha y un hemoperitoneo con inestabilidad hemodinámica tras la realización de un procedimiento endovascular para repermeabilizarla, por lo que tuvo que ser reintervenido quirúrgicamente; tras la reintervención presentó peritonitis bacteriana secundaria, fracaso renal con hemofiltración continua, síndrome de *distress* respiratorio que precisó intubación orotraqueal, neumonía filamentosa y shock séptico, todo lo cual desembocó en fracaso multiorgánico y muerte del paciente a los 25 días del trasplante.

El segundo de los pacientes presentó inestabilidad hemodinámica con hemoperitoneo, que requirió reintervención urgente sin objetivar punto sangrante; durante la reintervención, los flujos de arteria hepática y vena porta fueron normales; en el postoperatorio presentó insuficiencia renal que precisó de hemofiltración continua, episodios de fibrilación auricular, bacteriemia por *Estafilococo epidermidis*, trombosis de la arteria hepática comprobada por ecografía Doppler, y neumonía por *Escherichia coli* productor de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y *Estenotrofomona*, todo lo cual hizo que falleciera a los 90 días del trasplante.

El tercero presentó anemización progresiva en las 24 h del trasplante, respondió a la transfusión de dos concentrados de hematíes; en las ecografías realizadas se visualizó un hematoma de 10 x 3 cm que no varió en las horas posteriores; sin embargo, empeoró la acidosis metabólica junto con insuficiencia renal e inestabilidad hemodinámica, necesitó drogas vasoactivas (noradrenalina) y hemofiltración venovenosa continua; en las horas posteriores presentó bradicardia extrema y parada cardiorrespiratoria, y tras 45 minutos de reanimación cardiopulmonar, se objetivó sangrado activo por drenajes quirúrgicos, por lo que fue reintervenido de urgencia, se encontró hemoperitoneo de unos 3 litros por

sangrado a nivel de un vaso corto procedente de la vena cava; tras la reintervención, el paciente presentó fallo multiorgánico: fallo hemodinámico con necesidad de noradrenalina a dosis elevadas, fallo respiratorio que precisó intubación orotraqueal y FiO₂ al 100%, fallo renal con hemofiltración venovenosa continua, y pupilas midriáticas arreactivas; fue éxitus a las 72 h de la reintervención quirúrgica.

El cuarto paciente presentó una trombosis total de arteria hepática. Portador de una trombocitosis esencial en tratamiento con antiagregantes; el trasplante fue complejo, duró 8 horas; la trombosis arterial obligó a rehacer la anastomosis y a fibrinólisis posterior; a pesar de lo cual continuó con empeoramiento clínico y analítico, acidosis metabólica, insuficiencia renal, hipotermia e hipoglucemia, todo lo cual desembocó en una parada cardiorespiratoria y muerte del paciente como consecuencia de un fallo primario del injerto.

El quinto paciente comenzó con un cuadro de insuficiencia renal que desembocó en ascitis e hidrotórax a las 24 horas del trasplante. Esta clínica fue refractaria tanto al tratamiento farmacológico, como a la hemofiltración venovenosa. Además, tras la realización de una paracentesis evacuadora de aproximadamente 6 litros, se comprobó que el líquido extraído estaba contaminado por *Escherichia coli*. Aún con terapia antibiótica de amplio espectro con meropenem, linezolid y micafungina, la evolución del paciente fue mala, con necesidad de intubación orotraqueal, inestabilidad hemodinámica a pesar de dosis crecientes de fármacos vasoactivos (noradrenalina), y fue éxitus por parada cardíaca al noveno día postrasplante.

El sexto paciente presentó una fuga pancreática tratada con la colocación de prótesis en el conducto de Wirsung mediante CPRE; el paciente falleció al día siguiente de la colocación de la prótesis pancreática tras un episodio de dolor brusco y parada cardiorrespiratoria en la planta de hospitalización, que no se consiguió reanimar.

Hubo otros 2 pacientes que fallecieron por parada cardíaca súbita. Uno de ellos tenía hipertensión pulmonar de 35 mm Hg y un MELD 16 antes del trasplante. El paciente subió a planta de hospitalización tras 31 horas de estancia en la unidad de Reanimación, y presentó en el tercer día postrasplante una parada cardíaca de la que no se consiguió reanimar.

El otro paciente, que fue éxitus tras parada cardíaca, mostraba en la ecografía de control postrasplante líquido libre sin descenso de la hemoglobina, y presentó en las primeras 24 horas postrasplante cuadro de hipotensión brusco refractario a la infusión de volumen y de noradrenalina, que evoluciono de forma rápida a una situación de parada cardíaca con actividad eléctrica sin pulso. Tras 30 minutos de reanimación cardiopulmonar avanzada, el paciente no recobró pulso y fue éxitus.

Tres pacientes fallecieron debido a un fallo primario del injerto sin llegar al retrasplante aún siendo listados de forma prioritaria como código 0. El paciente que queda para completar la lista de fallecidos en el primer mes postrasplante, lo hizo en su domicilio de forma súbita, cuya causa nos es desconocida ya que los familiares no autorizaron la petición de autopsia.

Entre los meses 2-12 postrasplante, fallecieron 4 pacientes a causa de: a) isquemia intestinal en el postoperatorio inmediato de un trasplante renal llevado a cabo 11 meses después del trasplante hepático, en un paciente con diagnóstico de hiperoxaluria; b) metástasis de CHC, en un paciente trasplantado por VHC + alcohol y CHC de 33 mm que recibió tratamiento previo al trasplante con quimioembolización y respuesta completa radiológica; c) síndrome hemofagocítico; y d) carcinoma broncopulmonar metastásico.

Muller et al²⁰², clasifica a los pacientes trasplantados hepáticos en alto, medio y bajo riesgo de fallecer. Para ello tiene en cuenta la puntuación MELD del receptor y el BAR²⁰³, sistema que además de evaluar la gravedad del receptor tiene en cuenta las características del donante y las incidencias que ocurren durante el trasplante. De acuerdo a este sistema de clasificación, 50% de nuestros pacientes fallecidos, es decir 8, pertenecían al grupo de alto riesgo, y el otro 50% al de bajo riesgo; no hubo en nuestra serie pacientes de riesgo intermedio.

Relación entre ADN bacteriano, citosinas y variables clínicas

ADN bacteriano en donantes y receptores

Inmediatamente antes de la incisión, se detectó ADN bacteriano en sangre periférica en 26 pacientes. Durante la cirugía, se detectó ADN bacteriano en sangre portal en 24

pacientes. Tras el trasplante, en los días 3, 15 y 30, la medición de ADN bacteriano fue positiva en alguna de las tomas realizadas en 34 pacientes (34%), de los cuales 23 pacientes tenían ADN bacteriano en sangre periférica antes de la colocación del injerto hepático. Además, la concentración de ADN bacteriano antes del trasplante ($29,4 \pm 8,6$ ng/ μ L) fue similar a la concentración durante el primer mes ($31,4 \pm 8,22$ ng/ μ L) ($p = 0,59$).

Tabla 12. Especies bacterianas identificadas por ADN bacteriano antes y después del trasplante hepático en los 100 primeros trasplantes hepáticos

Especies de bacterias identificadas por ADN bacteriano antes del Trasplante		Especies de bacterias identificadas por ADN bacteriano tras el Trasplante
Sangre Periférica (26)	Sangre Portal (24)	Sangre Periférica (34)
<i>Escherichia coli</i> (10)	<i>Escherichia coli</i> (10)	<i>Escherichia coli</i> (13)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> (5)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (4)	<i>Klebsiella pneumoniae</i> (4)
<i>Staphylococcus aureus</i> (4)	<i>Staphylococcus aureus</i> (3)	<i>Morganella morganii</i> (1)
<i>Enterococcus faecium</i> (2)	<i>Shigella fleneri</i> (1)	<i>Yersinia tuberculosis</i> (1)
<i>Proteus vulgaris</i> (1)	<i>Enterococcus faecium</i> (2)	<i>Campilobacter jejuni</i> (1)
<i>Proteus mirabilis</i> (1)	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (2)	<i>Citrobacter freundii</i> (1)
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (1)	<i>Proteus vulgaris</i> (2)	<i>Staphylococcus aureus</i> (3)
<i>Streptococcus agalactiae</i> (1)	-	<i>Staphylococcus haemolyticus</i> (1)
<i>Enterobacter spp.</i> (1)	-	<i>Staphylococcus lugdunensis</i> (1)
-	-	<i>Enterococcus faecium</i> (3)
-	-	<i>Enterococcus faecalis</i> (1)
-	-	<i>Streptococcus pneumoniae</i> (3)
-	-	<i>Enterobacter cloacae</i> (1)

Todos los fragmentos genómicos bacterianos fueron secuenciados e identificados, tanto en el receptor (Tabla 12) como en el donante (Tabla 13). Todas las especies bacterianas halladas en sangre periférica en el receptor hepático antes del trasplante también estaban en sangre portal. Y la gran mayoría de especies que encontramos en sangre periférica antes del trasplante también se encontraron en alguna de las determinaciones realizadas con posterioridad al mismo. Se encontró ADN bacteriano en 8 de los 100 donantes. Los 8 donantes fueron utilizados en: 2 pacientes con ADN bacteriano antes del trasplante y en 6 pacientes en los que no se encontró ADN bacteriano en las determinaciones realizadas antes del trasplante. De estos 8 pacientes trasplantados con donantes que tenían ADN bacteriano, 4 pacientes presentaron ADN bacteriano en algunas de las determinaciones

que realizamos durante el primer mes postrasplante. Todos los ADN bacterianos fueron correlacionados con sus correspondientes especies, y sólo en 1 paciente la especie bacteriana presente en el donante fue la misma que la que el paciente presentaba antes de la realización del trasplante y en el mes posterior al mismo (Tabla 13).

Tabla 13. Especies bacterianas en los pacientes trasplantados hepáticos que presentaban donantes con bacterias identificadas por ADN bacteriano.

Donante	Antes del Trasplante	En el primer mes Postrasplante
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	-	-
<i>Escherichia coli</i>	-	-
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	-	<i>Escherichia coli</i>
<i>Escherichia coli</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>
<i>Proteus vulgaris</i>	-	-
<i>Escherichia coli</i>	<i>Escherichia coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	-
<i>Staphylococcus aureus</i>	-	<i>Streptococcus pneumoniae</i>

ADN bacteriano, TNF α , IL-6 y endotoxina

Antes de la cirugía, el nivel de endotoxina fue superior en pacientes con ADN bacteriano ($0,98 \pm 0,41$ UE/mL) que en pacientes sin ADN bacteriano ($0,57 \pm 0,34$) ($p = 0,0001$). Sin embargo, no se encontró correlación entre nivel de endotoxina y nivel de ADN bacteriano. El nivel de las citocinas TNF α como IL-6 era superior en pacientes con ADN bacteriano con respecto a pacientes sin ADN bacteriano, tanto antes como un mes después del trasplante (Figura 12). Los niveles séricos de TNF α e IL-6 presentaban una correlación significativa con la presencia de ADN bacteriano (Figura 13), tanto antes del trasplante ($r = 0,74$; $p = 0,0001$) como al primer mes ($r = 0,66$; $p = 0,001$). De la misma forma, existía correlación significativa entre los niveles de endotoxina y los de TNF α ($r = 0,7$; $p < 0,001$) e IL-6 ($r = 0,67$; $p < 0,001$) en los momentos previos a la realización del trasplante (Figura 13). En el análisis univariante, los niveles séricos de TNF α , IL-6 y endotoxina previos al trasplante se relacionaron de forma significativa con la presencia de ADN bacteriano en las muestras obtenidas antes de colocar el injerto hepático. En el análisis multivariante,

sólo los niveles de endotoxina basales en suero mantenían una relación significativa con la presencia de ADN bacteriano (Tabla 14).

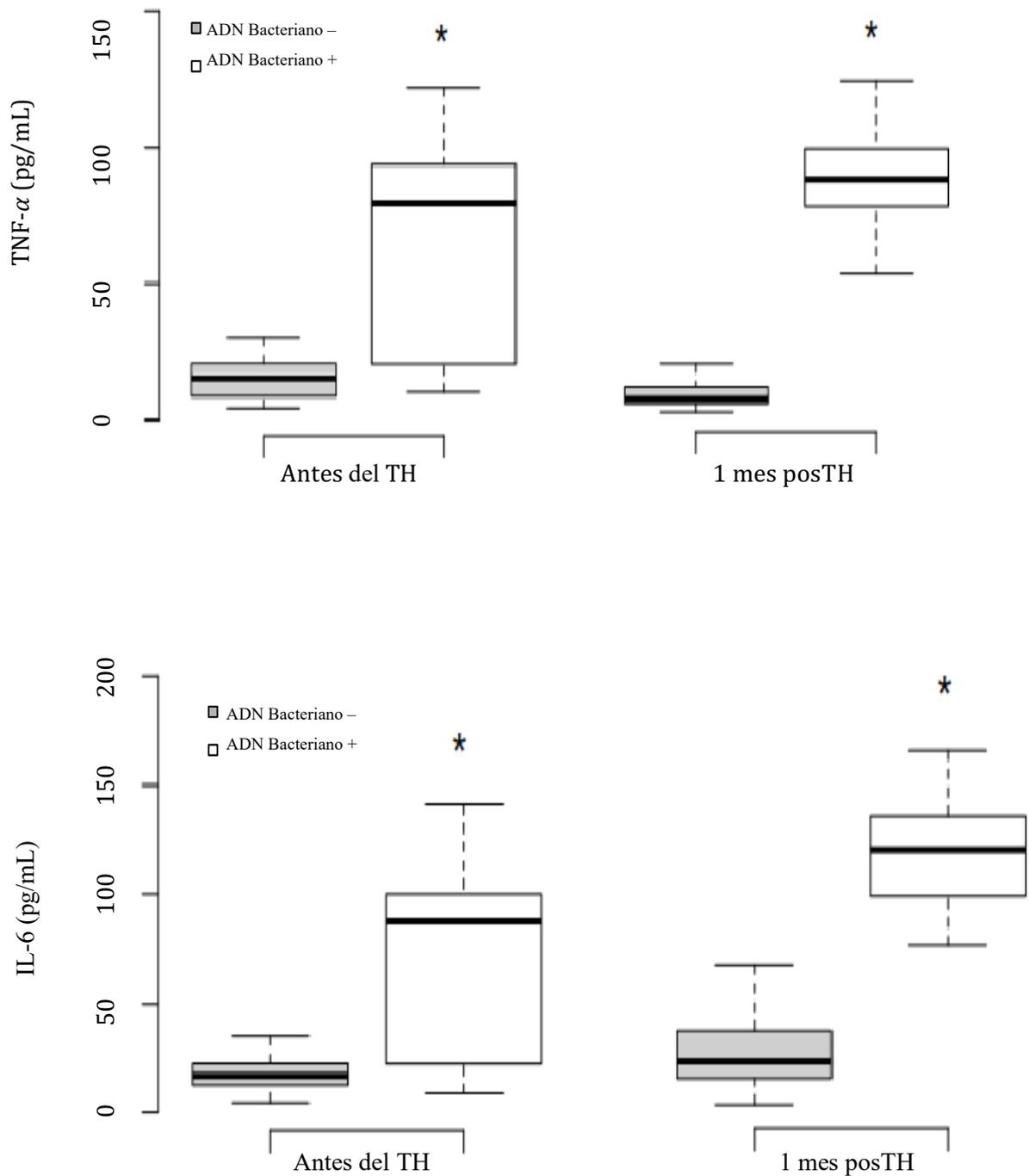


Figura 12. Niveles de TNF α e IL-6 en los pacientes trasplantados hepáticos antes y al mes del trasplante en función de si presentaban ADN bacteriano en sangre.

ADN bacteriano y variables clínicas

En el análisis univariante, la ausencia de hepatocarcinoma, la ascitis refractaria, la toma de β -bloqueantes y el hallazgo de ADN bacteriano, TNF α , IL-6 y endotoxina antes del trasplante, se relacionaron de forma significativa con la presencia de ADN bacteriano durante el primer mes postrasplante (Tabla 15). Sin embargo, en el análisis multivariante, tan sólo el TNF α antes del trasplante apareció como factor predictivo independiente de la presencia de ADN bacteriano en el primer mes postrasplante (Tabla 15).

