

Universitat de València

Facultat de Medicina i Odontologia

Departamento de Cirugía

Complicaciones biliares en pacientes trasplantados hepáticos con y sin tutorización de la vía biliar principal. Estudio prospectivo aleatorizado de un único centro.

D. Andrés Frangi Caregnato.

Directores:

Dr. D. Rafael López Andújar.

Dra. Dña Eva María Montalvá Orón.

Dr. D. Ángel Moya Herraiz.



D. RAFAEL LÓPEZ ANDÚJAR, Profesor Asociado del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia y Jefe Clínico de la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia,

Dña. EVA MARÍA MONTALVÁ ORÓN, Facultativa Especialista de Área en la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante del Servicio de Cirugía General y del aparato Digestivo del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia,

D. ÁNGEL MOYA HERRAIZ, Profesor Asociado del Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia y Facultativo Especialista de Área en la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.

**CERTIFICAMOS:**

Que el Licenciado en Medicina y Cirugía D. ANDRÉS GUSTAVO FRANGI, ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo titulado: “COMPLICACIONES BILIARES EN PACIENTES TRASPLANTADOS HEPÁTICOS CON Y SIN TUTORIZACIÓN DE LA VÍA BILIAR PRINCIPAL. ESTUDIO PROSPECTIVO ALEATORIZADO DE UN ÚNICO CENTRO”.

Por lo que, AUTORIZAMOS:

Su lectura y defensa ante el Tribunal correspondiente.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmamos el presente certificado en Valencia el 8 de Mayo del año 2015.

---

Dr Rafael López Andújar

---

Dra Eva Mª Montalvá Orón

---

Dr Angel Moya Herraiz.



## AGRADECIMIENTOS.

Mi mayor gratitud a mis directores de tesis sin los cuales este proyecto no hubiese sido posible. Por ser un ejemplo de dedicación, compromiso y excelencia académica y asistencial:

Al Doctor Rafael López Andújar, por su idea original y depositar en mí la confianza para la realización de este proyecto.

Al Doctor Ángel Moya Herraiz, por su apoyo permanente, su palabra cercana y su calidad y calidez humana.

A la Doctora Eva Montalvá Orón, gracias, mil gracias. Por no bajar nunca los brazos conmigo, por tu eterna paciencia, por intentar transmitirme tu perfeccionismo y disciplina. Te deseo lo mejor y siempre tendrás en mí a un amigo.

A los Doctores Manuel de Juan Burgueño y José Mir Pallardó por ser mis referentes de la cirugía y trasplante hepático y por ser ejemplo y guía en el ejercicio de la profesión.

Por otro lado, un proyecto del calado de una Tesis Doctoral sólo puede completarse con el apoyo, ayuda, colaboración de compañeros, amigos y principalmente la familia.

A todos mis compañeros del Servicio de Cirugía General y Digestiva del Hospital La Fe y principalmente a todos los integrantes de la Unidad Hepatobiliopancreática y Trasplante que de una forma u otra han formado parte, ayudado y hecho posible la realización de este proyecto.

A los amigos de Argentina y los de España por hacerme sentir que siempre, sin importar la distancia o el tiempo, estarán.

A mis abuelos: Carmela Florio, Héctor Frangi, Lucía Stella y Julio Caregnato. Un país se forjó con el sacrificio de gente como ustedes. Gracias por enseñarme el valor de la familia. Espero estar siempre a la altura de su ejemplo.

Gracias a mis padres: Ana María Caregnato y Jorge Luis Frangi por ser ejemplo de vida y de sacrificio, aun a costa de sus propios intereses y necesidades. Jamás tendré tiempo en la vida para agradecerse los.

A mis hermanos: Alejandro, Pablo, Leandro, Mariano, Santiago y Luciana, por ser parte de mí, por vivir mis alegrías y mis penas como si fueran tuyas, pero más que nada por no soltarme jamás la mano, aun estando a 12000 kilómetros.

A mi familia de España: Amparo, Juan, Blanca, Jose, gracias por acogerme como un hijo y hermano más. Saben que ya son parte indiscutible de mi vida.

Por último al amor de mi vida, mi esposa, la Doctora María Amparo Gómez Correcher. Por sufrirme, por aguantarme y por ser mi cable a tierra. Gracias por querer ser mi compañera de viaje: *Con vos hasta el fin del mundo.*

Sagunto, Mayo de 2015

A mi hermano Leandro,  
tu lucha es nuestra lucha.



*Siempre he creído que toda realidad futura se eleva sobre cimientos de ideales y utopías. Sin duda, soñar es tarea fecunda. Dejaría de existir si no tuviera por delante desafíos que involucren por sobre todas las cosas, contribuir dentro y fuera de mi profesión al desarrollo ético del hombre.*

Profesor Doctor René Favaloro (1923-1998)  
Conferencia "Ciencia Educación y Desarrollo", Universidad de Tel Aviv, 1995



## A. ÍNDICE GENERAL.

<b>I. INTRODUCCIÓN</b> .....	1
1. RESEÑA HISTÓRICA DEL TRASPLANTE HEPÁTICO.....	3
2. MORBILIDAD DEL TRASPLANTE HEPÁTICO.....	6
2.1 Complicaciones del trasplante hepático relacionadas con el injerto.....	6
2.1.1 Alteración de la función del injerto .....	6
2.1.2 Rechazo del injerto.....	10
2.2 Complicaciones médicas en trasplante hepático.....	13
2.2.1 Complicaciones renales.....	13
2.2.2 Complicaciones infecciosas.....	14
2.2.3 Complicaciones neurológicas.....	15
2.3 Complicaciones quirúrgicas del trasplante hepático.....	16
2.3.1 Complicaciones hemorrágicas.....	17
2.3.2 Complicaciones de la herida.....	17
2.3.3 Complicaciones vasculares.....	17
3. COMPLICACIONES BILIARES EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO.....	28
3.1 Diagnóstico de las complicaciones biliares en el trasplante hepático.....	30
3.1.1 Manifestaciones clínicas de las complicaciones biliares.....	30
3.1.2 Pruebas diagnósticas de laboratorio en el trasplante hepático.....	31
3.1.3 Pruebas diagnósticas de imagen en el trasplante hepático.....	32
3.2 Factores relacionados con las complicaciones biliares en el trasplante hepático.....	44
3.2.1 Lesión de tipo isquemia.....	45
3.2.2 Lesión por isquemia.....	60

3.2.3 Otros factores relacionados con las complicaciones biliares.....	63
3.3 Tipos de complicaciones biliares.....	64
3.3.1 Fuga/fístula biliar.....	64
3.3.2 Estenosis biliares.....	69
3.3.3 Mucocele del conducto cístico.....	80
3.3.4 Complicaciones biliares asociadas al uso del tubo en T.....	82
3.3.5 Otras complicaciones biliares.....	89
4. EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LA RECONSTRUCCIÓN BILIAR EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO.....	96
4.1 Anastomosis biliar en el trasplante hepático.....	96
4.2 Uso del tubo en T en el trasplante hepático.....	100
5. RESUMEN DE LOS ESTUDIOS PUBLICADOS QUE EVALÚAN LA UTILIDAD DEL USO DEL TUBO EN T EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO.....	114
<b>II. HIPÓTESIS DE ESTUDIO.....</b>	<b>118</b>
<b>III. OBJETIVOS.....</b>	<b>123</b>
1. OBJETIVO PRINCIPAL.....	125
2. OBJETIVOS SECUNDARIOS.....	125
<b>IV. MATERIAL Y MÉTODO.....</b>	<b>127</b>
1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	129
2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN DEL ESTUDIO.....	131
2.1 Criterios de inclusión.....	131
2.2 Criterios de exclusión.....	131
3. ALEATORIZACIÓN.....	132
4. POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	133
5. TÉCNICA QUIRÚRGICA DEL TRASPLANTE HEPÁTICO.....	135

5.1 Extracción del injerto del donante cadáver.....	135
5.2 Fase de hepatectomía en el receptor.....	145
5.3 Fase anhepática.....	147
5.4 Fase de reconstrucción arterial.....	149
5.5 Fase de reconstrucción biliar.....	150
6. CRONOGRAMA DE SEGUIMIENTO Y EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS REALIZADAS TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO.....	155
7. PROTOCOLO DE INMUNOSUPRESIÓN.....	157
8. RECOPIACIÓN DE DATOS.....	161
9. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES EMPLEADAS EN EL ESTUDIO.....	162
9.1 Variables relacionadas con el donante.....	162
9.2 Variables relacionadas con el procedimiento quirúrgico del trasplante.....	164
9.3 Variables relacionadas con el receptor.....	166
9.4 Variables relacionadas con la evolución del trasplante.....	169
10. RESUMEN DE VARIABLES ANALIZADAS.....	180
11. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	181
<b>V. RESULTADOS.....</b>	<b>183</b>
1. CARACTERÍSTICAS DE LA SERIE COMPLETA.....	185
1.1 Pacientes incluidos en el estudio y seguimiento.....	185
1.2 Características demográficas.....	186
1.2.1 Análisis de la distribución de los pacientes en función del sexo.....	187
1.2.2 Análisis de la distribución de los pacientes en función de la edad.....	187
1.2.3 Análisis de la distribución de los pacientes en función del grupo sanguíneo.....	187

1.2.4	Análisis de la distribución de los pacientes en función del índice de masa corporal.....	188
1.2.5	Análisis de la distribución de los pacientes en función de los grupos diagnósticos y la etiología de la afección hepática que llevó al trasplante.....	189
1.2.6	Análisis de la distribución de los pacientes en función de la clasificación de Child.....	190
1.2.7	Análisis de la distribución de los pacientes en función del estadio MELD y MELD-Na.....	191
1.2.8	Análisis de la distribución de los pacientes en función de la serología viral.....	192
1.2.9	Análisis de la distribución de los pacientes en función de los antecedentes personales y de las comorbilidades asociadas.....	193
2.	CARACTERÍSTICAS DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO.....	194
2.1	Variables analizadas relacionadas con los donantes.....	194
2.1.1	Edad del donante.....	194
2.1.2	Índice de masa corporal del donante.....	195
2.1.3	Causa de muerte en el donante.....	196
2.1.4	Estancia en unidad de cuidados intensivos del donante.....	197
2.2	Variables analizadas relacionadas con los receptores.....	197
2.2.1	Edad de los receptores en el momento del trasplante.....	199
2.2.2	Valores de índice de masa corporal de los receptores en los grupos de estudio.....	199
2.2.3	Distribución de las etiologías de la hepatopatía que llevó al trasplante.....	200
2.2.4	Distribución de los valores de MELD y MELD-Na de los receptores.....	201
2.3	Variables relacionadas con el procedimiento quirúrgico.....	202
2.3.1	Tiempo de isquemia fría.....	203
2.3.2	Tiempo de isquemia caliente.....	203
2.3.3	Tiempo de isquemia total.....	204

2.3.4	Tiempo de demora arterial.....	205
2.3.5	Tiempo quirúrgico total.....	205
2.3.6	Diámetro del colédoco/vía biliar del injerto.....	206
2.3.7	Diámetro del colédoco del receptor.....	207
2.3.8	Concentrado de hematíes transfundidos.....	207
2.3.9	Pérdidas hemáticas calculadas en función del volumen de hematíes recuperados.....	208
2.4	Pruebas complementarias realizadas en el período de seguimiento tras el trasplante.....	209
2.4.1	Ecografías abdominales realizadas.....	209
2.4.2	Colangiografía por resonancia magnética realizadas.....	209
2.4.3	Colangiografías a través del tubo en T realizadas.....	210
2.5	Número de reingresos tras el trasplante hepático.....	211
3.	MATERIALES DEL TUBO EN T UTILIZADOS EN EL GRUPO A.....	212
3.1	Variables analizadas relacionadas con el donante en los pacientes del grupo A en función del material del tubo en T utilizado.....	212
3.2	Variables analizadas relacionadas con el receptor en los pacientes del grupo A en función del material del tubo en T utilizado.....	213
3.3	Variables analizadas relacionadas con el procedimiento quirúrgico en los pacientes del grupo A en función del material del tubo en T utilizado.....	215
4	COMPLICACIONES BILIARES DE LOS PACIENTES DE LA SERIE.....	216
4.1	Pacientes con complicaciones biliares.....	216
4.2	Complicaciones biliares y su distribución en los grupos de estudio.....	216
4.2.1	Complicaciones biliares primarias.....	217
	a) Estenosis anastomóticas.....	218
	b) Fugas anastomóticas.....	236

4.2.2 Complicaciones biliares secundarias.....	241
a) Fugas no anastomóticas.....	241
b) Estenosis no anastomóticas.....	249
c) Coledocolitiasis.....	249
4.2.3 Complicaciones biliares inherentes al uso del tubo en T.....	252
a) Colangitis tras la realización de una colangiografía a través del tubo en T.....	253
b) Fuga biliar alrededor del tubo en T.....	256
c) Coleperitoneo al retirar el tubo en T.....	256
4.3 Distribución de las complicaciones biliares de los pacientes del grupo A en función del material del tubo en T utilizado.....	261
4.4 Distribución de los pacientes con complicaciones biliares de los grupos de estudio en función de la clasificación de gravedad de Clavien-Dindo.....	263
4.5 Momento de aparición de las complicaciones biliares.....	265
4.5.1 Tiempo de aparición de la complicación biliar.....	265
4.5.2 Período libre de complicación biliar.....	266
4.6 Pruebas diagnósticas realizadas en los pacientes con complicaciones biliares.....	267
4.6.1 Ecografía abdominal.....	267
4.6.2 Colangiografía por resonancia magnética.....	268
4.6.3 Colangiografía a través del tubo en T.....	269
4.7 Procedimientos terapéuticos realizados en los pacientes con complicaciones biliares.....	270
4.8 Número de reingresos hospitalarios postrasplante de los pacientes con complicaciones biliares.....	272
5 COMPLICACIONES VASCULARES.....	273
5.1 Complicaciones arteriales.....	273
5.2 Complicaciones venosas.....	273
6 MORTALIDAD.....	274
7 SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES.....	276

8 SUPERVIVENCIA DEL INJERTO.....	277
<b>VI. DISCUSIÓN.....</b>	<b>279</b>
1 ESTUDIO DE LAS COMPLICACIONES BILIARES EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO.....	281
1.1 Definición de las complicaciones biliares en el trasplante hepático.....	282
1.2 Diseño del ensayo clínico y número de pacientes incluidos.....	283
1.3 Período de seguimiento de los pacientes incluidos.....	290
1.4 Análisis de la gravedad de las complicaciones biliares en el trasplante hepático.....	291
2 FACTORES RELACIONADOS CON LAS COMPLICACIONES BILIARES EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO.....	294
2.1 Tipo de anastomosis biliar realizada.....	294
2.2 Uso del tubo en T en la reconstrucción de la anastomosis biliar del trasplante hepático.....	300
2.3 Complicaciones biliares asociadas al uso del tubo en T en la anastomosis biliar.....	310
2.3.1 Coleperitoneo tras la extracción del tubo en T.....	311
2.3.2 Colangitis tras la realización de colangiografía a través del tubo en T.....	316
2.3.3 Otras complicaciones biliares menos frecuentes relacionadas con el uso del tutor biliar.....	322
3 ANÁLISIS DE LA UTILIZACIÓN DE RECURSOS.....	323
<b>VII. CONCLUSIONES.....</b>	<b>327</b>
<b>VIII. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>331</b>
<b>IX. ANEXO.....</b>	<b>357</b>
1 COMUNICACIONES CIENTÍFICAS DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO.....	359

## Índice General

---

2	PUBLICACIÓN DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO.....	363
3	PREMIOS.....	365

## B. ÍNDICE DE TABLAS.

### I. INTRODUCCIÓN.

Tabla 1. Complicaciones biliares derivadas de la reconstrucción biliar en el trasplante hepático.....	30
Tabla 2. Factores relacionados con el desarrollo de lesiones por isquemia-reperfusión.....	47
Tabla 3. Factores técnicos asociados a las complicaciones biliares.....	61
Tabla 4. Clasificación de las fugas biliares según su localización.....	65
Tabla 5. Factores asociados a las estenosis biliares no anastomóticas.....	77
Tabla 6. Resumen de los artículos comparativos más relevantes.....	117

### II. MATERIAL Y MÉTODO.

Tabla 7. Sistema de puntuación de la clasificación de Child-Pugh.....	168
Tabla 8. Estratificación de la gravedad de la hepatopatía en función de la clasificación de Child.....	168
Tabla 9. Valoración del grado de disfunción hepática.....	170
Tabla 10. Clasificación de las complicaciones biliares propuesta por el Hospital Clínic de Barcelona.....	173
Tabla 11. Clasificación de gravedad de Clavien-Dindo.....	178
Tabla 12. Resumen de las variables analizadas en el estudio.....	180

### III. RESULTADOS.

Tabla 13. Seguimiento medio en meses.....	185
Tabla 14. Seguimiento medio en meses tras excluir los injertos perdidos.....	185
Tabla 15. Distribución de los pacientes con pérdida de injerto según la etiología y el tiempo en meses hasta la aparición del evento.....	186
Tabla 16. Puntuación MELD y MELD-Na.....	191
Tabla 17. Comparación de las variables relacionadas con el donante en los grupos de estudio.....	194

Tabla 18. Comparación de las variables relacionadas con el receptor En los grupos de estudio.....	198
Tabla 19. Distribución de los pacientes en función de la patología hepática que llevó al trasplante.....	200
Tabla 20. Comparación de las variables relacionadas con el procedimiento quirúrgico en los grupos de estudio.....	202
Tabla 21. Comparación de las variables relacionadas con el donante en los dos subgrupos de pacientes del grupo A.....	213
Tabla 22. Comparación de las variables relacionadas con el receptor en los dos subgrupos de pacientes del grupo A.....	214
Tabla 23. Variables analizadas relacionadas con el procedimiento quirúrgico en los dos subgrupos de pacientes del grupo A.....	215
Tabla 24. Número de pacientes con complicaciones biliares.....	216
Tabla 25. Distribución de las complicaciones biliares en los grupos estudiados.....	217
Tabla 26. Complicaciones biliares primarias.....	217
Tabla 27. Tiempo libre de estenosis en meses.....	218
Tabla 28. Gravedad de las estenosis en los grupos estudiados según la clasificación de Clavien-Dindo.....	218
Tabla 29. Estenosis biliares anastomóticas. Variables analizadas dependientes del donante.....	219
Tabla 30. Medida de riesgo de desarrollar estenosis biliares anastomóticas en función de la presencia de episodios de hipotensión en el donante durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos.....	220
Tabla 31. Medida de riesgo de desarrollar estenosis biliares anastomóticas en función de la ausencia de episodios de hipotensión en el donante durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos.....	220
Tabla 32. Estenosis biliares anastomóticas. Variables analizadas dependientes del receptor.....	221

Tabla 33. Relación de los diámetros de la vía biliar principal del injerto y receptor con el desarrollo de estenosis de la anastomosis biliar.....	221
Tabla 34. Tabla de contingencia entre calibre de la vía biliar del injerto y estenosis biliares anastomóticas.....	223
Tabla 35. Medida de riesgo de desarrollar estenosis biliares anastomóticas en función del diámetro del colédoco del injerto < 7 mm.....	224
Tabla 36. Medida de riesgo de desarrollar estenosis biliares anastomóticas en función del diámetro de colédoco del injerto ≥ 7 mm.....	224
Tabla 37. Tabla de contingencia entre calibre de la vía biliar del receptor y estenosis biliares anastomóticas.....	225
Tabla 38. Medida de riesgo de desarrollar estenosis biliares anastomóticas en función de la presencia de colédoco del receptor < 7 mm.....	225
Tabla 39. Medida de riesgo de desarrollar estenosis biliares anastomóticas en función del diámetro de colédoco del receptor ≥ 7 mm.....	226
Tabla 40. Relación entre el diámetro de ambos colédocos (injerto y receptor) < 7 mm y el desarrollo de estenosis biliares anastomóticas.....	226
Tabla 41. Medida de riesgo de desarrollar estenosis biliares anastomóticas en función del diámetro de ambos colédocos < 7 mm.....	227
Tabla 42. Medida de riesgo de desarrollar estenosis biliares anastomóticas en función del diámetro de algún colédoco ≥ 7 mm.....	227
Tabla 43. Estenosis biliares anastomóticas. Variables analizadas dependientes del procedimiento quirúrgico.....	228
Tabla 44. Estenosis anastomóticas en función de la colocación del tubo en T.....	228

Tabla 45. Medida de riesgo de desarrollar estenosis biliares anastomóticas en función de la ausencia del tubo en T.....	229
Tabla 46. Medida de riesgo de desarrollar estenosis biliares anastomóticas en función del uso del tubo en T.....	230
Tabla 47. Relación de otras complicaciones y el desarrollo de estenosis anastomóticas.....	230
Tabla 48. Tabla de contingencia de episodios de fugas anastomóticas previas y estenosis biliares anastomóticas.....	231
Tabla 49. Medida de riesgo de desarrollar estenosis biliares anastomóticas en función de la presencia de fuga anastomótica previa.....	232
Tabla 50. Medida de riesgo de desarrollar estenosis biliares anastomóticas en función de la ausencia de fuga anastomótica previa.....	232
Tabla 51. Tabla de contingencia de episodios de fugas anastomóticas previas y estenosis biliares anastomóticas (grupo A).....	232
Tabla 52. Tabla de contingencia de episodios de fugas anastomóticas previas y estenosis biliares anastomóticas (grupo B).....	233
Tabla 53. Medida de riesgo de desarrollar estenosis anastomóticas en función de la presencia de fuga anastomótica previa en pacientes del grupo B.....	233
Tabla 54. Estenosis biliares anastomóticas. Estudio de regresión de Cox.....	234
Tabla 55. Estenosis biliares anastomóticas. Estudio de regresión logística.....	234
Tabla 56. Tratamiento de la estenosis biliar según grupo de estudio.....	236
Tabla 57. Fugas anastomóticas en función de los grupos analizados.....	236
Tabla 58. Tiempo libre de fugas anastomóticas en meses.....	237
Tabla 59. Clasificación de la gravedad de las fugas biliares anastomóticas según Clavien-Dindo en los grupos estudiados.....	237
Tabla 60. Fuga anastomótica. Variables relacionadas con el donante.....	237

Tabla 61. Fuga anastomótica. Variables analizadas dependientes del receptor.....	238
Tabla 62. Fuga anastomótica. Variables analizadas dependientes del procedimiento quirúrgico.....	239
Tabla 63. Distribución de la gravedad de las fugas anastomóticas en función de la clasificación de Clavien-Dindo.....	241
Tabla 64. Complicaciones biliares secundarias.....	241
Tabla 65. Fugas biliares no anastomóticas.....	242
Tabla 66. Distribución de la gravedad de las fugas biliares no anastomóticas en función de la Clasificación de Clavien-Dindo en los grupos estudiados.....	242
Tabla 67. Tiempo libre de fugas biliares no anastomóticas en meses.....	242
Tabla 68. Fugas biliares no anastomóticas. Variables analizadas dependiente del donante.....	243
Tabla 69. Fugas biliares no anastomóticas. Variables analizadas dependientes del receptor.....	244
Tabla 70. Fugas biliares no anastomóticas. Variables analizadas dependientes del procedimiento quirúrgico.....	246
Tabla 71. Relación de las fugas no anastomóticas con otras complicaciones.....	246
Tabla 72. Fugas biliares no anastomóticas. Estudio de regresión de Cox.....	247
Tabla 73. Fugas biliares no anastomóticas. Estudio de regresión logística.....	247
Tabla 74. Tratamiento de la fuga no anastomótica.....	248
Tabla 75. Coledocolitiasis. Variables analizadas relacionadas con el donante.....	250
Tabla 76. Coledocolitiasis. Variables analizadas dependientes del receptor.....	250
Tabla 77. Coledocolitiasis. Variables analizadas relacionadas con el procedimiento quirúrgico.....	251
Tabla 78. Complicaciones inherentes al uso del tutor biliar.....	253
Tabla 79. Agentes aislados en los cultivos de bilis.....	253

Tabla 80. Distribución de las colangitis en función del material del tutor biliar utilizado.....	254
Tabla 81. Medida de riesgo de desarrollar colangitis tras la realización de una colangiografía a través del tubo en T con la utilización del tubo en T de goma.....	255
Tabla 82. Colangitis: estudio de regresión logística.....	255
Tabla 83. Fugas alrededor del tutor biliar en función del material del tubo en T.....	256
Tabla 84. Distribución de los pacientes con coleperitoneo en función del material de tutor biliar utilizado.....	257
Tabla 85. Medida de riesgo de desarrollar coleperitoneo con la utilización del tubo en T de látex.....	257
Tabla 86. Medida de riesgo de desarrollar coleperitoneo con la utilización del tubo en T de goma.....	258
Tabla 87. Distribución de la gravedad de los episodios de coleperitoneo post-extracción del tubo en T.....	258
Tabla 88. Distribución de la gravedad en función de la clasificación de Clavien-Dindo del coleperitoneo según el material del tutor biliar utilizado.....	259
Tabla 89. Coleperitoneo: estudio de regresión logística.....	259
Tabla 90. Tratamiento del coleperitoneo en función del material del tutor biliar.....	260
Tabla 91. Tratamiento del coleperitoneo en función del material del tutor biliar y de la clasificación de Clavien-Dindo.....	260
Tabla 92. Distribución de las complicaciones biliares en los subgrupos de pacientes del grupo A.....	262
Tabla 93. Medida de riesgo de desarrollar complicaciones biliares en función del material del tubo en T utilizado.....	263
Tabla 94. Distribución de las complicaciones biliares en función de la gravedad según la clasificación de Clavien-Dindo y los grupos de estudio.....	264

Tabla 95. Distribución de los pacientes con complicaciones biliares en función de la Clasificación de gravedad de Clavien-Dindo según los grupos estudiados.....	264
Tabla 96. Gravedad de las complicaciones biliares según el material del tubo en T usado y la clasificación de Clavien-Dindo.....	265
Tabla 97. Tiempo de aparición de la complicación biliar más grave en meses.....	266
Tabla 98. Período libre de complicación biliar más grave en meses.....	266
Tabla 99. Colangiografías a través del tutor biliar en pacientes del grupo A con y sin complicaciones biliares.....	269
Tabla 100. Etiología de la muerte de los pacientes del estudio.....	274
Tabla 101. Distribución de los casos de mortalidad en los grupos de estudio.....	275
Tabla 102. Distribución de los casos de pérdida de injertos en los grupos de estudio.....	277



## C. ÍNDICE DE FIGURAS.

### I. INTRODUCCIÓN.

Figura 1. Supervivencia de pacientes y del injerto después del trasplante hepático. Período 1968-2012.....	4
Figura 2. Supervivencia de pacientes en relación con el año del trasplante.....	5
Figura 3. Etiologías posibles de alteración de la función del injerto en relación con el momento postrasplante.....	7
Figura 4. Materiales del tubo de Kehr.....	29
Figura 5. Ecografía Doppler vascular.....	34
Figura 6. Colangiografía a través del tubo de Kehr. A: estudio normal, B: fuga anastomótica (flecha), C: estenosis anastomótica (flecha) con dilatación de muñón cístico via biliar extra e intrahepática preestenótica.....	36
Figura 7. Colangiografía retrógrada endoscópica.....	38
Figura 8. Colangiorresonancia magnética. Estudio normal.....	39
Figura 9. Colangiorresonancia magnética. Cambio de calibre de la vía biliar por estenosis.....	40
Figura 10. Mecanismos de lesión del endotelio biliar.....	45

### II. MATERIAL Y MÉTODO.

Figura 11. Reclutamiento y aleatorización de los pacientes del estudio....	134
Figura 12. Exposición vascular tras realizar la maniobra de Cattell-Braasch.....	137
Figura 13. Disección y referencia de la vena mesentérica superior.....	138
Figura 14. Identificación y referencia de la aorta infradiafragmática.....	139
Figura 15. Sección y lavado de la vía biliar.....	140
Figura 16. Variante anatómica del pedículo arterial.....	144
Figura 17. Cirugía de banco. Reconstrucción arterial.....	144

Figura 18. Cirugía de banco. Lavado de la vía biliar.....	145
Figura 19. Campo operatorio tras la hepatectomía en el receptor.....	147
Figura 20. Medición del flujo venoso y arterial.....	150
Figura 21. Medición del calibre de la vía biliar del injerto y del receptor..	151
Figura 22. Anastomosis biliar sin colocación del tubo de Kehr.....	152
Figura 23. Anastomosis biliar con colocación del tubo de Kehr.....	152
Figura 24. Tubo en T de látex.....	153
Figura 25. Tubo en T de goma.....	154

### III.RESULTADOS.

Figura 26. Histograma de distribución de los pacientes del estudio en función de la edad.....	187
Figura 27. Distribución de los pacientes del estudio en función del grupo sanguíneo.....	188
Figura 28. Histograma de distribución de los pacientes del estudio en función del índice de masa corporal.....	188
Figura 29. Distribución de los pacientes del estudio en función de los grupos diagnósticos y la etiología que llevó al trasplante hepático.....	189
Figura 30. Distribución de los pacientes en función del estadio Child.....	190
Figura 31. Histograma de distribución de los pacientes según la puntuación MELD y MELD-Na.....	191
Figura 32. Distribución de los pacientes del estudio en función de la serología viral hepatotropa.....	192
Figura 33. Diagrama de cajas. Edad de los donantes en función de los grupos analizados.....	195
Figura 34. Diagrama de cajas: valores de índice de masa corporal de los donantes en función de los grupos analizados.....	195
Figura 35. Causa de muerte del donante.....	196
Figura 36. Causa de muerte en los donantes distribuidos en los grupos de estudio.....	196