Tabla 14. Variables que se relacionaron de forma significativa con la presencia de ADN bacteriano antes de realizar el trasplante hepático

<i>Análisis Univariante</i>	<i>ADN Bacteriano antes del TH</i>	<i>(pg/mL)</i>	<i>OR (95%CI)</i>	<i>p</i>
TNF- α basal	no	20,23 \pm 20,94	1,05 (1,035 – 1,073)	0,009
	si	73,26 \pm 33,35		
IL-6 basal	no	23,55 \pm 23,31	1,045 (1,030 – 1,063)	0,008
	si	82,44 \pm 39,20		
Endotoxina basal	no	0,50 \pm 0,28	324,0 (46,12 – 4329,0)	0,0001
	si	1,19 \pm 0,32		
<i>Análisis Multivariante</i>			<i>OR (95%CI)</i>	<i>p</i>
TNF- α basal			1,049 (0,981 – 1,131)	0,175
IL-6 basal			1,002 (0,941 – 1,065)	0,947
Endotoxina basal			61,2 (7,6 – 1065,0)	0,0001

ADN bacteriano, citosinas, comorbilidades y complicaciones

Las siguientes figuras (Figuras 14 y 15) muestran las complicaciones en el primer mes y año postrasplante agrupadas según la clasificación de Clavien-Dindo en función de si los pacientes tenían ADN bacteriano en sangre en alguna de las determinaciones tomadas tras finalizar el trasplante (muestras extraídas antes de salir de quirófano o en los días 3, 15 y 30 postrasplante). Las complicaciones que sufrieron nuestros pacientes, tanto al mes como en el primer año postrasplante se distribuyeron en todos los grados de Clavien sin relación alguna con la presencia de ADN bacteriano en sangre. Las gráficas ponen de manifiesto que un importante porcentaje de complicaciones, en el primer mes (47%) y en los siguientes once meses (67%), corresponden a complicaciones menores (tipo I y II de Clavien). Además, las complicaciones de tipo III, que tienen que ver fundamentalmente con drenajes de colecciones y procesos que precisan de anestesia general (ERCP,

Tabla 15. Variables que se relacionaron de forma significativa con la presencia de ADN bacteriano durante el primer mes postrasplante hepático

<i>Análisis Univariante</i>	ADN Bacteriano 1º mes postH	N (%) o (pg/mL)	OR (95%CI)	p
CHC (si)	no si	44/66 (66,6%) 12/34 (35,3%)	0,273 (1,111 – 0,640)	0,003
Ascitis refractaria antes del TH (si)	no si	8/66 (12,1%) 10/34 (29,4%)	3,021 (1,067 – 8,832)	0,038
Toma de β -Bloqueantes antes del TH (si)	no si	27/66 (40,9%) 21/34 (61,7%)	2,333 (1,010 – 5,556)	0,050
ADN Bacteriano antes del TH (si)	no si	7/66 (10,6%) 19/34 (55,8%)	10,676 (3,950 - 31,944)	0,0001
TNF- α basal	no si	17,18 \pm 14,39 66,71 \pm 37,09	1,059 (1,039 – 1,085)	0,0001
IL-6 basal	no si	20,79 \pm 18,40 73,93 \pm 42,44	1,047 (1,031 – 1,068)	0,008
Endotoxina basal	no si	0,51 \pm 0,31 1,00 \pm 0,42	27,6 (7,7 – 126,5)	0,0001
<i>Análisis Multivariante</i>			OR (95%CI)	p
CHC (si)			0,254 (0,004 – 0,205)	0,098
Ascitis Refractaria (si)			3,031 (0,474 – 19,09)	0,229
β -Bloqueantes (si)			0,916 (0,203 – 3,863)	0,905
ADN Bacteriano antes del TH (si)			1,909 (0,132 – 19,55)	0,597
TNF- α basal			1,141 (1,035 – 1,289)	0,015
IL-6 basal			0,938 (0,856 – 1,018)	0,143
Endotoxina basal			2,58 (0,32 – 26,7)	0,389

reintervenciones) fueron las más frecuentes en el primer mes postrasplante (37%); mientras que las complicaciones de tipo II fueron las mayoritarias a partir del segundo mes postrasplante (47%). En la figura 20, de los 12 pacientes que no tuvieron ninguna complicación, solamente 1 de ellos tuvo ADN bacteriano en sangre en alguna de las muestras obtenidas tras la realización del trasplante. Por lo tanto 11 pacientes con ADN bacteriano negativo (17% de todos los pacientes con ADN bacteriano -) no tuvieron ninguna complicación frente a 1 paciente con ADN bacteriano positivo (3% de todos los pacientes con ADN bacteriano positivo) que tampoco la tuvo (17% vs 3%; p=0,02).

En el primer mes, el análisis univariante, la presencia de hepatocarcinoma en el receptor, la toma de inhibidores de la bomba de protones (IBP) de forma continuada antes del trasplante, y los días que el paciente permanecía en el hospital tras el trasplante se relacionaron de forma significativa con la aparición de complicaciones en el análisis univariante (Tabla 16).

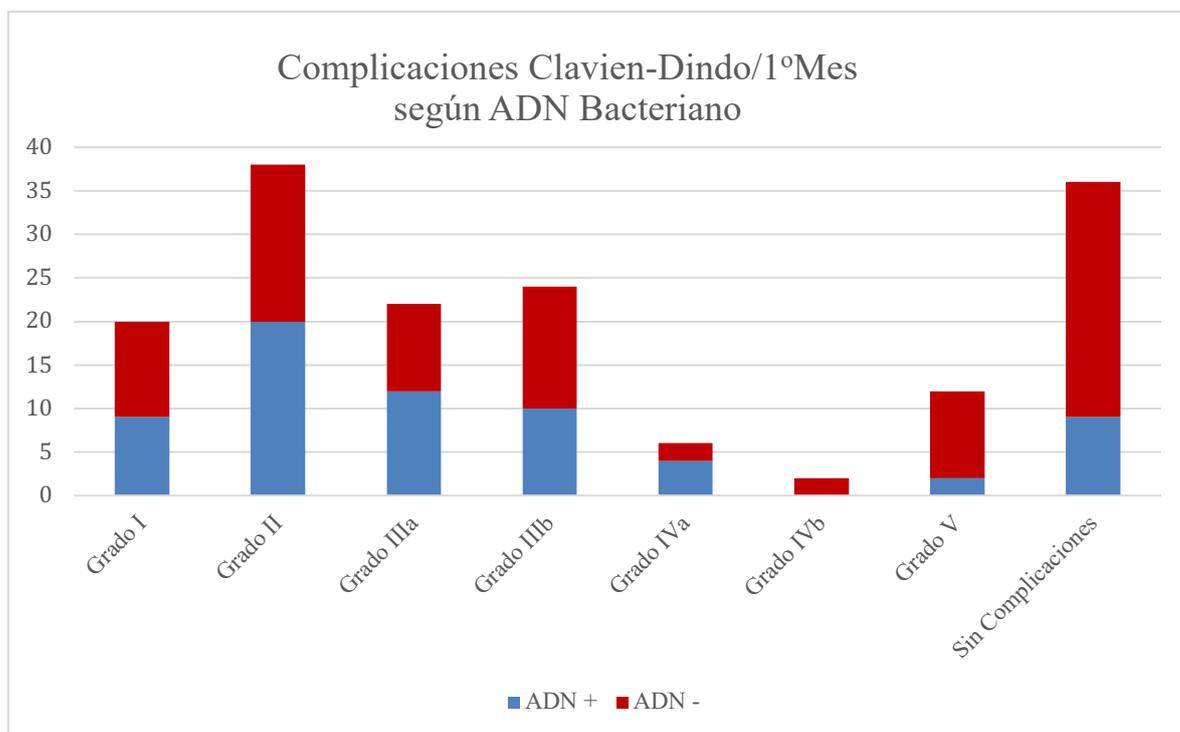


Figura 14. Complicaciones durante el primer mes de los pacientes trasplantados en función de si tenían ADN bacteriano en sangre, según la escala Clavien-Dindo

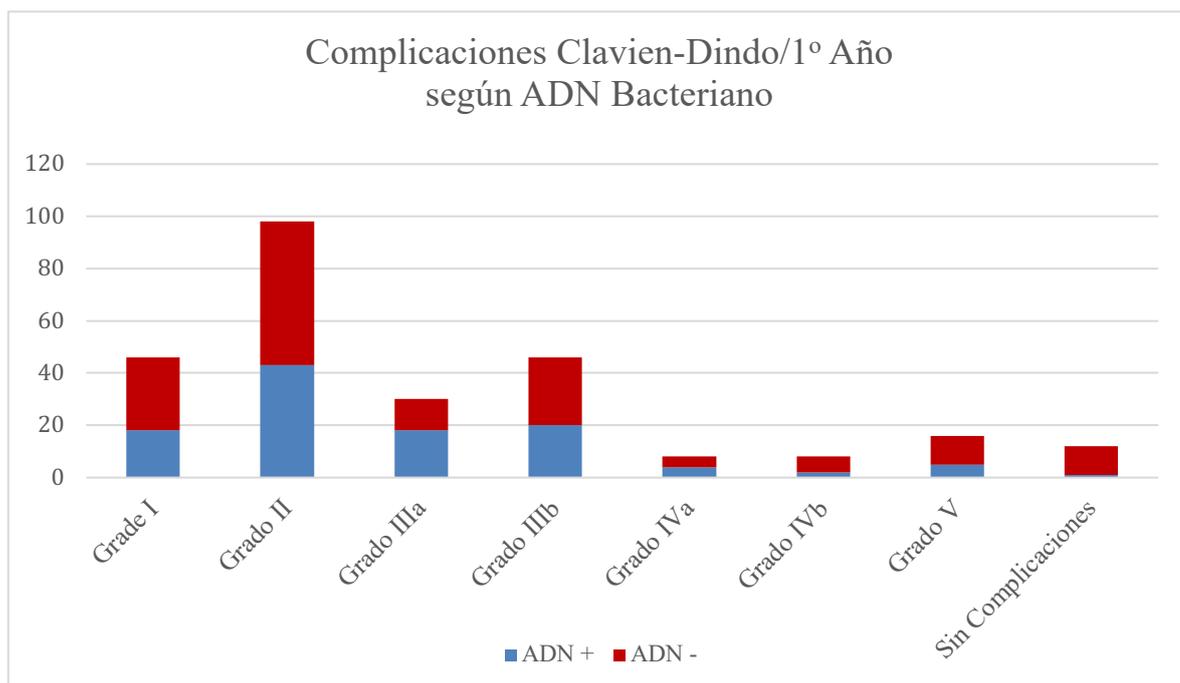


Figura 15. Complicaciones durante el primer año de los pacientes trasplantados en función de si tenían ADN bacteriano en sangre, según la escala Clavien-Dindo

Sin embargo, en el análisis multivariante, sólo la toma de IBP y los días de hospitalización mantuvieron una relación significativa ($p = 0,018$) con la aparición de complicaciones en el primer mes. (Tabla 16).

Tabla 16. Variables que se relacionaron de forma significativa con el riesgo de desarrollar complicaciones durante el primer mes postrasplante hepático

<i>Análisis Univariante</i>	Pacientes complicados en los 30 días postTH	N (%) o (pg/mL)	OR (95%CI)	p
CHC	no si	27 / 37 (73%) 29 / 63 (46%)	0,316 (0,127 – 0,743)	0,010
IBP basal	no si	9 / 37 (24,3%) 29 / 63 (46%)	2,654 (1,108 – 6,796)	0,034
Hospitalización (días)	no si	4,03 ± 2,09 7,80 ± 10,75	1,308 (1,088 – 1,699)	0,019
<i>Análisis Multivariante</i>			OR (95%CI)	p
CHC (si)			0,436 (0,161 - 1,708)	0,093
IBP basal (si)			2,947 (1,122 – 8,235)	0,032
Hospitalización (días)			1,288 (1,074 – 1,646)	0,018

Entre los meses 2 y 12 postrasplante, cinco variables tuvieron significación estadística en el análisis univariante: presencia de ADN bacteriano antes de recibir el injerto, nivel de TNF α e IL-6, presencia de ADN bacteriano en el primer mes, y nivel de TNF α al mes. Pero ninguna de estas variables alcanzó significación en el análisis multivariante. (Tabla 17).

Tabla 17. Variables que se relacionaron de forma significativa con el riesgo de desarrollar complicaciones durante el primer año postrasplante hepático

<i>Análisis Univariante</i>	Pacientes complicados 1º año postTH	N (%) o (pg/mL)	OR (95%CI)	p
ADN Bacteriano basal	no si	5 / 37 (13,5%) 21 / 63 (33,3%)	3,200 (1,158 – 10,409)	0,034
TNF- α basal	no si	22,61 ± 25,34 40,11 ± 36,72	1,019 (1,005 – 1,037)	0,014
IL-6 basal	no si	27,38 ± 29,18 45,60 ± 41,43	1,015 (1,003 – 1,030)	0,026
ADN Bacteriano en los primeros 30 días postTH (si)	no si	7 / 37 (18,9%) 27 / 63 (42,8%)	3,214 (1,278 – 8,953)	0,017
TNF- α a los 30 días	no si	20,23 ± 28,88 44,42 ± 44,43	1,017 (0,999 – 1,017)	0,006
<i>Análisis Multivariante</i>			OR (95%CI)	p
ADN Bacteriano basal			1,133 (0,198 – 6,13)	0,882
TNF- α basal			1,035 (0,962 – 1,119)	0,364
IL-6 basal			0,974 (0,914 – 1,034)	0,406
ADN Bacteriano en los primeros 30 días postTH (si)			0,075 (0,001 – 21,421)	0,388
TNF- α a los 30 días			1,061 (0,960 – 1,012)	0,264

Ni la presencia de ADN bacteriano, ni la elevación de TNF α o IL-6 mostraron relación significativa con otras complicaciones clínicas (infección por CMV, infección bacteriana, complicación biliar o pancreática, colección intraabdominal, rechazo del injerto, o éxitus) en el análisis univariante (Tabla 18).

Tabla 18. Asociación entre la presencia de ADN bacteriano durante el 1º mes posTH y la elevación de TNF- α e IL-6 con el riesgo de desarrollar complicaciones

CMV (análisis Univariante)					
Variables Independientes	No	Si	Coefficiente β	IC 95%	p
ADN Bacteriano No / Si	50/21	16/13	1,94	0,79-7,74	0,15
TNF- α	30,9 \pm 38,3	46,6 \pm 45,6	1,01	0,99-1,02	0,08
IL-6	55,7 \pm 44,9	69,4 \pm 54,9	0,9	0,98-1,01	0,47
Infección Bacteriana (análisis Univariante)					
Variables Independientes	No	Si	Coefficiente β	IC 95%	p
ADN Bacteriano No / Si	47/26	19/8	0,76	0,29-1,98	0,58
TNF- α	36,8 \pm 42,0	32,0 \pm 38,6	1,00	0,99-1,01	0,60
IL-6	62,9 \pm 49,1	51,9 \pm 45,7	1,00	0,99-1,01	0,32
Complicación biliar / pancreática (análisis Univariante)					
Variables Independientes	No	Si	Coefficiente β	IC 95%	p
ADN Bacteriano No / Si	55/28	11/5	1,07	0,36-3,20	0,90
TNF- α	34,1 \pm 40,2	38,7 \pm 44,6	1,00	0,99-1,02	0,48
IL-6	59,3 \pm 47,8	57,6 \pm 48,8	1,00	0,99-1,01	0,80
Colección intraabdominal (análisis Univariante)					
Variables Independientes	No	Si	Coefficiente β	IC 95%	p
ADN Bacteriano No / Si	57/28	9/6	1,36	0,44-4,19	0,60
TNF- α	34,6 \pm 41,3	40,3 \pm 39,9	1,00	0,99-1,02	0,62
IL-6	59,7 \pm 46,8	61,0 \pm 57,3	1,00	0,99-1,01	0,93
Rechazo (análisis Univariante)					
Variables Independientes	No	Si	Coefficiente β	IC 95%	p
ADN Bacteriano No / Si	59/31	7/3	0,82	0,17-3,16	0,78
TNF- α	35,9 \pm 41,6	31,4 \pm 36,2	1,00	0,98-1,01	0,74
IL-6	60,6 \pm 49,7	49,0 \pm 30,0	0,99	0,98-1,01	0,47
Éxitus (análisis Univariante)					
Variables Independientes	No	Si	Coefficiente β	IC 95%	p
ADN Bacteriano No / Si	54/30	12/4	0,60	0,16-1,90	0,41
TNF- α	36,2 \pm 40,3	31,4 \pm 45,4	1,00	0,98-1,01	0,66
IL-6	62,2 \pm 49,0	45,1 \pm 41,9	0,99	0,98-1,00	0,20

ADN bacteriano, citosinas y reingresos

Sesenta y dos pacientes reingresaron durante el primer año por diversos motivos (Tabla 19). Se encontró ADN bacteriano en 18 de los 31 pacientes que reingresaron durante el primer mes (58%) y sólo en 16 de los 69 pacientes que no reingresaron (23%), una

Tabla 19. Causas de reingreso durante el primer año postrasplante

Diagnóstico	Nº Pacientes
Infección bacteriana	20
Rechazo agudo	10
Complicaciones biliares / pancreáticas	9
Hemorragia digestiva alta	4
Fiebre sin foco	4
Neurotoxicidad por tacrólimus	3
Evisceración	3
Colección intraabdominal / hemoperitoneo	3
Recidiva de CHC / otras neoplasias	2
Trombosis portal	1
Trombosis venosa profunda	1
Convulsiones	1
Fibrilación auricular	1

diferencia que alcanzó significación estadística ($p = 0,001$). Los niveles de TNF α e IL-6 a los 30 días del trasplante fueron significativamente mayores en los pacientes que tuvieron que reingresar (TNF- α : 75,9 pg/mL [8,2–88,7] vs 7,4 pg/mL [47-18,4], $p = 0,0001$; IL-6: 86,8 pg/mL [21,9–124,7] vs 33 pg/mL [19,2-75,5], $p = 0,03$). De las variables analizadas, sólo la presencia de ADN bacteriano en el primer mes postrasplante se relacionó de forma significativa ($p = 0.0001$) con la necesidad de reingreso durante el primer mes (OR = 4,65; 96% CI = 1,85-11,35) en el análisis multivariante (Tabla 20).

De la misma manera, se analizó las variables asociadas con la probabilidad de reingresar en el primer año postrasplante. De todas ellas, tanto solo los niveles de citoquinas (TNF α e IL-6) tanto antes como al mes del trasplante, y la presencia de ADN bacteriano en sangre durante el primer mes postrasplante, se relacionaron de forma significativa con la probabilidad de reingresar durante el primer año, en el análisis univariante.

Tabla 20. Variables que se relacionaron de forma significativa con el riesgo de reingresar durante el primer mes postrasplante hepático

Análisis Univariante	Pacientes reingresados en 1º mes posTH	N (%) o (pg/mL)	OR (95%CI)	p
TNF- α basal	no	29,26 \pm 29,86	1,013 (1,001 – 1,025)	0,040
	si	44,61 \pm 40,09		
IL-6 basal	no	33,13 \pm 34,21	1,012 (1,001 – 1,023)	0,029
	si	51,61 \pm 43,95		
ADN Bacteriano en los primeros 30 días posTH (si)	no	16 / 69 (23,2%)	4,587 (1,80 – 11,628)	0,001
	si	18 / 31 (58%)		
TNF- α a los 30 días	no	26,34 \pm 36,56	1,017 (1,007 – 1,029)	0,001
	si	55,78 \pm 43,44		
IL-6 a los 30 días	no	50,78 \pm 42,38	1,012 (1,003 – 1,021)	0,009
	si	78,73 \pm 54,98		
Análisis Multivariante			OR (95%CI)	p
TNF- α basal			0,968 (0,913 – 1,023)	0,256
IL-6 basal			1,025 (0,978 – 1,077)	0,305
ADN Bacteriano en los primeros 30 días posTH (si)			4,65 (1,85 – 11,355)	0,0001
TNF- α a los 30 días			1,004 (0,97 – 1,041)	0,806
IL-6 a los 30 días			0,99 (0,969 – 1,011)	0,390

Sin embargo, en el análisis multivariante sólo la presencia de ADN bacteriano durante el primer mes postrasplante demostró significación estadística como variable independiente para el reingreso durante el primer año postrasplante (OR = 7,970; 95% CI = 2,528-25,224; $p = 0,0004$) (Tabla 21).

Tabla 21. Variables que se relacionaron de forma significativa con el riesgo de reingresar durante el primer año postrasplante hepático

Análisis Univariante	Pacientes reingresados	N (%) o (pg/mL)	OR (95%CI)	p
TNF- α basal	no	19,82 \pm 19,23	1,027 (1,011 – 1,048)	0,003
	si	42,71 \pm 37,96		
IL-6 basal	no	22,43 \pm 21,54	1,025 (1,011 – 1,045)	0,003
	si	48,93 \pm 42,68		
ADN Bacteriano en los primeros 30 días posTH (si)	no	4 / 38 (10,5%)	7,969 (2,768 – 29,085)	0,001
	si	30 / 62 (48,4%)		
TNF- α a los 30 días	no	15,69 \pm 27,3	1,025 (1,012 – 1,042)	0,001
	si	47,59 \pm 43,31		
IL-6 a los 30 días	no	38,94 \pm 31,07	1,018 (1,007 – 1,030)	0,002
	si	72,02 \pm 52,48		
Análisis Multivariante			OR (95%CI)	p
TNF- α basal			0,981 (0,922 – 1,044)	0,537
IL-6 basal			1,029 (0,976 – 1,086)	0,290
ADN Bacteriano en los primeros 30 días posTH (si)			7,970 (2,528 – 25,224)	0,0004
TNF- α a los 30 días			1,012 (0,962 – 1,071)	0,669
IL-6 a los 30 días			0,995 (0,977 – 1,023)	0,962

No se encontró relación entre la presencia de ADN bacteriano en sangre durante el primer mes postrasplante y la probabilidad de rechazo o éxito al año del trasplante.

El análisis de regresión de Cox identificó la ausencia de ADN bacteriano durante el primer mes postrasplante como el único factor predictor independiente para el no reingreso de los pacientes al año tras el trasplante hepático (HR = 2,751; 95% CI = 1,389–5,449; $p = 0,0037$). La probabilidad de no ser reingresado, en función de la presencia / ausencia de ADN bacteriano en sangre durante el primer mes postrasplante, adquirió significación estadística ($p < 0.0001$) (Figura 16).

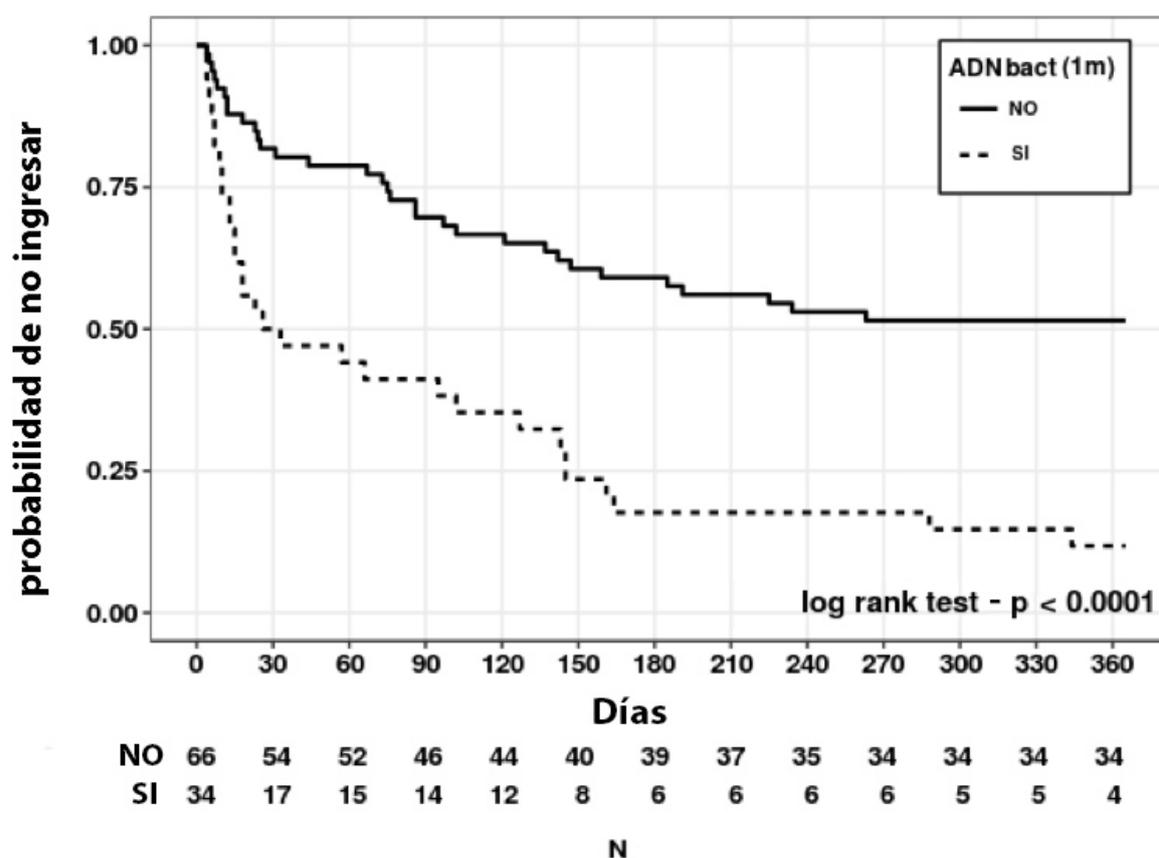


Figura 16. Análisis de Kaplan-Meier y curva que muestra la probabilidad de No reingresar en función de la presencia de ADN bacteriano en sangre durante el primer mes posTH. Valor significativo de Log rank test.

DISCUSIÓN

Hay pocos estudios en la literatura que asocien translocación bacteriana y trasplante hepático en humanos. El equilibrio existente entre la microbiota intestinal y el huésped puede romperse por muchas razones, algunas de las cuales concurren en el paciente trasplantado hepático. Así, la malnutrición, el daño por isquemia-reperfusión o la terapia inmunosupresora a la cual se someten todos los pacientes trasplantados, pueden fomentar fenómenos de disbiosis, ruptura de la barrera intestinal o alteraciones en la respuesta inmunitaria innata, y provocar episodios de translocación bacteriana que pueden desembocar en procesos infecciosos o incluso en fallo del injerto trasplantado y por ende en una disminución de la supervivencia²⁰⁴.

La translocación bacteriana y/o sus productos (ej., endotoxina, ADN bacteriano) puede producirse en los pacientes sometidos a trasplante hepático por tres mecanismos²⁰⁵:

- a. Estasis portal, que favorecería fenómenos de isquemia intestinal. Este mecanismo es de mayor importancia en aquellos trasplantes hepáticos en los que no se realiza derivación porto-cava transitoria y que, por lo tanto, están un mayor periodo de tiempo con oclusión de la vena porta.
- b. Disminución del aclaramiento de bacterias y/o sus productos por las células del sistema retículo-endotelial hepático.
- c. Isquemia intestinal provocada por el daño isquemia-reperfusión.

Además, la translocación tanto de bacterias viables como de sus productos en los pacientes trasplantados pueden producirse por dos vías²⁰⁵:

- Linfática, a través de los ganglios mesentéricos.
- Portal.

Aunque no hay estudios publicados que evalúen la translocación de ADN bacteriano en el trasplante hepático en humanos, hemos encontrado bibliografía que pone de manifiesto la interacción que puede existir entre la translocación bacteriana y el trasplante hepático. En el artículo con mayor número de pacientes trasplantados²⁰⁶, se comparan la flora bacteriana recogida en 111 pacientes trasplantados hepáticos con 51 pacientes cirróticos

y 28 controles sanos. Pone de manifiesto que en los pacientes trasplantados hepáticos existe una disminución de especies bacterianas protectoras y un aumento de las especies patógenas cuando se compara con individuos sanos. Además, estas poblaciones de bacterias son similares a las que se observan en los pacientes cirróticos. El estudio, con un seguimiento a 24 meses, indica que la restauración de la flora bacteriana en los pacientes trasplantados ocurre con el paso de los meses, y sugiere que sea quizás una consecuencia de varios factores: la reducción de la inmunosupresión y de la exposición a los antibióticos, además de la mejora en la función hepática.

En cuanto a la inmunosupresión utilizada en los pacientes trasplantados, y más concretamente a los fármacos anticalcineurínicos (tacrolimus y ciclosporina), se ha comprobado que, tanto en animales²⁰⁷ como en humanos²⁰⁸, producen un aumento de la permeabilidad intestinal así como de los niveles de endotoxina circulantes. Además, estas alteraciones son dosis-dependientes, más evidentes en el postrasplante inmediato, y disminuyen conforme van pasando los meses²⁰⁹.

Otro aspecto relevante y no aclarado por la falta de estudios en humanos, es la relación existente entre los cambios en la microbiota intestinal y los episodios de rechazo. No hay estudios en humanos que evidencien esta relación, pero sin embargo los hay en ratas con rechazo, en los que se demuestra un descenso de filos *Firmicutes* junto con un aumento de filos *Bacteroides*²¹⁰.

Nuestro estudio incluye a los 100 primeros pacientes trasplantados hepáticos de forma consecutiva en el Hospital General Universitario de Alicante, e intenta aclarar la relación y las consecuencias que la traslocación de ADN bacteriano puede ocasionar en los pacientes sometidos a un trasplante hepático. De entre todas las características que presentan nuestros pacientes, queremos destacar la puntuación MELD, con un valor medio de 16. Este valor es debido a la alta proporción de pacientes trasplantados por carcinoma hepatocelular (55% de nuestra serie), que mantienen una buena función hepática. El aumento de los trasplantes hepáticos por hepatocarcinoma es una tendencia que ya ha sido puesta de manifiesto en otros trabajos²¹¹ y varía entre el 10-50 %. En las siguientes líneas daremos respuesta a los diferentes objetivos que nos planteamos al realizar este trabajo:

Presencia de ADN bacteriano en el trasplante hepático

Según los datos del presente estudio, la proporción de pacientes con ADN bacteriano en sangre no varía en el primer mes tras la realización del trasplante. Un 26% de pacientes presentaba ADN bacteriano en sangre periférica antes de la realización del trasplante y 24% en sangre portal en el momento previo a la realización de la derivación porto-cava durante el trasplante hepático. Estos hallazgos son similares a los encontrados por Moharem et al (33%)²¹² y con la población cirrótica (30-35%). Tras el trasplante, un 34% de los pacientes presentó, en alguna de las mediciones realizadas durante el primer mes, ADN bacteriano circulante; 23 de estos pacientes ya tenía ADN bacteriano circulante antes de la colocación del injerto²¹³.

Varios factores pueden explicar porqué el ADN bacteriano no disminuye tras el trasplante hepático: por un lado, las alteraciones estructurales ocasionadas por la cirrosis y la hipertensión portal durante años (aumento de la permeabilidad intestinal, alteraciones en la microcirculación de la mucosa intestinal, sobrecrecimiento bacteriano) no revierten de forma inmediata; y por otro, el inicio de la terapia inmunosupresora provoca un aumento de la permeabilidad intestinal y de los niveles de endotoxina²⁰⁸.

Ocho donantes presentaban ADN bacteriano (8%). Esta proporción coincide con la publicada con anterioridad por Wiest et al²¹⁴ en individuos sanos. De los 8 receptores que recibieron un órgano procedente de un donante con ADN bacteriano positivo, sólo 4 presentaron ADN bacteriano en alguna de las determinaciones realizadas en el mes posterior al trasplante. Además, 2 de esos pacientes ya tenían ADN bacteriano en sangre antes de la realización del trasplante. Todos los ADN bacterianos fueron correlacionados con sus correspondientes especies, y sólo en 1 receptor la especie presente en el donante fue confirmada en el mes posterior al trasplante. Por lo tanto, en base a nuestros resultados no encontramos asociación entre el ADN bacteriano encontrado en los donantes de hígado y los pacientes trasplantados. Es decir, la presencia de ADN bacteriano en los donantes no va a influir en la evolución del trasplante²¹³.

ADN bacteriano y complicaciones

Para evaluar las consecuencias que la traslocación de ADN bacteriano en el paciente

cirrótico pudiera tener en el trasplante hepático, recogimos todas las complicaciones de manera prospectiva y estratificadas según la clasificación de Clavien-Dindo¹⁹³. Y fueron detalladas dependiendo si ocurrieron durante el primer mes (postoperatorio temprano) o durante el primer año postrasplante.

De los 100 pacientes trasplantados, 88 presentaron alguna complicación durante el primer año, con un total de 252 complicaciones y una mortalidad al año del 16%. Ciento veintiocho complicaciones ocurrieron durante el primer mes, con una mortalidad en este periodo del 12%. La supervivencia al año de los pacientes de nuestra serie (84%) coincide con la publicada en los registros internacionales⁷⁵, y es similar a la publicada por Muller et al en aquellos pacientes con mejores condiciones para afrontar un trasplante hepático, es decir, con una puntuación MELD y BAR más baja (medianas de 12 y 4 respectivamente)²⁰². De igual manera, la morbilidad observada por nuestros pacientes al año (88%) fue equiparable a la que presentaron los pacientes de bajo riesgo en el estudio de Muller (82%). Los 12 pacientes que fallecieron durante el primer mes postrasplante suponen el 75 % de toda la mortalidad de la serie, cifra superior a la que está publicada en los registros internacionales⁷⁵, y que puede ser consecuencia de la limitada experiencia de nuestro equipo en el inicio del programa de trasplante.

Al analizar mediante análisis multivariante la aparición de complicaciones en el primer mes postrasplante, sólo encontramos asociación significativa con la toma previa al trasplante de inhibidores de la bomba de protones, y la estancia hospitalaria tras el trasplante. En cuanto a la toma de inhibidores de la bomba de protones, está demostrado que su uso indiscriminado en pacientes cirróticos ocasiona un aumento de las infecciones y un peor pronóstico²¹⁵.