Figura 37. Diagrama de cajas. Días de estancia de los donantes en la unidad de cuidados intensivos en función de los grupos analizados.....	197
Figura 38. Diagrama de cajas. Edad de los receptores en función de los grupos analizados.....	199
Figura 39. Diagrama de cajas. Valor de índice de masa corporal de los receptores en función de los grupos analizados.....	200
Figura 40. Diagrama de cajas. Valor de MELD en función de los grupos analizados.....	201
Figura 41. Diagrama de cajas. Valor de MELD- Na en función de los grupos analizados.....	202
Figura 42. Diagrama de cajas. Tiempos de isquemia fría en función de los grupos analizados.....	203
Figura 43. Diagrama de cajas. Tiempos de isquemia caliente en función de los grupos analizados.....	204
Figura 44. Diagrama de cajas. Tiempos de isquemia total en función de los grupos analizados.....	204
Figura 45. Diagrama de cajas. Distribución de los tiempos de demora arterial de los pacientes de los grupos analizados.....	205
Figura 46. Diagrama de cajas. Tiempos de duración de la intervención en función de los grupos analizados.....	206
Figura 47. Diagrama de cajas. Distribución de los diámetros del colédoco del injerto de los de los pacientes de los grupos analizados.....	206
Figura 48. Diagrama de cajas. Distribución de los diámetros del colédoco del receptor de los de los pacientes de los grupos analizados....	207
Figura 49. Diagrama de cajas. Distribución del número de unidades de concentrados de hematíes transfundidas en los pacientes de los grupos analizados.....	208
Figura 50. Distribución de los pacientes en función del volumen de hematíes recuperados.....	208
Figura 51. Diagrama de cajas. Distribución del número de ecografías realizadas en los pacientes de los grupos analizados.....	209

Figura 52. Diagrama de cajas. Distribución del número de colangiogramas realizadas en los pacientes de los grupos analizados.....	210
Figura 53. Histograma de frecuencias del número de colangiografías realizadas en el grupo de pacientes con colocación del tubo en T.....	211
Figura 54. Diagrama de cajas: distribución del número de reingresos en los pacientes de los grupos analizados.....	211
Figura 55. Diagrama de cajas: distribución de valores del diámetro de la vía biliar del injerto en función de los pacientes con o sin estenosis biliares anastomóticas.....	222
Figura 56. Diagrama de cajas: distribución de valores del diámetro del colédoco del receptor en función de los pacientes con o sin estenosis biliares anastomóticas.....	222
Figura 57. Supervivencia libre de estenosis biliar anastomótica.....	235
Figura 58. Supervivencia libre de fuga anastomótica.....	240
Figura 59. Diagrama de cajas: distribución de valores de IMC del donante en función de los pacientes con o sin fugas biliares no anastomóticas.....	244
Figura 60. Diagrama de cajas: distribución de valores de MELD en función de los pacientes con o sin fugas biliares no anastomóticas.....	245
Figura 61. Supervivencia libre de fugas no anastomóticas.....	248
Figura 62. Supervivencia libre de coledocolitiasis.....	252
Figura 63. Frecuencia de las complicaciones en los grupos de estudio en función de la clasificación de gravedad de Clavien-Dindo.....	265
Figura 64. Supervivencia libre de complicación.....	267
Figura 65. Diagrama de cajas. Número de ecografías realizadas en los pacientes con complicaciones biliares en función de los grupos analizados. ....	268
Figura 66. Diagrama de cajas. Número de colangiogramas fuera de protocolo realizadas en los pacientes con complicaciones biliares en función de los grupos analizados.....	269

Figura 67. Diagrama de cajas. Número de colangiografías a través del tutor realizadas en los pacientes del grupo A en función de la presencia de complicaciones biliares.....	269
Figura 68. Diagrama de cajas: número de procedimientos de radiología intervencionista realizados en los pacientes con complicaciones biliares en función de los grupos analizados.....	271
Figura 69. Diagrama de cajas. Número de procedimientos de radiología intervencionista realizados en los pacientes con complicaciones biliares en función de los grupos analizados....	272
Figura 70. Complicaciones vasculares en los grupos de pacientes estudiados.....	273
Figura 71. Causas de mortalidad en la serie completa.....	274
Figura 72. Supervivencia de los pacientes de la serie completa.....	276
Figura 73. Supervivencia de los injertos de la serie completa.....	278



## D. ABREVIATURAS.

- ADN: ácido desoxirribonucleico
- ALT: alanino aminotransferasa
- APC: células presentadoras de antígenos.
- AST: aspartato aminotransferasa
- cc: centímetros cúbicos
- CC-TT: colédoco-colédoco anastomosis término-terminal
- CH: cirrosis hepática
- CMH: complejo mayor de histocompatibilidad
- CMV: citomegalovirus
- CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica
- CPTH: colangiografía transparietohepática.
- CRM: colangiografía por resonancia magnética.
- DE: desviación estándar
- DPI: disfunción primaria del injerto
- Fr: French
- FA: fosfatasa alcalina
- g: gramos
- GGT: gamma glutamil transferasa
- HCC: carcinoma hepatocelular
- HLA-DR: antígeno leucocitario humano DR
- HTA: hipertensión arterial
- HR: hazard ratio
- IC: intervalo de confianza
- IMC: índice de masa corporal
- INR: International Normalized Ratio

IRA: insuficiencia renal aguda

IV: intravenoso

Kg: kilogramos

l: litro

L-L: (anastomosis) látero-lateral

MELD: model for end stage liver disease.

mg: miligramos

mm: milímetros

mmol: milimoles

ml: mililitros

Na: sodio sérico.

ng: nanogramos

OR: odds ratio

PCR: proteína C reactiva

PGI2: prostaglandina I2, prostaciclina

TAH: trombosis de la arteria hepática

TC: tomografía computarizada

TH: trasplante hepático

T-T: (anastomosis) término-terminal.

UCI: unidad de cuidados intensivos

UNOS: United Network for Organ Sharing

VHB: virus hepatitis B

VHC: virus hepatitis C

VHD: virus hepatitis Delta

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana

# I. INTRODUCCIÓN.



## I.INTRODUCCIÓN.

### 1 RESEÑA HISTÓRICA DEL TRASPLANTE HEPÁTICO.

El campo de los trasplantes hepáticos (TH) ha pasado por grandes cambios en las últimas tres décadas. El primer trasplante hepático con éxito lo llevó a cabo T. Starzl, en el año 1967. Sin embargo durante los diez años siguientes el trasplante se mantuvo principalmente, en el campo experimental.<sup>1</sup>

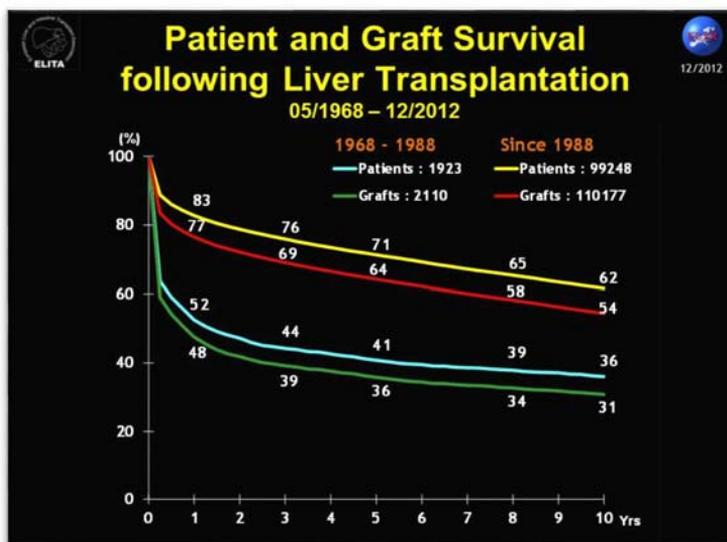
El papel fundamental del trasplante hepático como opción terapéutica viable en pacientes con fallo hepático, no fue posible hasta la introducción de la ciclosporina en la década de los años 80.

La introducción y el desarrollo de los fármacos inmunosupresores así como las ventajas obtenidas de la combinación de éstos, permitió un aumento drástico de la supervivencia de estos pacientes.<sup>2</sup>

Las innovaciones en la técnica quirúrgica desarrolladas durante este período fueron también decisivas para la optimización de los resultados del trasplante hepático, incluyendo no sólo la introducción de nuevos procedimientos quirúrgicos, sino también la modificación en los existentes.<sup>1-3</sup>

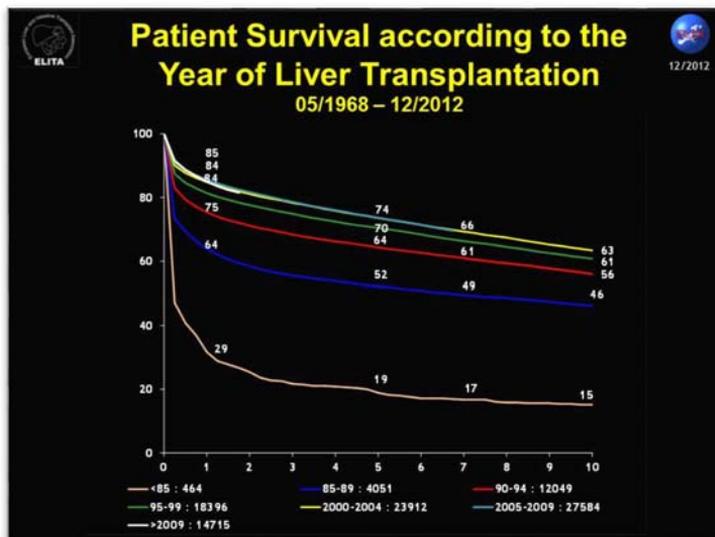
Lo que en la década de los 80 era un procedimiento experimental se ha convertido, actualmente, en el tratamiento de elección para pacientes con hepatopatías terminales, crónicas y agudas.<sup>1,2</sup>

La supervivencia a 5 años de pacientes trasplantados se ha incrementado desde un 30% a principios de los años 80 hasta más de un 70% en la actualidad.<sup>2-4</sup> La supervivencia del injerto y del paciente a corto y largo plazo, reflejada en los últimos informes del *European Liver Transplant Registry* es excelente. En el grupo de pacientes trasplantados entre los años 2000 y 2012, las tasas de supervivencia se encuentran por encima del 84% en el primer año y del 74% a los 5 años (Figuras 1, 2).



**Figura 1.** Supervivencia de paciente y del injerto después del trasplante hepático. Período 1968-2012. Fuente European Liver Transplant Registry ([http://www.eltr.org/IMG/jpg\\_Diapositive32-3.jpg](http://www.eltr.org/IMG/jpg_Diapositive32-3.jpg)).

Este espectacular incremento en la supervivencia del paciente y del injerto ha sido posible gracias al refinamiento de las técnicas quirúrgicas, al desarrollo de medios de preservación de mejor calidad, a la optimización de los protocolos de inmunosupresión y del tratamiento de las infecciones, así como a la mejoría en el cuidado y manejo peri-operatorio. A pesar de esto, todavía el trasplante hepático sigue siendo un procedimiento de elevada morbilidad.



**Figura 2.** Supervivencia de pacientes en relación con el año de trasplante. Fuente European Liver Transplant Registry ([http://www.eltr.org/IMG/jpg\\_Diapositive33-3.jpg](http://www.eltr.org/IMG/jpg_Diapositive33-3.jpg))

## 2 MORBILIDAD DEL TRASPLANTE HEPÁTICO.

Las complicaciones inherentes al trasplante hepático se agrupan principalmente en:

1. Complicaciones relacionadas con el injerto.
  - a) Alteración de la función del injerto.
  - b) Rechazo del injerto.
2. Complicaciones médicas del paciente trasplantado.
3. Complicaciones relacionadas con el procedimiento quirúrgico.

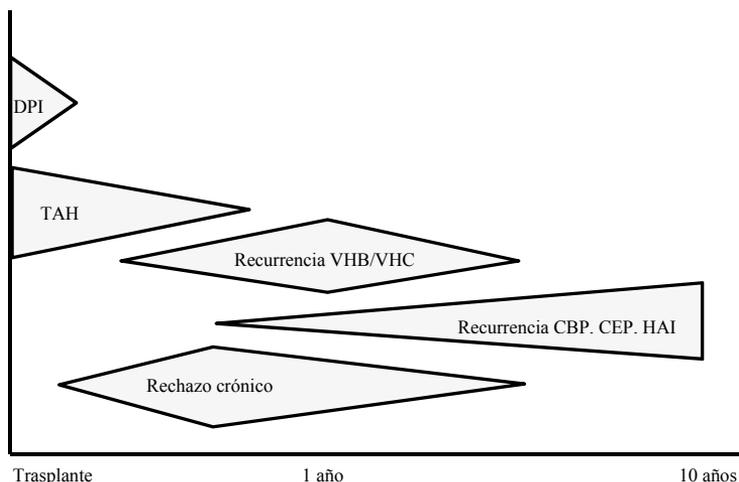
### **2.1 Complicaciones del trasplante hepático relacionadas con el injerto.**

#### 2.1.1 Alteración de la función del injerto.

Varios son los factores que pueden condicionar la alteración de la función normal del injerto.<sup>5-7</sup> Factores relacionados con el donante como el grado de esteatosis hepática, el empleo de drogas vasoactivas o las alteraciones hemodinámicas. Aquellos asociados al procedimiento quirúrgico como la hemorragia intra o postoperatoria, las complicaciones vasculares o biliares. O los factores de índole inmunológica como el rechazo o la recurrencia de la patología de base que llevó al trasplante como los virus hepatotóxicos, cirrosis biliar primaria o la colangitis esclerosante primaria.

Todas estas situaciones tienen en común la lesión del parénquima hepático. La patogénesis de esta lesión es multifactorial e incluye acidosis intracelular por anaerobiosis, inhibición de la bomba de sodio/potasio, pérdida de células endoteliales viables y activación de las células de Kupffer con producción de mediadores proinflamatorios.<sup>6</sup>

El momento de aparición de estas complicaciones y grado de disfunción del injerto varía dependiendo de la causa etiológica (Figura 3).



**Figura 3.** Etiologías posibles de alteración de la función del injerto en relación con el momento postrasplante. DPI: disfunción primaria del injerto. TAH: trombosis de la arteria hepática. VHC: virus hepatitis C. VHB, virus hepatitis B. CPB: cirrosis biliar primaria. CEP: colangitis esclerosante primaria. HAI: hepatitis autoinmune. (Adaptado de Burton JR. Diagnosis and management of allograft failure. Clin Liver Dis 2006).

La manifestación clínica de la disfunción del injerto puede ir desde formas leves, que se expresan únicamente con elevación de los niveles de séricos de transaminasas asociado a colestasis prolongada, a formas más graves de alteración de la función del injerto, que se manifiestan clínicamente por la aparición de un marcado incremento de las transaminasas, ausencia de producción de bilis, tiempo de protrombina aumentado y sintomatología de fallo hepático, presentando encefalopatía, hipoglucemia y acidosis láctica.

R.J. Ploeg<sup>5</sup> et al propusieron el término *disfunción primaria del injerto* (DPI) para definir aquellos injertos hepáticos que, ya desde el postoperatorio inmediato, funcionaban mal y en los que no era posible identificar causa alguna. Clasificaron a los pacientes en dos grupos, por un lado pacientes con *pobre función inicial del injerto*, aquellos que presentan una función alterada pero recuperable, y por otro, pacientes con *fallo inicial del injerto/no-función inicial del injerto*, en los que hay desde el postrasplante inmediato un fracaso hepático grave, que lleva indefectiblemente a la muerte si no se retrasplantan en los siguientes 7 días.<sup>5</sup>

Consideraban para el diagnóstico de DPI la presencia de valores de transaminasas superiores a 1000 U/L, y el valor del tiempo de protrombina superior a 20 segundos. La incidencia descrita de la DPI en la mayoría de los centros se encuentra entre el 2 y el 23%.<sup>7,8</sup>

En el año 2010 el grupo de K.M. Olthoff <sup>7</sup> redefinió el concepto de disfunción temprana del injerto utilizando parámetros analíticos de fácil obtención, de carácter objetivo y fuertemente correlacionado con la función hepática.

Definieron la disfunción temprana del injerto con la presencia de al menos una de las siguientes variables:

- ✓ Bilirrubina  $\geq 10$  mg/dl en el 7º día postquirúrgico.
- ✓ International Normalized Ratio (INR)  $\geq 1,6$  en el 7º día postquirúrgico.
- ✓ Niveles de transaminasas alanino aminotransferasa (ALT) o aspartato aminotransferasa (AST)  $> 2000$  UI/ml durante los primeros 7 días postoperatorios.

Se desestimó la utilización de los parámetros analíticos de bilirrubina e INR previos al séptimo día porque entendían que podían encontrarse alterados por el estatus previo al trasplante.

Entre los factores de riesgo asociados a su desarrollo se describieron: la edad avanzada, la esteatosis hepática, una estancia hospitalaria prolongada previa a la donación, periodo de isquemia prolongada e injertos reducidos.<sup>7,9-13</sup>

Otra entidad que cursa con alteración de la función del injerto es el síndrome *small-for-size*. Esta complicación, que se describe fundamentalmente en pacientes receptores de injertos parciales, se manifiesta clínicamente de forma similar a la disfunción primaria del injerto. Se presenta con disfunción

hepática manifestada como colestasis, coagulopatía y empeoramiento del estado clínico. La etiología es un hiperaflujo portal que produciría lesión parenquimatosa en un injerto relativamente pequeño, con la disfunción subsiguiente.<sup>14-19</sup>

### 2.1.2 Rechazo del injerto.

Se define como la reacción del sistema inmunológico del receptor frente a los antígenos del donante, lo que provoca la lesión del injerto.<sup>8</sup> Constituye una de las causas más frecuentes de disfunción del injerto. Aparece tanto en el período postrasplante inmediato como en fases más tardías. Se distinguen distintos tipos: rechazo hiperagudo, rechazo agudo o celular y rechazo crónico o ductopénico. Suele presentarse clínicamente con malestar, fiebre y disminución de la secreción biliar, sin ser estas manifestaciones clínicas patognomónicas.

#### 2.1.2.1 Rechazo hiperagudo.

Es infrecuente en el trasplante hepático.<sup>8</sup> Suele aparecer en las primeras horas tras el implante del injerto, pero puede darse también en la primera semana tras la cirugía. Se debe a la presencia de anticuerpos citotóxicos (*cross-match* positivo) y a la incompatibilidad de grupo sanguíneo entre donante y receptor, estando involucrada la inmunidad humoral. Clínicamente se presenta como disfunción grave del injerto, que obliga al retrasplante urgente. En el diagnóstico diferencial se suelen considerar los procesos sépticos y la trombosis de la arteria hepática.

### 2.1.2.2 Rechazo agudo.

El concepto de rechazo agudo no está determinado por el momento de aparición de esta complicación. Es el tipo de infiltrado observado en el estudio microscópico de la biopsia por el patólogo y su reversibilidad tras la instauración del tratamiento adecuado, lo que caracteriza esta lesión. Su incidencia puede alcanzar hasta el 50%.<sup>20-23</sup> Se deben cumplir al menos, dos de los tres criterios que constituyen la tríada clásica:

- ✓ Una reacción inflamatoria de los espacios porta de carácter pleomorfo (incluye linfocitos blásticos activados, polimorfonucleares y, con frecuencia, eosinófilos).
- ✓ Cambios inflamatorios y displásicos del epitelio de los conductos biliares.
- ✓ Inflamación subendotelial de las ramas venosas portales y/o centrolobulillares (endotelitis).

Las alteraciones bioquímicas presentes son las relacionadas con un patrón de colestasis: aumento sostenido de la bilirrubina total, de la fosfatasa alcalina (FA) y la gamma glutamil-transferasa (GGT) así como de las transaminasas AST y ALT.

Se han descrito varios factores de riesgo relacionados con el momento de aparición del rechazo agudo, entre estos se encuentran la edad del receptor, los niveles séricos de

creatinina, de enzimas hepáticas (AST/ALT), la disparidad donante/receptor de antígeno leucocitario humano DR (antígeno de superficie celular del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II), el tiempo de isquemia fría prolongado y la edad del donante y los niveles séricos subóptimos de los fármacos inmunosupresores.<sup>20</sup>

Aparece, en la mayoría de los casos, durante el primer mes después del trasplante hepático, con una incidencia máxima entre los días 5 y 15 después de la intervención.

### 2.1.2.3 El rechazo crónico o ductopénico.

La fisiopatología de esta complicación suele comprender mecanismos de lesión del epitelio biliar y endovascular del injerto, con su posterior pérdida irreversible. En la mayoría de los casos, el rechazo crónico está precedido por uno o varios episodios de rechazo agudo que no han respondido completamente al tratamiento.

Suele aparecer dentro del primer año con una frecuencia máxima entre los dos y seis meses en el postrasplante, manifestándose como un síndrome de colestasis progresiva.

Su incidencia ha disminuido mucho en los últimos años presentándose en un 5% de los trasplantados.<sup>6</sup>

El diagnóstico de rechazo crónico se suele realizar mediante biopsia hepática. Traduciéndose a nivel histológico como una desaparición progresiva de, al menos, el 50% de los

conductillos biliares (rechazo ductopénico) y arteriopatía obliterante de arterias de pequeño y mediano calibre.

Se han descrito factores de riesgo como: episodios repetidos de rechazo agudo, edad del donante mayor de 40 años, colangitis esclerosante primaria como indicación de trasplante, la infección por citomegalovirus (CMV) y la inmunosupresión con ciclosporina y prednisona sin azatioprina.<sup>6</sup>

## **2.2 Complicaciones médicas en el trasplante hepático.**

Las complicaciones más frecuentes que se producen son renales, infecciosas y neurológicas. Vienen determinadas, en general, por las interacciones existentes entre la situación previa del receptor, del donante y las derivadas del tratamiento quirúrgico (isquemia-reperfusión) o farmacológico utilizado (inmunosupresión).

### **2.2.1 Complicaciones renales.**

La oliguria y la retención urémica suele ser un evento frecuente en el transcurso del posoperatorio del trasplante hepático. La mayoría de las veces el cuadro suele ser reversible, precisando únicamente un manejo conservador. La incidencia se sitúa entre 48% y 94%.<sup>24</sup>

Las hepatopatías avanzadas suelen acompañarse de una función renal alterada que puede verse agravada por los cambios

hemodinámicos importantes y habituales que se suceden durante el procedimiento quirúrgico.

Las causas más comunes de insuficiencia postrasplante son el desarrollo de necrosis tubular aguda y la nefrotoxicidad secundaria a fármacos. La utilización de medicación nefrotóxica en el postrasplante (inmunosupresores y/o antibióticos), fundamentalmente los inhibidores de la calcineurina, son una causa frecuente de desarrollo de insuficiencia renal. La nefrotoxicidad por estos fármacos puede ser aguda o crónica y suele manifestarse con un patrón de oliguria prerrenal con acidosis hiperclorémica por daño estructural del túbulo proximal.<sup>8</sup>

### 2.2.2 Complicaciones infecciosas.

La aparición de infecciones en el postrasplante inmediato suele estar favorecida, al igual que la insuficiencia renal, por el estado general del paciente previo al trasplante. Entre un 70% y 90% de las infecciones ocurren durante el primer mes postrasplante y el resto de ellas en el segundo mes.<sup>25</sup>

Entre un 30% y un 70% de las infecciones que ocurren en el trasplante hepático son de origen bacteriano y entre el 5% y el 10% son atribuibles a infecciones micóticas.<sup>8,25</sup>

Las infecciones más frecuentes son las abdominales, las de herida quirúrgica, las asociadas a catéteres y drenajes, y las pulmonares. La profilaxis antibiótica ha logrado reducir la

mortalidad inicial, encontrándose actualmente entre un 4% y un 9%.<sup>26</sup>

### 2.2.3 Complicaciones neurológicas.

Representan un serio problema tras cualquier tipo de trasplante con una incidencia que se encuentra entre el 30% y el 60%.<sup>27-34</sup> En el trasplante hepático las cifras son aún mayores, tanto en términos de morbilidad (hasta un 70%), como en términos de mortalidad (hasta un 50%).<sup>8</sup>

Los fármacos inmunosupresores en el trasplante hepático son una de las principales causas de neurotoxicidad (ciclosporina A, tacrolimus). La aparición de la ciclosporina A en tratamiento inmunosupresor del trasplante ha llevado a la descripción de nuevos síndromes neurológicos que no se habían visto previamente. La leucoencefalopatía posterior reversible, el síndrome estriatal o la anartria aguda son cuadros de alteración del nivel de conciencia con o sin alteraciones neurológicas focales directamente relacionados con el uso de la ciclosporina A.

Otros cuadros neurológicos derivados de la terapia inmunosupresora son la miopatía aguda, mielínolisis centropontina y extrapontina y procesos vasculares cerebrales isquémicos o hemorrágicos.<sup>8</sup> Estos cuadros van desde afectación neurológica periférica general o focal hasta alteraciones del nivel de conciencia con o sin focalidad neurológica.

Los fármacos utilizados durante la anestesia, también tienen un potencial efecto neurotóxico, es el caso de los bloqueantes musculares que pueden dar lugar a miopatía grave<sup>35</sup>, el uso de bolos de corticoides también puede llevar al desarrollo de miopatía aguda o el uso de aminoglucósidos.

La hepatopatía de base asocia una afectación neurológica que, aunque a veces es sutil, favorece el desarrollo de neuropatías tras la cirugía. Existe una relación significativa entre el estado neurológico basal, el estadio C de Child-Pugh y la probabilidad de desarrollar este tipo de complicaciones postrasplante.<sup>28,36</sup> Además se ha demostrado que la barrera hematoencefálica de estos pacientes se encuentra afectada, condicionando mayor susceptibilidad a la neurotoxicidad mediada por fármacos y una mayor respuesta a la agresión hipóxica o dismetabólica en este tipo de trasplantes.<sup>8</sup>

### **2.3 Complicaciones quirúrgicas del trasplante hepático.**

Las complicaciones quirúrgicas del trasplante se pueden dividir en aquellas comunes a toda intervención quirúrgica y aquellas dependientes de la técnica quirúrgica del trasplante.

La mayoría de las complicaciones debidas a la técnica ocurren precozmente tras el trasplante, habitualmente en las primeras semanas tras la intervención.<sup>37</sup>

### 2.3.1 Complicaciones hemorrágicas.

De origen multifactorial, pueden estar favorecidas por la coagulopatía acompañante a los déficits de factores de la coagulación, fibrinólisis y disfunción plaquetaria asociados a la hepatopatía de base. La politransfusión a la que suelen estar sometidos estos pacientes y gestos quirúrgicos como la amplia disección realizada y las múltiples anastomosis vasculares requeridas, son otros factores que aumentan la probabilidad de sangrado postquirúrgico.

### 2.3.2 Complicaciones de la herida.

Hematoma, seroma e infección son las complicaciones relacionadas con la herida quirúrgica. Los hematomas están vinculados a la presencia de múltiples venas colaterales en la pared abdominal, y a la coagulopatía asociada a la hepatopatía de base.

Las complicaciones tardías de la herida son las eventraciones y pueden aparecer en cualquier momento tras el trasplante.

### 2.3.3 Complicaciones vasculares.

Las complicaciones vasculares se dividen en arteriales o venosas siendo según su etiología estenosis o trombosis del vaso correspondiente.

### 2.3.3.1 Complicaciones de la arteria hepática.

Suelen ser las que revisten mayor gravedad. La incidencia de las complicaciones de la arteria hepática publicadas en la literatura se encuentra entre un 3% y un 25% según las series.<sup>8,38</sup>

#### 2.3.3.1.1 Trombosis de la arteria hepática (TAH).

Es la complicación arterial más frecuente en el trasplante. La incidencia suele encontrarse en un 5%<sup>6</sup> con rangos descritos en la distintas series que pueden ir desde un 2% hasta el 20%.<sup>6,37-39</sup>

La TAH tiende dos formas de presentación. La forma precoz (en el primer mes tras el trasplante), es la más frecuente y habitualmente requiere retrasplante urgente dado que este manejo presenta mejores resultados a largo plazo.

Por otro lado, en las formas tardías, la evolución y el tratamiento suele ser conservador y está relacionado con las manifestaciones clínicas de las complicaciones biliares asociadas a la isquemia secundaria a la alteración del flujo arterial.<sup>40</sup>

Un 75%<sup>6,41</sup> pueden llegar a requerir el retrasplante, encontrándose la mortalidad alrededor del 30% en aquellos pacientes que no se retrasplantan.<sup>6,41</sup>

El desarrollo de TAH está relacionado con los siguientes factores: diámetros arteriales pequeños (injerto y/o receptor), reconstrucción del pedículo con interposición de un injerto, presencia de ateromatosis en el injerto o en el receptor, estado de bajo flujo, estenosis a nivel de la arteria hepática<sup>37,42</sup> y factores técnicos (sutura a tensión a nivel de la anastomosis, disección de la íntima, estenosis o la tortuosidad en la arteria).<sup>6,43</sup> Existen trabajos que relacionan a la infección por CMV con el desarrollo de trombosis de la arteria hepática. Según estos trabajos, los pacientes receptores de injertos seropositivos para CMV tienen un riesgo aumentado de sufrir TAH.<sup>44-47</sup>

La manifestación clínica de la trombosis puede ir desde el paciente asintomático hasta el fallo hepático grave secundario a la necrosis hepática extensa. Otra forma de manifestación menos aguda suele ser como fuga biliar difusa o localizada. Más tardíamente la trombosis de la arteria hepática puede expresarse como una estenosis biliar difusa<sup>42,48</sup> debido a la isquemia y consiguiente necrosis de la vía biliar.

La evaluación con ecografía Doppler es la prueba complementaria diagnóstica en los pacientes con sospecha clínica. Presentando esta prueba diagnóstica un 91% de sensibilidad y un 100% especificidad y una precisión diagnóstica del 92%.<sup>6,15,41,43,49</sup>

En los casos en los que la interpretación de la ecografía Doppler no es concluyente o resulta dificultosa, la realización de la ecografía con contraste ha demostrado ser una herramienta de gran utilidad que provee información clínica adicional relevante (estenosis venosas, fistulas, infartos o necrosis del parénquima hepático, abscesos o hematomas hepáticos, sangrado activo). También se ha demostrado su utilidad en casos de búsqueda de sangrado activo, para excluir defectos de perfusión cuando se sospecha infarto del parénquima y para monitorizar los efectos de la trombolisis.<sup>49</sup>

El tratamiento de elección de la trombosis de la arteria hepática es el trasplante. En los casos de diagnóstico temprano, se han realizado trombectomías precoces con buena evolución.<sup>43,50</sup> Muchos autores consideran que el mejor tratamiento es la prevención con una técnica de reconstrucción vascular meticulosa y el uso de parches así como el uso de medidores de flujo arterial intraoperatorio para detectar las alteraciones lo más precozmente posible.<sup>8,41</sup>

### 2.3.3.1.2 Estenosis de la arteria hepática.

Se define como la reducción de más del 50% del lumen arterial normal.<sup>37</sup> La mayoría de las estenosis se presentan entre los 3 y los 12 meses tras el trasplante.<sup>51</sup> El sitio de

localización más frecuente de las estenosis es a nivel de la anastomosis.