En cuanto a la estancia hospitalaria, parece lógico inferir que aquellos pacientes que están más tiempo ingresados son los que han presentado algún tipo de complicación postrasplante o han llegado en peores condiciones al trasplante y por lo tanto tiene mayor riesgo de sufrir complicaciones en el postrasplante inmediato. En nuestro estudio nos sorprendió no encontrar asociación entre traslocación bacteriana y complicaciones durante el primer año. Si la presencia de ADN bacteriano en sangre en pacientes cirróticos identifica a un subgrupo de enfermos con una mayor probabilidad de complicaciones, era de esperar que, tras el trasplante, si no conseguían corregir ese

estado proinflamatorio ocasionado por la presencia de ADN bacteriano, estos pacientes tuvieran peor evolución y mayor mortalidad. A pesar de ello, no podemos afirmar con certeza que los pacientes con traslocación bacteriana no presente peor pronóstico o más complicaciones, ya que las extracciones sanguíneas reflejan un momento puntual y no un proceso que sin duda debe de ser dinámico. Quizás una monitorización mas exhaustiva del estado proinflamatorio de los pacientes que presentan ADN bacteriano en sangre periférica durante el postrasplante inmediato pueda ofrecernos más información de su evolución. También, es posible que el tamaño muestral no sea el adecuado, y que con muestras más amplias esta falta de asociación en el análisis multivariante pueda ser revertida. En este sentido, se detectó ADN bacteriano circulante en uno de los 12 pacientes que no presentaron ninguna complicación durante el primer año (3% de todos los pacientes con ADN bacteriano positivo), y no se detectó en 11 (16,4% de los que no tenían ADN bacteriano). Esta distribución alcanzó la relevancia estadística.

Tampoco encontramos asociación entre la presencia de ADN bacteriano en sangre y cualquier grado de complicación. Esto fue aplicable tanto a las complicaciones que surgieron durante el primer mes como a las que ocurrieron en el primer año postrasplante. De igual forma, tampoco encontramos asociación significativa entre la presencia de ADN bacteriano en sangre y las complicaciones más importantes observadas durante en el primer año (CMV, infecciones bacterianas, complicaciones biliares/pancreáticas, rechazo, colecciones intraabdominales, éxitus).

Otra de las conclusiones de nuestro trabajo es que los pacientes que reciben un trasplante hepático y que tienen ADN bacteriano circulante, presentan un aumento de las citoquinas proinflamatorias TNF α e IL-6, que se mantiene tras el trasplante. El aumento de estas citoquinas es el reflejo de una respuesta del sistema inmunitario similar a la que ocurre en los pacientes con cirrosis evolucionada^{28,32}. Es difícil identificar una única causa por la que el trasplante de un hígado sano no consigue resolver de forma inmediata ese estado inflamatorio ocasionado por la circulación de ADN bacteriano, y sean múltiples las causas que contribuyen a perpetuarlo en el postoperatorio inmediato. Tanto la cirrosis y sus consecuencias, como la hipertensión portal, producen cambios estructurales y fisiológicos^{7,8,9} que facilitan la traslocación de ADN bacteriano. Estos cambios no revierten de forma inmediata tras el trasplante, lo cual unido a factores inherentes al propio trasplante²⁰⁴ o hasta incluso una estancia hospitalaria prolongada hacen que la

traslocación de ADN bacteriano no desaparezca.

No encontramos ninguna variable fisiológica y/o clínica que tuviera asociación significativa con la presencia de ADN bacteriano circulante durante el primer mes post-trasplante. Sólo los niveles de TNF α y de endotoxina antes del trasplante, reflejo de la traslocación de productos bacterianos, aparecen como factores de riesgo independientes²¹³.

ADN bacteriano y rechazo

Basándonos en estudios previos en animales, en los que se demostraba que alteraciones en la microbiota intestinal predecían la aparición de rechazo agudo tras la realización de un trasplante hepático²¹⁰, analizamos la asociación entre rechazo y la presencia de ADN bacteriano circulante. En nuestra serie, tan sólo 3 pacientes con ADN bacteriano circulante presentaron episodio/s de rechazo agudo, en comparación con los 7 pacientes en los que no se demostró la presencia de ADN bacteriano circulante y que tuvieron rechazo. Por lo tanto, tampoco encontramos asociación entre ambas variables y, tal como explicamos anteriormente, quizás una monitorización más exhaustiva de la presencia de ADN bacteriano en sangre periférica, nos podría haber revelado conclusiones distintas.

ADN bacteriano y reingreso

La circulación de fragmentos de ADN bacteriano en sangre se relaciona con un aumento de reingresos en pacientes intervenidos por enfermedad de Crohn²¹⁶. En base a ello, analizamos la influencia que tiene la presencia de ADN bacteriano en los reingresos de nuestra serie. Encontramos que 62 pacientes tuvieron que reingresar durante el primer año postrasplante, de los cuales la mitad (n = 31) lo hicieron en el primer mes. Las causas de reingreso más frecuentes fueron las infecciones de origen bacteriano, el rechazo agudo y las complicaciones biliares / pancreáticas. La presencia de ADN bacteriano en sangre en alguna de las determinaciones realizadas durante el primer mes postrasplante fue factor de riesgo independiente para que los pacientes reingresaran tanto en el primer mes como en el primer año postrasplante. Este hallazgo tiene relevancia económica²¹⁷, ya que aumenta los gastos del proceso; y por supuesto relevancia clínica, ya que no sólo disminuye la calidad de vida de los pacientes, sino que disminuye la supervivencia al año cuando se compara con los pacientes que no han tenido que reingresar^{218, 219, 220}. Acorde

con estos resultados, sería interesante establecer protocolos con la administración de probióticos y prebióticos, que podrían reestablecer la microbiota autóctona del paciente antes del trasplante, y disminuir la probabilidad de traslocación de productos de origen bacteriano, sin aumentar la resistencias a antibiótico⁶⁵. La combinación de probióticos y prebióticos podría incidir en una menor tasa de reingresos en el paciente sometido a un trasplante hepático, al disminuir los episodios de traslocación bacteriana. Para ello, sería necesario plantear estudios prospectivos aleatorizados.

La mediana de estancia hospitalaria de nuestros pacientes trasplantados fue de 4 días, y no encontramos asociación entre el tiempo de estancia hospitalaria y el riesgo de reingreso. Más concretamente, nuestros pacientes que tuvieron un alta precoz y una estancia hospitalaria más corta no reingresaban más que aquellos con estancias más largas. En nuestra serie, 56 pacientes recibieron el alta antes del quinto día postrasplante; de ellos, 36 pacientes presentaron algún ingreso durante el primer año postrasplante, lo que supone el 64,3%; mientras que 35 pacientes fueron dados de alta después del quinto día de hospitalización tras el trasplante, de los cuales 20 reingresaron durante el primer año, lo que supone el 57,1%. Los 9 pacientes restantes, fallecieron antes de salir del hospital. Estos hallazgos ponen de manifiesto, que los pacientes que reingresan son aquellos que más problemas han tenido durante el postrasplante inmediato y por lo tanto una estancia más prolongada²²¹. La mayoría de nuestros pacientes se beneficia de una estancia hospitalaria breve, con una recuperación controlada y supervisada por medio de todo el equipo de trasplante en régimen ambulatorio.

En conclusión, nuestro estudio pone de manifiesto que el porcentaje de pacientes trasplantados hepáticos con ADN bacteriano circulante es similar al encontrado en pacientes cirróticos. Del mismo modo, ambos grupos de pacientes presentan un perfil inflamatorio similar en el que están implicados varios factores. Sin embargo, este estado proinflamatorio no se traduce en un aumento de las complicaciones que surgen ni en el postoperatorio inmediato (30 días) ni al año del trasplante. La traslocación de fragmentos de ADN bacteriano no aumenta los episodios de infección bacteriana, ni de rechazo ni la mortalidad de los receptores de un injerto hepático. Sólo hemos detectado que aquellos pacientes trasplantados que presentan ADN bacteriano circulante tienen una mayor tasa de reingresos tanto al mes como al año de realizarse el trasplante²¹³.

CONCLUSIONES

1. La incidencia de traslocación de ADN bacteriano en los pacientes que reciben un trasplante hepático es similar a la población cirrótica.
2. La incidencia de traslocación de ADN bacteriano en los donantes multiorgánicos es similar a la población sana.
3. La traslocación bacteriana en un donante no tiene relación con la que pudiera tener el paciente que recibe ese órgano.
4. El trasplante hepático no elimina en el primer mes postrasplante la traslocación bacteriana presente en los pacientes cirróticos. Por lo tanto, no disminuye el estado inflamatorio crónico resultante de la traslocación de ADN bacteriano.
5. No encontramos asociación entre la presencia de ADN bacteriano en sangre y el desarrollo de complicaciones en el primer mes y durante el primer año postrasplante. Tampoco encontramos asociación entre la gravedad de las complicaciones y la presencia de ADN bacteriano.
6. No encontramos asociación entre el desarrollo de rechazo agudo y la presencia de ADN bacteriano.
7. La presencia de ADN bacteriano en sangre en nuestros pacientes, durante el primer mes postrasplante, fue factor de riesgo independiente para que reingresaran tanto durante el primer mes como durante el primer año postrasplante.

BIBLIOGRAFÍA

1. Berg RD, Garlington AW. Translocation of certain indigenous bacteria from the gastrointestinal tract to the mesenteric lymph nodes and other organs in a gnotobiotic mouse model. *Infect Immun*. 1979;23(2):403-411. doi:10.1007/s00284-005-0173-0
2. Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology*. 2005;41(3):422-433. doi:10.1002/hep.20632
3. Garcia-Tsao G, Wiest R. Gut microflora in the pathogenesis of the complications of cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004;18(2):353-372. doi:10.1016/j.bpg.2003.10.005
4. Cirera I, Martin Bauer T, Miguel N, et al. Bacterial translocation of enteric organisms in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2001;34:32-37. doi:10.1016/S0168-8278(00)00013-1
5. Such J, Runyon BA. Spontaneous Bacterial Peritonitis. *Clin Infect Dis*. 1998;27(4):669-674. doi:10.1086/514940
6. Such J, Francés R, Muñoz C, et al. Detection and identification of bacterial DNA in patients with cirrhosis and culture-negative, nonneutrocytic ascites. *Hepatology*. 2002;36(1):135-141. doi:10.1053/jhep.2002.33715
7. Campillo B, Pernet P, Bories P. Intestinal permeability in liver cirrhosis: relationship with severe septic complications. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11:755-759.
8. Guarner C, Sola R, Soriano G, et al. Risk of a first community-acquired spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotics with low ascitic fluid protein levels. *Gastroenterology*. 1999;117(2):414-419. doi:10.1053/gast.1999.0029900414
9. Bellot P, Francés R, Such J. Translocación de productos de origen bacteriano en la cirrosis. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31(8):508-514. doi:10.1157/13127094
10. Pérez-Paramo M, Muñoz J, Albillos A, et al. Effect of propranolol on the factors promoting bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *Hepatology*. 2000;31(1):43-48. doi:10.1002/hep.510310109
11. Chang C Sen, Chen GH, Lien HC, Yeh HZ. Small intestine dysmotility and bacterial overgrowth in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 1998;28(5):1187-1190. doi:10.1002/hep.510280504
12. Casafont Morencos F, De Las Heras Castaño G, Martín Ramos L, López Arias MJ, Ledesma F, Pons Romero F. Small bowel bacterial overgrowth in patients with alcoholic cirrhosis. *Dig Dis Sci*. 1996;41(3):552-556. doi:10.1007/BF02282340
13. Rimola A, Bory F, Teres J, Perez-Ayuso RM, Arroyo V, Rodes J. Oral,

- nonabsorbable antibiotics prevent infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology*. 1985;5(3):463-467. doi:10.1002/hep.1840050320
14. Alexopoulou A, Agiasotelli D, Vasilieva LE, Dourakis SP. Bacterial translocation markers in liver cirrhosis. *Ann Gastroenterol*. 2017;31(5):1-12. doi:10.20524/aog.2017.0178
 15. Such J, Guardiola J V., De Juan J, et al. Ultrastructural characteristics of distal duodenum mucosa in patients with cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2002;14(4):371-376. doi:10.1097/00042737-200204000-00006
 16. Pascual S, Such J, Esteban Á, et al. Intestinal permeability is increased in patients with advanced cirrhosis. *Hepatogastroenterology*. 2003;50:1482-1486.
 17. Guarner C, González-Navajas JM, Sánchez E, et al. The detection of bacterial DNA in blood of rats with CCl4-induced cirrhosis with ascites represents episodes of bacterial translocation. *Hepatology*. 2006;44(3):633-639. doi:10.1002/hep.21286
 18. Inamura T, Miura S, Tsuzuki Y, et al. Alteration of intestinal intraepithelial lymphocytes and increased bacterial translocation in a murine model of cirrhosis. *Immunol Lett*. 2003;90:3-11. doi:10.1016/j.imlet.2003.05.002
 19. Rimola A, Soto R, Bory F, Arroyo V, Piera C, Rodes J. Reticuloendothelial System Phagocytic Activity in Cirrhosis and Its Relation to Bacterial Infections and Prognosis. *Hepatology*. 1984;4(1):53-58. doi:10.1002/hep.1840040109
 20. Bellot P, García-Pagán JC, Francés R, et al. Bacterial DNA translocation is associated with systemic circulatory abnormalities and intrahepatic endothelial dysfunction in patients with cirrhosis. *Hepatology*. 2010;52(6):2044-2052. doi:10.1002/hep.23918
 21. Vallance P, Moncada S. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a role for nitric oxide? *Lancet*. 1991;337(8744):776-778. doi:10.1016/0140-6736(91)91384-7
 22. Slotta JE, Scheuer C, Menger MD, Vollmar B. Immunostimulatory CpG-oligodeoxynucleotides (CpG-ODN) induce early hepatic injury, but provide a late window for protection against endotoxin-mediated liver damage. *J Hepatol*. 2006;44(3):576-585. doi:10.1016/j.jhep.2005.08.014
 23. Thalheimer U, Triantes CK, Samonakis DN, Patch D, Burroughs AK. Infection, coagulation, and variceal bleeding in cirrhosis. *Gut*. 2005;54(4):556-563. doi:10.1136/gut.2004.048181
 24. Zapater P, Francés R, González-Navajas JM, et al. Serum and ascitic fluid bacterial DNA: A new independent prognostic factor in noninfected patients with cirrhosis.

- Hepatology*. 2008;48(6):1924-1931. doi:10.1002/hep.22564
25. Krieg AM. CpG motifs: The active ingredient in bacterial extracts? *Nat Med*. 2003;9(7):831-835. doi:10.1038/nm0703-831
 26. Akira S, Takeda K, Kaisho T. Toll-like receptors: Critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nat Immunol*. 2001;2(8):675-680. doi:10.1038/90609
 27. Cowdery J, Chace J, Yi A, Krieg A. Bacterial DNA induces NK cells to produce IFN-gamma in vivo and increases the toxicity of lipopolysaccharides. *J Immunol (Baltimore, Md 1950)*. 1996;156(12):4570-4575. doi:10.1371/journal.pone.0118074 [doi];PONE-D-14-40456 [pii]
 28. Francés R, Muñoz C, Zapater P, et al. Bacterial DNA activates cell mediated immune response and nitric oxide overproduction in peritoneal macrophages from patients with cirrhosis and ascites. *Gut*. 2004;53(6):860-864. doi:10.1109/IMTC.2010.5488291
 29. Knight B, Lim R, Yeoh GC, Olynyk JK. Interferon- γ exacerbates liver damage, the hepatic progenitor cell response and fibrosis in a mouse model of chronic liver injury. *J Hepatol*. 2007;47(6):826-833. doi:10.1016/j.jhep.2007.06.022
 30. González-Navajas J, Francés R, Such J. ADN bacteriano en pacientes con cirrosis y ascetismo estéril. Papel como marcador de translocación bacteriana y herramienta pronóstica. *Rev Esp Enferm Dig*. 2007;99(10):599-603.
 31. Albillos A, De-La-Hera A, Alvarez-Mon M. Serum lipopolysaccharide-binding protein prediction of severe bacterial infection in cirrhotic patients with ascites. *Lancet*. 2004;363(9421):1608-1610. doi:10.1016/S0140-6736(04)16206-5
 32. Francés R, Zapater P, González-Navajas JM, et al. Bacterial DNA in patients with cirrhosis and noninfected ascites mimics the soluble immune response established in patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 2008;47(3):978-985. doi:10.1002/hep.22083
 33. Francés R, González-Navajas JM, Zapater P, et al. Bacterial DNA induces the complement system activation in serum and ascitic fluid from patients with advanced cirrhosis. *J Clin Immunol*. 2007;27(4):438-444. doi:10.1007/s10875-007-9090-2
 34. Faintuch J, Marques PC, Bortolotto LA, Faintuch JJ, Cecconello I. Systemic inflammation and cardiovascular risk factors: Are morbidly obese subjects different? *Obes Surg*. 2008;18(7):854-862. doi:10.1007/s11695-008-9504-0
 35. Vázquez LA, Pazos F, Berrazueta JR, et al. Effects of changes in body weight and insulin resistance on inflammation and endothelial function in morbid obesity after

- bariatric surgery. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(1):316-322. doi:10.1210/jc.2003-032059
36. Hotamisligil G. Inflammation and metabolic disorders. *Nature.* 2006;444(7121):860-867. doi:10.1038/nature05485
 37. Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest.* 2005;115(5):1111-1119. doi:10.1172/JCI200525102
 38. Laimer M, Ebenbichler CF, Kaser S, et al. Markers of chronic inflammation and obesity: A prospective study on the reversibility of this association in middle-aged women undergoing weight loss by surgical intervention. *Int J Obes.* 2002;26(5):659-662. doi:10.1038/sj.ijo.0801970
 39. Ortiz S, Zapater P, Estrada JL, et al. Bacterial DNA translocation holds increased insulin resistance and systemic inflammatory levels in morbid obese patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(7):2575-2583. doi:10.1210/jc.2013-4483
 40. Lynch S V., Pedersen O. The Human Intestinal Microbiome in Health and Disease. *N Engl J Med.* 2016;375(24):2369-2379. doi:10.1056/NEJMra1600266
 41. Ley RE, Peterson DA, Gordon JI. Ecological and evolutionary forces shaping microbial diversity in the human intestine. *Cell.* 2006;124(4):837-848. doi:10.1016/j.cell.2006.02.017
 42. Consortium THMP, Huttenhower C, Gevers D, et al. Structure, function and diversity of the healthy human microbiome. *Nature.* 2012;486(7402):207-214. doi:10.1038/nature11234
 43. Aagaard K, Ma J, Antony KM, Ganu R, Petrosino J, Versalovic J. The Placenta Harbors a Unique Microbiome. *Sci Transl Med.* 2014;6(237):237ra65-237ra65. doi:10.1126/scitranslmed.3008599
 44. Vaiserman AM, Koliada AK, Marotta F. Gut microbiota: A player in aging and a target for anti-aging intervention. *Ageing Res Rev.* 2017;35:36-45. doi:10.1016/J.ARR.2017.01.001
 45. Perez PF, Dore J, Leclerc M, et al. Bacterial Imprinting of the Neonatal Immune System: Lessons From Maternal Cells? *Pediatrics.* 2007;119(3):724-732. doi:10.1542/peds.2006-1649
 46. Kollmann TR, Levy O, Montgomery RR, Goriely S. Innate Immune Function by Toll-like Receptors: Distinct Responses in Newborns and the Elderly. *Immunity.* 2012;37(5):771-783. doi:10.1016/j.immuni.2012.10.014
 47. Cash HL, Whitham C V., Behrendt CL, Hooper L V. Symbiotic bacteria direct

- expression of an intestinal bactericidal lectin. *Science (80-)*. 2006;313(5790):1126-1130. doi:10.1126/science.1127119
48. Macpherson AJ, Gatto D, Sainsbury E, Harriman GR, Hengartner H, Zinkernagel RM. A primitive T cell-independent mechanism of intestinal mucosal IgA responses to commensal bacteria. *Science (80-)*. 2000;288(5474):2222-2226. doi:10.1126/science.288.5474.2222
49. Hooper L V., Littman DR, Macpherson AJ. Interactions between the microbiota and the immune system. *Science (80-)*. 2012;336(6086):1268-1273. doi:10.1126/science.1223490
50. Petersson J, Schreiber O, Hansson GC, et al. Importance and regulation of the colonic mucus barrier in a mouse model of colitis. *Am J Physiol Liver Physiol*. 2011;300(2):327-333. doi:10.1152/ajpgi.00422.2010
51. Ivanov II, Frutos R de L, Manel N, et al. Specific Microbiota Direct the Differentiation of IL-17-Producing T-Helper Cells in the Mucosa of the Small Intestine. *Cell Host Microbe*. 2008;4(4):337-349. doi:10.1016/j.chom.2008.09.009
52. Atarashi K, Tanoue T, Shima T, et al. Induction of colonic regulatory T cells by indigenous Clostridium species. *Science (80-)*. 2011;331(6015):337-341. doi:10.1126/science.1198469
53. Round JL, Lee SM, Li J, et al. The toll-like receptor 2 pathway establishes colonization by a commensal of the human microbiota. *Science (80-)*. 2011;332(6032):974-977. doi:10.1126/science.1206095
54. Wiesner RH, Hermans PE, Rakela J, et al. Selective bowel decontamination to decrease gram-negative aerobic bacterial and candida colonization and prevent infection after orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 1988;45(3):570-574. doi:10.1097/00007890-198803000-00014
55. Arai M, Mochida S, Ohno A, Arai S, Fujiwara K. Selective bowel decontamination of recipients for prevention against liver injury following orthotopic liver transplantation: Evaluation with rat models. *Hepatology*. 1998;27(1):123-127. doi:10.1002/hep.510270120
56. Safdar N, Said A, Lucey MR. *The Role of Selective Digestive Decontamination for Reducing Infection in Patients Undergoing Liver Transplantation: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Vol 10.; 2004:817-827. doi:10.1002/lt.20108
57. J. ME, C. K, I. H, et al. Impact of pretransplant rifaximin therapy on post-liver transplant infections. *Am J Transplant*. 2012;12:27-542.

- doi:<http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04112.x>
58. San-Juan R, Aguado JM, Lumberras C, et al. Selective intestinal decontamination with fluoroquinolones for the prevention of early bacterial infections after liver transplantation. *Liver Transplant*. 2011;17(8):896-904. doi:10.1002/lt.22284
 59. Gurusamy KS, Nagendran M, Davidson BR. Methods of preventing bacterial sepsis and wound complications after liver transplantation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;5(3):CD006660. doi:10.1002/14651858.CD006660.pub3
 60. Hardy H, Harris J, Lyon E, Beal J, Foey AD. Probiotics, prebiotics and immunomodulation of gut mucosal defences: Homeostasis and immunopathology. *Nutrients*. 2013;5(6):1869-1912. doi:10.3390/nu5061869
 61. Grał M, Wronka KM, Lewandowski Z, et al. Effects of continuous use of probiotics before liver transplantation: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Nutr*. 2017;36(6):1530-1539. doi:10.1016/j.clnu.2017.04.021
 62. Agudelo Ochoa GM, Giraldo Giraldo NA, Barrera Causil CJ, Valdés Duque BE. Microbiota intestinal y ácidos grasos de cadena corta en pacientes críticos. *Perspect en Nutr Humana*. 2017;18(2):205-222. doi:10.17533/udea.penh.v18n2a06
 63. Rayes N, Seehofer D, Hansen S, et al. Early enteral supply of Lactobacillus and fiber versus selective bowel decontamination: A controlled trial in liver transplant recipients. *Transplantation*. 2002;74(1):123-128. doi:10.1097/00007890-200207150-00021
 64. Eguchi S, Takatsuki M, Hidaka M, Soyama A, Ichikawa T, Kanematsu T. Perioperative synbiotic treatment to prevent infectious complications in patients after elective living donor liver transplantation: A prospective randomized study. *Am J Surg*. 2011;201(4):498-502. doi:10.1016/j.amjsurg.2010.02.013
 65. Mu J, Chen Q, Zhu L, et al. Influence of gut microbiota and intestinal barrier on enterogenic infection after liver transplantation. *Curr Med Res Opin*. 2019;35(2):241-248. doi:10.1080/03007995.2018.1470085
 66. Pokorny H, Gruenberger T, Soliman T, Rockenschaub S, Längle F, Steininger R. Organ survival after primary dysfunction of liver grafts in clinical orthotopic liver transplantation. *Transpl Int*. 2000;13 Suppl 1:154-157. doi:10.1007/s001470050310
 67. Heise M, Settmacher U, Pfitzmann R, et al. A survival-based scoring-system for initial graft function following orthotopic liver transplantation. *Transpl Int*. 2003;16(11):794-800. doi:10.1111/j.1432-2277.2003.tb00243.x
 68. Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, et al. Risk factors for primary dysfunction

- after liver transplantation - A multivariate analysis. *Transplantation*. 1993;55(4):807-813. doi:10.1097/00007890-199304000-00024
69. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transplant*. 2010;16(8):943-949. doi:10.1002/lt.22091
70. Nemes B, Gelley F, Zádori G, et al. Outcome of liver transplantation based on donor graft quality and recipient status. *Transplant Proc*. 2010;42(6):2327-2330. doi:10.1016/j.transproceed.2010.05.018
71. Nanashima A, Pillay P, Verran DJ, et al. Analysis of initial poor graft function after orthotopic liver transplantation: Experience of an Australian Single Liver Transplantation Center. *Transplant Proc*. 2002;34(4):1231-1235. doi:10.1016/S0041-1345(02)02639-8
72. Máthé Z, Paul A, Molmenti EP, et al. Liver transplantation with donors over the expected lifespan in the model for end-staged liver disease era: Is Mother Nature punishing us? *Liver Int*. 2011;31(7):1054-1061. doi:10.1111/j.1478-3231.2011.02546.x
73. Chen XB, Xu MQ. Primary graft dysfunction after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2014;13(2):125-137. doi:10.1016/S1499-3872(14)60023-0
74. Kim WR, Lake JR, Smith JM, et al. Liver. *Am J Transplant*. 2016;16:69-98.
75. Adam R, Karam V, Delvart V, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol*. 2012;57(3):675-688. doi:10.1016/j.jhep.2012.04.015
76. Zeeh J, Platt D. The aging liver: Structural and functional changes and their consequences for drug treatment in old age. *Gerontology*. 2002;48(3):121-127. doi:10.1159/000052829
77. Stewart ZA, Locke JE, Segev DL, et al. Increased risk of graft loss from hepatic artery thrombosis after liver transplantation with older donors. *Liver Transplant*. 2009;15(12):1688-1695. doi:10.1002/lt.21946
78. Ghinolfi D, De Simone P, Lai Q, et al. Risk analysis of ischemic-type biliary lesions after liver transplant using octogenarian donors. *Liver Transplant*. 2016;22(5):588-598. doi:10.1002/lt.24401
79. Wiesner RH, Sorrell M, Villamil F, et al. Report of the First International Liver Transplantation Society Expert Panel Consensus Conference on Liver Transplantation and Hepatitis C. *Liver Transplant*. 2003;9(11):S1-9.

- doi:10.1053/jlts.2003.50268
80. Durand F, Renz JF, Alkofer B, et al. Report of the Paris consensus meeting on expanded criteria donors in liver transplantation. *Liver Transplant*. 2008;14(12):1694-1707. doi:10.1002/lt.21668
 81. Cescon M, Grazi GL, Cucchetti A, et al. Improving the outcome of liver transplantation with very old donors with updated selection and management criteria. *Liver Transplant*. 2008;14(5):672-679. doi:10.1002/lt.21433
 82. Kim DY, Moon J, Island ER, et al. Liver transplantation using elderly donors: A risk factor analysis. *Clin Transplant*. 2011;25(2):270-276. doi:10.1111/j.1399-0012.2010.01222.x
 83. Vodkin I, Kuo A. Extended Criteria Donors in Liver Transplantation. *Clin Liver Dis*. 2017;21(2):289-301. doi:10.1016/j.cld.2016.12.004
 84. Wong TCL, Fung JYY, Chok KSH, et al. Excellent outcomes of liver transplantation using severely steatotic grafts from brain-dead donors. *Liver Transplant*. 2016;22(2):226-236. doi:10.1002/lt.24335
 85. Chavin KD, Taber DJ, Norcross M, et al. Safe use of highly steatotic livers by utilizing a donor/recipient clinical algorithm. *Clin Transplant*. 2013;25(5):732-741. doi:10.1111/ctr.12211
 86. Figueras J, Busquets J, Grande L, et al. The deleterious effect of donor high plasma sodium and extended preservation in liver transplantation: A multivariate analysis. *Transplantation*. 1996;61(3):410-413. doi:10.1097/00007890-199602150-00016
 87. Cywinski JB, Mascha E, Miller C, et al. Association between donor-recipient serum sodium differences and orthotopic liver transplant graft function. *Liver Transplant*. 2008;14(1):59-65. doi:10.1002/lt.21305
 88. Chen H, Peng CH, Shen BY, et al. Multi-factor analysis of initial poor graft function after orthotopic liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2007;6(2):141-146. doi:945 [pii]
 89. Fondevila C, Hessheimer AJ, Maathuis MHJ, et al. Superior preservation of DCD livers with continuous normothermic perfusion. *Ann Surg*. 2011;254(6):1000-1007. doi:10.1097/SLA.0b013e31822b8b2f
 90. Briceño J, Ciria R, De La Mata M, Rufián S, López-Cillero P. Prediction of graft dysfunction based on extended criteria donors in the model for end-stage liver disease score era. *Transplantation*. 2010;90(5):530-539. doi:10.1097/TP.0b013e3181e86b11

91. Silva MA, Mirza DF, Murphy N, et al. Intrahepatic complement activation, sinusoidal endothelial injury, and lactic acidosis are associated with initial poor function of the liver after transplantation. *Transplantation*. 2008;85(5):718-725.
doi:10.1097/TP.0b013e3181663366
92. Sirivatanauksorn Y, Taweerutchana V, Limsrichamrern S, et al. Recipient and perioperative risk factors associated with liver transplant graft outcomes. *Transplant Proc*. 2012;44(2):505-508. doi:10.1016/j.transproceed.2012.01.065
93. Ramos Rubio E, Dalmau A, Sabate A, et al. Intraoperative red blood cell transfusion in liver transplantation: Influence on patient outcome, prediction of requirements, and measures to reduce them. *Liver Transplant*. 2003;9(12):1320-1327.
doi:10.1016/jlts.2003.50204
94. Clevenger B, Mallett S V. Transfusion and coagulation management in liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2014;20(20):6146-6158.
doi:10.3748/wjg.v20.i20.6146
95. Dunn LK, Thiele RH, Ma JZ, Sawyer RG, Nemergut EC. Duration of red blood cell storage and outcomes following orthotopic liver transplantation. *Liver Transplant*. 2012;18(4):475-481. doi:10.1002/lt.23379
96. McCluskey SA, Karkouti K, Wijeyesundera DN, et al. Derivation of a risk index for the prediction of massive blood transfusion in liver transplantation. *Liver Transplant*. 2006;12(11):1584-1593. doi:10.1002/lt.20868
97. Chen J, Weinstein J, Black S, Spain J, Brady PS, Dowell JD. Surgical and endovascular treatment of hepatic arterial complications following liver transplant. *Clin Transplant*. 2014;28(12):1305-1312. doi:10.1111/ctr.12431
98. Pérez-Saborido B, Pacheco-Sánchez D, Barrera-Rebollo A, et al. Incidence, management, and results of vascular complications after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2011;43(3):749-750. doi:10.1016/j.transproceed.2011.01.104
99. Marubashi S, Kobayashi S, Wada H, et al. Hepatic artery reconstruction in living donor liver transplantation: Risk factor analysis of complication and a role of MDCT scan for detecting anastomotic stricture. *World J Surg*. 2013;37(11):2671-2677.
doi:10.1007/s00268-013-2188-1
100. Frongillo F, Grossi U, Lirosi MC, et al. Incidence, management, and results of hepatic artery stenosis after liver transplantation in the era of donor to recipient match. *Transplant Proc*. 2013;45(7):2722-2725.
doi:10.1016/j.transproceed.2013.08.007