Corresponden aproximadamente al 31%<sup>38</sup> de las complicaciones arteriales del trasplante hepático, la incidencia se encuentra en torno al 5% de los TH, pudiendo alcanzar valores de hasta un 11% según las series.<sup>38,41,51-53</sup>

Entre las causas que favorecen la estenosis de la arteria hepática suele describirse una técnica quirúrgica inadecuada, el trauma intraoperatorio o la lesión por clampado, la isquemia a nivel de la anastomosis, lesiones microvasculares asociadas a las soluciones de preservación y el rechazo del injerto.<sup>52</sup>

Clínicamente la estenosis de la arteria hepática puede presentarse con deterioro de la función hepática con elevación de las enzimas hepáticas y hasta en un 27% de los casos son asintomáticas.<sup>52,54</sup>

Para el diagnóstico, la ecografía Doppler color<sup>55</sup> es el método de rutina en el algoritmo clínico. Sin embargo, dado que es una prueba dependiente del radiólogo, no es infrecuente el diagnóstico de estenosis en angiografías que previamente presentaron un estudio Doppler negativo. El Doppler con contraste también ha demostrado su utilidad en el cribado de estas complicaciones.<sup>53</sup>

La angiografía convencional sigue siendo el estándar de oro para la evaluación de la permeabilidad de la arteria hepática. Sin embargo, no se la puede considerar una herramienta de cribado ideal debido que es una prueba más invasiva que el Doppler, de costes más altos y no exenta de complicaciones. La angiografía por tomografía computarizada (TC) permite en la actualidad una mejor valoración vascular, siendo menos invasiva que la angiografía convencional.<sup>53</sup>

Aunque algunos pacientes puedan requerir el trasplante<sup>8</sup> o cirugía para la reconstrucción de la anastomosis<sup>56</sup>, las técnicas endoluminales son el tratamiento inicial de las estenosis utilizado en la actualidad. La dilatación con balón así como la angioplastia endoluminal han demostrado ser de gran utilidad, evitando la pérdida de injertos.<sup>38,43,51,54,56,57</sup> Más aún, en la actualidad hay trabajos publicados en la bibliografía que obtienen buenos resultados de supervivencia de injertos con colocación iterativa de *stents* en casos de estenosis de repetición.<sup>57</sup>

### 2.3.3.2 Complicaciones venosas.

Son mucho menos frecuentes que las complicaciones arteriales. Estas complicaciones pueden desarrollarse en las venas suprahepáticas, la vena cava y la vena porta.

#### 2.3.3.2.1 Trombosis de las venas suprahepáticas/vena cava.

La incidencia de este tipo de complicaciones venosas se encuentra entre el 1% y el 2%. Frecuentemente están relacionadas con torsión del pedículo vascular o compresiones extrínsecas.<sup>6,37,43</sup>

En la técnica quirúrgica del trasplante con preservación de la cava, suele producirse a nivel de la anastomosis de vena cava suprahepática del injerto con las venas suprahepáticas del receptor. Generalmente está asociada a estenosis de la anastomosis.

Injertos de tamaño grande para la fosa hepática del receptor, asociados a errores técnicos a nivel de la anastomosis derivados de la dificultad para realizar la anastomosis, predisponen a esta complicación. En caso de injertos pequeños, la torsión que puede suceder por la movilidad del injerto, también puede favorecer el desarrollo de estas estenosis.<sup>8</sup>

Clínicamente pueden presentarse como un síndrome de Budd-Chiari. La exploración inicial para el estudio de esta complicación es la ecografía Doppler color. La angiografía por tomografía computarizada es otra prueba de utilidad para el diagnóstico.

Si el diagnóstico de la trombosis se realiza precozmente y no existe disfunción hepática, el tratamiento suele ser la

angioplastia percutánea transluminal asociado al tratamiento anticoagulante. En aquellos pacientes con disfunción hepática grave, el tratamiento más efectivo es el trasplante.

### 2.3.3.2.2 Trombosis de la vena porta.

Complicación mucho menos frecuente comparada con la trombosis arterial. Tiene una frecuencia del 0,5%-2% de los trasplantes hepáticos.<sup>25,58</sup>

Su aparición suele estar condicionada por la presencia de trombosis portal previa al trasplante o cuadros de hipercoagulabilidad. Otros factores relacionados con el desarrollo de la trombosis portal son: calibres pequeños de la vena porta (hipoplasia portal), diferencia de calibre entre la porta del injerto y del receptor, esplenectomía, tipo de injerto hepático utilizado y factores relacionados con la posición del injerto.<sup>59</sup>

Puede presentarse en el postrasplante inmediato, manifestándose clínicamente de forma similar a la trombosis arterial con necrosis masiva e insuficiencia hepática aguda grave con deterioro clínico progresivo que acaba con el fallecimiento del paciente.

La forma de aparición tardía, a partir de una semana tras el trasplante, generalmente suele presentarse de manera menos grave con una disfunción hepática subclínica. Las

manifestaciones dependen del grado de circulación colateral porto-cava existente, expresándose clínicamente como ascitis a tensión y sangrado a través de varices esofágicas. Una alteración inespecífica del perfil hepático a las 4 ó 5 semanas tras el trasplante puede ser otra forma de expresión más tardía de esta complicación.<sup>41</sup>

El diagnóstico se realiza con los datos clínicos, analíticos y la ecografía Doppler. Además, debe estudiarse el eje vascular arterial para descartar trombosis arterial; en estos casos la angiografía por TC es de utilidad en el diagnóstico.

No existe en la actualidad un consenso sobre el manejo de la trombosis portal en el trasplante hepático.<sup>60</sup> Se han descrito distintos procedimientos para su tratamiento: trombolisis transyugular percutánea mecánica de la porta, con asociación de urokinasa, creación de derivación espleno-renal y angioplastia con colocación de *stent*.<sup>59,61</sup>

La prevención de estas complicaciones mediante la obtención de flujos portales adecuados durante el trasplante es primordial.

El tratamiento quirúrgico de las formas precoces es la trombectomía del eje espleno-portal y reconstrucción de la anastomosis portal con o sin la utilización de injertos venosos. En aquellos casos que no responden al tratamiento

y se asocian con insuficiencia hepática aguda, el trasplante es necesario.

### 2.3.3.2.3 Estenosis portal postrasplante.

Es infrecuente y tiene una incidencia del 1%.<sup>8</sup> Puede verse en el postoperatorio inmediato o se puede manifestar años más tarde. Suele encontrarse principalmente a nivel de la zona de anastomosis entre injerto y receptor.

Como factores asociados a la aparición de la estenosis portal se han descrito defectos técnicos como una sutura excesivamente ajustada, diferencias entre los calibres de injerto/receptor y torsión de la vena porta en la anastomosis por mal afrontamiento de la misma.<sup>8,61</sup>

Clínicamente se encuentran asintomáticos la mayoría de los pacientes, detectándose en un examen ecográfico rutinario. Los casos sintomáticos suelen presentarse con clínica de hipertensión portal: hemorragia digestiva alta por varices esofágicas, ascitis, esplenomegalia con o sin signos de hiperesplenismo.

Analíticamente no existe un patrón patognomónico. Las alteraciones de la función hepática suelen ser variables y no son útiles para el diagnóstico de esta patología.

La ecografía Doppler es el estudio inicial de rutina para la valoración del estado de los pedículos del injerto. El diagnóstico se realiza por la presencia de un *jet* post-

estenótico. Otros autores describen la estenosis si observan una velocidad de flujo del *jet* postestenótico 3 veces superior al flujo preestenótico.<sup>61</sup>

Para su diagnóstico, además de la ecografía Doppler, también se dispone de la angiografía por tomografía computarizada o por resonancia magnética.<sup>25,61,62</sup>

En pacientes con estenosis portal radiológica pero sin signos de hipertensión portal y función hepática normal, el manejo conservador limitado al control radiológico es lo recomendado. En los pacientes con síntomas de hipertensión portal, debe considerarse en el diagnóstico diferencial la posibilidad de una hepatopatía subyacente (rechazo, hepatitis recurrente).

### 3 COMPLICACIONES BILIARES EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO.

A pesar de los avances en los cuidados posquirúrgicos, los tratamientos médicos y el desarrollo y evolución de la técnica quirúrgica del trasplante hepático, las complicaciones biliares siguen siendo frecuentes. La anastomosis biliar es considerada el *talón de Aquiles* del trasplante hepático debido al gran número de complicaciones asociadas, llegando en algunos casos a condicionar la pérdida del injerto o la muerte del paciente.

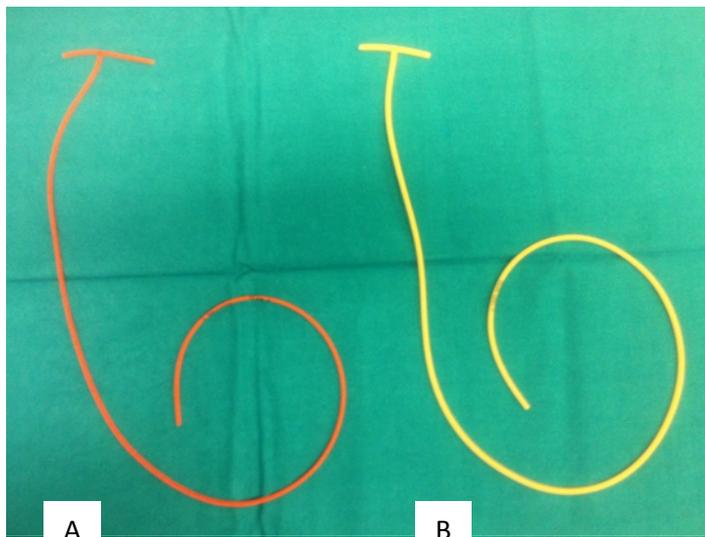
La incidencia de las complicaciones asociadas al sistema biliar varía entre el 6% y el 35%.<sup>3,63-66</sup>

La técnica de reconstrucción de la vía biliar principal es uno de los factores más importantes involucrado en el desarrollo de estas complicaciones. Constituye por lo tanto el mayor reto en la cirugía del trasplante hepático.<sup>4,47,63,67</sup>

Las reconstrucciones biliares más utilizadas actualmente en el trasplante hepático son la colédoco-coledocostomía (anastomosis término terminal entre injerto y receptor) y la colédoco-yeyunostomía (anastomosis entre el conducto biliar del injerto y un asa de yeyuno en Y de Roux). Esta última suele estar recomendada para pacientes con alteraciones preexistentes (colangitis esclerosante) o cirugías previas del árbol biliar, así como grandes diferencias entre los calibres del injerto y receptor.<sup>68</sup>

La anastomosis término-terminal (T-T) presenta la ventaja de preservar el esfínter de Oddi con lo que se permite el acceso endoscópico al árbol biliar.<sup>4</sup>

En la reconstrucción de la vía biliar se ha utilizado desde los comienzos del trasplante hepático el tubo de Kehr. Consiste en un tubo en forma de T que se coloca a través de una coledocotomía realizada en la vía biliar del receptor, cercana a la anastomosis con el injerto. La rama más larga se exterioriza a través de la piel, mientras que las ramas cortas se colocan dentro de la vía biliar tutorizando la anastomosis. Puede estar fabricado en distintos materiales (goma, silicona, látex). Aunque existe una variedad de diámetros, se suele utilizar con más frecuencia el de 8 Fr (Figura 4).



**Figura 4.** Materiales del tubo de Kehr. A: Tubo en T de goma. B: Tubo en T de látex.

Este tutor biliar permite la realización de colangiografías otorgando un acceso fácil a la vía biliar. Además proporciona una manera de cuantificar y valorar las características de la producción biliar y de la función del injerto. Sin embargo el uso del tubo de Kehr también se ha asociado al desarrollo de complicaciones biliares como las fugas a través del mismo, las fistulas, las colangitis tras la realización de las colangiografías o los coleperitoneos al extraer el tutor.<sup>4,47,63,67</sup>

Son varias las complicaciones derivadas de la reconstrucción biliar del trasplante y quedan enumeradas en la Tabla 1.

**Tabla 1.** Complicaciones derivadas de la reconstrucción biliar en el trasplante.

---

Fistulas/fugas (anastomóticas/no anastomóticas).
Estenosis (anastomóticas/no anastomóticas).
Depósito de barro en la vía biliar ( <i>biliary cast syndrome</i> ).
Disfunción papilar.
Mucocele del conducto cístico.
Hemobilia.
Complicaciones relacionadas al uso del tutor biliar.

---

### **3.1 Diagnóstico de las complicaciones biliares en el trasplante hepático.**

#### 3.1.1 Manifestaciones clínicas de las complicaciones biliares.

El momento de aparición de las complicaciones biliares puede ser precoz, en los primeros 3 meses tras el trasplante, o tardío, después del tercer mes. Las fugas suelen ocurrir en el postoperatorio inmediato, mientras que las estenosis tienden a presentarse posteriormente, tras varias semanas del trasplante.

La forma de presentación clínica de las complicaciones biliares es variada. Con frecuencia, las manifestaciones clínicas están ausentes y es alguna alteración en la bioquímica hepática (elevación de las transaminasas hepáticas, la FA, bilirrubina y/o GGT) lo que orienta la sospecha diagnóstica. Algunos pacientes se presentan con fiebre, dolor abdominal, anorexia o deterioro del estado general, pudiendo estar esta sintomatología relacionada con la patología isquémica que condiciona la complicación biliar.<sup>68</sup>

La ictericia, aunque es un síntoma frecuente, no es de gran utilidad dado que suele ser una manifestación inespecífica y habitual en el curso del trasplante hepático. Obedece generalmente a disfunción del injerto no relacionada con patología del árbol biliar.

El dolor abdominal intenso, habitualmente en hipocondrio derecho o epigastrio, de aparición súbita e irradiada a un hombro, suele vincularse a la irritación que el líquido biliar produce sobre el peritoneo.

### 3.1.2 Pruebas diagnósticas de laboratorio en el trasplante hepático.

La elevación de las enzimas hepáticas, la GGT o la bilirrubina séricas, son parámetros que pueden acompañar el curso de cualquier complicación del injerto (rechazo, infección, recurrencia de enfermedad, complicación vascular o biliar, etc.). Por ello, para hacer el diagnóstico diferencial con una

complicación biliar, siempre es preciso, ante la sospecha diagnóstica, recurrir a las pruebas de imagen.

### 3.1.3 Pruebas diagnósticas de imagen en el trasplante hepático.

#### 3.1.3.1 Ecografía abdominal.

Con una precisión en el estudio del árbol biliar de un 95%, sigue siendo la prueba de imagen inicial en el estudio de la disfunción hepática en los pacientes trasplantados.<sup>49</sup> Es una prueba sencilla, no invasiva, accesible, segura, rápida y relativamente económica (con una excelente relación coste-efectividad). Sin embargo presenta una sensibilidad descrita entre el 38 y el 66% dado que la ausencia de dilatación de la vía biliar no permite predecir un correcto vaciado del conducto biliar.<sup>69</sup>

Se ha descrito la colangiografía mediante la ecografía con contraste a través del tubo en T. Este acceso ha sido reconocido como una forma factible y rápida de evaluar la fuga biliar “al costado de la cama del paciente”, mostrando una buena calidad de imagen y buena precisión diagnóstica.<sup>70</sup>

La obstrucción/estenosis biliar es fácilmente reconocida como una dilatación del tracto biliar.

Para determinar la causa y la ubicación, hay que tener en cuenta que la dilatación del tracto biliar se produce de forma centrífuga a la estenosis. La dilatación de los conductos extrahepáticos, por tanto, precede a la de los intrahepáticos.

Si un paciente tiene dilatación de los conductos biliares pero no se acompaña de síntomas (fiebre, dolor abdominal, sepsis) o alteración analítica (elevación de la bilirrubina sérica, enzimas hepáticas incluyendo FA), se considera dicha dilatación irrelevante desde el punto de vista clínico.

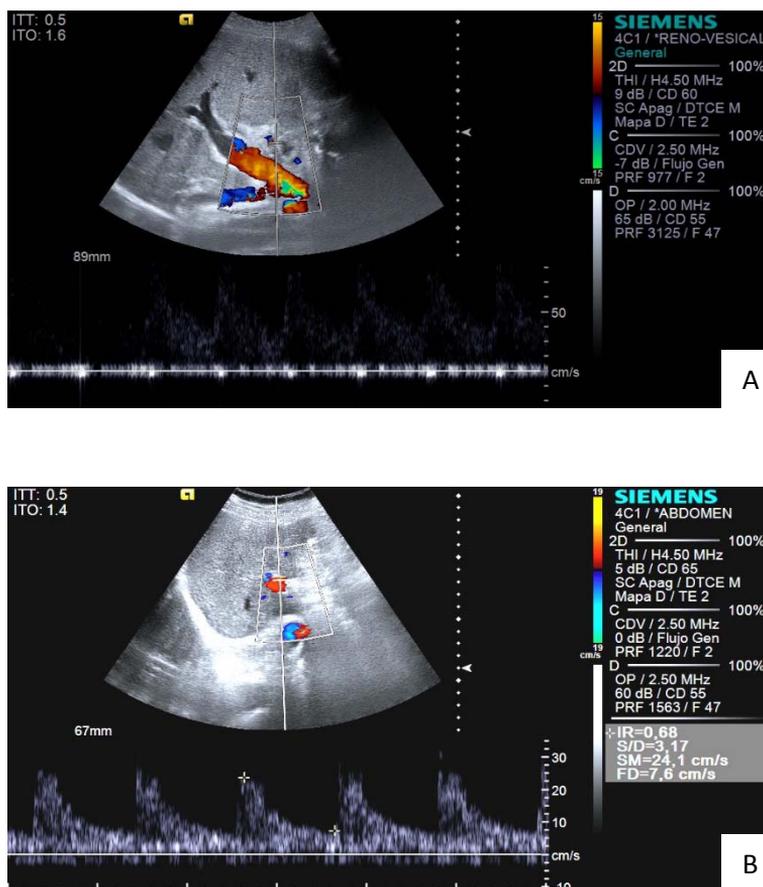
Sin embargo, un calibre ductal normal no excluye la estenosis o la obstrucción reciente, debido a que la dilatación precisa de tiempo para hacerse evidente, así como de un parénquima hepático complaciente.

Por tanto la dilatación de la vía biliar intrahepática puede no ser aparente en pacientes con fibrosis.

Con la ecografía también se puede dilucidar si la causa de la obstrucción es intraluminal (cálculos residuales o barro biliar), de la pared (estenosis anastomóticas o no anastomóticas) o extraluminal (compresiones extrínsecas).

En el caso de mucocele del conducto cístico remanente suele visualizarse a nivel del hilio hepático una lesión redondeada anecoica.

El uso del color y del modo Power Doppler (Figura 5) puede demostrar que las estructuras dilatadas corresponden al conducto biliar y si existe afectación o no del sistema vascular (estenosis o trombosis arterial o portal).



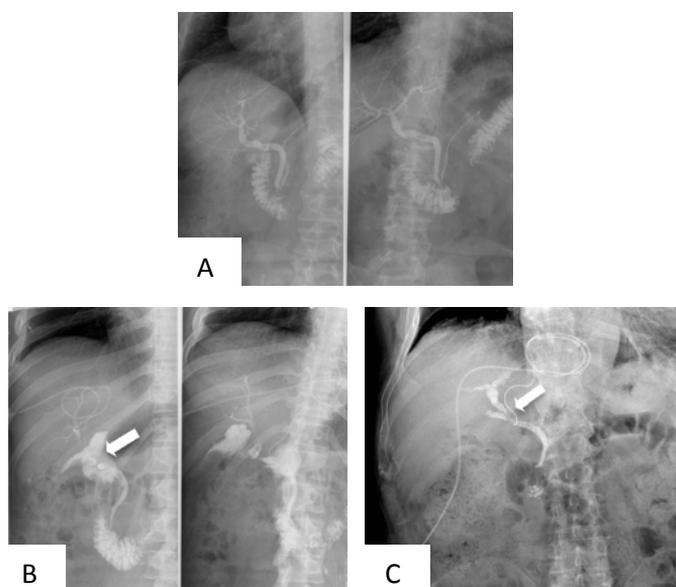
**Figura 5.** Ecografía Doppler vascular. A: Doppler venoso portal. B: Doppler arteria hepática.

Por último la ecografía es útil en el estudio y tratamiento de las posibles fugas tras la extracción del tutor biliar, ayudando al diagnóstico y la colocación de drenajes de las colecciones biliares que puedan producirse. Son vistos ecográficamente como colecciones líquidas quísticas.

### 3.1.3.2 Colangiografía a través del tubo en T.

La colocación intraoperatoria de un tutor biliar en el momento de la confección de la anastomosis, permite la exploración de la vía biliar a través del mismo en el postoperatorio. Con el tubo en T se consigue, además de la descompresión de la vía biliar, un acceso rápido y fácil al árbol biliar, permitiendo el diagnóstico de fugas o estenosis (Figura 6).

Como contrapartida, pueden presentarse episodios de colangitis por manipulación así como las complicaciones inherentes al tubo. Aunque es recomendable y práctica clínica habitual, no hay consenso, en la actualidad, sobre si el tratamiento antibiótico profiláctico en estos pacientes es necesario.<sup>71</sup>



**Figura 6.** Colangiografía a través del tubo de Kehr. A: estudio normal. B: fuga anastomótica (flecha), C: estenosis anastomótica (flecha) con dilatación de muñón cístico y vía biliar extra e intrahepática preestenótica.

### 3.1.3.3 Colangiografía transparietohepática (CPTH).

A través del uso combinado de la ecografía y la fluoroscopia, esta exploración permite la visualización de la vía biliar mediante la punción directa a través de la pared abdominal y la inyección de contraste radiológico de la vía intrahepática, pudiendo valorar tanto la vía biliar principal como las ramas intrahepáticas ipsi y contralaterales.

Sin embargo no está recomendado el uso sistemático de este tipo de pruebas diagnósticas invasivas en pacientes con

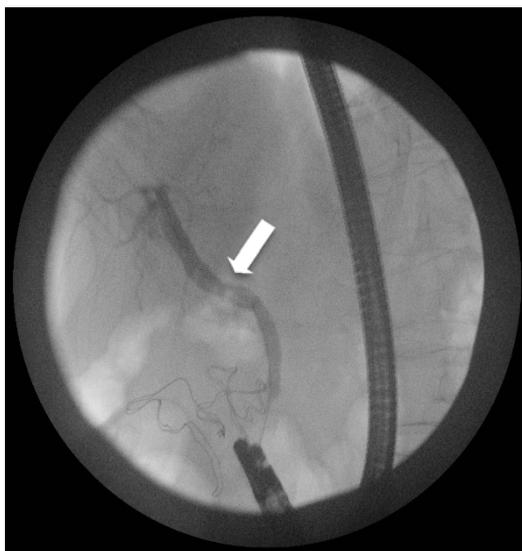
baja sospecha diagnóstica debido al riesgo de sangrado y de infección.<sup>49</sup>

Permite también la colocación de prótesis intraductales, dilataciones o drenaje biliar en caso de identificar una estenosis.<sup>49,71</sup>

#### 3.1.3.4 Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE).

La CPRE ha evolucionado desde una modalidad exclusivamente diagnóstica a una exploración con opciones terapéuticas. La endoscopia digestiva permite, no sólo la realización de la exploración de la vía biliar (colangiografía), sino también la realización de la esfinterotomía, la extracción de cálculos (Figura 7), inserción de prótesis biliares e incluso la biopsia, en caso de ser necesario.

Las desventajas están relacionadas con la habilidad del explorador y la calidad de las imágenes.<sup>71</sup>



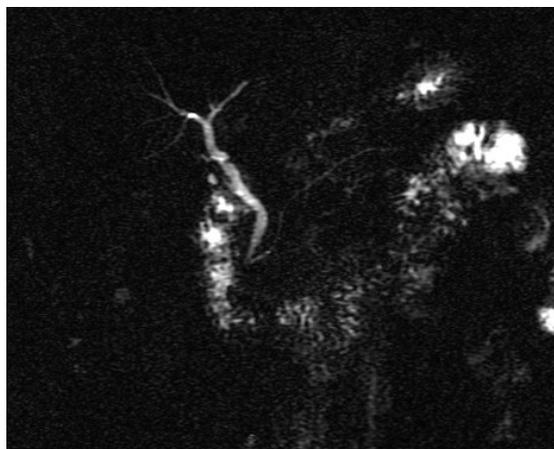
**Figura 7.** Colangiografía retrógrada endoscópica. Imagen de ocupación de la vía biliar principal que corresponde a coledocolitiasis (flecha).

### 3.1.3.5 Colangiorresonancia magnética (CRM).

Es una técnica relativamente nueva, descrita por primera vez en 1991. Se trata de un estudio incruento, no invasivo, que permite obtener un mapa completo de la vía biliar.

A diferencia de otras técnicas de diagnóstico radiológico de la vía biliar, como la CPRE, la CTPH o la colangiografía a través del tutor biliar, la CRM no produce radiación y generalmente no requiere sedación del paciente para su realización.

Da una mejor visualización de los conductos proximales a la obstrucción y no se modifica con las alteraciones de la secreción biliar. (Figura 8).



**Figura 8.** Colangiografía magnética. Estudio normal.

La CRM es una exploración que como única preparación requiere que el paciente permanezca en ayunas entre 4 y 6 horas antes de su realización. Esta técnica, mediante secuencias altamente potenciadas en T2, permite obtener señal del líquido estático saturando el fondo y los líquidos en movimiento rápido como la sangre y, sin administrar contraste intravenoso, se puede adquirir imágenes del árbol biliar en cualquier plano del espacio.

Sus indicaciones más frecuentes son: patología del árbol biliar, anomalías congénitas, síndromes obstructivos y neoplasias. En el trasplante hepático su utilidad radica en los casos de sospecha de estenosis (Figura 9) u obstrucciones de

la vía biliar, principalmente cuando no se dispone de tutor biliar o para confirmación diagnóstica cuando no son concluyentes las otras pruebas de imagen.



**Figura 9.** Colangiorrresonancia magnética. Cambio de calibre de la vía biliar principal por estenosis a nivel de la anastomosis (flecha).

Tiene una sensibilidad y especificidad elevadas, con un valor predictivo positivo del 91% y negativo del 97%. Actualmente la CRM ocupa un lugar destacado en el estudio diagnóstico de las estenosis, con una sensibilidad del 97% y una especificidad del 98%,<sup>3,72</sup> siendo la mejor prueba diagnóstica no invasiva para el estudio de las estenosis anastomóticas.

En el meta-análisis realizado por J. E. Jorgensen<sup>73</sup> y colaboradores en 2011, cuyo objetivo era determinar la exactitud diagnóstica de la CRM en el diagnóstico de las estenosis biliares en el trasplante hepático, la sensibilidad y

especificidad halladas fueron de 0,96 (IC 95% 0,92-0,98) y de 0,94 (IC 95% 0,90-0,97), respectivamente.

Estos autores concluían que, a pesar de que los estudios analizados presentaban defectos de diseño, los altos valores de sensibilidad y especificidad así como los valores de verosimilitud positiva y negativa hallados, hacían de la CRM una prueba prometedora para el diagnóstico de las estenosis biliares, sin las complicaciones asociadas a la colangiografía.<sup>73</sup>

La CRM presenta también una buena correlación y concordancia inter-observador al evaluar la vía biliar ya que puede reproducir imágenes en cortes gruesos y en una sola adquisición. Permite también cortes finos y dinámicos a nivel de la papila con menor tiempo de adquisición y con resultados similares a la CPRE. Como contrapartida sigue siendo una técnica cara.<sup>74</sup>

Desde la década de los 90 se han desarrollado contrastes hepatocito-específicos para su uso en estudios de resonancia magnética hepática.<sup>75</sup>

Este tipo de contrastes son captados específicamente por los hepatocitos y excretados posteriormente a través de la vía biliar. El uso de contrastes en los estudios de resonancia permite diferenciar lesiones del parénquima hepatocelular del tejido circundante. Además pueden dar información funcional en relación con la excreción biliar.

Los agentes hepatocito-específicos disponibles en la actualidad incluyen el *mangafopidir trisodium*, el *gadobenate dimeglumine* y el *gadoxetate disodium*.

Actualmente han surgido estudios que evalúan la utilización de estos contrastes de eliminación biliar para el estudio y diagnóstico de complicaciones biliares. Esta exploración se conoce como “*colangiorresonancia potenciada en T1 con contraste*” y permite valorar el árbol biliar.<sup>75</sup>

Es de utilidad en el diagnóstico de variantes anatómicas de los conductos biliares intrahepáticos, pudiendo utilizarse esta técnica en el estudio preoperatorio.

Además puede ser de utilidad en el estudio de complicaciones como fugas o lesiones biliares, dado que permiten una información funcional con respecto a la excreción biliar. También ofrece ventajas al poder precisar la localización de la fuga.<sup>75,76</sup>

Por otro lado, artefactos que pueden dificultar la exploración en la colangiorresonancia convencional como ascitis o colecciones líquidas, son menos visibles en las secuencias potenciadas en T1 con contraste.<sup>75</sup>

### 3.1.3.6 Tomografía computarizada (TC).

Aunque la ecografía y la CRM son las pruebas de imagen iniciales en el estudio de una colestasis obstructiva, la TC

podría tener un papel en el diagnóstico diferencial de obstrucciones. Parecería ser más sensible para el diagnóstico de compresiones tumorales.

Las obstrucciones causadas por cálculos, estenosis, inflamación, tumores intraluminales o extraluminales o compresión extrínseca, pueden aparecer en la TC como estructuras tubulares ramificadas de baja atenuación corriendo adyacentes a las raíces venosas portales. Otra característica es la persistencia de la hipoatenuación a pesar de la administración de contraste intravenoso.<sup>71</sup>

La sensibilidad descrita en la detección de cálculos en la vía biliar común oscila entre 45% y 90% con el típico patrón en diana. Los cálculos en la vía biliar principal hiperdensos pueden detectarse en la TC, pero desafortunadamente sólo representan el 20% de los casos.<sup>71</sup>

La colangiografía por TC consiste en la realización de la exploración transcurridas 12 horas de la administración oral de contraste de excreción biliar. Permite la visualización del árbol biliar, especialmente la vía biliar extrahepática y los conductos intrahepáticos principales.<sup>71</sup>

Otra opción es la infusión de contraste intravenoso de eliminación biliar y la realización de la TC, de 30 a 60 minutos después.