101. Abbasoglu O, Levy MF, Vodapally MS, et al. Hepatic artery stenosis after liver transplantation - Incidence, presentation, treatment, and long term outcome. *Transplantation*. 1997;63(2):250-255. doi:10.1097/00007890-199701270-00013
102. Feltracco P, Barbieri S, Cillo U, Zanusi G, Senzolo M, Ori C. Perioperative thrombotic complications in liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2015;21(26):8004-8013. doi:10.3748/wjg.v21.i26.8004
103. Mirza DF, Silva MA, Mayer D, et al. Hepatic artery thrombosis following orthotopic liver transplantation: A 10-year experience from a single centre in the United Kingdom. *Liver Transplant*. 2005;12(1):146-151. doi:10.1002/lt.20566
104. Madalosso C, De Souza NF, Ilstrup DM, Wiesner RH, Krom RAF. Cytomegalovirus and its association with hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *Transplantation*. 1998;66(3):294-297. doi:10.1097/00007890-199808150-00003
105. Patel R, Mahaveer J, Tahir N, Rajwal S, McClean P. Outcomes of Percutaneous Portal Vein Intervention in a Single UK Paediatric Liver Transplantation Programme. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2018;41(1):96-103. doi:10.1007/s00270-017-1792-0
106. Enestvedt BK, Enestvedt CK, Diggs B, Orloff SL. Hypercoagulability in Liver Transplant Recipients : Does Portal Vein Thrombosis Predict Post-Operative Thrombotic Complications ? 2011;1(1):1-7. doi:10.4236/ojots.2011.11001
107. Moreno A, Gimeno FA, Moreno E, et al. Comparative Analysis of the Results of Orthotopic Liver Transplantation in Patients With and Without Portal Vein Thrombosis. *Transplant Proc*. 2005;37(9):3899-3903. doi:10.1016/j.transproceed.2005.10.085
108. Llado L, Fabregat J, Castellote J, et al. Management of portal vein thrombosis in liver transplantation : influence on morbidity and mortality. *Clin Transplant*. 2007;21:716-721. doi:10.1111/j.1399-0012.2007.00728.x
109. Tzakis A, Todo S, Starzl TE. Orthotopic liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. *Ann Surg*. 1989;210(5):649-652. doi:10.1097/00000658-198911000-00013
110. Gurusamy KS, Pamecha V, Davidson BR. Piggy-back graft for liver transplantation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;19(1):CD008258. doi:10.1002/14651858.cd008258.pub2
111. Parrilla P, Sánchez-Bueno F, Figueras J, et al. Analysis of the complications of the piggy-back technique in 1,112 liver transplants. *Transplantation*. 1999;67(9):1214-1217. doi:10.1097/00007890-199905150-00003

112. Karimian N, Westerkamp AC, Porte RJ. Biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2014;19(3):209-216.
doi:10.1097/MOT.0000000000000082
113. Safdar K, Atiq M, Stewart C, Freeman ML. Biliary tract complications after liver transplantation. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2009;3(2):183-195.
doi:10.1586/egh.09.4
114. Seehofer D, Eurich D, Veltzke-Schlieker W, Neuhaus P. Biliary complications after liver transplantation: Old problems and new challenges. *Am J Transplant*. 2013;13(2):253-265. doi:10.1111/ajt.12034
115. Sundaram V, Jones DT, Shah NH, et al. Posttransplant biliary complications in the pre- and post-model for end-stage liver disease era. *Liver Transplant*. Published online 2011. doi:10.1002/lt.22251
116. Gastaca M. Biliary complications after orthotopic liver transplantation: A review of incidence and risk factors. *Transplant Proc*. 2012;44(6):1545-1549.
doi:10.1016/j.transproceed.2012.05.008
117. Verdonk RC, Buis CI, Porte RJ, et al. Anastomotic biliary strictures after liver transplantation: Causes and consequences. *Liver Transplant*. 2006;12(5):726-735.
doi:10.1002/lt.20714
118. Buis C, Verdonk R, Vand der Jagt E, et al. Nonanastomotic Biliary Strictures After Liver Transplantation, Part 1: Radiological Features and Risk Factors for Early Vs. Late Presentation. *Liver Transplant*. 2007;13:708-718. doi:10.1002/lt.
119. Op Den Dries S, Sutton ME, Lisman T, Porte RJ. Protection of bile ducts in liver transplantation: Looking beyond ischemia. *Transplantation*. 2011;92(4):373-379.
doi:10.1097/TP.0b013e318223a384
120. Op den Dries S, Buis CI, Adelmeijer J, et al. The combination of primary sclerosing cholangitis and CCR5-Δ32 in recipients is strongly associated with the development of nonanastomotic biliary strictures after liver transplantation. *Liver Int*. 2011;31(8):1102-1109. doi:10.1111/j.1478-3231.2010.02422.x
121. Demetris AJ, Batts KP, Dhillon AP, et al. Banff schema for grading liver allograft rejection: An international consensus document. *Hepatology*. 1997;25(3):658-663.
doi:10.1002/hep.510250328
122. Wiesner RH, Demetris AJ, Belle SH, et al. Acute hepatic allograft rejection: Incidence, risk factors, and impact on outcome. *Hepatology*. 1998;28(3):638-645.
doi:10.1002/hep.510280306

123. Lee M. Antibody-Mediated Rejection After Liver Transplant. *Gastroenterol Clin North Am.* 2017;46(2):297-309. doi:10.1016/j.gtc.2017.01.005
124. Rodríguez-Perálvarez M, Rico-Juri JM, Tsochatzis E, Burra P, De la Mata M, Lerut J. Biopsy-proven acute cellular rejection as an efficacy endpoint of randomized trials in liver transplantation: a systematic review and critical appraisal. *Transpl Int.* 2016;29(9):961-973. doi:10.1111/tri.12737
125. Nilles KM, Krupp J, Lapin B, Sustento-Reodica N, Gallon L, Levitsky J. Incidence and impact of rejection following simultaneous liver-kidney transplantation. *J Hepatol.* 2015;62(2):340-345. doi:10.1016/j.jhep.2014.08.037
126. Rodríguez-Perálvarez M, Germani G, Papastergiou V, et al. Early tacrolimus exposure after liver transplantation: Relationship with moderate/severe acute rejection and long-term outcome. *J Hepatol.* 2013;58(2):262-270. doi:10.1016/j.jhep.2012.09.019
127. López Panqueva R del P. Liver biopsies in transplant pathology: Histopathological diagnosis and clinicopathological correlation in the early post-transplant period. *Rev Colomb Gastroenterol.* 2016;31(2):169-179. doi:10.22516/25007440.87
128. Demetris AJ, Bellamy C, Hübscher SG, et al. 2016 comprehensive update of the Banff working group on liver allograft pathology: Introduction of antibody-mediated rejection. *Am J Transplant.* 2016;16(10):2816-2835. doi:10.1111/ajt.13909
129. Kim PTW, Demetris AJ, O'Leary JG. Prevention and treatment of liver allograft antibody-mediated rejection and the role of the "two-hit hypothesis". *Curr Opin Organ Transplant.* 2016;21(2):209-218. doi:10.1097/MOT.0000000000000275
130. Pedersen M, Seetharam A. Infections After Orthotopic Liver Transplantation. *J Clin Exp Hepatol.* 2014;4(4):347-360. doi:10.1016/j.jceh.2014.07.004
131. Gaeta GB, Puoti M, Burra P, et al. Management of infections pre- and post-liver transplantation: Report of an AISF consensus conference. *J Hepatol.* 2014;60(5):1075-1089. doi:10.1016/j.jhep.2013.12.021
132. Van Hoek B, De Rooij BJ, Verspaget HW. Risk factors for infection after liver transplantation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2012;26(1):61-72. doi:10.1016/j.bpg.2012.01.004
133. Montagnese S, Amodio P, Cillo U, et al. Neurological complications after orthotopic liver transplantation. *Dig Liver Dis.* 2007;39(8):740-747. doi:10.1016/j.dld.2007.05.004
134. Weiss N, Thabut D. Neurological Complications Occurring after Liver

- Transplantation: Role of Risk Factors, Hepatic Encephalopathy, and Acute (on Chronic) Brain Injury. *Liver Transplant*. 2019;25(3):469-487. doi:10.1002/lt.25420
135. Cruz RJ, Dimartini A, Akhavanheidari M, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome in liver transplant patients: Clinical presentation, risk factors and initial management. *Am J Transplant*. Published online 2012. doi:10.1111/j.1600-6143.2012.04048.x
 136. Charlton MR, Wall WJ, Ojo AO, et al. Report of the first international liver transplantation society expert panel consensus conference on renal insufficiency in liver transplantation. *Liver Transpl*. 2009;15(11):S1-S34. doi:10.1002/lt.21877
 137. Guerrero Domínguez R, Guerrero-Domínguez R, López-Herrera Rodríguez D, Acosta-Martínez J, Bueno-Pérez M, Jiménez I. Perioperative renal protection strategies in liver transplantation. *Nefrología*. 2014;34(3):276-284. doi:10.3265/Nefrología.pre2014.Feb.12409
 138. Sampaio MS, Martin P, Bunnapradist S. Renal Dysfunction in End-Stage Liver Disease and Post-Liver Transplant. *Clin Liver Dis*. 2014;18(3):543-560. doi:10.1016/j.cld.2014.05.003
 139. Parajuli S, Foley D, Djamali A, Mandelbrot D. Renal Function and Transplantation in Liver Disease. *Transplantation*. 2015;99(9):1756-1764. doi:10.1097/TP.0000000000000820
 140. Salerno F, Gerbes A, Gine P. DIAGNOSIS , PREVENTION AND TREATMENT OF HEPATORENAL SYNDROME IN CIRRHOSIS. *Gut*. 2007;56:6-13. doi:10.1136/gut.2006.107789
 141. Eason JD, Gonwa TA, Davis CL, Arbor A, Eason JD. Proceedings of Consensus Conference on Simultaneous Liver Kidney Transplantation (SLK). 2008;(Figure 1):2243-2251. doi:10.1111/j.1600-6143.2008.02416.x
 142. Kim W, Smith J, Skeans M, et al. OPTN/SRTR 2012 Annual Data Report: liver. *Am J Transpl*. 2014;14(Suppl 1):69-96.
 143. Rao JH, Zhang F, Lu H, et al. Effects of multimodal fast-track surgery on liver transplantation outcomes. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2017;16(4):364-369. doi:10.1016/S1499-3872(17)60020-1
 144. Cuadrado A, Díaz A, Iruzubieta P, Salcines JR, Crespo J. Síndrome hepatopulmonar. *Gastroenterol Hepatol*. 2015;38(6):398-408. doi:10.1016/j.gastrohep.2015.02.007
 145. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P, et al. Pulmonary-hepatic vascular

- disorders (PHD). *Eur Respir J*. 2004;24(5):861-880.
doi:10.1183/09031936.04.00010904
146. Koch DG, Fallon MB. Hepatopulmonary Syndrome. *Clin Liver Dis*. 2014;18:407-420.
doi:10.1007/s10620-015-3593-0
147. Rabiller A, Nunes H, Lebrec D, et al. Prevention of Gram-negative translocation reduces the severity of hepatopulmonary syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(4):514-517. doi:10.1164/rccm.200201-027OC
148. Lladó L, Bustamante J, Bañares R, et al. IV Reunión de Consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático 2012. Excepciones al Model for End-stage Liver Disease en la priorización para trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol*. 2014;37(2):83-91. doi:10.1016/j.gastrohep.2013.06.011
149. Iqbal S, Smith KA, Khungar V. Hepatopulmonary Syndrome and Portopulmonary Hypertension: Implications for Liver Transplantation. *Clin Chest Med*. 2017;38(4):785-795. doi:10.1016/j.ccm.2017.08.002
150. Houlihan DD, Holt A, Elliot C, Ferguson JW. Review article: Liver transplantation for the pulmonary disorders of portal hypertension. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013;37(2):183-194. doi:10.1111/apt.12140
151. Møller S, Henriksen JH. Cirrhotic cardiomyopathy. *J Hepatol*. Published online 2010. doi:10.1016/j.jhep.2010.02.023
152. Ripoll C, Yotti R, Bermejo J, Bañares R. The heart in liver transplantation. *J Hepatol*. 2011;54(4):810-822. doi:10.1016/j.jhep.2010.11.003
153. Pagadala M, Dasarathy S, Egtesad B, McCullough AJ. Posttransplant metabolic syndrome: An epidemic waiting to happen. *Liver Transplant*. 2009;15:1662-1670. doi:10.1002/lt.21952
154. Laryea M, Watt KD, Molinari M, et al. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: Prevalence and association with major vascular events. *Liver Transplant*. Published online 2007. doi:10.1002/lt.21126
155. Gopi P, H S. Infectious Complications after Orthotopic Liver Transplantation. *Semin Respir Crit Care Med*. 2012;33:111-124.
156. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, et al. Invasive Fungal Infections among Organ Transplant Recipients: Results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin Infect Dis*. 2010;50(8):1001-1011. doi:10.1086/651262
157. Cruciani M, Mengoli C, Malena M, Bosco O, Serpelloni G, Grossi P. Antifungal

- prophylaxis in liver transplant patients: A systematic review and meta-analysis. *Liver Transplant*. 2006;12(5):850-858. doi:10.1002/lt.20690
158. Husain S, Tollemar J, Dominguez EA, et al. Changes in the spectrum and risk factors for invasive candidiasis in liver transplant recipients: Prospective, multicenter, case-controlled study. *Transplantation*. 2003;75(12):2023-2029. doi:10.1097/01.TP.0000065178.93741.72
 159. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2015;62(4):e1-50. doi:10.1093/cid/civ933
 160. Singh NM, Husain S, Singh N. Aspergillosis in Solid Organ Transplantation the AST Infectious Diseases Community of Practice. *Am J Transplant*. 2013;13 Suppl 4:228-241. doi:10.1111/ajt.12115
 161. Nagao M, Fujimoto Y, Yamamoto M, et al. Epidemiology of invasive fungal infections after liver transplantation and the risk factors of late-onset invasive aspergillosis. *J Infect Chemother*. 2016;22(2):84-89. doi:10.1016/j.jiac.2015.11.005
 162. Karthaus M. Prophylaxis and treatment of invasive aspergillosis with voriconazole, posaconazole and caspofungin - Review of the literature. *Eur J Med Res*. 2011;16(4):145-152.
 163. Husain S, Wagener MM, Singh N. Cryptococcus neoformans infection in organ transplant recipients: variables influencing clinical characteristics and outcome. *Emerg Infect Dis*. 2001;7(3):375-381. doi:10.3201/eid0703.017302
 164. Singh N, Alexander BD, Lortholary O, et al. Cryptococcus neoformans in Organ Transplant Recipients: Impact of Calcineurin-Inhibitor Agents on Mortality. *J Infect Dis*. 2007;195(5):756-764. doi:10.1086/511438
 165. Petrikos G, Skiada A, Lortholary O, Roilides E, Walsh TJ, Kontoyiannis DP. Epidemiology and clinical manifestations of mucormycosis. *Clin Infect Dis*. 2012;54 Suppl 1:s23-34. doi:10.1093/cid/cir866
 166. Singh N, Aguado JM, Bonatti H, et al. Zygomycosis in Solid Organ Transplant Recipients: A Prospective, Matched Case-Control Study to Assess Risks for Disease and Outcome. *J Infect Dis*. 2009;200(6):1002-1011. doi:10.1086/605445
 167. Rodriguez M, Fishman JA. Prevention of infection due to Pneumocystis spp. in human immunodeficiency virus-negative immunocompromised patients. *Clin Microbiol Rev*. 2004;17(4):770-782. doi:10.1128/CMR.17.4.770-782.2004
 168. Fishman JA, Gans H. Pneumocystis jiroveci in solid organ transplantation:

- Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9):e13587. doi:10.1111/ctr.13587
169. Razonable RR, Humar A. Cytomegalovirus in solid organ transplantation. *Am J Transplant*. 2013;13 Suppl 4:93-106. doi:10.1111/ajt.12103
170. Kamdar KY, Rooney CM, Heslop HE. Posttransplant lymphoproliferative disease following liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2011;16(3):274-280. doi:10.1097/MOT.0b013e3283465715
171. Jain A, Nalesnik M, Reyes J, et al. Posttransplant lymphoproliferative disorders in liver transplantation: A 20-year experience. *Ann Surg*. 2002;236(4):429-437. doi:10.1097/00000658-200210000-00005
172. Montalbano M, Slapak-Green GI, Neff GW. Fulminant hepatic failure from herpes simplex virus: Post liver transplantation acyclovir therapy and literature review. *Transplant Proc*. 2005;37(10):4393-4396. doi:10.1016/j.transproceed.2005.10.031
173. Kamath PS, Kim WR. The Model for End-stage Liver Disease (MELD). *Hepatology*. 2007;45(3):797-805. doi:10.1002/hep.21563
174. De La Mata M, Cuende N, Huet J, et al. Model for end-stage liver disease score-based allocation of donors for liver transplantation: A Spanish multicenter experience. *Transplantation*. Published online 2006. doi:10.1097/01.tp.0000244559.60989.5a
175. La AA, Espera LDE. Documento de consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático: Acceso al trasplante hepático, indicaciones controvertidas, priorización de la lista de espera e indicadores de calidad. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31(2):82-91. doi:10.1157/13117010
176. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, Ter Borg PCJ. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. 2000;31(4):864-871. doi:10.1053/he.2000.5852
177. Arroyo V, Colmenero J. Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: Pathophysiological basis of therapy and current management. *J Hepatol Suppl*. 2003;38 Suppl 1:s69-89. doi:10.1016/s0168-8278(03)00007-2
178. Colmenero J, Castro-Narro G, Navasa M. Utilidad del MELD (Model for End-stage Liver Disease) para asignar prioridades en el trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol*. 2010;33(4):330-336. doi:10.1016/j.gastrohep.2009.04.007
179. Forner A, Llovet J, Bruix J. Current concepts Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. 2012;379:1245-1255. doi:10.1016/S0140-6736(11)61347-0

180. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Carcinomas in Patients With Cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996;334(11):693-699. doi:10.1056/NEJM199603143341104
181. Jurado-García J, García-Borruel MM, Rodríguez-Perálvarez ML, et al. Impact of MELD allocation system on waiting list and early post-liver transplant mortality. *PLoS One*. Published online 2016. doi:10.1371/journal.pone.0155822
182. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69(2):406-460. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.024
183. Somsouk M, Kornfield R, Vittinghoff E, Inadomi JM, Biggins SW. Moderate ascites identifies patients with low model for end-stage liver disease scores awaiting liver transplantation who have a high mortality risk. *Liver Transplant*. 2011;17(2):129-136. doi:10.1002/lt.22218
184. Wong RJ, Gish RG, Ahmed A. Hepatic encephalopathy is associated with significantly increased mortality among patients awaiting liver transplantation. *Liver Transplant*. 2014;20(12):1454-1461. doi:10.1002/lt.23981
185. Stewart CA, Malinchoc M, Kim WR, Kamath PS. Hepatic encephalopathy as a predictor of survival in patients with end-stage liver disease. *Liver Transplant*. 2007;13(10):1366-1371. doi:10.1002/lt.21129
186. Bajaj JS, Saeian K. MELD score does not discriminate against patients with hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci*. 2005;50(4):753-756. doi:10.1007/s10620-005-2568-y
187. Raval Z, Harinstein ME, Skaro AI, et al. Cardiovascular risk assessment of the liver transplant candidate. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(3):223-231. doi:10.1016/j.jacc.2011.03.026
188. Lentine KL, Costa SP, Weir MR, et al. Cardiac Disease Evaluation and Management Among Kidney and Liver Transplantation Candidates. *Circulation*. 2012;126(5):617-663. doi:10.1161/cir.0b013e31823eb07a
189. Marroni CA, De Medeiros Fleck A, Fernandes SA, et al. Liver transplantation and alcoholic liver disease: History, controversies, and considerations. *World J Gastroenterol*. 2018;24(26):2785-2805. doi:10.3748/wjg.v24.i26.2785
190. Dew MA, DiMartini AF, Steel J, et al. Meta-analysis of risk for relapse to substance use after transplantation of the liver or other solid organs. *Liver Transplant*. 2008;14(2):159-172. doi:10.1002/lt.21278
191. Stauffer K, Andresen H, Vettorazzi E, Tobias N, Nashan B, Sterneck M. Urinary ethyl glucuronide as a novel screening tool in patients pre- and post-liver transplantation

- improves detection of alcohol consumption. *Hepatology*. Published online 2011. doi:10.1002/hep.24596
192. Staufer K, Yegles M. Biomarkers for detection of alcohol consumption in liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2016;22(14):3725-3734. doi:10.3748/wjg.v22.i14.3725
 193. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240(2):205-213. doi:10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae
 194. Hamilton MS, Jackson MA, Abel D. Clinical utility of polymerase chain reaction testing for enteroviral meningitis. *Pediatr Infect Dis J*. 1999;18:533-537. doi:10.1097/00006454-199906000-00011
 195. Hiramatsu K, Harada K, Tsuneyama K, et al. Amplification and sequence analysis of partial bacterial 16S ribosomal RNA gene in gallbladder bile from patients with primary biliary cirrhosis. *J Hepatol*. Published online 2000. doi:10.1016/S0168-8278(00)80153-1
 196. Wilbrink B, Van Der Heijden IM, Schouls LM, et al. Detection of bacterial DNA in joint samples from patients with undifferentiated arthritis and reactive arthritis, using polymerase chain reaction with universal 16S ribosomal RNA primers. *Arthritis Rheum*. Published online 1998. doi:10.1002/1529-0131(199803)41:3<535::AID-ART20>3.0.CO;2-4
 197. Corless CE, Guiver M, Borrow R, Edwards-Jones V, Kaczmarek EB, Fox AJ. Contamination and sensitivity issues with a real-time universal 16s rRNA PCR. *J Clin Microbiol*. 2000;38:1747-1752. doi:10.1128/jcm.38.5.1747-1752.2000
 198. McKillip JL, Jaykus LA, Drake M. rRNA stability in heat-killed and UV-irradiated enterotoxigenic *Staphylococcus aureus* and *Escherichia coli* O157:H7. *Appl Environ Microbiol*. 1998;64:4264-4268. doi:10.1128/aem.64.11.4264-4268.1998
 199. González-Navajas JM, Bellot P, Francés R, et al. Presence of bacterial-DNA in cirrhosis identifies a subgroup of patients with marked inflammatory response not related to endotoxin. *J Hepatol*. 2008;48(1):61-67. doi:10.1016/j.jhep.2007.08.012
 200. Thuong M, Ruiz A, Evrard P, et al. New classification of donation after circulatory death donors definitions and terminology. *Transpl Int*. 2016;29(7):749-759. doi:10.1111/tri.12776
 201. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, et al. Characteristics associated with liver graft failure: The concept of a donor risk index. *Am J Transplant*. 2006;6(4):783-790.

- doi:10.1111/j.1600-6143.2006.01242.x
202. Muller X, Marcon F, Sapisochin G, et al. Defining Benchmarks in Liver Transplantation: A Multicenter Outcome Analysis Determining Best Achievable Results. *Ann Surg.* 2018;267(3):419-425. doi:10.1097/SLA.0000000000002477
 203. Dutkowski P, Oberkofler CE, Slankamenac K, et al. Are there better guidelines for allocation in liver transplantation?: A novel score targeting justice and utility in the model for end-stage liver disease era. *Ann Surg.* 2011;254:745-753. doi:10.1097/SLA.0b013e3182365081
 204. Chassaing B, Etienne-Mesmin L, Gewirtz AT. Microbiota-liver axis in hepatic disease. *Hepatology.* 2014;59(1):328-339. doi:10.1002/hep.26494
 205. Abdala E, Sandoll Baía CE, Mies S, et al. Bacterial translocation during liver transplantation: A randomized trial comparing conventional with venovenous bypass vs. piggyback methods. *Liver Transplant.* 2007;13(4):488-496. doi:10.1002/lt.21085
 206. Wu ZW, Ling ZX, Lu HF, et al. Changes of gut bacteria and immune parameters in liver transplant recipients. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2012;11(1):40-50. doi:10.1016/S1499-3872(11)60124-0
 207. Madsen KL, Yanchar NL, Sigalet DL, Reigel T, Fedorak RN. FK506 increases permeability in rat intestine by inhibiting mitochondrial function. *Gastroenterology.* 1995;109(1):107-114. doi:10.1016/0016-5085(95)90274-0
 208. Gabe SM, Bjarnason I, Tolou-Ghamari Z, et al. The effect of tacrolimus (FK506) on intestinal barrier function and cellular energy production in humans. *Gastroenterology.* 1998;115(1):67-74. doi:10.1016/S0016-5085(98)70366-X
 209. Parrilli G, Abazia C, Sarnelli G, et al. Effect of chronic administration of tacrolimus and cyclosporine on human gastrointestinal permeability. *Liver Transplant.* 2003;9(5):484-488. doi:10.1053/jlts.2003.50088
 210. Ren Z, Jiang J, Lu H, et al. Intestinal microbial variation may predict early acute rejection after liver transplantation in rats. *Transplantation.* 2014;98(8):844-852. doi:10.1097/TP.0000000000000334
 211. Sapisochin G, Bruix J. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Outcomes and novel surgical approaches. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2017;14(4):203-217. doi:10.1038/nrgastro.2016.193
 212. Moharem HA, Fetouh FA, Darwish HM, et al. Effects of bacterial translocation on hemodynamic and coagulation parameters during living-donor liver transplant. *BMC Anesthesiol.* 2018;18(1):1-7. doi:10.1186/s12871-018-0507-7

213. Rodríguez-Laiz GP, Zapater P, Melgar P, et al. Bacterial DNA translocation contributes to systemic inflammation and to minor changes in the clinical outcome of liver transplantation. *Sci Rep.* 2019;9(1):835. doi:10.1038/s41598-018-36904-0
214. Wiest R, Lawson M, Geuking M. Pathological bacterial translocation in liver cirrhosis. *J Hepatol.* Published online 2014. doi:10.1016/j.jhep.2013.07.044
215. Bajaj JS, Acharya C, Fagan A, et al. Proton Pump Inhibitor Initiation and Withdrawal affects Gut Microbiota and Readmission Risk in Cirrhosis. *Am J Gastroenterol.* 2018;113(8):1177-1186. doi:10.1038/s41395-018-0085-9
216. Li Y, Zuo L, Zhu W, et al. The impact of bacterial DNA translocation on early postoperative outcomes in Crohn's patients undergoing abdominal surgery. *J Crohn's Colitis.* 2015;9(3):259-265. doi:10.1093/ecco-jcc/jju029
217. Wilson GC, Hoehn RS, Ertel AE, et al. Variation by center and economic burden of readmissions after liver transplantation. *Liver Transplant.* 2015;21(7):953-960. doi:10.1002/lt.24112
218. Paterno F, Wilson GC, Wima K, et al. Hospital utilization and consequences of readmissions after liver transplantation. *Surg (United States).* 2014;156(4):871-878. doi:10.1016/j.surg.2014.06.018
219. Pereira AA, Bhattacharya R, Carithers R, Reyes J, Perkins J. Clinical factors predicting readmission after orthotopic liver transplantation. *Liver Transplant.* 2012;18(9):1037-1045. doi:10.1002/lt.23475
220. Chen P, Wang W, Yan L, et al. Risk factors for first-year hospital readmission after liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27(5):600-606. doi:10.1097/MEG.0000000000000327
221. Yataco M, Cowell A, David W, Keaveny AP, Taner CB, Patel T. Predictors and impacts of hospital readmissions following liver transplantation. *Ann Hepatol.* 2016;15(3):356-362. doi:10.5604/16652681.1198805

ANEXOS

Anexo 1. Hoja de evaluación cardiológica pre-trasplante hepático

PACIENTE: SIP: Edad: N° valoración: Procedencia: Dr. Remitente:

EVALUACIÓN CARDIACA DEL CANDIDATO A TRASPLANTE HEPÁTICO**1. ANTECEDENTES****1.1.- Factores de riesgo CV:****1.2.- Antecedentes cardiovasculares:**

- Cardiacos:
- Cerebrovasculares:
- Enfermedad vascular periférica:

1.3.- Otros AP relevantes :**1.4.- Patología que motiva el trasplante hepático:**

- Complicaciones cirrosis:
- MELD:

2. TRATAMIENTO**3. SITUACIÓN CLÍNICA**

NYHA: Angor:

4. EXPLORACIÓN FÍSICA

Peso (Kg)= Talla (m)= Sup corporal= SatO2 decúbito: %; biped %.

TA ; FC

5. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

5.1.- Analítica :

Hb	Plaq	Glucosa	Cr	FG	Br	
Na	K	Col	IQ	INR	proBNP	TnTus

5.2.- ECG:

Ritmo	FC	Eje	PR (ms)	QRS (ms)	QT(ms)	CONCLUSIÓN ECG:
QTc (ms)	Blq rama	HVI	Alt.repol	Isquemia		

5.3.- Ecocardiograma:

DTDVI (mm)	DTSVI (mm)	SIV(mm)	PP(mm)	AI (cm ²)	DVD (mm)	TAPSE
GC (L/min)	IC (L/min/m ²)	FEVI	S DTI (cm/s)	S`VD (cm/s)	PSAP (mmHg)	E/A
E/e	TD mitral (ms)	TRIV (ms)	Masa (g/m ²)	Valvulop	Test burbujas*	AD (cm ²)

(*shunt intrapulmonar si paso a cavidades izquierdas tras >3 ciclos)

➤ Conclusiones ecocardiograma:

5.4.- Rx tórax.

5.5.- Test de isquemia (preferible eco dobutamina): indicado si 3 ó más factores de riesgo (>60 años, HTA, DM, dislipemia, tabaquismo, antecedente de enf CV, HVI).

5.6.- RM cardiaca: (si hemocromatosis o amiloidosis. Tb como test de isquemia/viabilidad)

5.7.- Cateterismo: (dcho si PSAP>35 mmHg en eco. Coronariografía si test de isquemia +).

6. DIAGNÓSTICO

7. IDONEIDAD DEL PACIENTE PARA EL TRASPLANTE HEPÁTICO

- No existe contraindicación cardiaca para el trasplante hepático.
- No contraindicado pero con posibilidad de complicaciones cardiacas.
- Existe contraindicación cardiaca para el trasplante hepático.

Recomendaciones por parte de Cardiología:

Fdo. Teresa Lozano-Cardiología.

Alicante, a ____ de _____ de _____

Anexo 2. Compromiso de cumplimiento terapéutico pre-trasplante hepático.

Programa de trasplante hepático del Hospital General Universitario de Alicante Compromiso de Cumplimiento terapéutico por parte del paciente en proceso de evaluación para trasplante hepático

El trasplante hepático es un tratamiento médico complicado y puede poner en peligro la vida. Por ello el programa de trasplante del Hospital General Universitario de Alicante requiere una serie de compromisos por parte del paciente candidato potencial para trasplante hepático.

Para ser incluido en lista para un trasplante hepático, usted se compromete a realizar las siguientes tareas y actividades, en la medida de sus posibilidades y salvo fuerza mayor:

1. Acudir a las citas que se programen con los diferentes especialistas que se le indiquen, para completar el protocolo de valoración previo a la decisión de inclusión del paciente en el programa, así como a realizar las pruebas que sean necesarias. Si por cualquier motivo justificado no pudiese acudir a alguna, el paciente deberá llamar a la unidad correspondiente para solicitar nueva cita a la mayor brevedad, debiendo justificar documentalmente el motivo de no asistencia. La falta a las citas de forma reiterada será un motivo para ser excluido del programa.

2. Asistir a los controles que le señalen los diferentes médicos del equipo de trasplante, y a cumplir las indicaciones que se le hagan, y el tratamiento que se le administre. El incumplimiento de manera injustificada tanto de la asistencia a los controles, como al seguimiento de las indicaciones que se le den, supondrá un fallo del compromiso en el cuidado de su salud. Usted entiende y asume que tanto en las consultas con los diversos profesionales, como en la programación quirúrgica, pueden surgir cambios, por lo que acepta que, una vez programada alguna cita para consulta, o la intervención, podrá modificarse por motivos organizacionales, siendo informado de los cambios.

3. Mantener una abstinencia total (no consumo) de toda sustancia que le cause daño y pueda interferir con su trasplante. El propósito de la abstinencia es mejorar los resultados del trasplante y ayudar a consolidar la recuperación de su salud. Se considera necesario un mínimo de seis meses de abstinencia antes de que el equipo de trasplante tome una decisión y entre usted en lista para un trasplante hepático. Asimismo, se considera necesario que durante el tiempo de espera para la cirugía, y después del trasplante hepático mantenga usted una abstinencia total de consumo de las siguientes sustancias:

- Alcohol: cualquier tipo o cantidad.
- Tabaco: en forma de cigarrillos, cigarros puros, pipas, o tabaco para mascar. Cualquier tipo o cantidad.
- Todo tipo de droga ilícita, que incluye, pero no se limita a, metanfetaminas, cocaína, heroína, PCP, éxtasis, etc. No se permite ningún tipo de marihuana (para fumar, comer o en té), en ningún caso ni condición.

¿Por qué requerimos la abstinencia?

Existen tres razones principales por las que le pedimos que se abstenga de consumir alcohol, tabaco y drogas.

- Estas sustancias pueden dañar los órganos. El tabaco y la marihuana pueden dañar los pulmones o aumentar el riesgo de infección. El alcohol y otras drogas pueden dañar el hígado, los riñones y la médula ósea.
- El alcohol, el tabaco y las drogas ilícitas pueden interferir con los medicamentos que deberá tomar durante el trasplante. Las interacciones inesperadas o desconocidas con los medicamentos podrían poner en peligro el resultado del trasplante.
- El alcohol y otras drogas pueden alterar su capacidad para participar plenamente y colaborar en su propio cuidado. Su participación durante, y después del mismo es esencial para lograr un resultado exitoso.

Si necesita ayuda para cumplir con el requisito de abstinencia, comuníquelo ahora a sus médicos del equipo evaluador. Ellos le orientarán para encontrar recursos que puedan ayudarle. Para poder cumplir los requisitos del contrato de cumplimiento terapéutico, usted acepta y autoriza la realización al azar de pruebas de detección de consumo de alcohol y drogas, y se le podrá pedir que complete un programa de deshabitación al alcohol o a sustancias químicas, y que asista a consultas adicionales.

La recaída en el consumo de alguna de las sustancias mencionadas se entenderá como un incumplimiento a este compromiso. En ese caso Usted como paciente, y/o su familia, deberá informar al equipo de trasplante hepático, para poder actuar de forma oportuna tratando de limitar los potenciales daños. Presentar un daño del órgano trasplantado asociado al consumo de sustancias lo excluirá de la posibilidad de un nuevo trasplante.

Es importante que lea y entienda este documento antes de que lo firme. Debería hacer todas preguntas que estime oportunas sobre la información que se le da y que no comprenda. De hecho, esperamos y alentamos sus preguntas durante toda su experiencia de trasplante.

Al firmar este compromiso es Usted plenamente consciente y se declara completamente informado de que su incumplimiento puede conducirle a una exclusión de la lista de receptores o de la posibilidad de un nuevo trasplante.

En Alicante, a _____ de _____ de _____

Firma del paciente:

Firma de un testigo:

Firma del médico:

DNI/ NIE/ Pasaporte:

DNI/ NIE/ Pasaporte:

DNI/ NIE/ Pasaporte:

Anexo 3. Hoja de datos pre-trasplante hepático del Servicio de Anestesiología.


GENERALITAT VALENCIANA
 CONSELLERIA DE SANITAT

**AGÈNCIA
 VALENCIANA
 DE SALUT**

 HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE Y CENTRO
 DE ESPECIALIDADES BABEL

PEGATINA DEL PACIENTE

Servicio de Anestesiología-Reanimación Evaluación Pre-Trasplante Hepático

DIAGNÓSTICO:		PESO:	TALLA:
CHILD PUGH:	MELD	ASA	FECHA DE LA EVALUACIÓN:
HÁBITOS TÓXICOS: RAM S / N Cual?		Ex- Fumador S/N a/p.	Enolismo S/N g/d.
Otros:			
ANTECEDENTES PATOLÓGICOS:			
ENFERMEDAD HEPÁTICA: Ascitis S / N PBE S / N HDA S / N Hidrotórax S / N TIPS S / N NEUROLÓGICO: S/ N Encefalopatía Grado HTA CARDIOPATÍA: S/N - Hipertensiva/Isquémica / Valvular /Amiloidea/Cirrótica - - METS INFECCIOSO: S/N - Hepatitis A / B / C - CMV / VIH - Infección por multirresistentes S/N Cual? OTROS		RESPIRATORIO: S/N - EPOC - Hipertensión pulmonar PAPm - Síndrome Portopulmonar - Otros ENDOCRINOLOGICO: S/N - DM Tto con:Insulina / ADOS - Otros: Cual? RENAL: S/N - Insuficiencia renal - Síndrome hepatorenal - Hemodiálisis OTROS	
TRATAMIENTO HABITUAL.			
INTERVENCIONES PREVIAS: S/N...			
<u>Antecedentes Anestésicos de interés:</u>			

EXPLORACIÓN FÍSICA:**VÍA AÉREA**

Difícil prevista S / N

TA

Fc

Sat O2 basal de pie:

Prótesis dental S / N

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	
ECG: Normal / patológico. Cual?	RXTX: Normal / patológico. Cual?
ECOCARDIO Normal / patológico. Cual?	PFR: Normal / patológico. Cual?
OTROS:	GSA BASAL: pH PO2 PCO2 HCO3 SBE

<u>ANALÍTICAS</u>					
Glucosa	Urea	Cr /FG	Na	K	Ca
Hb	Prot tot	Alb	GOT/GPT	BILI T /D	
Plaquetas	INR	IQ	APTT	Fibrinógeno	Otras

<u>INTERCONSULTAS PENDIENTES</u>

ESCALAS ÚTILES

ENCEFALOPATÍA

Grado	Estado Mental	Función Neuromot	Supervivencia
0	Normal.	Alteración leve	
I	Disforia. Alt del sueño	Pobre coordinación. Asterixis	70%
II	Alt memoria. Cognición	Habla lenta. Tremor y Ataxia	60%
III	Somnolencia. Confusión perenne	Hiperreflexia. Clonus. Nistagmo	40%
IV	Coma	Descerebración. Resp Cheyene-Stokes. Signos de aumento de PIC	20%

CHILD-PULG:

Parámetro	Puntuación		
	1	2	3
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Bilirrubina	</=2	2-3	>3
Albúmina	>3,5	2,8-3,5	<2,8
INR	<1,8	1,8-2,3	>2,3
Encefalopatía	No	Grado I-II	Grado III-IV

Grado	Puntos	Vivos al año
A	5-6	100
B	7-9	80
C	10-15	45

$$\text{Índice MELD} = 9,6 \ln(\text{Creat}) + 3,8 \ln(\text{Bili}) + 11,2 \ln(\text{INR}) + 6,4$$

Facultativo / N°Col

Anexo 4. Hojas de datos del receptor, trasplante y donante hepáticos.



Hospital General Universitario de Alicante
Programa de Trasplante Hepático

Datos del receptor y del trasplante

Trasplante HGUA #
Apellidos: _____ **Nombre:** _____ **Fecha TH:** _____ **Injerto #** _____
Edad: años **Sexo:** SEL. **Diagnóstico:** SELECCIONAR **Otro dx:** SELECCIONAR
NHC _____ **SIP** _____ **Anestesista:** _____ **Fecha de ingreso:** _____
Estado preTH: SELECCIONAR **Estado mental:** SELECCIONAR

Peso al ingreso (kg):

ANALÍTICA PRE-TRASPLANTE

Leuc: _____ Hgb: _____ Hct: _____ Pla: _____ Quick: _____ % INR: _____
 Fibrinógeno: _____ Na: _____ BUN: _____ Creat: _____ Prot. T: _____ Albúmina: _____
 AST: _____ ALT: _____ F. Alc.: _____ GGTP: _____ Bili T: _____ Bili D: _____

SEROLOGÍA PRE-TRASPLANTE

AcHBs: _____ Ag-HBs: _____ Virus Delta: _____ Anti-HBc: _____ ADN VHB: _____
 VHC: _____ genotipo VHC: _____ Carga viral VHC (PCR): _____ VIH: _____ CMV: _____
 (si es otro: _____)

INDICACIÓN PARA RE-TRASPLANTE (si lo fuese): SELECCIONAR Si otra: _____

INJERTO HEPÁTICO

Tipo: SELECCIONAR _____ **Peso del injerto:** _____ g **Peso del explante:** _____ g
 Anatomía arterial SELECCIONAR Si otra: _____
 ¿Se reconstruyó la arteria en el banco? SELECCIONAR Si se hizo, SELECCIONAR
 Si es otra (o comentario): _____

Detalles de la cirugía:

Cirujano: SELECCIONAR 2º Cirujano: _____ 1º Ayudante: SELECCIONAR 2º Ayudante: SELECCIONAR
 Residente: _____ Si es otro: _____ Si es otro: _____

Incisión: SELECCIONAR ASCITIS: _____ ml **Aspecto:** SELECCIONAR **Pérdidas hemáticas:** _____ ml

TRANSFUSIONES: CH: 0 U; PFC: 0 U; Pla: 0 U; Fibrinógeno: 0,0 g; Recuperador: _____ ml
 Sangre autóloga (HAP): 0 U; Complejo protrombínico: 0 U; Otros: _____

Derivación venosa: SELECCIONAR _____ **Colocación injerto:** SELECCIONAR
 Técnica en el donante: SELECCIONAR _____ **Anastomosis Cava:** SELECCIONAR
 Estado de la Porta: SELECCIONAR _____ **Anastomosis portal:** SELECCIONAR
 Influjos arterial: SELECCIONAR (Otro: _____) **Cond. biliar donante:** SELECCIONAR
 Arteria donante: SELECCIONAR (Otro: _____) **Cond. biliar receptor:** SELECCIONAR
 Anastomosis arterial: SELECCIONAR _____ **Anastomosis biliar:** SELECCIONAR

EVALUACIÓN DEL INJERTO POR EL CIRUJANO:

Consistencia y textura: SELECCIONAR _____ **Perfusión:** SELECCIONAR **Laceraciones/Trauma:** SELECCIONAR
 Producción de bilis: SELECCIONAR _____ **Calidad global del injerto:** SELECCIONAR

CRONOLOGÍA (formato 24-hr):

Perfusión en el donante: 00:00
 Fecha: _____ Injerto fuera del hielo: 00:00 TIF: 0 minutos
 (Receptor) Reperfusión: 00:00 TIC: 0 minutos
 Apertura de la Porta: 00:00
 Apertura de la Arteria: 00:00 Reperfusión: simultánea
 Incisión TH: 00:00
 Cierre TH: 00:00 **Duración Cirugía:** 0min (0 horas y 0 minutos). **Unidad de ingreso:** SEL.
 Hora: 00:00

PROFILAXIS INMUNOSUPRESORA INICIAL

Esteroides Tacrolimus MMF Basiliximab Ciclosporina Azatioprina Timoglobulina Sirolimus

INJERTOS VASCULARES: ¿Se ha usado alguno? SELECCIONAR

FLUJOS MEDIDOS:

PORTA inicial: _____ ml/min **DPCT inicial:** _____ ml/min **DPCT final:** _____ ml/min
 PORTA postreperf: _____ ml/min **AH postreperf:** _____ ml/min **PORTA final:** _____ ml/min **HA final:** _____ ml/min

¿TRASPLANTE DE OTRO ÓRGANO ADICIONAL?: SELECCIONAR **¿CUÁL?:** _____

COMENTARIOS O PROCEDIMIENTOS ADICIONALES: _____

Datos del donante

RECEPTOR: _____ ,
 Fecha TH: _____ Injerto # _____

DONANTE Apellidos: _____ Nombre: _____ Fecha nacimiento: _____

Hospital: SELECCIONAR

Ciudad: Alicante Si es otra: _____

Provincia: Alicante Si es otra: _____

Edad: 0 años y 0 meses Sexo: SEL. _____ Raza: SELECCIONAR Si es otra: _____

Altura: _____ cm Peso: _____ kg

Días de ingreso: _____ ¿Ha tenido alguna parada cardíaca? SELECCIONAR

Grupo sanguíneo: SELECCIONAR RH: SELECCIONAR

Causa de muerte: SELECCIONAR Si es otra: _____

Extracción del órgano: SELECCIONAR Cirujano (donante): SELECCIONAR Ayudante (donante): SELECCIONAR
 (Si es otro: _____)

Cirujano en banco: SELECCIONAR (Si es otro: _____)

ASTmax: _____ último: _____
 ALT max: _____ último: _____
 BiliTmax: _____ último: _____
 Na max: _____ último: _____

¿DONANTE EN ASISTOLIA? SELECCIONAR

ACcHB SELECCIONAR ACsHB SELECCIONAR VEB SELECCIONAR
 CMV SELECCIONAR Sífilis SELECCIONAR
 VHC SELECCIONAR VHC PCR ARN SELECCIONAR
 VIH SELECCIONAR HTLV 1 / 2 SELECCIONAR

¿Biopsia? SELECCIONAR ESTEATOSIS: Macrovesicular: SELECCIONAR %
 Microvesicular: SELECCIONAR %

Otros hallazgos: _____

DETALLES DE LA EXTRACCIÓN:

TÉCNICA SELECCIONAR PERFUSIÓN SELECCIONAR

OTROS ÓRGANOS EXTRAÍDOS:

RIÑONES CORAZÓN PULMONES PÁNCREAS INTESTINO

Índice de Riesgo del Donante (IRD): 0,00

Verificado por: SELECCIONAR el 20/10/2019 a las 12:12

(Rev.4/4/19 GPRL)

Exportar

Anexo 5. Consentimiento informado para trasplante hepático



Consentimiento Informado **Trasplante Hepático**

1. Identificación y descripción del procedimiento

Como ya sabe, padece una enfermedad hepática que, en su progresión, puede desarrollar múltiples complicaciones y limitar tanto su supervivencia como su calidad de vida. El tratamiento más útil en la actualidad es el trasplante hepático, una operación quirúrgica compleja en la que hay que extirpar el hígado enfermo y sustituirlo por otro extraído de un donante, generalmente cadavérico.

La cirugía incluye la realización de múltiples anastomosis (conexiones) entre venas, arterias y conductos biliares, y en su realización es posible que surjan dificultades que pueden incluso impedir la realización del trasplante. Estas dificultades pueden estar relacionadas con la propia naturaleza de la enfermedad (como extensión de un tumor más allá de lo que es posible extirpar) o con alteraciones anatómicas, tanto del donante como del receptor, que dificulten la realización de las uniones de las diferentes estructuras.

2. Objetivo del procedimiento y beneficios que se esperan alcanzar

Evitar la progresión de su enfermedad hepática y, si es posible, conseguir su curación.

3. Alternativas razonables a dicho procedimiento

No existen alternativas razonables al trasplante. Es posible que exista algún procedimiento que pueda en parte enlentecer la progresión de su enfermedad, pero no curarla.

4. Consecuencias previsibles de su realización

El beneficio que se deriva de la realización de un trasplante hepático no puede ser obtenido con ninguna otra actuación ni con ningún otro tratamiento, evitando la progresión de su enfermedad hepática, con la posibilidad de su curación de su enfermedad.

5. Consecuencias previsibles de su no realización

Progresión de su enfermedad hepática, con el desarrollo de complicaciones que limitarán su calidad de vida y su supervivencia.

6. Riesgos frecuentes

- Pueden aparecer complicaciones derivadas de la realización de la propia cirugía, generalmente de las anastomosis, con la posibilidad de fugas, estrechamientos, sangrado, etc., que pueden requerir manipulación por radiólogos o su vuelta al quirófano para una nueva cirugía.
- Complicaciones derivadas de la presencia de un órgano "extraño" dentro del organismo (complicaciones inmunológicas, como el rechazo) que requerirán ajustes en su medicación inmunosupresora (la que combate el rechazo) y/o la utilización de nuevos fármacos.
- Complicaciones infecciosas (por bacterias, virus y hongos) facilitadas por el uso de la medicación inmunosupresora y por su estado de salud actual.
- La realización del trasplante puede conllevar la necesidad de administrar sangre o sus derivados (plasma, plaquetas, etc.) con los riesgos propios de las transfusiones.
- Pueden aparecer complicaciones tardías, como la posibilidad de aumento de la tensión arterial, subida del azúcar (diabetes), aumento de peso, subida del colesterol y los triglicéridos (con aumento del riesgo de enfermedad de las arterias y del corazón), osteoporosis, etc.
- Prácticamente todas las complicaciones pueden ser tratadas con éxito, pero a veces su tratamiento puede ser muy complejo y facilitar la aparición de nuevas complicaciones que pueden dificultar aún más su corrección, llegando incluso a ocasionar el fallecimiento del paciente.
- Para poder evaluar algunas de las posibles complicaciones que aparecen tras el trasplante, puede ser necesaria la realización de una biopsia hepática (extracción de un pequeño fragmento de tejido hepático, para su análisis al microscopio).



Trasplante Hepático

7. Riesgos poco frecuentes

- ✦ En raras ocasiones, durante su preparación en quirófano o incluso tras el inicio de la cirugía, puede hacerse evidente una progresión avanzada de su enfermedad, o bien la aparición de alguna patología no diagnosticada previamente, que impidan la realización del trasplante.
- ✦ Si bien se le hacen numerosas pruebas de detección al donante, rara vez alguna enfermedad oculta del donante puede ser transmitida al receptor durante la realización del trasplante.
- ✦ Existe un riesgo de muerte que puede estar en torno al 15% al año del trasplante hepático.

8. Riesgos en función de la situación clínica del paciente

Su situación clínica puede aumentar el riesgo de que ocurran algunas complicaciones, como _____

9. Declaración de consentimiento

Don/doña _____, de _____ años de edad, con domicilio en _____, DNI _____ y nº de SIP _____

Don/doña _____, de _____ años de edad, con domicilio en _____, DNI _____, en calidad de (representante legal, familiar o allegado del/de la paciente) _____

Declaro que el/la Dr./Dra. _____ me ha explicado que es conveniente/necesario someterme a un **Trasplante Hepático** _____, que he comprendido adecuadamente la información proporcionada, y que me ha dado una copia de este consentimiento.

En _____ a _____ de _____ de 2 _____

Fdo. Don/Doña _____ DNI _____

Fdo. Dr./Dra. _____ Colegiado nº _____

10. Revocación de consentimiento

Revoco el consentimiento dado en fecha _____ de _____ de 2 _____ y no deseo proseguir con el tratamiento que doy con esta fecha por finalizado.

En _____ a _____ de _____ de 2 _____

Fdo. Don/Doña _____ DNI _____

Fdo. Dr./Dra. _____ Colegiado nº _____



ESPECIALIDAD DE
TRASPLANTE