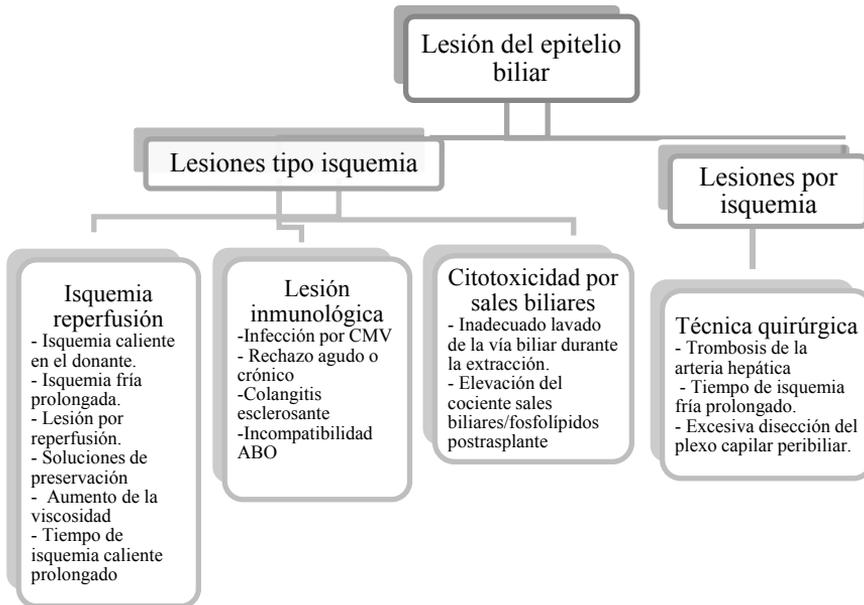
En los pacientes con ictericia tiene una rentabilidad menor debido a la disminución de la excreción biliar del contraste en estos casos.<sup>71</sup>

Aunque hay evidencias que sugieren que la colangiografía por tomografía es algo superior a la CRM en la visualización de pequeñas litiasis, actualmente sus indicaciones están en desarrollo.<sup>71</sup>

### **3.2 Factores relacionados con las complicaciones biliares en el trasplante hepático.**

La lesión del endotelio biliar es uno de los principales determinantes de la aparición de las complicaciones biliares.

Aunque suelen superponerse, los factores causales de la lesión endotelial podrían agruparse esquemáticamente en dos grandes grupos: lesiones de tipo isquemia y lesiones por isquemia.<sup>77,78</sup> (Figura 10).



**Figura 10.** Mecanismos de lesión del endotelio biliar.

### 3.2.1 Lesiones tipo isquemia.

Las lesiones biliares tipo isquemia son un espectro amplio de entidades caracterizadas por destrucción del árbol biliar y el consiguiente desarrollo de estenosis y dilataciones de la vía biliar intrahepática detectadas en la colangiografía. Por definición, suceden en ausencia de trombosis o estenosis de la arteria hepática.

La incidencia descrita de estas lesiones oscila entre el 5-15%.<sup>79</sup>

Existen tres mecanismos principales interrelacionados que causan este tipo de lesiones: lesión (tanto por isquemia fría como

caliente) por isquemia-reperfusión, lesión mediada por autoinmunidad y lesión inducida por citotoxicidad por sales biliares.<sup>80</sup>

### 3.2.1.1 Lesiones por isquemia-reperfusión.

La lesión hepática por anoxia o hipoxia está causada por una absoluta o relativa deficiencia en oxígeno.

La lesión por reperfusión se produce por la reintroducción de concentraciones fisiológicas de oxígeno en células previamente expuestas a condiciones no letales de hipoxia o anoxia. Además el grado de lesión tisular tras la reperfusión depende también del tipo celular y de la temperatura durante el periodo de isquemia.

En estas condiciones se generan grandes cantidades de radicales libres de oxígeno tanto en la mitocondria de los hepatocitos como en las células de Kupffer, células endoteliales o epiteliales de los conductos biliares.

Los factores de riesgo involucrados en el desarrollo de estas lesiones se detallan en la Tabla 2.

La complicación biliar relacionada con la isquemia-reperfusión es la estenosis no anastomótica, siendo la incidencia de estas estenosis superior al 20%.<sup>81</sup>

La patogénesis de la isquemia microangiopática permanece sin dilucidar. Sin embargo el aumento de su

frecuencia en pacientes receptores de injertos con tiempos de isquemia fría prolongados, tiempos de demora arterial prolongada o injertos provenientes de donantes a corazón parado<sup>82</sup> sugieren como causa la lesión por isquemia-reperusión.<sup>64,83</sup> Los tiempos de isquemia prolongados se han descrito como factor de riesgo independiente de desarrollo de lesiones biliares.<sup>81</sup>

**Tabla 2.** Factores relacionados con el desarrollo de lesiones por isquemia reperusión.

---

Edad avanzada. <sup>79,83</sup>
Tiempos de isquemia (caliente y frío) prolongados. <sup>83</sup>
Donante con parada cardíaca. <sup>81</sup>
Esteatosis hepática del donante. <sup>84,85</sup>
Líquidos de preservación más viscosos. <sup>83</sup>
Uso prolongado de dopamina en el donante. <sup>79,80</sup>

---

La falta de aporte de oxígeno y nutrientes sumado a la imposibilidad de eliminar los productos de su metabolismo produce lesiones a nivel del endotelio biliar y parénquima hepático que, inicialmente, son reversibles.

De no irrigarse con líquidos de preservación enfriados y someterse a una temperatura de unos 4°C, a partir de los 30-60 minutos estas lesiones se transforman en irreversibles con rotura de membranas celulares y necrosis.<sup>81,87,88</sup>

Durante la hipotermia, al reducirse el metabolismo de los tejidos, la lesión isquémica se enlentece apareciendo las lesiones a partir de las dos horas aproximadamente.

El epitelio biliar es particularmente más sensible que los hepatocitos a la hipoxia y aunque el hepatocito tiene una gran capacidad de recuperación *ad-integrum*, la lesión del endotelio-epitelio biliar no suele recuperarse.

Por otro lado las sales biliares, con su actividad surfactante y detergente, son altamente tóxicas sobre el epitelio isquémico. Se han descrito cambios necróticos, depósitos de barro biliar y obstrucción en los conductos biliares después de una prolongada exposición a la bilis en los períodos de isquemia fría.<sup>89,90</sup>

Los injertos sometidos a tiempos de isquemia fría superiores a 12 horas tienen más riesgo de presentar, al cabo de meses, lesiones estenosantes segmentarias de los conductos biliares intrahepáticos que, aunque escasas (0,4%)<sup>91</sup>, suelen necesitar retrasplante.

### 3.2.1.2 Lesión inmunológica.

Son lesiones del endotelio biliar y/o vascular que se producen como consecuencia de mecanismos del sistema inmunológico que se ponen en marcha ante la presencia de antígenos alogénicos, es decir correspondientes a individuos de la misma especie pero genéticamente distintos.

Estos antígenos, que se encuentran en las células nucleadas de los mamíferos, corresponden al sistema mayor

de histocompatibilidad, genéticamente codificado en el cromosoma 6.

La respuesta inmunitaria frente a la presencia de estos aloantígenos es básicamente de dos tipos:

- ✓ Inmunidad innata o natural, mediada por células fagocitarias y linfocitos T del tipo NK (*Natural Killer*).
- ✓ Inmunidad específica o adquirida, mediada por linfocitos T e inmunoglobulinas. Esta respuesta se caracteriza por ser activada e inducida específicamente para cada antígeno en particular y la magnitud de la misma depende de la exposición previa al antígeno (memoria inmunológica).

Estas dos repuestas no actúan independientemente sino que se interrelacionan.

El complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) está constituido por un grupo de genes altamente polimorfos ubicados en el cromosoma 6. Estos genes se expresan en la superficie de las membranas de las células nucleadas siendo responsables del rechazo del aloinjerto.

Se dividen en 3 regiones o *locus*:

- ✓ Clase I o HLA (*Human Leucocyte Antigen*) I: HLA A-B-C.
- ✓ Clase II o HLA II: HLA DR–DQ.

- ✓ Clase III, codifican proteínas relacionadas con la respuesta inflamatoria (factores de crecimiento, factor de necrosis tumoral).

El mecanismo de procesamiento y presentación de antígenos es diferente para cada clase de molécula del CMH.

HLA I: presentan antígenos que provienen de proteínas citosólicas propias o codificadas por virus situados en el retículo endoplásmico. El complejo péptido/HLA I así formado puede ser reconocido por células T citotóxicas CD8+ que al ser activadas adquieren capacidad lítica contra las células blanco o diana que expresan en su superficie este complejo, de esta manera se pueden eliminar células tumorales o infectadas por virus.

HLA II: ligan péptidos derivados de proteínas extracelulares (incorporados por endocitosis y degradados por lisosomas). El complejo péptido/HLA II así formado es reconocido por linfocitos T *helper* CD4+, los cuales a ser activados son capaces de liberar factores solubles que a su vez activan otras células del sistema inmunitario.

La mayoría de las células humanas expresan moléculas HLA I, siendo más limitado el número de las que expresan HLA II (linfocitos B, macrófagos–células presentadoras de antígenos).

En el hígado la expresión está confinada a células sinusoidales, células de Kupffer y endoteliales que expresan ambos, HLA I y II.

Los hepatocitos no expresan ni una ni otra, pero en presencia de rechazo (también en situaciones como cirrosis, hepatitis B, infecciones por CMV, colestasis, isquemia, reacciones tóxicas) expresan complejos HLA en su superficie.

Los aloantígenos pueden ser reconocidos de 2 maneras distintas:

- ✓ Forma directa frente a moléculas HLA expresadas en la superficie de la célula alogénica por parte de los linfocitos T.
- ✓ Forma indirecta. Los linfocitos T (por medio de su receptor específico, TcR) reconocen a los antígenos procesados por células presentadoras (APC), los linfocitos T activados de esta manera son los linfocitos T CD4, los cuales por intermedio de la liberación de interleukinas promueven la activación de linfocitos T CD8 citotóxicos, aloespecíficos.

La respuesta inmunológica en el trasplante hepático se suele dar en el contexto del rechazo crónico, infección por CMV, colangitis esclerosante recurrente e injertos ABO incompatibles.<sup>92</sup>

### 3.2.1.2.1 Lesión inmunológica por rechazo crónico o ductopénico.

Es un proceso caracterizado histológicamente por una destrucción progresiva de los conductos biliares interlobulares y una arteriopatía obliterativa y clínicamente por un síndrome de colestasis progresiva. Suele aparecer dentro del primer año postrasplante, con una frecuencia máxima entre los 2 y 6 meses después del TH.

Se han descrito varios factores de riesgo, siendo en la mayoría de los casos debido a episodios previos de rechazo agudo que no han respondido completamente al tratamiento.

Otros factores asociados al rechazo crónico son las enfermedades de base autoinmune (cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, hepatitis autoinmune), edad del receptor (< 30 años), infección por CMV,<sup>93</sup> y antecedente de retrasplante por rechazo crónico.<sup>91</sup>

El grupo de R.C. Verdonk identificó la diferencia de sexo entre donante femenino/receptor masculino como otro factor predisponente para el desarrollo de complicaciones biliares que parece estar relacionado con el rechazo crónico, la lesión de tipo isquemia y el fallo del injerto.<sup>94</sup>

### 3.2.1.2.2 Lesión inmunológica por infección por citomegalovirus (CMV).

Se ha relacionado con el rechazo crónico y el síndrome de la vía biliar evanescente en el trasplante. Histológicamente se comporta igual al rechazo crónico con destrucción progresiva de los conductos biliares interlobulares y arteriopatía obliterativa, siendo también la expresión clínica un síndrome de colestasis progresiva.

La infección por CMV condiciona una ductopenia, fenómeno característicamente mediado por mecanismos inmunológicos. Existen dos hipótesis no mutuamente excluyentes que intentan explicar el mecanismo de lesión inmunológica del árbol biliar en la infección por CMV.<sup>95</sup>

La teoría del “mimetismo inmunológico” está basada por un lado en la similitud entre el antígeno precoz inmediato del CMV humano y la cadena beta del HLA-DR (*human leucocyte antigen*) y por otro en la similitud entre una glucoproteína secretada por células infectadas por CMV y el complejo mayor de histocompatibilidad de Clase I.<sup>95</sup> Esto condicionaría que la respuesta inmunológica contra la infección por CMV afectase a las células que portasen el HLA-DR y la proteína específica de clase I, resultando en una respuesta autoinmune directa contra el epitelio ductal.<sup>95</sup>

La hipótesis de las “citoquinas” explica la lesión del endotelio biliar por la reactivación del virus mediada por las citoquinas. Independientemente de cual fuese el factor desencadenante de la expresión de las citoquinas, éstas tienen el poder de reactivar el CMV. Por otro lado el propio CMV es capaz de estimular la secreción de más citoquinas, como el interferón gamma, que a su vez es capaz de aumentar la expresión de antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad de clase II en las células endoteliales y con ello aumentar la inmunogenicidad de ellas.<sup>95</sup>

A. Koivusalo y colaboradores, a mediados de los años 90, describieron la relación entre la infección por CMV y las estenosis tempranas.<sup>96</sup>

A finales de esta misma década estudios experimentales en ratas demostraron, que la infección por CMV en conjunción con el rechazo agudo incrementaba el daño a nivel de la vía biliar.<sup>97</sup>

Previamente se había observado también la persistencia de ADN de CMV en los conductos biliares y el endotelio vascular de los injertos de pacientes que presentaron rechazo crónico.<sup>98</sup>

Por otro lado, en estudios histopatológicos de piezas quirúrgicas de estenosis biliares a las 6 semanas del

trasplante se había observado la presencia de inclusiones del virus.<sup>99</sup>

El grupo finlandés de L. Halme<sup>100</sup> encontró una incidencia de antigenemia positiva para CMV en el 75% de los pacientes con complicaciones biliares. También observaron que la tasa de complicaciones biliares era significativamente mayor en el grupo de receptores con antigenemia positiva.<sup>100</sup>

Por tanto, la infección por CMV juega un papel importante en el desarrollo de complicaciones biliares después del trasplante hepático, principalmente en pacientes con viremia previa o infección primaria.<sup>100</sup> Probablemente la relación con las complicaciones biliares esté determinada por dos vías, la tipo isquemia por afectación inmunológica del endotelio biliar y vascular, y la isquémica por aumento de la predisposición de la trombosis de la arteria hepática.

#### 3.2.1.2.3 Lesión inmunológica por colangitis esclerosante.

Esta es una enfermedad autoinmune que tiene entre un 5% y un 20% de recurrencia tras el trasplante.<sup>101-103</sup> El riesgo de desarrollar la recurrencia parece estar incrementado en pacientes que no presentaban enfermedad inflamatoria intestinal antes del trasplante.<sup>103</sup>

La recurrencia es difícil de diagnosticar y suele ser indistinguible clínica e histopatológicamente de las lesiones de tipo isquemia debidas a otras causas.

El diagnóstico se realiza sobre la base del diagnóstico previo al trasplante de colangitis esclerosante primaria. Debe asociar, además, la confirmación radiológica (colangiografía) o histológica demostrando colangitis fibrosa y/o otras lesiones como fibrosis biliar o cirrosis biliar.

El hallazgo colangiográfico es la estenosis no anastomótica a nivel del árbol biliar intra y/o extrahepático, que se objetiva como arrosariamiento e irregularidades de la vía y que suele aparecer más allá de los 90 días después del trasplante.<sup>101</sup>

El diagnóstico diferencial incluye la trombosis de la arteria hepática y las lesiones de tipo isquemia de otras entidades.<sup>104</sup>

El grupo de F.K. Welsh recomendaba la realización de hepático-yeyunostomía de forma rutinaria en los pacientes con colangitis esclerosante dado que presentaban mayor número de estenosis los pacientes en los que se había realizado una anastomosis biliar término-terminal que aquellos con hepático-yeyunostomía en Y de Roux (8% *versus* 2% respectivamente,  $p=0,05$ ).<sup>105</sup>

#### 3.2.1.2.4 Lesión inmunológica por injertos ABO incompatibles.

Su utilización hoy en día se ha limitado exclusivamente a situaciones de extrema urgencia en las que no hay otra alternativa posible.<sup>106</sup> Esto es debido a la alta incidencia (54-82%)<sup>107,108</sup> de complicaciones biliares descritas en la bibliografía en receptores de injertos ABO incompatibles.

Estudios previos sobre el sistema ABO y su asociación con mayor riesgo de desarrollar complicaciones biliares, sugieren la hipótesis de la lesión inmunológica del epitelio biliar.

Histológicamente se caracteriza por necrosis hemorrágica masiva, con necrosis hepatocitaria y congestión sinusoidal. Se ha relacionado con la presencia de anticuerpos citotóxicos preformados, en relación con incompatibilidad ABO.

En 2007 J. Busquets y colaboradores<sup>106</sup>, publicaron un estudio en el que halló una incidencia de complicaciones biliares significativamente mayores en pacientes con injertos Rh no idéntico (30%). La incompatibilidad Rh actuaba como factor de riesgo independiente para el desarrollo de complicaciones biliares.

La patogenia de estas complicaciones tendría dos explicaciones. En los casos de receptores negativos para antígeno Rh, con injertos Rh positivo, la lesión del epitelio biliar tiene un mecanismo inmunológico fácil de entender porque los antígenos anti-D (Rh) serían los responsables de la lesión del injerto.<sup>106</sup>

Se sugieren dos tipos de mecanismos causales para receptores Rh positivos de injertos Rh negativos. Por un lado, la existencia de otros tipos de *locis* antigénicos Rh (D y E) podrían tener reacciones inmunológicas cruzadas que favoreciesen la lesión del endotelio biliar y por otro lado, pacientes Rh positivo podrían tener una mayor predisposición del sistema inmune a sensibilizarse contra injertos Rh negativos.<sup>109</sup>

### 3.2.1.3 Citotoxicidad mediada por sales biliares.

Es conocido el poder citotóxico de las sales biliares debido a sus propiedades detergentes, que produce la lesión de la membrana celular que induce la apoptosis celular. Estudios previos en cerdos han demostrado que las sales biliares pueden potenciar la lesión de preservación del epitelio biliar.<sup>110</sup>

En situaciones normales, el poder citotóxico de las sales biliares es antagonizado por los fosfolípidos y la formación consiguiente de micelas.

Estudios en ratas sugieren que la secreción de las sales biliares después del trasplante hepático se recupera más rápidamente que la secreción de fosfolípidos. De esta situación resulta una relación sales biliares/fosfolípidos alta dentro de la vía biliar que está relacionada con la lesión del injerto, remarcando que cuanto mayor es el tiempo de isquemia, mayor es esta proporción. Estos resultados sugieren una relación directa entre el tiempo de isquemia prolongado con una relación sales biliares/fosfolípidos alta y por tanto con lesiones biliares.<sup>111</sup>

La presentación clínica de las lesiones tipo isquemia es habitualmente inespecífica y puede incluir fiebre, molestias o dolor abdominal y alteraciones con patrón de colestasis en las pruebas funcionales hepáticas.

En muchos pacientes, la elevación asintomática de la GGT y/o de la FA es la primera manifestación de la complicación. La mayoría de las manifestaciones suelen aparecer entre el primer y el sexto mes después del trasplante.<sup>79,81</sup>

Es necesario realizar el diagnóstico diferencial con complicaciones postrasplante que se comportan de forma similar.

Son varias las pruebas complementarias que permiten el estudio de esta complicación. Las pruebas diagnósticas como la ecografía transabdominal, el Doppler color o la CRM son

pruebas no invasivas que permiten la valoración de la vía biliar y la permeabilidad de la arteria hepática.

La CRM puede demostrar las irregularidades de la mucosa, así como el estrechamiento o las dilataciones del lumen de los conductos biliares.

Aunque algunos hallazgos microscópicos de la biopsia hepática como la proliferación ductular y la colestasis, pueden ser sugestivos de lesiones tipo isquemia, no existen estudios que hayan encontrado correlaciones histológicas con la presencia de lesiones de tipo isquemia.<sup>79</sup>

### 3.2.2 Lesiones por isquemia.

El riesgo de complicaciones biliares específicas está relacionado con la técnica quirúrgica empleada.

Las razones técnicas de las complicaciones biliares se enumeran en la Tabla 3.

El dominio de una técnica quirúrgica exquisita y refinada es de vital importancia. No sólo en el tiempo de la reconstrucción vascular o biliar, sino desde el momento de la extracción.

**Tabla 3.** Factores técnicos asociados a las complicaciones biliares.

---

De la vía biliar.

Excesiva disección de la vía biliar principal del injerto y devascularización.

Excesiva longitud.

De la anastomosis arterial.

Disparidad de calibres.

Mala calidad de vasos del injerto y/o receptor.

Variantes arteriales que requieren reconstrucciones complejas.

Tortuosidad de la vía biliar.

Tiempos prolongados de isquemia.

---

Diferentes medidas generales se deben tomar durante el proceso de extracción del órgano para evitar o minimizar las complicaciones biliares.

El plexo vascular que rodea el sistema biliar tanto intra como extrahepático está compuesto por ramas que nacen directamente de las arterias hepática derecha e izquierda e indirectamente de la arteria gastroduodenal que irriga el colédoco. Debe tenerse en cuenta que la irrigación del sistema biliar depende exclusivamente del flujo arterial a través del plexo peribiliar y por tanto, alteraciones en el flujo a través de este sistema pueden llevar a una insuficiente preservación y la subsiguiente lesión del epitelio biliar.<sup>112</sup>

Durante la extracción el conducto principal es seccionado distalmente con corte frío para evitar la lesión térmica del mismo.

Se debe preservar, en la medida de lo posible, el tejido circundante que lleva su vascularización. De esta manera se evita favorecer la aparición tardía de estenosis por isquemia.

El árbol biliar es lavado siempre con solución salina a fin de eliminar las sales biliares tóxicas que pueden producir lesión química del epitelio biliar durante la preservación fría.

Además, durante el implante el conducto principal debe ser recortado lo suficiente como para permitir una anastomosis sin tensión a la vez que se impide una vía excesivamente larga y redundante. Las vías de longitud apropiada minimizan la isquemia distal debida a una pobre perfusión y evitan las posibles torsiones del conducto con la consiguiente dificultad de evacuación biliar, que se observa en aquellas vías biliares redundantes.<sup>112</sup>

La trombosis de la arteria hepática está directamente relacionada con la necrosis masiva del árbol biliar y la estenosis no anastomótica.<sup>47</sup>

Más del 20% de las trombosis de la arteria hepática están probablemente determinadas por problemas técnicos.<sup>40</sup>

La disparidad de calibres, la calidad deficiente de las arterias del injerto y del receptor, las variantes anatómicas vasculares que requieren reconstrucción arterial compleja o los calibres arteriales pequeños, están íntimamente relacionadas con un mayor riesgo de desarrollar la trombosis.<sup>40,113,114</sup> Aunque no esté

dilucidada exactamente la causa, el elemento común de todos factores es una mayor dificultad técnica para la realización de la anastomosis.<sup>113</sup>

Además de los factores técnicos, se han identificado en la literatura otros relacionados con una mayor probabilidad de sufrir una trombosis de la arteria hepática.<sup>113</sup>

La edad mayor de 60 años, los períodos de isquemia fría prolongados, la incompatibilidad ABO, el tabaquismo, los estados de hipercoagulabilidad, la lesión del endotelio vascular por preservación y la serología positiva para CMV en el donante en receptores con serología negativa,<sup>40,113</sup> comparten como denominador común, la afectación del endotelio vascular y/o favorecer un estado procoagulante que determina el mayor riesgo de trombosis.

### 3.2.3 Otros factores asociados a las complicaciones biliares.

Por último, aunque podría encuadrarse como un factor asociado a la técnica quirúrgica, el tipo de injerto utilizado también puede determinar la aparición de complicaciones biliares.

El espectro de las complicaciones biliares ha cambiado en los últimos años debido a la introducción de los injertos reducidos, el *split* y el trasplante de hígado de donante vivo y se asocian a un incremento del riesgo de estas complicaciones, con una incidencia que oscila entre 10 y el 60%.<sup>115-118</sup>

Los injertos parciales son un reto quirúrgico ya que suelen presentar pedículos de menor calibre, la reconstrucción del árbol biliar es más complicada y presentan una superficie de sección del parénquima hepático que hace el procedimiento técnicamente más complejo y con una incidencia mayor de complicaciones, principalmente biliares (fistulas biliares y bilomas).

La prevalencia de complicaciones biliares publicada en estos casos se cifra en un 18% en varios centros en Estados Unidos, 15% en centros europeos y 32% en centros japoneses.<sup>119,120</sup> La incidencia descrita de fugas biliares tempranas y estenosis tardías, es del 15-20% siendo complicaciones significativamente más elevadas que en receptores de injertos completos.

### **3.3 Tipos de complicaciones biliares.**

#### 3.3.1 Fuga / Fístula biliar.

Se define la fuga biliar como el escape de pequeñas cantidades de bilis del árbol biliar. Una fístula es un trayecto o comunicación anormal, generalmente entre dos órganos internos o de un órgano interno a la superficie corporal.<sup>121</sup>

Las fugas biliares se clasifican como precoces (durante las primeras cuatro semanas desde el trasplante) y tardías.<sup>68</sup>

Dependiendo del lugar de fuga se dividen en anastomóticas y no anastomóticas (Tabla 4).

**Tabla 4.** Clasificación de las fugas biliares según su localización.

---

Anastomóticas.
Anastomosis biliar.
Anastomosis bilioentérica.

---

No anastomóticas.
Necrosis biliar ductal.
Fuga en la superficie de sección en injertos parciales.
Fuga en el lecho vesicular.
Fuga relacionada con el tutor biliar.
Fuga del muñón cístico remanente.

---

La fistula biliar suele instaurarse al perpetuarse una fuga biliar apareciendo una comunicación permanente con formación de un conducto epitelizado que comunica la vía biliar a cualquier nivel con otros órganos (fistulas biliares internas) o el exterior (fistula biliar externa).

Las fistulas se consideran significativas cuando el débito es superior a 100 ml al día durante un período de 2 semanas y sin tendencia al cierre espontáneo.<sup>122,123</sup>

Es, junto a las estenosis, la complicación biliar más común. La incidencia descrita se encuentra entre 1,6% y 19%.<sup>47</sup> En el 80% de los casos las fugas se localizan a nivel de la anastomosis y en el punto de salida del tutor biliar a través del colédoco.

Las fistulas de aparición temprana suelen estar relacionadas con problemas técnicos y/o isquémicos en la anastomosis.

Las fistulas no anastomóticas suelen presentarse en el 89% de los casos asociadas a trombosis de la arteria hepática.<sup>25</sup> Se deben a necrosis de la vía biliar ya sea intra o extrahepática, que

conduce a la formación de cavidades en el hilio hepático e intrahepáticas, de contenido biliar.

La gravedad de este tipo de fístulas viene condicionada por la complicación infecciosa de las cavidades con formación de abscesos y alteraciones graves de la función del injerto.

El desarrollo de fugas o fístulas biliares en el postoperatorio del trasplante se ha asociado con el incremento de la presión dentro del sistema biliar, ya sea por disfunción del esfínter de Oddi o por denervación del colédoco, sin embargo no hay una evidencia sólida que apoye esta hipótesis.<sup>47</sup>

Las fugas anastomóticas suelen relacionarse con una técnica defectuosa y/o procesos isquémicos.

Las causas más probables son una anastomosis con sutura a tensión y la necrosis asociada a la devascularización por esqueletización excesiva del hilio hepático.

Habitualmente ocurren durante el primer mes tras el trasplante. Los casos de peritonitis biliar difusa, debido a fugas biliares en el postoperatorio inmediato, deben sospecharse en presencia de molestias abdominales aun en ausencia de signos de peritonitis.

Ante cualquier deterioro clínico de los pacientes en el postoperatorio temprano, incluidos síntomas vagos como el dolor, la fiebre, el íleo prolongado, la ascitis y la disfunción del

injerto, debe tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial la presencia de una fuga/fistula biliar.

Cuando no se dispone del tubo en T para realizar una colangiografía, la colangiorresonancia magnética es la prueba de diagnóstico recomendada tras la realización de una ecografía transabdominal.

La CPRE tiene la gran ventaja de que no sólo es diagnóstica, sino que también en el mismo acto médico tiene una utilidad terapéutica. La limitación de esta prueba viene dada porque sólo se puede realizar en aquellos pacientes que tienen una anastomosis biliar ducto-ductal.

Exceptuando los casos de fugas asociados directamente a la retirada del tutor biliar, se recomienda realizar un estudio Doppler para descartar la trombosis de la arteria hepática, debido a que su presencia tiene una importante consecuencia para el pronóstico y tratamiento.<sup>47</sup>

En aquellos pacientes que se presentan con dolor abdominal brusco asociado a la extracción reciente del tutor biliar, la ecografía puede ayudar a confirmar la fuga.

Los pequeños escapes en el lecho vesicular, margen de sección en injertos parciales o a nivel de la anastomosis, suelen ser autolimitados y ceder espontáneamente.<sup>124</sup> En algunos casos puede ser necesario la realización de esfinterotomía para descompresión de la presión en el árbol biliar.<sup>125</sup>

En los casos de pequeñas fugas encontradas en el estudio rutinario de una colangiografía y sin repercusión clínica, la apertura del tutor biliar para descompresión de la vía, suele ser suficiente, repitiéndose habitualmente la colangiografía un tiempo después para constatar la resolución de la fistula.

El drenaje percutáneo de las colecciones biliares como resultado de fugas o fistulas debe realizarse en los casos sintomáticos o con signos de sobreinfección.<sup>47</sup>

La CPRE es la técnica de elección para el tratamiento de fugas o fistulas de pacientes en los que se haya realizado una anastomosis ducto-ductal, dado que permite la colocación de una prótesis en el conducto biliar, asociada o no a la esfinterotomía.<sup>124,125</sup>

En caso de no poder realizarse la CPRE, ya sea por tener hecha una anastomosis bilioentérica o por lesión extensa de la vía biliar, la colangiografía transparietohepática con colocación de una prótesis externa-interna suele ser una posibilidad terapéutica a tener en cuenta.<sup>126</sup>

Las fugas que aparecen a nivel de la anastomosis o en el remanente del conducto cístico suelen poder tratarse con el manejo endoscópico o percutáneo. Sin embargo las fugas que no responden a este tratamiento habitualmente requieren de cirugía. Para estos casos el tratamiento quirúrgico recomendado es la realización de una hepático-yeyuno anastomosis en Y de Roux.<sup>127</sup>

La fuga se considera resuelta después de tres meses sin síntomas, una vez se haya completado el tratamiento.<sup>47</sup>

### 3.3.2 Estenosis biliares.

Una *estenosis* se define como el estrechamiento o estrechez de un conducto.<sup>121</sup>

Las estenosis biliares en el transcurso del trasplante hepático se engloban dentro del diagnóstico genérico de *estenosis biliares benignas*.

Son un grupo de entidades que se caracterizan por: estrechamiento de la vía biliar a distintos niveles, presentar un origen orgánico (por lo cual se excluye la patología funcional), ser afecciones histopatológicamente benignas cuya expresión es la fibrosis, esclerosis o hiperplasia y tener como síntoma más significativo la ictericia.<sup>128</sup>

Aunque la presentación es comúnmente la colestasis con alteración de las pruebas de función hepática, la manifestación clínica puede ser inespecífica y estar enmascarada por el tratamiento inmunosupresor.

En el estudio de la colestasis del postoperatorio inmediato del TH, se debe hacer el diagnóstico diferencial con el rechazo agudo, trombosis vascular, lesión por preservación, colangitis ascendente, toxicidad a fármacos, hemólisis, hepatitis recurrente, esteatosis por nutrición parenteral y la sepsis generalizada. Por

este motivo es necesario un manejo multidisciplinar de estos pacientes.

En los casos de rechazo agudo, causa principal de disfunción hepática en las primeras 2 a 4 semanas tras el trasplante, la biopsia hepática ayuda a establecer el diagnóstico definitivo.

A partir de los 3 meses tras el trasplante, las complicaciones biliares suelen ser la causa de las alteraciones en la función hepática. En estos casos, dada la frecuente asociación de la trombosis o estenosis de la arteria hepática con las complicaciones biliares, la evaluación ecográfica es la prueba inicial de elección a realizar. A pesar de esto su valor es limitado debido a que la dilatación del conducto biliar puede estar ausente aun en presencia de obstrucción.

Aunque la CPRE sigue siendo considerada el método de referencia para el diagnóstico y tratamiento de las patologías de la vía biliar tras el trasplante hepático,<sup>129,130</sup> existen efectos secundarios a este procedimiento debido a su carácter invasivo, con una incidencia de complicaciones de hasta el 10%. Además del riesgo de perforación de los conductos biliares puede presentarse sangrado, colangitis o pancreatitis, así como complicaciones relacionadas con la anestesia.<sup>129</sup>

Por esta razón la CPRE sólo se consideraría la técnica de elección en pacientes con elevada sospecha de estenosis biliar (signos clínicos y analíticos o aquellos con hallazgos

histológicos en la biopsia hepática de obstrucción biliar y/o colangitis) dada las posibilidades terapéuticas que ofrece.<sup>130</sup>

La colangiografía por resonancia magnética tiene un papel relevante en el estudio en aquellos casos con moderado o bajo índice de sospecha, dado que es una exploración menos invasiva.<sup>73</sup>

La biopsia hepática juega un papel importante en el diagnóstico diferencial y manejo de las distintas complicaciones biliares. Actualmente es utilizada para confirmar el diagnóstico clínico y para conocer el grado de lesión necro-inflamatoria o de fibrosis.<sup>131</sup>

No hay una clasificación uniforme de las estenosis. De acuerdo al momento de aparición se las denomina precoces (durante los primeros 6 meses postrasplante) y tardías (a partir de los 6 meses).<sup>63</sup>

Según su localización se dividen en anastomóticas (estrechamiento de la vía biliar localizado a nivel de la anastomosis entre el colédoco del injerto y del receptor) y no anastomóticas (en cualquier otra localización del árbol biliar intra o extrahepática).

#### 3.3.2.1 Estenosis biliar anastomótica.

En el postoperatorio inmediato suele ocurrir frecuentemente un mínimo engrosamiento a nivel de la anastomosis por edema local, pero sólo un porcentaje de casos

desarrollará estenosis de forma definitiva. Aunque pueden ocurrir en cualquier momento tras el trasplante, su diagnóstico es más frecuente entre el quinto y el octavo mes postrasplante.<sup>68</sup>

El desarrollo de estenosis en la anastomosis se ha relacionado con la técnica quirúrgica, por inadecuada aproximación muco-mucosa, isquemia local o cicatrización fibrótica.<sup>94</sup> La trombosis de la arteria hepática con la isquemia generalizada asociada, también puede producir estenosis de la anastomosis.

La respuesta del tejido conectivo al daño es inmediata, con formación de fibrosis y dilatación progresiva. El estudio anatomopatológico de dicho tejido en estos casos revela un aumento de la síntesis de colágeno y de la actividad de la prolina-hidroxilasa desde las dos semanas siguientes a la obstrucción.

Por otra parte, las fugas biliares están íntimamente relacionadas con el riesgo de desarrollar estenosis a nivel de la anastomosis. La existencia de fistula biliar origina tejido inflamatorio que rodea a la vía biliar y da como resultado mayor fibrosis.

Son relativamente frecuentes tras el TH y aparecen independientemente de la técnica de anastomosis biliar utilizada (colédoco-coledocostomía término-terminal, colédoco-coledocostomía látero-lateral o hepático-

yeyunostomía). La incidencia descrita puede variar entre el 0,6 y el 18%.<sup>3</sup> Son más frecuentes en el primer año postrasplante aunque también se han descrito en periodos más tardíos.

Las fugas biliares tras el trasplante han sido asociadas con las estenosis, porque éstas generan un proceso inflamatorio local incrementando el riesgo de fibrosis. Las fugas pueden ser resultado de la isquemia local, y es por esta razón que se asocia a la estenosis de la anastomosis.<sup>94</sup>

Las estenosis anastomóticas también han sido relacionadas con la isquemia debida a devascularización del conducto biliar en la disección hiliar, fallo en el reconocimiento de anomalías en el árbol biliar, reconstrucciones biliares técnicamente difíciles (tamaño pequeño de los conductos o múltiples conductos) así como fugas en el lecho de sección parenquimatosa en los casos de injertos parciales.

Las estenosis anastomóticas deben ser sospechadas al identificar una elevación de enzimas de colestasis así como ante la aparición de colangitis en el transcurso del postoperatorio inmediato del trasplante hepático. Rara vez el dolor es el síntoma de presentación.

Cuando se sospecha estenosis, sea o no a nivel de la anastomosis, se deben solicitar pruebas de diagnóstico por imagen para su confirmación.

Aunque la ecografía puede evidenciar un aumento del calibre del árbol biliar, tiene una baja sensibilidad dado que en muchas estenosis la dilatación de la vía aparece tardíamente.

La CRM es en la actualidad la prueba de elección para el estudio de las estenosis.<sup>73</sup>

En aquellos pacientes que presenten clínica de colangitis y/o alteración analítica con patrón de colestasis, la realización de una ecografía transabdominal puede poner de manifiesto la dilatación de la vía biliar. Para estos pacientes la CPRE es la prueba más apropiada para completar el estudio y en algunos casos para el tratamiento.<sup>130,132</sup>

Las colangiografías ya sea a través del tutor biliar, CPRE o CTPH son las técnicas para el tratamiento y son consideradas *gold standard* en muchos estudios.<sup>129,130</sup>

El tratamiento es necesario en aquellos pacientes con estenosis anastomóticas clínicamente significativas (alteración analítica, ictericia, dolor y colangitis).

Las estenosis suelen ser susceptibles de tratamiento intervencionista, bien por técnicas de radiología intervencionista o por técnicas endoscópicas. El tratamiento inicial incluye dilataciones con balón, colocación de prótesis biliares a través de la estenosis o ambas.<sup>130,131</sup>

Una sola sesión de dilatación puede no ser suficiente y suele tener tasas altas de recurrencia. La dilatación seguida de colocación de drenaje biliar interno durante 8-12 semanas parece tener mejores resultados a largo plazo. Después de este período, las prótesis biliares pueden ser cambiadas por drenajes de mayor calibre hasta lograr el calibre deseado. Habitualmente suele ser suficiente de tres a cuatro sesiones.<sup>47</sup>

T. Zoepf y colaboradores<sup>134</sup> presentaron los resultados de un estudio retrospectivo de 75 pacientes trasplantados que fueron sometidos a CPRE por sospecha de estenosis de la anastomosis. El manejo endoscópico fue resolutorio en 22 de 25 pacientes, siendo la dilatación con balón, sola o combinada con la colocación de endoprótesis, efectiva en el primer intento en el 89% y en el segundo en el 87% de los casos. Sin embargo la recurrencia fue del 62% y 31% respectivamente.

B.Y. Tung y colaboradores<sup>135</sup> han demostrado que más de un 75% de los pacientes no precisaban la colocación de endoprótesis tras 18 meses de tratamiento endoscópico con dilataciones. El tratamiento médico adyuvante de las estenosis consiste en ácido ursodesoxicólico y un tratamiento antibiótico adicional en las colangitis asociadas a las estenosis.

Si las estenosis anastomóticas no responden al tratamiento endoscópico o percutáneo hay indicación de tratamiento quirúrgico. Los resultados de la reparación quirúrgica,

independientemente de la técnica quirúrgica previa (colédoco-coledocostomía término-terminal o hepático-yeyunostomía en Y de Roux), suelen ser satisfactorio.<sup>2</sup>

### 3.3.2.2 Estenosis biliar no anastomóticas.

El origen de las estenosis biliares no anastomóticas suele estar relacionado con la trombosis de la arteria hepática, así como con procesos patogénicos más complejos que incluyen factores inmunológicos, tiempos de isquemia fría prolongada e insuficiencia vascular y lesiones de isquemia-reperfusión.<sup>94,136</sup>

La causa más habitual relacionada con la estenosis no anastomóticas es la trombosis de la arteria hepática. Esta situación está condicionada por el hecho de que la vascularización del endotelio biliar depende exclusivamente de la vascularización de la arteria hepática, a diferencia del resto del parénquima hepático que presenta una doble irrigación a través del sistema portal y de la arteria hepática.<sup>137</sup> La isquemia derivada de la TAH, produce en el árbol biliar necrosis con la posterior cicatrización fibrosa.

A pesar de que la TAH es la causa más frecuente de las estenosis no anastomóticas, a principios de 1990 se describió una nueva entidad con características clínicas y de imagen similares, pero con permeabilidad de la arteria hepática. A este tipo de estenosis se las catalogó como “lesiones tipo

isquemia” debido a que histológicamente se parecían a las estenosis asociadas a la TAH.

En los casos de lesiones tipo isquemia, existe una relación con tiempos de isquemia fría prolongados. La formación de la estenosis en el árbol biliar podría ser debida a una cicatrización fibrótica asociada a la lesión del epitelio biliar y de la microvascularización del plexo arteriolar del conducto biliar.

Se han descrito otros factores potenciales que incrementan el riesgo de desarrollar este tipo de estenosis. (Tabla 5).<sup>138</sup>

**Tabla 5.** Factores asociados a las estenosis biliares no anastomóticas.

Donante	Edad Sexo
Receptor	Edad Sexo Patología hepática de base Estadio Child-Pugh
Procedimiento quirúrgico	Tiempo de isquemia fría y caliente Líquido de preservación Revascularización Tipo de injerto y de reconstrucción biliar
Evolución del trasplante	Tipo de inmunosupresión Estancia en UCI Infección por CMV Rechazo agudo
UCI: unidad de cuidados intensivos. CMV: citomegalovirus.	

Aunque la incidencia de las estenosis no anastomóticas descrita en la bibliografía varía desde 1% al 20%<sup>3,79,83,118</sup> es difícil saber la incidencia real de estas lesiones debido a que en algunas series se incluyen ambos tipos de estenosis,

mientras que en otras se excluyen unas u otras, o sólo se informan los casos sintomáticos.

Las estenosis no anastomóticas suelen presentarse con elevación de las enzimas de colestasis asociadas a fiebre y molestias abdominales.

La ecografía puede orientar en el diagnóstico de las estenosis no anastomóticas. Sin embargo presenta una sensibilidad descrita entre el 38 y el 66%<sup>68</sup> por lo que en pacientes con disfunción hepática y ausencia de dilatación de la vía biliar no permite descartar una complicación a nivel de la vía biliar.

La CRM es en la actualidad la prueba diagnóstica de elección de estas lesiones, que se manifiestan como una irregularidad de la mucosa con estrechamiento de los conductos biliares y la dilatación preestenótica.

Algunos autores han informado de una incidencia mayor de estenosis no anastomótica a nivel de la bifurcación, sugiriendo una susceptibilidad de esta zona a la isquemia.<sup>3</sup>

Dado los distintos factores causales y los diferentes niveles de localización de las estenosis no anastomóticas, el tratamiento debe ser individualizado y por tanto es difícil hacer recomendaciones generales.

Como regla general, las complicaciones biliares asociadas a la trombosis de la arteria hepática pueden ser tratadas de

forma endoscópica, percutánea o quirúrgica a fin de preservar el injerto. En muchos pacientes esto suele ser suficiente, pero en un 50% precisan trasplante o la complicación es causa de mortalidad.<sup>47</sup>

El diagnóstico, la revascularización y, en determinadas situaciones, el trasplante deben realizarse lo más precozmente posible.

En casos de trombosis de la arteria hepática tardía o estenosis no anastomótica no relacionada con trombosis, el tratamiento endoscópico o percutáneo también debería intentarse. El porcentaje de éxitos tras dilataciones repetidas o con la colocación de endoprótesis publicados en distintas series oscila entre el 50% y el 70%.<sup>64,130,133,139-141</sup>

Las estenosis no anastomóticas están comúnmente asociadas con una respuesta menos favorable a la terapia endoscópica, en comparación con las estenosis anastomóticas. El éxito depende del grado de estenosis y son las de localización extrahepática las que mejor responden a esta terapia.

En los casos que no responden al tratamiento intervencionista, el trasplante puede ser necesario. El trasplante también es el procedimiento recomendado en aquellos pacientes con presencia de cirrosis biliar secundaria, colangitis recurrente o colestasis progresiva debido a estenosis no anastomótica intrahepática difusa.<sup>3</sup>

En aquellos pacientes con afectación de la bifurcación, la derivación bilio-digestiva puede ser una opción, beneficiándose de este procedimiento principalmente aquellos pacientes que se intervienen en el transcurso de los primeros dos años tras el trasplante y que no presentan fibrosis significativa en las biopsias hepáticas.<sup>3,142</sup>

### 3.3.3 Mucocele del conducto cístico.

Por definición un mucocele es una dilatación de una cavidad con secreción mucosa acumulada.<sup>121</sup>

Tras la extirpación de la vesícula biliar del donante el conducto cístico es ligado y puede permanecer como un fondo de saco excluido del drenaje mucoso. El acúmulo de secreción mucosa en dicho fondo de saco ocasiona un mucocele a tensión dentro del mismo que al dilatarse provoca compresión extrínseca de la vía biliar principal.

Es una complicación infrecuente en el trasplante hepático, con una incidencia descrita que va del 0,2% al 4,5%.<sup>143,144</sup>

Las causas del mucocele no están completamente dilucidadas. Una de las causas descritas en la bibliografía es la presencia de un conducto cístico remanente largo dejado en ocasiones por miedo a la lesión de la vía biliar principal.<sup>144</sup>

Otro factor relacionado con el desarrollo del mucocele sería la manipulación excesiva del tejido conectivo del triángulo de Calot que produciría una reacción fibrótica por cicatrización,

condicionando posteriormente inflamación que contribuiría a la formación del mucocele.<sup>144</sup>

También se ha relacionado a la denervación de la vía biliar del injerto como promotor del desarrollo de mucocele dado que, probablemente, podría alterar la secreción y el flujo mucoso.<sup>144</sup>

La obstrucción inadvertida de la desembocadura del conducto cístico a nivel del conducto hepático en el momento de la sutura biliar es otra causa de mucocele descrita en la literatura.<sup>145</sup>

La sospecha clínica debe realizarse en pacientes con signos de estenosis biliar y compresión extrínseca en el estudio por imagen. Suele presentarse entre dos semanas y 3,3 años después del trasplante.<sup>143</sup>

Una imagen de aspecto quístico adyacente a la vía biliar en la ecografía abdominal o en el TC, debe hacer sospechar este diagnóstico diferencial. Suele ser difícil de diferenciar de una colección biliar, un pseudoaneurisma de la arteria hepática, un absceso o un hematoma.<sup>143,144,146</sup>

La CRM es actualmente la modalidad diagnóstica de elección para el diagnóstico del mucocele del conducto cístico.<sup>143</sup>

El tratamiento principal es su prevención, asegurando durante la anastomosis una permeabilidad del orificio de salida

o seccionando el tabique de separación entre ambos conductos (cístico y hepático) para crear una luz común.

Una vez instaurado el mucocele, aunque la punción percutánea puede aliviar la sintomatología, el tratamiento quirúrgico con apertura del mismo a la cavidad peritoneal o su extirpación parcial es necesaria. En otros casos, la confección de una hepático-yeyunostomía o la reconstrucción de la anastomosis ducto-ductal es necesaria tras la resección completa.<sup>25,143</sup>

### 3.3.4 Complicaciones asociadas al uso del tubo en T.

El uso del tutor biliar permite la monitorización de la producción biliar cuantificando el flujo y las características del mismo, siendo una vía de acceso directo a la obtención de una muestra de bilis para su cultivo. Además, es posible la realización de colangiografías a través del mismo y el consecuente estudio del árbol biliar.

Por otro lado, la presencia del tubo en T puede proteger contra el desarrollo de estenosis a nivel de la anastomosis.<sup>136,147,148</sup> Sin embargo, su uso no está exento de complicaciones.

Se entiende como *complicaciones asociadas al uso del tutor biliar* todas aquellas complicaciones que se presentan única y exclusivamente en aquellos pacientes portadores de tutor biliar y que están directamente relacionadas con su presencia o manejo.

La incidencia global de complicaciones biliares dependientes del tutor puede representar entre un 30% y 60% del total de las complicaciones biliares.

Estas incluyen la fuga biliar alrededor del tubo, peritonitis biliar tras la retirada del mismo, colangitis tras la realización de la colangiografía o su manipulación, obstrucción de la vía biliar por malposición del drenaje y desplazamiento accidental del tutor biliar.<sup>118</sup>

#### 3.3.4.1 Fuga biliar relacionada con el tubo en T.

Las fugas y las fistulas tras la extracción del tubo en T de Kehr se deben con toda probabilidad, a una inadecuada formación del trayecto fistuloso fibroso alrededor del tubo como resultado de una fibrogénesis alterada por la terapia inmunosupresora.<sup>77,149</sup>

Como cualquier cuerpo extraño, el tubo en T da lugar a una respuesta inflamatoria a lo largo de toda la longitud del drenaje. Esta reacción se caracteriza por la infiltración de linfocitos, células plasmáticas e histiocitos, depósito de fibrina y la formación de colágeno alrededor del tracto. La composición del tubo influye en la intensidad de esta reacción inflamatoria.<sup>150,151</sup>

Factores relacionados con el paciente también influyen en la capacidad de formar el tracto fistuloso. La presencia de ascitis y la corticoterapia altera la reacción de cuerpo extraño

que produce el tutor biliar, favoreciendo trayectos fistulosos más débiles que aumentan la probabilidad de que se produzca el cuadro de peritonitis biliar tras la extracción del mismo.<sup>4,151</sup>

La incidencia de fuga tras la retirada del tutor biliar se encuentra entre el 5% y el 17% según las series.<sup>4,47,152,153</sup>

Las fugas relacionadas con el tutor biliar pueden aparecer tanto en el postoperatorio inmediato como en el momento de la extracción del tubo en T. En los casos que aparecen tras la extracción o movilización del tutor biliar suelen ocurrir en las primeras 24 horas.

Los pacientes pueden debutar con dolor abdominal debido a la movilización accidental del tubo o en el momento de la retirada del mismo. En algunas ocasiones, pueden presentar elevación de las enzimas hepáticas. En estos casos la ecografía abdominal puede objetivar la presencia de líquido libre.

En otros casos son un hallazgo incidental de salida de contraste del sistema biliar sin repercusión clínica. Suelen diagnosticarse en el transcurso de una colangiografía a través del tutor biliar.

Varias técnicas han sido recomendadas con el fin de reducir las complicaciones asociadas al tutor:

- ✓ El uso de tubos de Kehr de goma en lugar de los de silicona.

- ✓ Retirada del tutor biliar bajo control radioscópico dejando un drenaje tras la extracción.
- ✓ Retraso de la retirada del tubo de Kehr hasta el cuarto o sexto mes tras el TH.

En el trabajo publicado por P. Neuhaus<sup>154</sup> en 1994, se relacionó la menor incidencia (1,3%) de coleperitoneo tras la extracción del tutor al material con el que estaba hecho el tubo (tubo en T de goma de 2,5 mm *Waldemar Link, Hamburg, Germany*). Entendían que estos buenos resultados de podrían deber a que el tutor de goma produciría una mayor reacción inflamatoria y por tanto un tracto fibroso más resistente.<sup>154</sup>

Otra de las estrategias para la reducción de estas complicaciones fue la propuesta en 1998 por S.C. Goodwin<sup>155</sup> y colaboradores, que recomendaban la colocación de un drenaje temporal en el momento de la extracción del tutor biliar bajo control de radiología intervencionista. Compararon la incidencia de peritonitis biliar realizando un estudio que incluía 263 pacientes de los cuales a 41 se les retiró el tutor biliar de la manera habitual y a 222 se les retiró el tutor sobre una guía y posteriormente se le colocó un drenaje temporal. La incidencia global hallada de peritonitis biliar fue del 10,3%, encontrando una diferencia estadísticamente significativa entre el grupo de retirada del tutor bajo radioscopia y el grupo control (8,6% *versus* 19,5% respectivamente).<sup>155</sup>

En las fugas producidas alrededor del lugar de inserción del tubo de Kehr, el manejo conservador con la apertura del tutor biliar, el uso de analgesia y la profilaxis antibiótica contra agentes *gram*-negativos, suele ser suficiente.

En los casos de fugas tras la extracción del tutor, el manejo conservador con analgesia y profilaxis antibiótica suele ser la norma. Los controles ecográficos facilitan el diagnóstico de colecciones que puedan requerir la colocación de drenajes por medio de radiología intervencionista.

La realización de una CPRE para descompresión de la vía biliar y colocación de prótesis temporal puede requerirse en caso de fugas persistentes. En los infrecuentes casos de sepsis o peritonitis biliar difusa, puede ser necesario el tratamiento quirúrgico con lavado de la cavidad con abundante suero fisiológico y colocación de drenajes.

### 3.3.4.2 Colangitis tras la manipulación del tubo en T.

Con este término se designa a la inflamación infecciosa de los conductos biliares como consecuencia de la presencia y manipulación del tutor biliar.<sup>156</sup>

Los dos componentes principales que conducen a la colangitis son la presencia de bacterias en el árbol biliar y la obstrucción de los conductos biliares con un aumento resultante en la presión intraluminal. Los agentes causales

más frecuentes son las enterobacterias (*Escherichia coli*, *Klebsiella*, etc.) y *Pseudomona. aeruginosa*.

La presencia del tutor biliar en T ha sido relacionada con episodios de septicemia secundaria a sepsis biliar, por bacterias *gram*-negativas.<sup>4,147,157,158</sup>

Se ha descrito una incidencia de colangitis tras la colangiografía de un 15%, a pesar del tratamiento antibiótico profiláctico.<sup>4,47,147</sup>

La triada clínica clásica de la colangitis (triada de Charcot) comprende el dolor abdominal, la fiebre y la ictericia. En la población general sólo se presenta completa en un 60% de los casos.<sup>156</sup>

En el paciente trasplantado, la presencia de síntomas infecciosos (analíticos o clínicos), asociados a parámetros de colestasis (elevación de enzimas hepáticas, FA y GGT) obligan a descartar el diagnóstico de colangitis, principalmente si se relaciona con un procedimiento o manipulación previa del tutor biliar.

En pacientes con diagnóstico de sepsis biliar debería descartarse causas obstructivas que favorezcan la aparición de la colangitis. En estos casos la ecografía abdominal, la resonancia magnética y el TC pueden ayudar en el diagnóstico diferencial.

En la revisión sistemática de W.D. Huang<sup>158</sup> y colaboradores, detectaron dos factores principales que aumentan la probabilidad de desarrollar un episodio de colangitis: la exploración de la vía biliar mediante una colangiografía a través del tubo de Kehr (a pesar de la utilización de antibióticos profilácticos) y el momento de la extracción del tutor biliar.

La antibioterapia específica para bacterias *gram*-negativas como beta-lactámicos con actividad frente a *Pseudomona aeruginosa* (piperacilina-tazobactam o cefalosporinas como ceftazidima, cefepima, o carbapenems como imipenem, meropenem o doripenem) y el tratamiento sintomático es obligatorio en el manejo de la colangitis.

### 3.3.4.3 Otras complicaciones derivadas del uso del tubo en T.

Existen complicaciones menos frecuentes descritas en la bibliografía como la necesidad de intervención quirúrgica por un tutor biliar retenido con cuadro de obstrucción biliar<sup>159</sup>, la mal posición del tubo de Kehr<sup>159,160</sup> o la retención de un fragmento del tutor.<sup>161</sup> En estos casos en ocasiones se puede resolver por vía endoscópica o percutánea, pero en otros la cirugía es el único tratamiento posible.

### 3.3.5 Otras complicaciones biliares.

#### 3.3.5.1 Ocupación de la vía biliar (*biliary cast syndrome*).

Es la presencia de barro biliar o litiasis en la vía biliar del paciente con trasplante hepático que lleva a la colangitis obstructiva y a la consecuente lesión del injerto.<sup>162</sup>

La incidencia de esta complicación descrita en la bibliografía se encuentra entre un 3% y un 18%.<sup>162,163</sup>

Con respecto a la patogenia, sigue sin dilucidarse completamente.<sup>162</sup> Se postula que los defectos de preservación (lesiones de tipo isquemia), los episodios de rechazo, las infecciones y principalmente la isquemia asociada a trombosis de la arteria hepática contribuyen a la formación de estos depósitos.<sup>162,164-167</sup>

Su aparición parece estar determinada por cierto grado de obstrucción de la vía. En algunos casos, la matriz de colágeno y restos celulares necróticos forman un molde de la vía biliar intra y extrahepática sin que lleguen a objetivarse zonas de estenosis.

Suele ocurrir durante el primer año tras el trasplante<sup>167</sup> con una media de aparición descrita en la bibliografía de unos 255 días.<sup>162</sup> Clínicamente se suelen manifestar con episodios de colestasis y colangitis.

Se han descrito hasta un 18% de colangitis por bacterias multi-resistentes, y hasta un 17% por *Candida species* en los cultivos. El grupo de A. Negm<sup>168</sup> recomienda la toma de muestra para el cultivo sistemático de la bilis en pacientes con ocupación de la vía biliar durante la realización de una CPRE. Esto permitiría un tratamiento antibiótico dirigido al microorganismo causante de la colangitis.

En cuanto a las pruebas diagnósticas, aunque la ecografía habitualmente es imprecisa, orienta en más del 50% de los casos en el diagnóstico, por lo que debe ser la prueba inicial de estudio.<sup>162</sup>

Otra modalidad no invasiva de estudio es la CRM<sup>169</sup> que permite el estudio y diagnóstico de lesiones en todo el árbol biliar.

La CPRE es la exploración diagnóstica y terapéutica por excelencia. Permite la extracción de cálculos, la dilatación y la colocación de endoprótesis si fuese necesario.<sup>162</sup>

En pacientes con barro biliar o litiasis, la esfinterotomía con extracción endoscópica se ha demostrado exitosa en un 90% de los pacientes.<sup>162,170</sup>

Es recomendable la exploración de la vía biliar del injerto y del receptor con una sonda de Fogarty® durante el procedimiento quirúrgico. Esta simple maniobra permite descartar o eliminar la presencia de coledocolitiasis o barro

biliar residual y minimizar por tanto la posibilidad de desarrollo de complicaciones por la ocupación de la vía biliar.

En los pacientes con destrucción progresiva de la vía y desarrollo de cirrosis biliar secundaria, el trasplante puede ser la única opción terapéutica.<sup>162</sup>

#### 3.3.5.2 Disfunción papilar.

Se define como el retraso en la evacuación del contraste al tubo digestivo que conlleva alteración de las pruebas hepáticas y dilatación de la vía biliar (injerto y receptor).

La disfunción de la ampolla o del esfínter de Oddi ocurre hasta en un 5% de los trasplantes con signos típicos como el reflujo biliar y pancreático en la CPRE.

La esfinterotomía endoscópica o la colocación de una prótesis transpapilar han sido utilizadas como tratamiento de esta patología por distintos centros.

#### 3.3.5.3 Hemobilia.

Es la presencia de sangre a nivel del árbol biliar que puede condicionar un cuadro de ictericia obstructiva y conllevar otras complicaciones como la pancreatitis aguda y la colangitis.<sup>171-174</sup>

La hemobilia puede ocurrir como consecuencia de una biopsia hepática (0,03% de los pacientes sometidos a biopsia

hepática) o en el transcurso de un procedimiento percutáneo (3-6% tras CTPH).<sup>118,154,171-175</sup>

En la literatura hay descritos episodios de hemobilia recurrente por el uso de tutores biliares internos que obligaron a la retirada endoscópica de los mismos.<sup>159</sup>

También se ha relacionado esta complicación con los aneurismas micóticos que, tras erosionar la pared de la vía, se abren a la misma ocasionando una fístula arterio-biliar de desenlace fatal.<sup>159</sup>

La ruptura de un pseudoaneurisma de la arteria hepática es otra causa que ha sido relacionada con la hemobilia.<sup>176</sup>

La manifestación clínica puede incluir la hemorragia digestiva alta, presentándose con melenas asociadas a ictericia o fiebre.

El dolor abdominal puede traducir la presencia de una pancreatitis en relación con la obstrucción de la vía biliar por los coágulos.<sup>171,173,174</sup>

La resolución espontánea de la hemobilia es posible, pero en algunos pacientes para su tratamiento se suele requerir la descompresión de la vía biliar a través de la CPRE con la extracción de coágulos.

En los casos de pseudoaneurismas rotos es preciso la realización de una angiografía con embolización vascular selectiva.<sup>118,171,177</sup>

Otra vía de acceso descrita para la embolización vascular en caso de hemobilia no controlada es la vía transvenosa. Se ha descrito como una opción terapéutica eficaz en caso de sangrado biliar y peritoneal no controlado tras la realización de una biopsia transyugular.<sup>175</sup>

En la literatura, además de la embolización selectiva,<sup>177</sup> se han descrito casos de resecciones hepáticas por imposibilidad de controlar la hemorragia. Aunque excepcional, la necesidad de trasplante también está descrito como recurso terapéutico.<sup>25</sup>

#### 3.3.5.4 Colangitis no asociada al uso del tubo en T.

Este tipo de complicaciones es poco frecuente y suele asociarse a otra complicación del árbol biliar preexistente como la estenosis o la ocupación de la vía biliar.

Al igual que la colangitis asociada al tutor biliar, las enterobacterias son los agentes causales más frecuentes. Existen cuadros de colangitis por *Candida species*. Este tipo de infecciones están relacionadas con micosis invasivas con la característica aparición de fístulas biliares no relacionadas con problemas isquémicos y que son de muy difícil manejo, aun con maniobras quirúrgicas. El diagnóstico de esta forma

de colangitis se logra mediante el cultivo y biopsia. Para el tratamiento se ha descrito, en los casos limitados a la vía biliar extrahepática, la derivación bilio-digestiva intrahepática a la placa hiliar.<sup>178</sup>

La forma de presentación clínica es similar. El cuadro febril es el síntoma más frecuente, no estando el dolor abdominal siempre presente. Analíticamente también se presenta con un patrón de colestasis.

Para el diagnóstico, además de la sospecha clínica, se recomienda la valoración del estado de la vía biliar con el fin de descartar la presencia de otras complicaciones biliares asociadas.

La ecografía, la CRM o la TC son las pruebas complementarias de estudio por imagen no invasivas que permiten dicha valoración.

El tratamiento antibiótico es similar al utilizado en las colangitis por manipulación del tubo de Kehr con fármacos específicos para enterobacterias.

La CPRE es la prueba diagnóstica y terapéutica por excelencia para el manejo de la causa de obstrucción porque permite la descompresión y drenaje de la vía biliar mediante la dilatación de estenosis o el drenaje de cálculos concomitantes, así como la posibilidad de colocar endoprótesis.

En los pacientes con derivaciones bilio-digestivas o en los que no se pueda realizar la CPRE, la CTPH, también permite realizar maniobras de descompresión, drenaje y colocación de endoprótesis para el tratamiento.

En aquellos casos en los que sea imposible realizar la descompresión de la vía biliar por vía endoscópica o intervencionista, o en casos con episodios reiterados de colangitis a pesar del tratamiento conservador la intervención quirúrgica puede ser necesaria.

En algunos casos la derivación bilio-digestiva es suficiente. En los casos con lesión segmentaria grave del árbol biliar pueden ser precisas resecciones segmentarias hepáticas con dilatación de zona estenótica.<sup>25</sup>

#### 4 EVOLUCIÓN HISTÓRICA DE LA RECONSTRUCCIÓN BILIAR EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO.

En la década de los 70 las complicaciones biliares asociadas al trasplante hepático, presentaban una incidencia de morbilidad que oscilaba entre el 34 y el 50% y tasas de mortalidad del 25-30%.<sup>1,42,48</sup> La incidencia global de las complicaciones biliares durante los años 80 y 90, descendieron a valores entre el 24 y el 29%, cifras similares a las actuales.<sup>77</sup> En esta reducción en la cifra de complicaciones seguramente haya influido el cambio de la estrategia de reconstrucción de la vía biliar.<sup>25</sup>

##### **4.1 Anastomosis biliar en el trasplante hepático.**

La técnica de reconstrucción biliar ha variado considerablemente con el transcurso de los años. En los inicios del trasplante hepático, y hasta mediados de los años 70, la técnica habitual para la reconstrucción de la vía biliar utilizaba la vesícula biliar del injerto donante.

La anastomosis de la vesícula al duodeno (colecisto-duodenostomía) o a un asa de yeyuno en Y de Roux (colecisto-yeyunostomía) eran las técnicas más frecuentemente utilizadas.

Sin embargo, T.E. Starlz y colaboradores enfatizaron la alta incidencia de complicaciones biliares y las serias repercusiones asociadas. La utilización de la vesícula biliar conllevaba una elevada morbilidad y mortalidad. Reconocían que, además de la dificultad diagnóstica de las complicaciones, en aquellos casos

que requerían una segunda intervención, la incidencia de fistulas duodenales aumentaba de forma considerable.<sup>164, 179</sup>

Estudios anatómicos realizados por el grupo de J. Terblanche sugerían que el aporte sanguíneo deficiente en la vía biliar del injerto podría contribuir a estas complicaciones, pero reconocían que la mayoría de las complicaciones estaban asociadas principalmente a la utilización, frecuente e inapropiada, de la colecistoduodenostomía y a la dificultad en el diagnóstico de las complicaciones.<sup>180</sup>

En 1976, R.Y. Calne y su equipo<sup>181</sup> describieron una técnica más compleja para la reconstrucción biliar. Consistía en la anastomosis de la vía principal (o de un asa en Y de Roux) del receptor con un conducto único, formado por la unión de la vesícula y el conducto biliar común del injerto y dejando un tutor biliar.

Aunque este procedimiento permitía reducir el número de complicaciones, implicaba una dificultad técnica importante. Además los mismos buenos resultados se podían reproducir con la colédoco-coledocostomía, por lo que la técnica no se popularizó.

Por otro lado, ya en 1979, T.E. Starlz<sup>179</sup> recomendaba como técnica ideal para la reconstrucción de la vía biliar en el trasplante, la utilización de la vía biliar principal de donante y receptor, confeccionando una colédoco-coledocostomía término-terminal y utilizando un tutor biliar. Abogaba por abandonar los restantes

tipos de anastomosis (ej. la colecisto-yeyunostomía o la colédoco-yeyunostomía) y sólo utilizarlos como recurso útil en aquellos casos en los que no fuese posible confeccionar una colédoco-coledocostomía.

El uso de la anastomosis entre las vías biliares principales del donante y del receptor fue consolidándose a partir de la década de los 80. Sin embargo el tipo de anastomosis realizada variaba en los distintos grupos.

Algunos autores<sup>154</sup> defendían la realización de la anastomosis látero-lateral (L-L) ya que obtenían mejores resultados, principalmente en lo referente a las estenosis anastomóticas.

A principios de los años 90 comenzaron a publicarse estudios que obtenían mejores resultados con el uso de la anastomosis L-L que con la anastomosis término-terminal (T-T).<sup>154,182</sup>

En 1994 el grupo de P. Neuhaus<sup>154</sup> presentó una serie de 300 pacientes trasplantados con anastomosis L-L tutorizada con tubo en T de goma, en el que recomendaban la realización de esta técnica. Según estos autores, la anastomosis L-L permitía una mejor adaptación de la anastomosis en vías de pequeño calibre. También minimizaba el trauma mecánico al que estaban sujetos los bordes de la anastomosis, reduciendo de esta forma la probabilidad de necrosis y fuga a dicho nivel. Además, este procedimiento al igual que la anastomosis T-T, preservaba el esfínter de Oddi reduciendo la incidencia de colangitis y sepsis. Asimismo observaron una menor incidencia de peritonitis biliar

probablemente debido a las características del material del tutor biliar.<sup>154</sup>

Basados en los resultados obtenidos por el grupo de P. Neuhaus<sup>154</sup>, en 1998 J.M. Rabkin y colaboradores<sup>183</sup> realizaron un estudio comparativo entre la anastomosis L-L sin tutor biliar y la T-T con y sin tutor. La incidencia de complicaciones halladas en los tres grupos fue similar (25%, 35%, 25% respectivamente). No encontraron beneficios en la anastomosis L-L sin tutor con respecto a las otras dos. Además como la única diferencia con respecto al estudio de P. Neuhaus fue la utilización del tutor biliar, entendía que su uso en la anastomosis L-L podría prevenir el desarrollo de fugas y estenosis, evitando las posibles muertes derivadas de estas complicaciones (9%<sup>183</sup> *versus* 2%<sup>154</sup>).

La incidencia de complicaciones biliares entre pacientes con anastomosis T-T *versus* L-L también fue estudiada por B. Davidson<sup>184</sup> y colaboradores. En 1999 publicaron un estudio prospectivo aleatorizado que incluía un total de 100 pacientes. En ningún caso se utilizó tutor biliar. No hubo diferencias significativas en la aparición de complicaciones biliares (T-T 32% *versus* L-L 30%) ni en el desarrollo de fugas (17% *versus* 18%) ni estenosis (15% *versus* 12%).<sup>184</sup>

El estudio de S. Weiss y colaboradores<sup>192</sup> de 2009, analizó la incidencia de complicaciones biliares entre anastomosis L-L con y sin tutor biliar, sin realizar comparaciones con la anastomosis T-T. El objetivo del trabajo fue valorar la incidencia de

complicaciones biliares según la utilización del tutor biliar, siendo los resultados favorables a la tutorización, tal y como se explica en el siguiente apartado.

En la actualidad la reconstrucción de la continuidad de la vía biliar principal uniendo el colédoco del donante con el del receptor por sus extremos o por sus caras laterales, es la técnica recomendada en el trasplante hepático. El uso del tutor biliar, sigue siendo tema de controversia.

### **4.2 Uso del tubo en T en el trasplante hepático.**

El tutor biliar fue de uso indiscutido en los inicios del trasplante hepático. Sin embargo, a finales de los años 80 y principios de los años 90 grupos como el de D.A. Rouch<sup>185</sup> en Chicago o el de Rolles<sup>186</sup> en Londres comenzaron a cuestionar en sus publicaciones la necesidad de su uso sistemático en el trasplante hepático.

Los primeros casos de trasplantes hepáticos sin el uso del tutor biliar descritos en la bibliografía, se remontan a finales de los años 80 y principios de los 90.<sup>186</sup> Hasta esa fecha, su utilización era casi sistemática independientemente del tamaño de la vía biliar o de la técnica de anastomosis utilizada.

La relación directa del uso del tutor biliar con complicaciones tales como la fuga a través del mismo, peritonitis biliar tras su extracción, desplazamiento del tutor o la colangitis tras la manipulación, sumado al hecho de poder evitar estas

complicaciones sin el uso de la tutorización de la vía biliar, llevaron a distintos autores a declarar injustificado el uso del tutor biliar de forma rutinaria.<sup>184-188</sup>

Hasta principios de los 90 los medios de exploración, así como de control de la vía biliar eran limitados, solían ser invasivos y no exentos de complicaciones. Se contaba con la CPRE, la CTPH y la colangiografía a través del tutor biliar.

El tubo en T, al suponer un acceso directo, rápido y fácil a la vía biliar, permitía monitorizar la cantidad y calidad de la bilis así como valorar la función del injerto. Otra ventaja inherente al tubo en T era la descompresión de la vía biliar cuya presión intraluminal podía verse aumentada tras la cirugía, permitiendo también reducir el riesgo de fistulas y estenosis a nivel de la anastomosis.

Sin embargo, la CRM, descrita por primera vez en 1991, permitió evaluar la vía biliar de una manera no invasiva e incruenta. Demostró, además, una elevada exactitud diagnóstica con independencia del calibre de la vía biliar, permitiendo de esta manera prescindir del tutor para la exploración diagnóstica de la vía biliar en caso de sospecha de complicación postoperatoria.

Desde 1990 hasta 2011 al menos 20 artículos fueron publicados sobre la utilidad o necesidad del tutor biliar en el trasplante hepático de donante cadáver. Los resultados obtenidos con el análisis de series tanto retrospectivas como prospectivas no

aleatorizadas, eran dispares en cuanto a la recomendación de su uso.

Los estudios que no recomendaban su uso, lo hacían basados en el hecho de que se evitaban todas las complicaciones inherentes a la tutorización.<sup>66,67,77,118,153,157,185-187,189,190</sup> Por otro lado, aquellos trabajos que abogaban por la tutorización de la vía biliar defendían que, aunque la tasa global de complicaciones era similar en ambos grupos, el grupo tutorizado presentaba menor incidencia de estenosis biliares.<sup>158,183,191,192</sup>

A comienzos de la década de los 90, D.A. Rouch<sup>185</sup> y colaboradores publicaron un estudio en el que revisaban retrospectivamente 136 pacientes trasplantados. Identificaron tres tipos de reconstrucción biliar: anastomosis T-T con tutor biliar, T-T sin tutor y hepático-yeyunostomía en Y de Roux. Las tasas de complicaciones observadas para estos tipos de anastomosis fueron de 35%, 18% y 21% respectivamente. Solo observaron diferencias estadísticamente significativas en la tasa global de complicaciones biliares tempranas entre los grupos con anastomosis término-terminal tutorizada y sin colocación de tutor (31% *versus* 5% respectivamente,  $p < 0,02$ ). Con estos hallazgos, recomendaban, siempre que fuese posible, realizar una anastomosis T-T sin tutor biliar.

K. Rolles<sup>186</sup> en 1994, publica una serie de casos de 118 pacientes trasplantados entre 1988 y 1992. Cuatro (25%) de los 16 pacientes a los que se les colocó tubo de Kehr presentaron fugas

anastomóticas, mientras que en el grupo de pacientes en los que no se colocó el tutor biliar (90 pacientes) se observaron 10 (11%) casos de fugas biliares anastomóticas, sin ser estas diferencias estadísticamente significativas. Todos los casos de estenosis anastomóticas sucedieron en el grupo de pacientes a los que no se había colocado el tutor biliar (11%). Dado que el manejo de las estenosis se realizó a través de radiología intervencionista, concluían que no encontraban beneficios en el uso del tutor en el trasplante hepático.

A principios de 1996, H.B. Randall y colaboradores<sup>187</sup> presentaron una serie de casos (n=110) en la que se analizaba la evolución de los pacientes según la realización de una anastomosis biliar tutorizada (n=59) o sin tutor (n=51). No encontraron diferencias significativas en cuanto a supervivencia a un año ( $p>0,83$ ) ni tasas de conversión a yeyunostomía en Y de Roux ( $p=0,16$ ). Tampoco observaron diferencias significativas entre los grupos estudiados en el porcentaje de estenosis biliares anastomóticas (13,6% *versus* 13,7%, con y sin tubo de Kehr,  $p=0,29$ ). Sí se observó diferencias estadísticamente significativas ( $p<0,001$ ) entre los grupos en el porcentaje de fugas biliares (8,4% *versus* 0%, con y sin tubo de Kehr,  $p=0,29$ ). Concluyeron que la realización de la anastomosis no tutorizada era segura, siendo innecesaria dicha tutorización en la mayoría de los pacientes trasplantados, además de conseguir una reducción considerable en el número de procedimientos radiológicos en el grupo sin tutor.

Ese mismo año, V. Vougas<sup>67</sup> y colaboradores publicaron el primer estudio prospectivo aleatorizado. Se trataba de una serie de 60 pacientes con anastomosis T-T con y sin tutor biliar en el que compararon las tasas de complicaciones biliares. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en el desarrollo de complicaciones biliares (16,6% en el grupo con tutor *versus* 20% en el grupo sin colocación de tubo de Kehr,  $p>0,005$ ), por lo que tampoco recomendaban el uso sistemático del tutor biliar.

A finales de 1996, el grupo de B.H. Ferraz Neto,<sup>189</sup> publicó una serie de 199 casos de pacientes trasplantados. A un total de 110 de estos pacientes se les había colocado el tubo de Kehr y a 89, no. Las tasas de complicaciones biliares que encontraron fueron estadísticamente significativas (23,6% en el grupo con tubo de Kehr *versus* 11,2% en el grupo sin tutor biliar,  $p=0,024$ ). Debido a la mayor morbilidad hallada en el grupo tutorizado entendían que el uso rutinario del tutor biliar debía evitarse.

El primer estudio que presentó resultados a favor del uso del tutor biliar fue publicado en 1997 por J. Nuño y colaboradores.<sup>191</sup> Publicaron un estudio prospectivo aleatorizado que incluía 98 pacientes trasplantados entre 1994 y 1995. Se aleatorizaron los pacientes en dos grupos, 50 pacientes con tutor biliar y 48 sin tutor, realizando en todos los pacientes una anastomosis biliar T-T. Las tasas de complicaciones halladas fueron del 33% en el grupo sin tutor *versus* el 10% en el grupo con tubo en T ( $p<0,01$ ). Además la tasa de reintervenciones que encontraron también fue

mayor en el grupo sin tutor (31% *versus* 6%), siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,003$ ).<sup>191</sup>

Durante 1998 se publicaron otros estudios que contribuyeron a la controversia sobre la utilidad del tutor biliar en el trasplante. A principios de este año, Z. Ben-Ari y colaboradores,<sup>157</sup> realizaron una revisión de los primeros 100 trasplantes realizados en el Royal Free Hospital de Londres. El objetivo del estudio fue valorar la morbilidad y mortalidad de las infecciones según la técnica quirúrgica utilizada para la reconstrucción de la vía biliar. Observaron que la confección de una anastomosis T-T no tutorizada conllevaba una menor morbilidad en términos de infección. Las tasas de sepsis relacionadas con infección de la vía biliar fue del 1,7% en el grupo sin tutor *versus* 40% en el grupo tutorizado, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,0002$ ).

Otro trabajo publicado ese mismo año fue el estudio retrospectivo de J.M. Rabkin y colaboradores.<sup>183</sup> El objetivo de este estudio fue evaluar las complicaciones biliares en la anastomosis L-L sin tutor biliar. Para ello se comparó este tipo de reconstrucción biliar con anastomosis T-T con y sin tutor. Las cifras globales de complicaciones en los tres grupos fueron similares sin observar diferencias estadísticamente significativas (T-T con tutor: 35%, T-T sin tutor: 25%, L-L sin tutor 25%). Sin embargo, sí hallaron diferencias significativas entre la anastomosis T-T tutorizada y las otras anastomosis en relación a las tasas de estenosis (T-T con tutor: 6%, T-T sin tutor: 23%, L-L

sin tutor 15%) y de mortalidad a 6 meses (T-T con tutor: 2%, T-T sin tutor: 7%, L-L sin tutor 10%). Este grupo concluía que a pesar de la mayor tasa de reingreso por fugas, la anastomosis T-T tutorizada era superior a las otras dos.

También en 1998, S.M. Bawa y colaboradores<sup>188</sup> publicaron un estudio prospectivo aleatorizado con un total de 37 pacientes (n=18 anastomosis T-T con tutor biliar interno *versus* n=19 anastomosis T-T no tutorizada). La media de seguimiento de los pacientes era de 19 meses. El porcentaje de complicaciones biliares entre grupos, con diferencias estadísticamente significativas, fue del 50% en el grupo de pacientes a los que se había colocado el tutor interno y del 5,2% en el grupo de pacientes sin colocación de tutor biliar. Un 55,5% de las complicaciones biliares del grupo del tutor biliar, tuvieron una relación directa con éste. Además describieron un caso de mortalidad relacionada con el tutor. Por lo que concluían que el uso del tutor biliar interno contribuía significativamente a las complicaciones biliares y que la anastomosis no tutorizada era más segura.

En 1999 L. Grande y colaboradores<sup>153</sup> publicaron un estudio retrospectivo de los trasplantes realizados en los 10 años previos. El objetivo del trabajo fue valorar la tasa de complicaciones relacionadas con el tutor biliar y cómo podían actuar en detrimento de la evolución del trasplante. Observaron un 14% de complicaciones directamente relacionadas con la colocación de un tutor biliar. Aunque consideraron que se trataba de un número significativamente elevado, subrayaron que ningún paciente o

injerto se perdió debido a estas complicaciones. Además, la mayoría de estas complicaciones pudieron ser tratadas de forma conservadora.

A comienzos de 2001, M. Shimoda y colaboradores<sup>190</sup> presentaron un estudio retrospectivo que comparaba la anastomosis T-T tutorizada con la T-T no tutorizada en 147 pacientes trasplantados hepáticos. El objetivo del estudio fue analizar la mortalidad, la tasa de complicaciones biliares, los tratamientos y los gastos relacionados entre estos dos grupos. Encontraron diferencias estadísticamente significativas en la tasa global de complicaciones biliares (T-T con tutor: 32,9% *versus* T-T sin tutor: 15,5%). No encontraron diferencias en cuanto a mortalidad en los 30 días postoperatorios (T-T con tutor: 9% *versus* T-T sin tutor: 11,2%) ni en lo referente al porcentaje de estenosis biliares (T-T con tutor: 6,6% *versus* T-T sin tutor: 8,5%). Aunque objetivaron una diferencia significativa en la media de estancia hospitalaria entre ambos grupos (T-T con tutor: 31,1 ± 27,9 días *versus* T-T sin tutor: 18,8 ± 15,5 días), sólo pudieron observar una tendencia a presentar mayores costes el grupo tutorizado.

En 2001, O. Scatton y colaboradores<sup>4</sup> publicaron el primer estudio prospectivo aleatorizado multicéntrico. Analizaron un total de 180 pacientes (90 en cada grupo de estudio). La tasa global de complicaciones biliares hallada fue mayor en el grupo tutorizado (33,3% *versus* 15,5%), principalmente asociadas a complicaciones menores. El 60% de estas complicaciones estaban

directamente relacionadas con el tutor biliar. La complicación más significativa que encontraron fue la colangitis debida a la realización de colangiografía a través del tutor biliar (11,1%). La siguiente complicación más frecuente encontrada fueron las fistulas (10% en el grupo tutorizado y del 2,2% en el grupo sin tutor). El resto de las complicaciones fueron similares en ambos grupos. La tasa de supervivencia del injerto y de los pacientes fue similar en ambos grupos. Estos autores concluían que aunque las complicaciones derivadas del uso del tutor biliar fueron consideradas menores, la mayor incidencia de complicaciones biliares en este grupo justificaba la recomendación de la realización de la anastomosis biliar sin tutorización.

Aunque ya en el año 2001 el grupo de M. Shimoda<sup>190</sup> sugería en su estudio retrospectivo la existencia de una tendencia de mayores costes asociados al uso del tutor biliar en la reconstrucción biliar en el trasplante, no fue hasta el año 2007, que se publicó el primer estudio prospectivo aleatorizado de coste-efectividad sobre el uso del tutor biliar por A. Amador y colaboradores.<sup>47</sup> Aleatorizaron un total de 107 pacientes, 53 en el grupo tutorizado y 54 en el grupo sin tutor. El objetivo de este trabajo fue identificar las ventajas y desventajas de la tutorización de la anastomosis biliar con especial atención a los costes derivados. Observaron una incidencia global de complicaciones biliares del 35,5%. La tasa de complicaciones biliares del grupo tutorizado fue del 60,4%, estando directamente relacionadas con el uso del tutor un 37,7% de las mismas. La incidencia de complicaciones en el grupo no tutorizado fue del 11,1%. En

relación a los costes relacionados con el procedimiento, observaron una diferencia significativa a favor de la anastomosis no tutorizada. Esta diferencia se debió principalmente a la realización de un mayor número de procedimientos diagnósticos y terapéuticos y a una estancia hospitalaria más prolongada en este grupo, llegando a la conclusión de que la utilización sistemática del tutor biliar en el trasplante no estaba justificada.<sup>47,193</sup>

El grupo de M. Wojcicki<sup>77</sup> publicó en 2009 una serie retrospectiva de 84 pacientes trasplantados en los que analizaron la tasa de complicaciones biliares entre aquellos con anastomosis T-T con tutor y sin tutor. La técnica utilizada para la anastomosis T-T no era exactamente igual en cada grupo, ya que en los pacientes tutorizados la sutura se realizó con puntos sueltos mientras que en el grupo sin tutor se llevó a cabo mediante sutura continua. El porcentaje de complicaciones fue del 31% en el grupo colocación del tutor biliar y del 8% en el grupo no tutorizado, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,008$ ). En el grupo con colocación del tutor biliar, el 20% de las complicaciones se catalogaron como tardías (más de 30 días postrasplante), mientras que en el grupo sin tutor biliar se observaron un 2% de complicaciones tardías, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,008$ ). En vista de estos resultados, concluyeron que la realización de la reconstrucción biliar con una sutura continua y sin la colocación del tutor reducía el número de complicaciones biliares, aunque reconocían que eran necesarios estudios prospectivos aleatorizados para confirmar estos resultados.

En 2009 S. Weiss<sup>192</sup> y colaboradores publicaron un estudio prospectivo aleatorizado cuyo objetivo era comparar las tasas de complicaciones entre pacientes trasplantados en los que se realizó la reconstrucción biliar utilizando la anastomosis L-L con y sin tutorización. Incluyeron un total de 194 pacientes, 99 con anastomosis L-L tutorizada y 95 con anastomosis L-L sin tutor. Fue el primer estudio en el que observó un aumento significativo de la tasa de complicaciones biliares en el grupo sin tutor biliar. El porcentaje de complicaciones biliares observada fue del 27% en el grupo tutorizado frente al 50% en el grupo sin tutor. Además observaron un mayor número de complicaciones graves como pancreatitis secundarias a la realización de una CPRE en el grupo no tutorizado. También el número de pruebas complementarias e invasivas y, por tanto, el coste del procedimiento, fueron mayores en el grupo no tutorizado. Con estos resultados la conclusión a la que llegaron fue que el uso del tubo en T era seguro, coste-efectivo y una excelente herramienta de control de la anastomosis biliar.

En 2009 el grupo de G.C. Sotiropoulos<sup>194</sup> publicó la primera revisión sistemática y meta-análisis sobre el uso del tutor biliar en el trasplante. Analizaron los resultados de un total de 1027 pacientes distribuidos en 9 estudios. Los trabajos incluidos en el estudio, aleatorizados o no, comparaban los resultados entre anastomosis biliar (colédoco-coledocostomía término-terminal) tutorizada y no tutorizada. En el meta-análisis de las complicaciones biliares, sólo observaron una tendencia a favor del grupo sin colocación del tutor biliar ( $p < 0,001$  para el modelo de efectos fijos,  $p = 0,007$  para el modelo de efectos aleatorios). No

hubo diferencias detectadas por el modelo de efectos fijos para las fugas biliares anastomóticas o fístulas ( $p=0,57$ ), necesidad de colédoco-yeyunostomías postoperatorias ( $p=0,48$ ), necesidad de dilatación y colocación de *stent* ( $p=0,22$ ), trombosis de la arteria hepática ( $p=0,72$ ), necesidad de retrasplante ( $p=0,98$ ) o mortalidad por complicaciones biliares ( $p=0,31$ ). La recomendación final de estos autores fue la de abandonar el uso sistemático del tubo en T en el trasplante hepático.<sup>194</sup>

En 2010, C. Riediger y colaboradores<sup>147</sup> publicaron otra revisión sistemática de estudios retrospectivos (15 considerados relevantes) y un meta-análisis de estudios prospectivos aleatorizados (5 estudios controlados aleatorizados con un total de 639 pacientes). Aunque en el análisis global de las complicaciones biliares y de las fugas no se hallaron diferencias significativas entre ambos grupos, sí fueron detectadas diferencias en la aparición de estenosis en el grupo en el que no se había utilizado el tutor para la reconstrucción biliar. Por dicho motivo concluyeron que, aunque la reconstrucción biliar con el tubo en T prevenía la aparición de las estenosis biliares y puede tener la ventaja potencial de reducir la morbilidad asociada a estenosis a largo plazo, no había evidencia clara en favor del uso del tutor biliar en el TH.

W.D. Huang y colaboradores<sup>157</sup> publicaron en 2011 una revisión sistemática y meta-análisis, en la cual analizaron 5 estudios prospectivos aleatorizados controlados y 8 estudios comparativos con un total de 1608 pacientes. En este trabajo se

observó que el grupo en que la anastomosis biliar se realizaba sobre tutor biliar tenía una menor incidencia de estenosis. No se halló diferencias entre grupos, en cuanto a complicaciones biliares analizadas globalmente, ni en el desarrollo de fugas biliares o en el número de episodios de colangitis. Por lo tanto se concluyó que el uso del tutor biliar reducía la incidencia de estenosis biliares sin aumentar significativamente la incidencia global de complicaciones biliares.<sup>158</sup>

También en 2011 F.C. Paes Barbosa<sup>195</sup> y colaboradores publicaron otra revisión sistemática y meta-análisis donde se analizaron un total de 57 estudios (3 estudios prospectivos aleatorizados, 6 ensayos clínicos y 48 estudios de cohortes). Sólo se compararon las técnicas de reconstrucción de uso más frecuente como la anastomosis término-terminal con y sin tutor biliar y la látero-lateral con y sin tutor biliar. Las tasas de complicaciones biliares globales halladas fueron del 16,9% en pacientes con anastomosis T-T no tutorizada y del 28% en pacientes con anastomosis T-T tutorizada. Sin embargo estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p=0,203$ ). En el meta-análisis tampoco se encontró diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos para fístulas (más frecuentes en el grupo tutorizado,  $p=0,436$ ) ni para las estenosis (más frecuentes en el grupo sin tutor,  $p=0,057$ ). En este estudio también se realizó una extrapolación de los resultados de aquellos trabajos aleatorizados que habían sido excluidos del meta-análisis, hallando una tasa global de complicaciones biliares del 21,4% en el grupo con anastomosis término-terminal sin tutor biliar y del

33,3% en el grupo con colocación de tutor biliar, no alcanzando tampoco diferencias con significación estadística. Únicamente en el apartado de “otras complicaciones” (principalmente referidas a las complicaciones relacionadas con la colocación del tutor biliar, así como a la disfunción del esfínter de Oddi y compresiones extrínsecas) hallaron diferencias estadísticamente significativas, disminuyendo el riesgo hasta el 12,4% en el grupo en que se realizó una anastomosis T-T sin tutor biliar. La conclusión de este trabajo fue que la reconstrucción biliar en el trasplante hepático debería realizarse mediante la confección de una anastomosis término-terminal sin tutor biliar o una anastomosis látero-lateral con tutor biliar.<sup>195</sup>

## 5 RESUMEN DE LOS ESTUDIOS PUBLICADOS QUE EVALÚAN LA UTILIDAD DEL USO DEL TUBO EN T EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO.

Teniendo en cuenta los distintos estudios presentes en la literatura hasta la actualidad (Tabla 6), sigue sin haber un consenso sobre la utilidad del tutor biliar en el trasplante hepático.

Los trabajos que abogan por abandonar su uso, lo hacen sobre la base de la reducción de las complicaciones directamente relacionadas con el tutor biliar.

Por otro lado, aquellos que lo consideran necesario, lo hacen fundamentados en la posibilidad del fácil acceso a la vía biliar y, principalmente, por la reducción en el número de estenosis anastomóticas observada con su utilización.

Ninguno de estos estudios tiene en cuenta, al realizar la comparación entre grupos, la gravedad de las complicaciones. La interpretación de las diferencias halladas entre grupos podría llevar a errores si sólo se considera el hecho de la presencia o ausencia de las complicaciones biliares sin sopesar la repercusión de cada una de ellas.

No hay actualmente ningún trabajo que dilucide factores de riesgo que permitan seleccionar aquellos pacientes que se beneficien de la utilización del tutor.

Probablemente el debate no debiera ir dirigido al uso o no del tutor biliar, sino más bien a qué pacientes se podrían beneficiar de su utilización.

Es por ello que decidimos realizar el presente estudio prospectivo y aleatorizado en dos grupos de pacientes (con anastomosis T-T con y sin uso de tutor biliar), analizando y comparando todas las complicaciones y tratando de encontrar el grupo de pacientes que se pueden beneficiar del uso del tutor biliar.



**Tabla 6.** Resumen de los estudios comparativos más relevantes.

Autor	Año	Tipo de estudio	nº de pacientes (CT/ST)	Tasa global de complicaciones biliares	Tutor: nº complicaciones	Meses Seguimiento Mediana (Rango) Media/DE	Recomendación utilización del tutor
Vougas <sup>6</sup>	1996	PA	60 (30/30)	18,3%	Sí:5 No:6	30 (NC)	No
Nuño <sup>19</sup>	1997	PA multicéntrico	98 (50/48)	21,4%	Sí:5 No:16	9/NC	Sí
Bawa <sup>188</sup>	1998	PA	37 (18/19) Tutor biliar interno	27%	Sí: 9 No: 1	19 (13-26)	No
Davidson <sup>184</sup>	1999	PA	100 (50 TTsTB/50 LLsTB)	TTsTB 32% LLsTB 30%	Ambos grupos son sin tutor biliar	53 (35-65)	Ambas técnicas son equivalentes
Scatton <sup>4</sup>	2001	PA multicéntrico	180 (90/90)	24,4%	Sí:30 No:14	CT: 21,5/7 ST: 21,3/7,4	No
Amador <sup>47</sup>	2007	PA	107 (53/54)	35,5%	Sí:32 No:6	Mínimo de 3	No
Weiss <sup>192</sup>	2009	PA	194 (95/99) LLcTB/LLsTB	NC	Sí:27 No:50	Hasta 12	Sí

TG: tasa global de complicaciones biliares; n: número de casos; CT: con tubo en T; ST: sin tubo en T; DE: desviación estándar; PA: prospectivo aleatorizado; TTsTB: anastomosis biliar término-terminal sin tutor biliar. TTcTB anastomosis termino-terminal con tutor biliar. LLsTB: anastomosis látero-lateral sin tutor biliar; LLcTB: anastomosis látero-lateral con tutor biliar; NC: no consta; NP: no procede.

**Tabla 6 (continuación).** Resumen de los estudios las revisiones sistemáticas y meta-análisis.

Autor	Año	Tipo de estudio	Estudios incluidos	Tasa global de complicaciones biliares (TG)	Tutor: Sí/ No n°: complicaciones / pacientes	Meses Seguimiento Mediana (Rango) Media/DE	Recomendación sobre utilización del tutor
Sotiropoulos <sup>194</sup>	2009	Revisión sistemática y Meta-análisis	4 estudios PA 5 estudios comparativos	No diferencias significativas en TG Significativa en estenosis	Tasa global Sí: 32,15% / No: 18,3% Estenosis Sí: 5,7% / No: 11,1%	NP	No
Riediger <sup>147</sup>	2010	Revisión sistemática y Meta-análisis	5 estudios PA	No diferencias significativas en TG Significativa en estenosis	Tasa global Sí: 24 / 322 / No: 22 / 317 Estenosis: Sí: 14 / 322 / No 31 / 317	NP	No
Huang <sup>158</sup>	2011	Revisión sistemática y Meta-análisis	5 estudios PA 8 estudios comparativos	No diferencias significativas en TG Significativa en estenosis	Tasa global Sí: 99 / 322 No: 92 / 317 Estenosis: Sí: 15 / 322 / No 31 / 317	NP	Si
Paes-Barbosa <sup>195</sup>	2011	Revisión sistemática y Meta-análisis	3 PA 6 ensayos clínicos, 48 estudios de cohortes	No diferencias en TG ni en estenosis o fistulas	Complicaciones globales Sí: 28% No: 16,9%	NP	No

TG: tasa global de complicaciones biliares; n: número de casos; CT: con tubo en T; ST: sin tubo en T; DE: desviación estándar; PA: prospectivo aleatorizado; TTsTB: anastomosis biliar término-terminal sin tutor biliar. TTcTB anastomosis termino-terminal con tutor biliar. LLsTB anastomosis látero-lateral sin tutor biliar; LLcTB: anastomosis látero-lateral con tutor biliar; NC: no consta; NP: no procede.

## II. HIPÓTESIS DE ESTUDIO.



## II.HIPOTESIS DE ESTUDIO.

El porcentaje global de complicaciones biliares tras el trasplante de hígado de donante cadáver es menor en aquellos pacientes en los que se realiza la anastomosis biliar sin la utilización del tubo en T.



### III. OBJETIVOS.



### III.OBJETIVOS.

#### 1 OBJETIVO PRINCIPAL.

Comparar el porcentaje global de complicaciones biliares de pacientes sometidos a trasplante hepático a los que se realizó anastomosis biliar con y sin tutor biliar.

#### 2 OBJETIVOS SECUNDARIOS.

- 2.1 Comparar los distintos tipos de complicaciones biliares en el trasplante hepático entre pacientes con y sin el uso de tubo en T.
- 2.2 Comparar la gravedad de las complicaciones biliares en los pacientes de los grupos con y sin el uso tubo en T.
- 2.3 Conocer y comparar la supervivencia libre de complicaciones biliares de los pacientes de los grupos con y sin utilización del tubo en T.
- 2.4 Identificar un grupo de pacientes en los que pueda aportar ventajas el uso del tubo en T.



## IV. MATERIAL Y MÉTODO.



## IV. MATERIAL Y MÉTODO.

### 1 DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se diseñó un estudio prospectivo aleatorizado en un único centro, con el objetivo de evaluar la incidencia de complicaciones biliares tras la realización de una colédoco-colédoco anastomosis término-terminal (CC-TT) con o sin colocación de tutor biliar de Kehr, en pacientes receptores de injerto completo de hígado.

Basándonos en los resultados publicados en la bibliografía, se asumió una incidencia global de complicaciones biliares del 30% tras la realización de una CC-TT con colocación de tutor biliar.<sup>4,118,154</sup>

Con el fin de detectar una reducción del 50% de complicaciones biliares, con un error de tipo 1 del 5% y un error de tipo 2 del 20%, se calculó la necesidad de contar con una muestra de, al menos, 98 casos por grupo (Ene 3.0: Programa para el cálculo de tamaño muestral. Universitat Autònoma de Barcelona, Servei d'Estadística Aplicada, distribuido GlaxoSmithKline®) decidiendo finalmente incluir 100 receptores por grupo.

Se definieron dos grupos de estudio:

- ✓ Grupo A. Pacientes en los que se realizó una anastomosis biliar CC-TT sobre tubo en T.
- ✓ Grupo B. Pacientes en los que se realizó una anastomosis biliar CC-TT sin tutorización.

El análisis del estudio fue por protocolo, es decir que sólo aquellos pacientes que completaron al menos 6 meses de seguimiento fueron incluidos en el análisis final.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario La Fe el 26 de febrero de 2008 y registrado en <http://www.clinicaltrials.gov/> con el número ID#NCT01546064.

Todos los pacientes incluidos fueron previamente informados sobre el procedimiento y dieron por escrito su consentimiento a la entrada en el estudio.

## 2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN DEL ESTUDIO.

### 2.1 Criterios de inclusión.

- a) Receptores de trasplante de hígado.
- b) Edad comprendida entre 18 y 68 años.

### 2.2 Criterios de exclusión.

- a) Colangitis esclerosante.
- b) Retrasplante.
- c) Injertos ABO incompatibles.
- d) Fallo hepático fulminante.
- e) Donante vivo.
- f) Injertos parciales y/o reducidos.
- g) Trasplante multiorgánico.
- h) Tiempo de isquemia fría mayor de 12 horas.
- i) Necesidad técnica de realizar una anastomosis biliar distinta a la colédoco-coledocostomía término-terminal.
- j) Calibre de colédoco del injerto y/o receptor  $< 3$  mm.
- k) Diferencia de calibres entre injerto y receptor mayor del doble.

### 3 ALEATORIZACIÓN.

Una vez diseñado el estudio clínico, se confeccionó para el proceso de aleatorización una urna cerrada con 200 sobres con un orificio para la extracción de los mismos.

Cien de estos sobres indicaban la colocación del tubo de Kehr en la reconstrucción de la vía biliar y los otros 100 la no utilización del tutor biliar.

La inclusión y aleatorización de los pacientes del estudio se realizó siempre después de terminar la anastomosis vascular y antes de empezar la anastomosis biliar, tras comprobar que se cumplían todos los criterios de inclusión y descartar todos los criterios de exclusión.

Una vez realizada la anastomosis vascular en el receptor, se procedió a la medición de los calibres de ambos colédocos siendo éste, el último requisito para descartar algún criterio de exclusión.

En este momento, una enfermera del equipo realizó la extracción aleatoria y apertura de un sobre, procediéndose a la confección de la anastomosis biliar término terminal según la directriz del sobre abierto. Se trató de un estudio sin reposición.

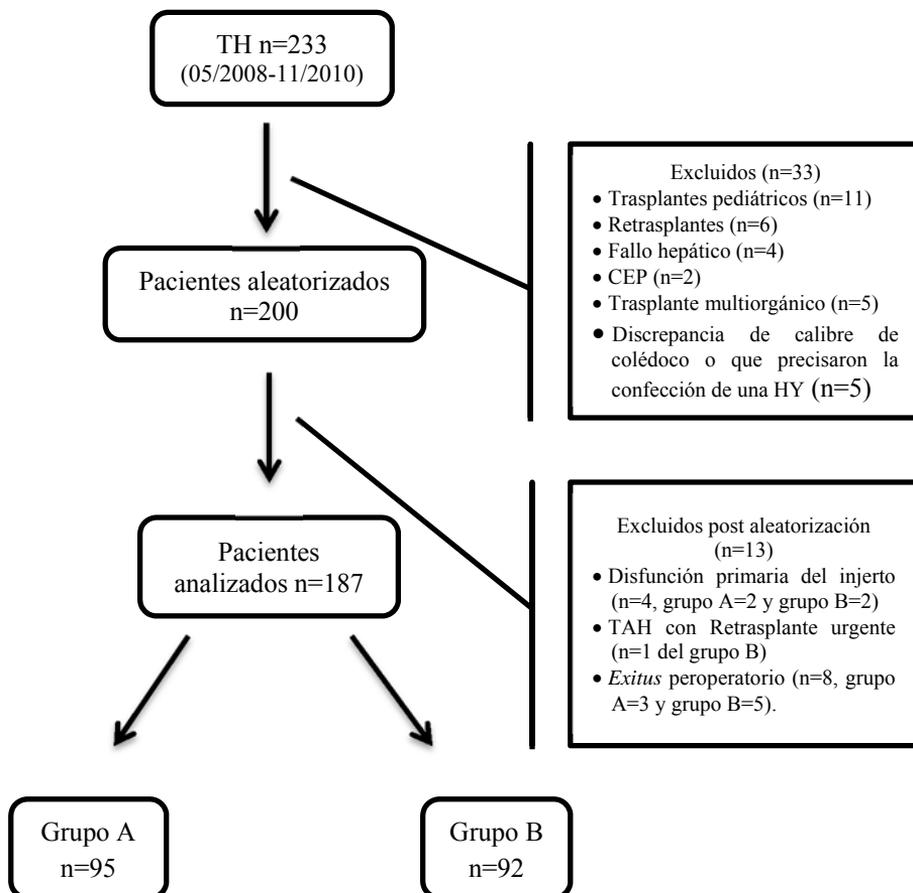
#### 4 POBLACIÓN DEL ESTUDIO.

Entre Mayo de 2008 y Noviembre de 2010, 233 pacientes fueron trasplantados en la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante del Hospital Universitario La Fe de Valencia. De ellos, 200 fueron incluidos en el estudio y aleatorizados en dos grupos. En el grupo A se incluyeron a los pacientes en los que se confeccionó una anastomosis CC-TT tutorizada con el tubo en T de Kehr y en el grupo B, a aquellos pacientes en los que no se colocó tutor biliar.

Se excluyó de la aleatorización a 33 pacientes, debido a que no cumplían los criterios de inclusión o cumplían criterios de exclusión. Las causas de exclusión fueron: trasplante pediátrico (n=11), retrasplante (n=6), fallo hepático fulminante (n=4), colangitis esclerosante primaria (n=2), trasplante multiorgánico (n=5) y discrepancia de calibre de colédoco o necesidad técnica de realización de una hepático-yeyunostomía (n=5).

De los 200 pacientes aleatorizados, 13 casos fueron excluidos del estudio posteriormente debido a que no cumplieron el período mínimo exigido de 6 meses de seguimiento para completar el análisis de la variable principal. Las causas de exclusión fueron: disfunción primaria del injerto que precisó retrasplante (n=4), trombosis de la arteria hepática con retrasplante urgente (n=1) y mortalidad postoperatoria antes de los tres meses (n=8).

Finalmente de los 187 pacientes incluidos en el estudio, 95 pacientes fueron asignados al grupo A y 92 pacientes al grupo B. (Figura 11).



**Figura 11.** Reclutamiento y aleatorización de los pacientes del estudio. TH: trasplante hepático; CEP: colangitis esclerosante primaria; HY: hepático-yeyunostomía; TAH: trombosis de la arteria hepática.

## 5 TÉCNICA QUIRÚRGICA DEL TRASPLANTE HEPÁTICO.

El procedimiento del trasplante de hígado de donante cadáver (TH) fue realizado por cinco cirujanos de la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, con una experiencia de más de 200 trasplantes hepáticos cada uno, al inicio del estudio.

El trasplante hepático es una intervención quirúrgica mayor altamente estandarizada y que comprende los siguientes pasos:

### **5.1 Extracción del injerto del donante cadáver.**

Esta etapa se realiza según la técnica descrita por T.E. Starzl en 1984 incluyendo algunas variantes propias.<sup>196</sup>

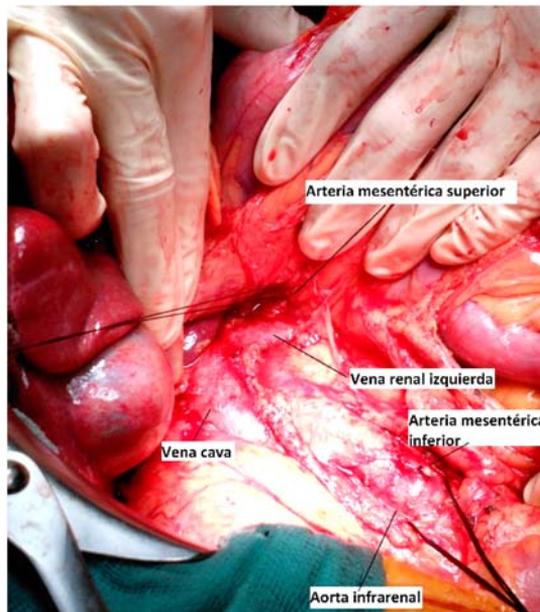
Consiste en la disección, canulación, perfusión y extracción reglada en el donante cadáver del órgano viable sin lesionarlo y preservándolo hasta su implante.

En la inducción anestésica se administra una cefalosporina de 3<sup>a</sup> generación (cefotaxima 1 gramo intravenoso) o la antibioterapia recomendada según antibiogramas previos. Se realiza rasurado completo y limpieza con cepillo con antiséptico, del tórax y el abdomen.

A través de una incisión media desde el manubrio esternal hasta el pubis (laparotomía media y esternotomía) se realiza una inspección rigurosa de la cavidad abdominal para descartar la presencia de tumores no conocidos o lesiones que

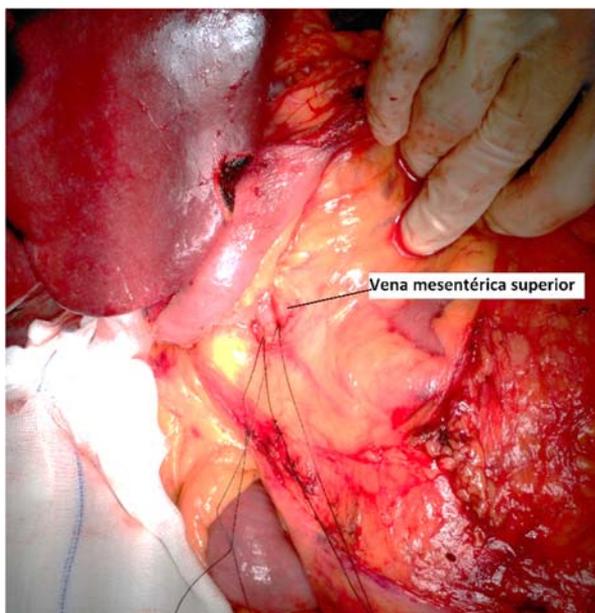
contraindiquen la utilización del injerto. En este momento se realiza también una valoración de las características macroscópicas del injerto como la coloración y consistencia hepática, así como posibles variantes o anomalías vasculares.

El procedimiento quirúrgico de la extracción se inicia con la preparación para la canulación de la aorta, para lo que se expone todo el retroperitoneo liberando la gotiera parietocólica derecha y movilizándolo el íleon terminal, ciego, colon ascendente-transverso y bloque duodeno-pancreático hasta identificar la cava inferior, la vena renal izquierda y la vena mesentérica inferior, siguiendo un plano avascular que permite abordar la raíz de la arteria mesentérica superior a su salida de la aorta, que se referencia en este momento con una seda de 2/0, la cava inferior y la aorta infrarrenal (maniobra de Cattell-Braasch). Se expone y referencia con dos ligaduras de seda del nº 2 la aorta infrarrenal, inmediatamente por encima de la bifurcación de las ilíacas, para su posterior canulación, seccionando entre ligaduras la arteria mesentérica inferior para disponer de más espacio y realizar una canulación más cómoda. (Figura 12).



**Figura 12.** Exposición vascular tras realizar la maniobra de Cattell-Braasch.

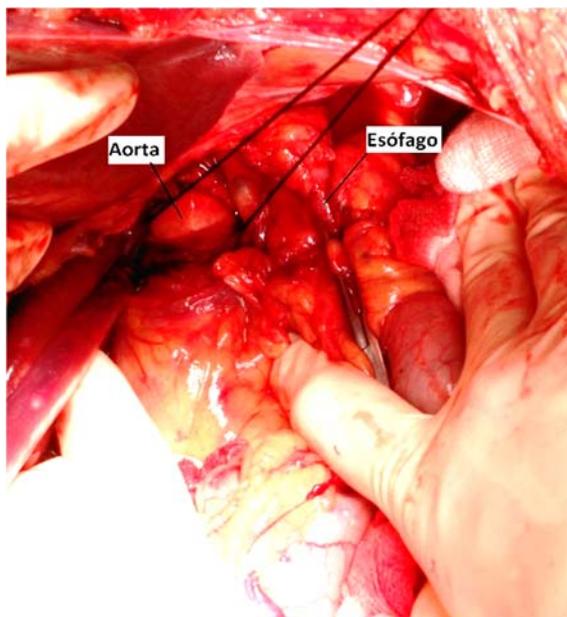
A continuación se diseca la vena mesentérica superior justo en su entrada en el proceso uncinado del páncreas dejándola referenciada para su posterior canulación (en casos dónde exista dificultad de canular el sistema portal a través de la mesentérica superior se puede realizar dicha canulación desde la vena mesentérica inferior o desde la misma vena porta común). (Figura 13).



**Figura 13.** Diseción y referencia de vena mesentérica superior para su posterior canulación.

Posteriormente se realiza el abordaje de la aorta supracelíaca, seccionando inicialmente el ligamento gastrohepático, previa comprobación de la presencia de una posible arteria hepática izquierda rama de la coronaria estomáquica para evitar su lesión y liberando el ligamento triangular izquierdo para permitir la movilización de los segmentos hepáticos 2 y 3. Esto permite el acceso al hiato esofágico tras seccionar la membrana freno-esofágica de Laimer-Bertelli, movilizar el esófago hacia la izquierda y seccionar el pilar esofágico derecho. Una vez hecho esto, por palpación se rodea la aorta supradiafragmática y se referencia la misma con ligadura de seda n° 2 (Figura 14), en el punto donde se ligará posteriormente para crear un circuito cerrado que permita la entrada del líquido de preservación en el

hígado.

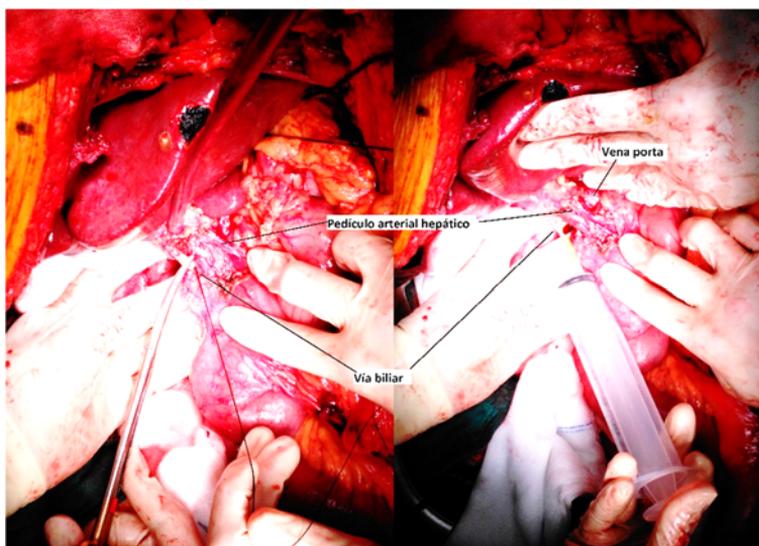


**Figura 14.** Identificación y referencia de la aorta infradiafragmática.

Estas maniobras son las primeras que se realizan porque permitirían, en caso de necesidad, por inestabilidad o parada cardíaca del donante, la canulación, clampaje y perfusión en una extracción rápida de hígado y riñones. Una vez realizado esto se procede a la disección de las estructuras del hilio hepático, sección y ligadura de la arteria pilórica y la gastroduodenal (previa confirmación de la existencia de una arteria hepática procedente del tronco celíaco y comprobación de posibles variantes anatómicas como salida de una arteria hepática derecha de la mesentérica superior o de una arteria hepática izquierda de la gástrica izquierda). Se referencian la arteria esplénica y la

arteria gástrica izquierda que no se suelen ligar ni disecar.

Por último, se secciona el colédoco distal a nivel de su entrada en el páncreas y se liga el cabo distal con lavado de la bilis del árbol biliar con 150 cc suero salino fisiológico a través del colédoco seccionado (Figura 15). En ningún caso, el control de la hemostasia alrededor de la vía biliar se realiza con electrobisturí, evitando de esta forma la posible lesión por isquemia. Habitualmente se realiza la colecistectomía en el donante, aunque éste es un gesto secundario y en ocasiones se puede realizar apertura del fundus de la vesícula para su vaciamiento y lavado de la misma con otros 150 cc de suero salino, dejándola in situ y realizando su exéresis en la cirugía de banco.



**Figura 15.** Sección y lavado de la vía biliar.

Previo a la canulación se realiza una biopsia hepática con trucut y la heparinización del donante (heparina sódica 300 UI/kg o 3 mg/kg). Una vez heparinizado, se procede a la ligadura de la aorta en la bifurcación ilíaca y colocación de la cánula de 24 Fr de perfusión en la aorta infrarrenal. Seguidamente se procede a la colocación de una cánula de 14 Fr a través de una venotomía en dirección a la porta común, previa ligadura de la vena distalmente.

Tras la canulación portal y aorto-ilíaca, se procede al clampaje de la aorta supracelíaca y se comienza a perfundir líquido de preservación. La exanguinación del donante para su sustitución de sangre por líquido de preservación, se realiza a través del tórax mediante la sección de la cava inferior suprahepática a su entrada en la aurícula.

La solución de preservación utilizada en la unidad es *Celsior® (Genzyme polyclonals S.A.S.)*, perfundiéndose habitualmente 3 litros por vía portal y 4 litros a través de la aorta. Es una solución extracelular rica en sustratos metabólicos como glutamato, impermeantes como lactobionato y manitol, antioxidantes como glutatión reducido y baja en potasio.

A partir de este momento comienza el proceso de extracción hepática, completando la sección de la cava suprahepática resecaando diafragma adherido a cúpula hepática en bloque. A continuación se realiza la movilización de la cava retrohepática ligando la vena suprarrenal derecha.

Con el hígado completamente liberado, se procede a la sección de los pedículos vasculares, para ello, tras descartar la presencia de una arteria hepática derecha rama de la arteria mesentérica superior y seccionar la vena mesentérica superior distalmente a la cánula, se secciona el pedículo completo incluyendo las ramas arteriales que forman el tronco celíaco.

En los casos en los que de la arteria gástrica izquierda nace la arteria hepática izquierda, se procede a su ligadura distal a la salida de la arteria hepática izquierda. El tronco celíaco se reseca con un parche de aorta; en caso de nacimiento de la arteria hepática derecha de la arteria mesentérica superior, se secciona a nivel de su salida de la aorta incluyendo en el parche de aorta el tronco celíaco y la arteria mesentérica superior.

La vena mesentérica superior habitualmente se descruza por detrás del páncreas junto con la cánula, ligando las ramas venosas principales. En ocasiones la sección venosa se puede realizar sin la cánula, incluyendo la salida de la vena esplénica o sin ella, en caso de extracción pancreática en el mismo donante.

Cirugía de banco: Tras la extracción del injerto, y como parte de la cirugía del donante, se realiza la preparación del mismo a fin de acondicionar el injerto para su posterior implante. Durante toda la fase de trabajo en banco es importante mantener la temperatura del líquido de la batea donde se encuentra el injerto entre 2-4°C. También aquí, si no se realizó durante el explante, se procede a la colecistectomía.

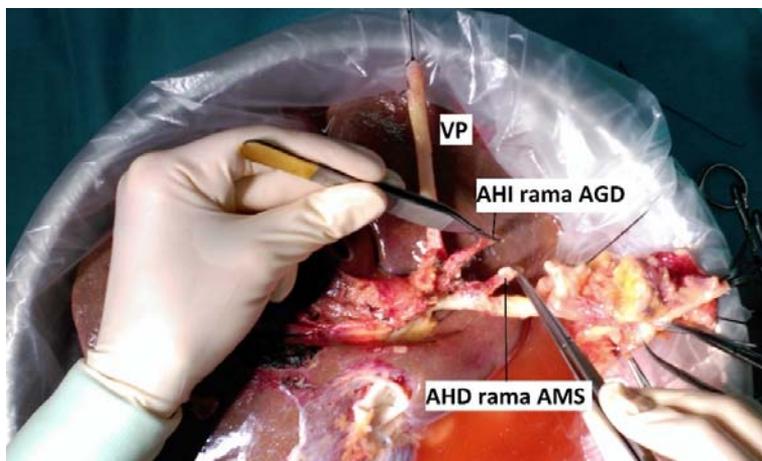
En este tiempo se comprueba que no se haya producido ninguna lesión vascular durante la extracción y si la hubiere, se procede a su reparación. Se realiza la sutura de las boquillas vasculares abiertas de los diferentes componentes del pedículo hepático, cava y venas suprahepáticas, tras la exéresis del tejido circundante.

En esta etapa se realiza la identificación de venas diafragmáticas y ligadura de las mismas con *Prolene*® de 5/0 eliminando las porciones redundantes de diafragma.

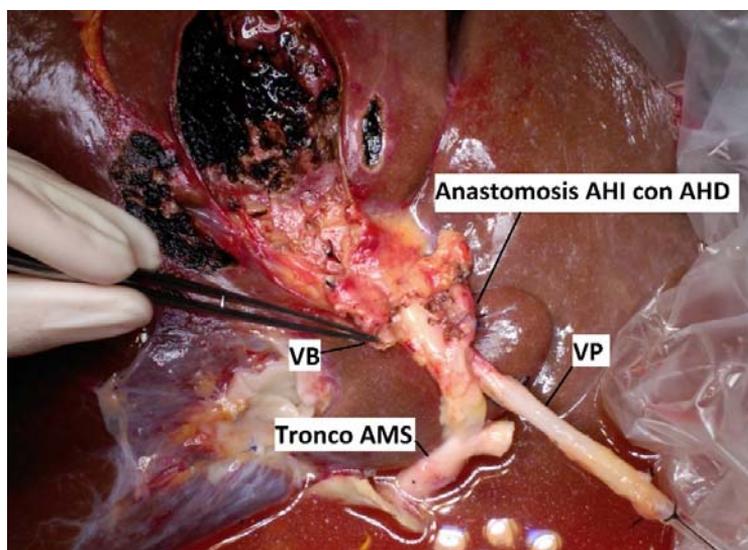
Se realiza la ligadura de la vena suprarrenal derecha y de otras posibles ramas de la arteria hepática, no ligadas previamente *Prolene*® de 6/0. En caso de variante arterial hepática (Figura 16) la reconstrucción en banco suele ser (Figura 17):

- ✓ Arteria hepática izquierda rama de la coronaria estomáquica: se liga la arteria coronaria, distal a la salida de la arteria hepática izquierda, quedando un tronco único a partir del tronco celiaco.
- ✓ Arteria hepática derecha rama de la mesentérica superior: la opción más frecuentemente utilizada es la anastomosis entre la arteria mesentérica superior (rama intestinal o rama a aorta) a la arteria esplénica, aunque los calibres arteriales y la calidad de la íntima arterial determinarán en cada caso la mejor opción de anastomosis.

Las anastomosis arteriales se realizan con suturas continuas de *Prolene*® de 7/0.

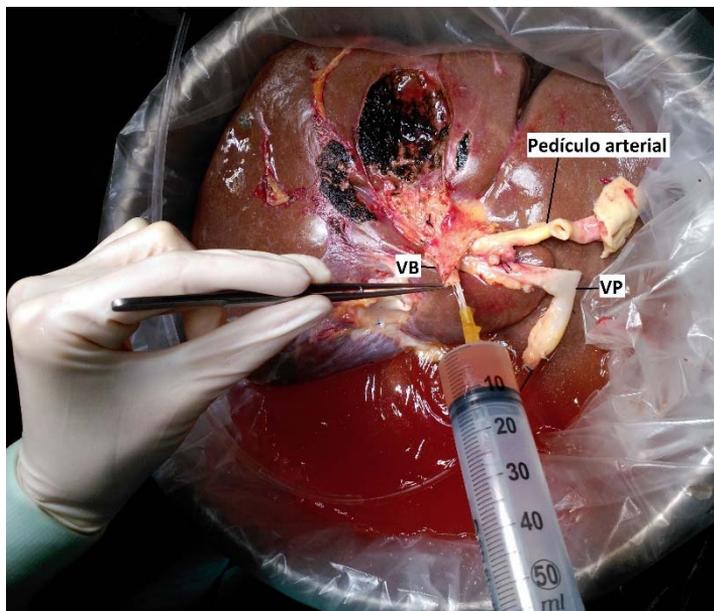


**Figura 16.** Variante anatómica arterial, con la peculiaridad de presentar una arteria hepática izquierda rama de la arteria gastroduodenal (detectada en el momento de la extracción) y la arteria hepática derecha rama del tronco de la arteria mesentérica inferior. VP: vena porta; AHI; arteria hepática izquierda; AGD: arteria gastroduodenal; AHD: arteria hepática derecha; AMS: arteria mesentérica superior.



**Figura 17.** Cirugía de banco, reconstrucción vascular. VP: vena porta; AHI; arteria hepática izquierda; AGD: arteria gastroduodenal; AHD: arteria hepática derecha; AMS: arteria mesentérica superior.

Una vez comprobada la estanqueidad de todos los vasos y suturas, se realiza un nuevo lavado de la vía biliar instilando líquido de preservación en la misma (Figura 18).



**Figura 18.** Cirugía de banco. Lavado de la vía biliar. VB: vía biliar; VP: vena porta.

Por último, el órgano se mantendrá en líquido de preservación y en frío dentro de triple bolsa estéril hasta el momento de su implante.

## 5.2 Fase de hepatectomía en el receptor.

A través de una incisión subcostal derecha ampliada se procede a la hepatectomía del hígado en el receptor y posterior implante del injerto.

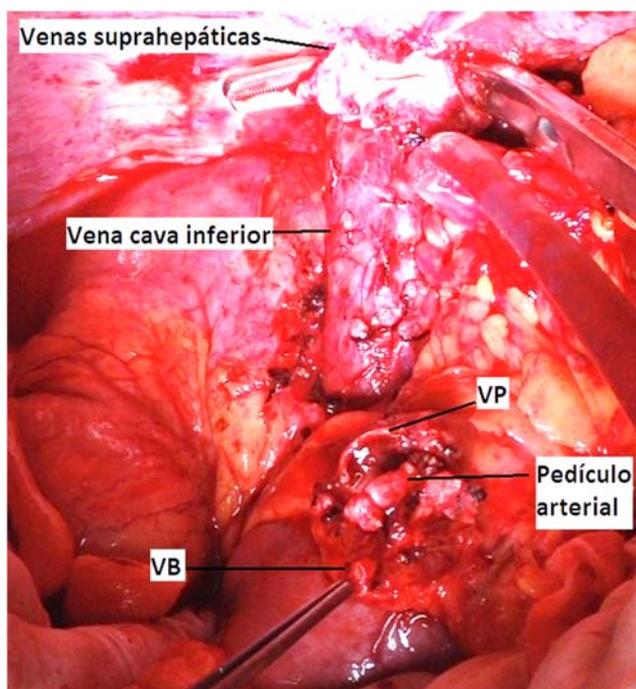
En nuestra unidad la hepatectomía se realiza en la gran

mayoría de casos con preservación de vena cava inferior o *piggy-back*. Este procedimiento permite el flujo sanguíneo a través de la cava proveniente de la parte inferior del cuerpo, minimizando el compromiso del retorno venoso durante la fase anhepática y reduciendo, por tanto, las alteraciones hemodinámicas.

Esta fase comienza con la liberación del tejido linfograso que rodea el hilio hepático para la identificación de la vía biliar principal extrahepática. Se comprueba sistemáticamente la ausencia de ocupación de la misma con un catéter con balón (*Fogarty® biliary balloon probe 5-6 Fr*) y posteriormente se secciona lo más cercana al hígado posible. También permite la identificación de los vasos, arteria hepática y vena porta, en sus respectivos orígenes, e identificar posibles anomalías vasculares o variantes anatómicas.

Posteriormente a la disección de hilio y sección de arteria hepática y vena porta se procede a la liberación del hígado de sus diferentes fijaciones a la cavidad abdominal quedando unido únicamente por las tres venas suprahepáticas y las venas directas del caudado a la vena cava. Tras lo cual se inicia la liberación de todo el parénquima del lóbulo caudado hepático del lecho de la cava inferior, ligando con puntos transfixivos de *Prolene® 5/0* y seccionando todas las pequeñas venas retrohepáticas hasta quedar suspendido únicamente por las venas suprahepáticas.

Se coloca un *clamp* a este nivel, procurando no comprometer el flujo a través de la cava tras lo cual, si no existe alteración hemodinámica se procede a la sección de las tres venas suprahepáticas, uniendo los puentes entre las mismas y confeccionando una boca única. A partir de este momento, y tras la extracción del hígado patológico, comienza la fase anhepática. (Figura 19).



**Figura 19.** Campo operatorio tras de la hepatectomía “piggy back” en el receptor. VP: vena porta; VB: vía biliar.

### 5.3 Fase anhepática.

Esta última fase se prolonga hasta la reperusión del injerto tras finalizar la reconstrucción venosa (reperusión portal). Se

inicia con la anastomosis del orificio único dejado por la unión de las tres venas suprahepáticas con la vena cava suprahepática del injerto. Se realiza una sutura continua de *Prolene*® de 4/0, tanto en la cara anterior como posterior.

El extremo inferior de la cava del injerto se prepara con dos suturas continuas de *Prolene*® 3/0 que se anudarán posteriormente, antes de realizar la reperfusión portal. Esto permite el lavado del injerto con 500 mililitros de solución salina al 0,9% (*Grifols*®) a 37°C mientras se realiza la sutura de las venas suprahepáticas.

A continuación se procede a la anastomosis de la porta evitando que quede a tensión o se produzca una torsión o estenosis. Se realiza una sutura continua con *Prolene*® 5/0 en su cara posterior y puntos sueltos del mismo material en cara anterior dejando, al anudar, un factor de crecimiento para evitar estenosis en reloj de arena. Una vez acabada la anastomosis portal se realiza el lavado con sangre del receptor, retirando así los restos de líquido de perfusión que puedan quedar en el parénquima hepático.

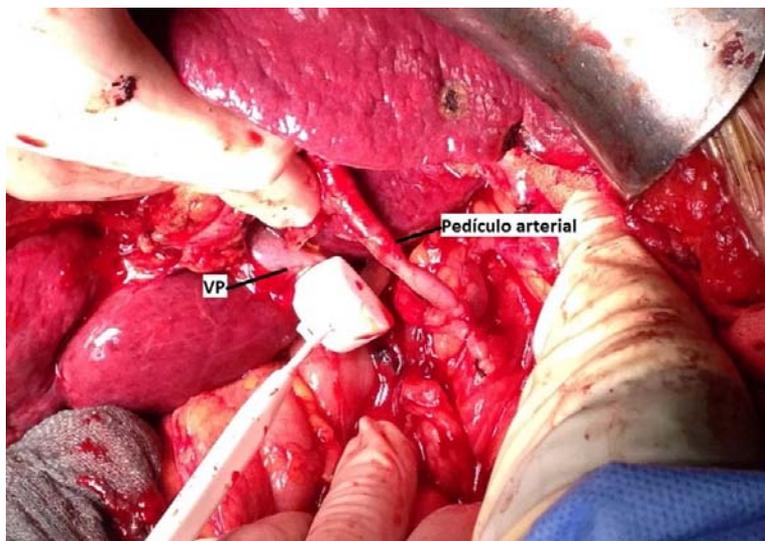
Tras finalizar el lavado y el anudado del muñón inferior de la cava del injerto se procede al desclampado de las venas suprahepáticas y a la reperfusión portal, finalizando así la fase anhepática.

#### **5.4 Fase de reconstrucción arterial.**

Llegados a este punto sólo queda la reconstrucción arterial siguiendo las mismas directrices que en otras anastomosis vasculares, es decir evitando rotaciones, suturas a tensión o estenosis.

La anastomosis arterial generalmente se realiza con sutura de *Prolene 6/0 o 7/0* dependiendo del calibre arterial, habitualmente a nivel de la unión de la arteria hepática común con la gastroduodenal del receptor (realizándose un parche de *Carrel*) y la arteria hepática común del injerto o la unión de la misma con la esplénica. En los casos de variantes anatómicas la reconstrucción puede variar, decidiéndose la mejor opción en función de la longitud arterial, la calidad de la íntima de la arteria y los calibres a anastomosar.

Tras la finalización de la reconstrucción vascular se realiza sistemáticamente la medición de flujos arterial y portal con el uso del Doppler vascular (Figura 20).



**Figura 20.** Medición del flujo venoso y arterial tras finalizar las anastomosis vasculares. VP: vena porta.

Una vez realizada la anastomosis arterial sólo queda asegurar la continuidad de la vía biliar.

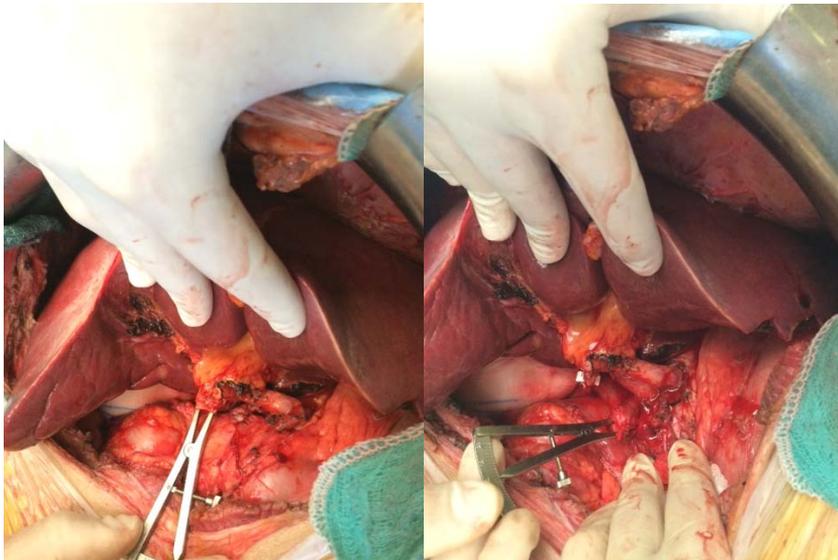
### **5.5 Fase de reconstrucción biliar.**

Realizamos la medición del calibre del colédoco del injerto y del receptor en todos los pacientes, con un calibre milimetrado (Figura 21).

La anastomosis realizada habitualmente en nuestra unidad y empleada en todos los pacientes de este estudio es la colédoco-coledocostomía término-terminal. La anastomosis biliar se confeccionó con una sutura continua de monofilamento reabsorbible (*poli-p-dioxanona*, *Monoplus®*) de 6/0 en cara posterior y discontinua en cara anterior del mismo material. El

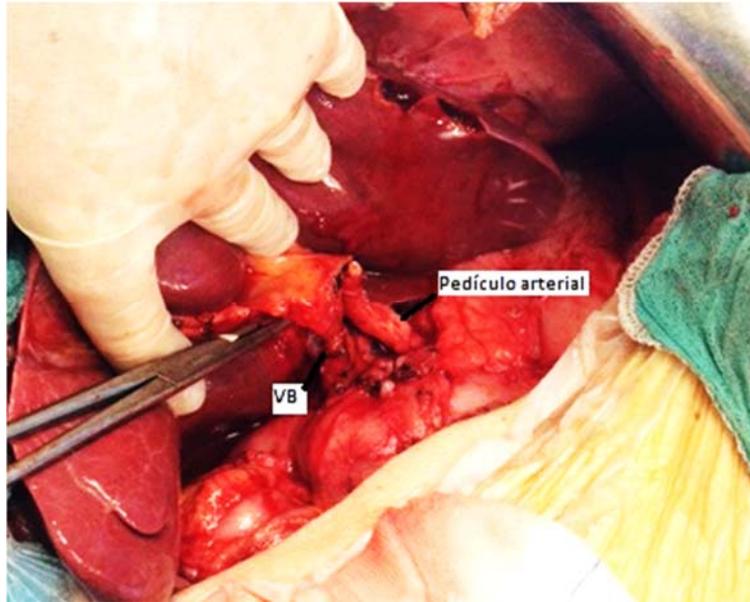
procedimiento fue igual en ambos grupos, pero en el grupo tutorizado una vez finalizada la cara posterior, se procedió a colocar el tutor biliar dejando el brazo corto en la vía biliar

principal del receptor y el brazo largo tutorizando tanto la anastomosis como la vía principal del injerto.

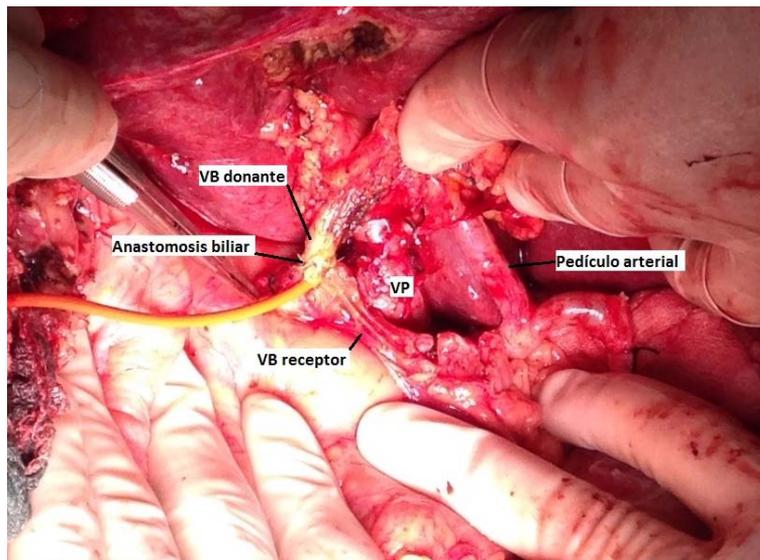


**Figura 21.** Medición del calibre de la vía biliar del injerto y del receptor.

Al igual que en las anastomosis vasculares, siempre intentamos realizar una sutura lo más proximal posible, sin tensión y evitando rotaciones o acodamientos que dificulten el vaciamiento. Para lograr este objetivo, se miden las vías biliares y, en caso de existir redundancias de tejido, se recorta el tejido sobrante. Se realiza una disección mínima de ambas vías biliares para minimizar la desvascularización y consiguiente isquemia que ocasiona la esqueletización de la vía biliar. (Figuras 22 y 23).



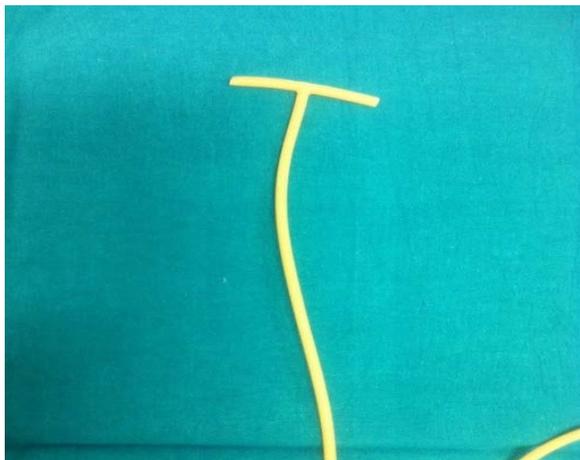
**Figura 22.** Anestomosis biliar término-terminal sin utilización de tubo de Kehr. VB: vía biliar.



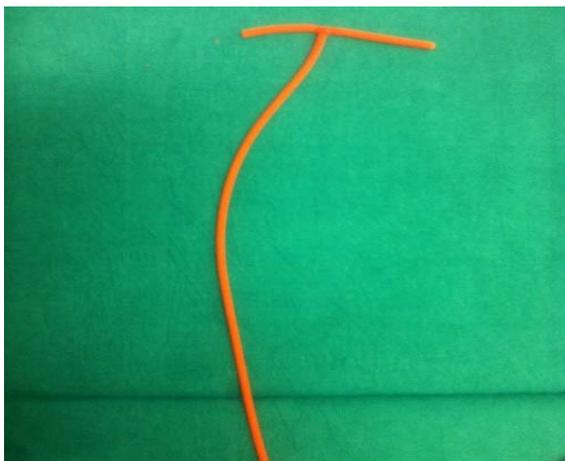
**Figura 23.** Anestomosis biliar término-terminal con colocación de tubo de Kehr. VB: vía biliar, VP: vena porta.

Una vez finalizada la anastomosis en el grupo tutorizado, comprobamos sistemáticamente la permeabilidad de la misma así como la ausencia de fugas instilando, a través del tutor, suero fisiológico.

Se utilizaron de forma secuencial dos tipos de tutores biliares. Desde el inicio del estudio hasta enero de 2010 se colocó el tubo en T de látex, de 8 Fr (*Portex Ltd. Hythe Kent CT21 6JL UK®*, Figura 24) y a partir de febrero de 2010 el tubo en T de goma, de 2,5 mm (*Teleflex medical. Willy Rüsck GmbH®*, Figura 25).



**Figura 24.** Tubo en T de látex, de 8 Fr (*Portex Ltd. Hythe Kent CT21 6JL UK®*).



**Figura 25.** Tubo en T de goma, de 2.5 mm (*Teleflex medical. Willy Rüsck GmbH®*).

La exteriorización del extremo proximal se realizó a través del colédoco del receptor, un centímetro distal a la anastomosis y el cabo distal se exteriorizó por encima de la incisión subcostal extrayéndolo por debajo del apéndice xifoideo y ubicándolo dentro del abdomen junto al ligamento redondo entre ambos lóbulos hepáticos, por ser éste el trayecto más corto.

La intervención finaliza con la revisión de la hemostasia, una biopsia hepática y la colocación de tres drenajes, dos con aspiración (*Jackson-Pratt®*) en los espacios subfrénicos y uno de tipo tejadillo a nivel subhepático, junto a la anastomosis biliar.

## 6 CRONOGRAMA DE SEGUIMIENTO Y EXPLORACIONES REALIZADAS TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO.

A todos los pacientes se les realizó pruebas analíticas de función hepática diariamente durante la primera semana tras la cirugía, espaciándose a cada 48 horas en la segunda semana (en pacientes que continuaban ingresados).

El seguimiento posterior se realizó en las consultas externas de la Unidad de Hepatología y Trasplante del Hospital Universitario La Fe de Valencia con analíticas semanales hasta la estabilización de los niveles de inmunosupresión.

Las visitas de seguimiento por el estudio se realizaron a los 15 días, mensual hasta los 3 meses, y trimestral hasta el año del alta hospitalaria.

En las primeras las primeras 48 horas y al 7º día del trasplante, se realizó a todos los pacientes una ecografía Doppler con el fin de detectar precozmente alguna alteración del flujo arterial o portal. Posteriormente se les realizó cada tres meses en el primer año y una vez al año a partir del segundo año de seguimiento.

En aquellos pacientes en los que durante el seguimiento se sospechara alguna complicación biliar, el estudio de la vía biliar se completó con el estudio Doppler con el fin de descartar una posible complicación vascular. Como pruebas complementarias disponibles para confirmar posibles complicaciones vasculares en caso de ser necesarias, se dispuso de la angiografía por TC y de la arteriografía.

A los pacientes del grupo A (con tubo de Kehr) se le realizó a los  $7 \pm 2$  días del trasplante hepático una colangiografía a través del tubo T, así como toma de muestra de bilis para cultivo.

Si esta prueba confirmaba un buen paso de contraste hacia el duodeno y/o la ausencia de fugas a nivel de la anastomosis, se procedía al cierre del tutor biliar.

Si 24 horas tras el cierre, no se advertía débito biliar a través del drenaje abdominal de tejadillo, se retiraba el mismo.

A los pacientes del grupo B (sin tubo de Kehr) se les retiró el drenaje abdominal (drenaje de tipo tejadillo) al cuarto día postoperatorio, si no se observaba débito biliar por el mismo.

Los pacientes fueron dados de alta con el tutor biliar cerrado, realizándose una colangiografía a través del tubo en T a los tres meses  $\pm 15$  días. Si en esta colangiografía se evidenciaba relleno adecuado de la vía biliar intrahepática, buen paso de contraste a duodeno y se descartaba la presencia de fugas biliares, se procedía a retirar el tutor biliar en la consulta externa.

En ambos grupos se realizó una colangiorresonancia magnética (*General Electric Signa® MRi 1,5T, Bobina 8 Chanel Body Array Coil, GE Healthcare 3000 North Grandview Waukesha, WI 53188 U.S.A*) a los seis meses del trasplante hepático como parte del protocolo de estudio.

## 7 PROTOCOLO DE INMUNOSUPRESIÓN.

Se han utilizado las siguientes pautas de inmunosupresión de inducción:

- a) Triple terapia (ciclosporina A / tacrolimus + azatioprina + esteroides). En los pacientes trasplantados por cirrosis autoinmune, colangitis y cirrosis criptogenética; es decir en aquellos casos que exista un componente de posible autoinmunidad en la etiología de la enfermedad.
- b) Doble terapia (ciclosporina A / tacrolimus + esteroides). En cirrosis alcohólicas y cirrosis víricas. En los casos de insuficiencia renal, se retrasó su introducción y se utilizó el micofenolato mofetilo, que permitía además reducir las dosis de los anticalcineurínicos. Otra opción fue administrar Basiliximab 20 mg (en el día del trasplante y al cuarto día), y retrasar la introducción de los calcineurínicos.

Se iniciaron los anticalcineurínicos antes de las 24 horas del final de la intervención excepto en los pacientes Child-Pugh C en los que se inició su administración entre 48 y 72 horas post trasplante.

Las excepciones a estas terapias fueron:

- a) En las cirrosis por el VHC: siguiendo el protocolo vigente en el periodo del estudio, se aleatorizaron a los pacientes entre micofenolato y esteroides, asociados a la administración de anticalcineurínicos.
- b) En mujeres menores de 45 años, se utilizó tacrolimus.

- c) En pacientes diabéticos, pauta doble sin esteroides, con micofenolato y ciclosporina.
- d) En pacientes con hepatocarcinoma con criterios expandidos en la pieza, se inició el tratamiento al mes con rapamicina (*Sirolimus*®) o everolimus (*Certican*®), reduciendo los anticalcineurínicos y suprimiendo el tercer inmunosupresor.

Se inició la pauta inmunosupresora el primer día del trasplante con las siguientes dosis:

- a) Metil-prednisolona (*Solu-Moderin*®) 50 mg cada 6 horas intravenosa.
- b) Ciclosporina A (*Sandimmun*®) se inició dentro de las primeras 24 horas tras el ingreso siempre que la función renal fuese correcta. Se usaron dos vías de administración:
  - ✓ Vía nasogástrica (*Sandimmun Neoral*®) iniciamos con una dosis de 7,5 mg/kg/12 horas en 10 a 20 ml de agua a través de la sonda nasogástrica.
  - ✓ Vía intravenosa (*Sandimmun*® IV) a dosis de 1 mg/kg/12 horas intravenosa, en perfusión continua con bomba de jeringa. La vía intravenosa se utilizó en aquellos casos en que resultó imposible la vía nasogástrica, ya sea por un débito alto a través de la sonda nasogástrica que impida pinzarla, vómitos profusos, presencia de hemorragia o fallo severo del injerto que induzcan a pensar en la posibilidad de una reintervención inmediata.

- c) Tacrolimus (*Prograf*®) 0,10 mg/kg/día, repartidos en dos dosis hasta conseguir niveles entre 5-15 ng/ml el primer mes.
- d) Mofetil micofenolato (*Cell-Cept*®) 1g/12 horas y en caso de intolerancia digestiva, 0,5g / 6 horas.
- e) Basiliximab (*Simulect*®) 20 mg en el día 0 en bolus (en las primeras 6 horas tras el trasplante) y 20 mg al cuarto día del trasplante.
- f) Rapamicina (*Sirolimus*®) 5mg/día vía oral hasta conseguir niveles entre 4-11 ng/ml. Contraindicado en insuficiencia renal con proteinuria y toxicidad hematológica.
- g) Evelimus (*Certican*®) se comenzó con 0,75 mg / 12 horas hasta conseguir niveles entre 3-8 ng/ml. Contraindicado en insuficiencia renal con proteinuria y toxicidad hematológica.
- h) Azatioprina (*Imurel*®) 2 mg/kg/24 horas en 100 cc de suero fisiológico intravenoso a pasar en una hora. La primera dosis se administra a las 4 horas del ingreso en la unidad de reanimación, previa comprobación de cifra de leucocitos superior a 3000 por mm<sup>3</sup>.

Manejo de la terapia inmunosupresora en la insuficiencia renal: si la creatinina preoperatoria era mayor de 1,5 mg/dl o la creatinina postoperatoria fue superior al 50% del valor basal o la diuresis postrasplante fue menor de 50 ml/hora durante 12 horas: se inició pauta con basiliximab con excepción de los casos VHC positivo (que se iniciaron con mofetil micofenolato) y posteriormente se introdujo anticalcineurínicos a mitad de dosis a partir del quinto día. En caso

de no presentar mejoría, se individualizó cada caso y se planteó la introducción de rapamicina/everolimus.

## 8 RECOPIACIÓN DE DATOS.

Se creó una base de datos con el programa IBM SPSS® Advanced Statistics (*versión 20.0, IBM Corp, Armonk, New York*), en la que se recogió de forma prospectiva información demográfica, comorbilidades de los donantes y receptores, así como variables técnicas y quirúrgicas.

También fueron recogidas las complicaciones postoperatorias, el momento de aparición de las complicaciones biliares y el tratamiento requerido para resolver las complicaciones.

## 9 DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES EMPLEADAS EN EL ESTUDIO.

### **9.1. Variables relacionadas con el donante.**

#### 9.1.1 Edad.

Registro de la edad del donante en el momento de la extracción. Variable cuantitativa continua, medida en número de años.

#### 9.1.2 Sexo.

Registro del sexo del donante. Variable cualitativa nominal dicotómica registrada como masculino o femenino.

#### 9.1.3 Peso.

Registro del peso del donante. Variable cuantitativa continua, medida en unidad de kilogramos de peso.

#### 9.1.4 Talla.

Registro de la talla del donante. Variable cuantitativa continua, medida en unidad de centímetros.

#### 9.1.5 Índice de masa corporal (IMC).

Registro del IMC del donante. Variable cuantitativa discreta que registra el IMC del donante calculado según la fórmula:  
$$\text{IMC} = \text{peso (kilogramos)} / \text{altura}^2 \text{ (metros}^2\text{)}.$$

#### 9.1.6 Causa del *exitus letalis*.

Registro de la etiología de la muerte del donante. Variable cualitativa nominal.

#### 9.1.7 Patologías asociadas.

Variable cualitativa nominal que registra la presencia y el tipo de comorbilidades asociadas del donante.

#### 9.1.8 Estancia en unidad de cuidados intensivos (UCI).

Variable cuantitativa continua, que registra el número de horas de estancia en la unidad de cuidados intensivos/reanimación del donante previas a la extracción del injerto.

#### 9.1.9 Presencia de hipotensión durante la estancia en UCI.

Registro de la presencia de episodio/s de hipotensión (tensión arterial  $\leq 90/60$  mm Hg) en el donante durante la estancia en la unidad de cuidados intensivos. Variable cualitativa nominal dicotómica registrada como sí o no.

#### 9.1.10 Presencia de parada cardíaca.

Registro de la presencia de episodio/s de parada cardíaca en el donante durante la estancia en la unidad de cuidados intensivos. Variable cualitativa nominal dicotómica registrada como sí o no.

## **9.2. Variables relacionadas con el procedimiento quirúrgico del trasplante.**

### 9.2.1 Reparación vascular del injerto en banco.

Registro de la necesidad de realizar suturas del pedículo vascular durante la cirugía de banco. Variable cualitativa nominal dicotómica registrada como sí o no.

### 9.2.2 Tiempo de isquemia fría.

Período de tiempo desde la perfusión del injerto con el líquido de preservación en el donante, hasta el momento en el que se extrae el órgano de la nevera con hielo para comenzar el implante en el receptor. Variable cuantitativa continua, registrada en unidad de minutos.

### 9.2.3 Tiempo de isquemia caliente.

Período desde la extracción del injerto de la preservación con hielo hasta la reperfusión sanguínea portal, una vez realizadas las anastomosis venosas. Variable cuantitativa continua, registrada en unidad de minutos.

### 9.2.4 Tiempo de demora arterial.

Período transcurrido desde la reperfusión sanguínea venosa hasta la reperfusión arterial. Variable cuantitativa continua, registrada en unidad de minutos.

#### 9.2.5 Tiempo de isquemia total (minutos).

Suma de todos los tiempos de isquemia fría, caliente y demora arterial. Variable cuantitativa continua, registrada en unidad de minutos.

#### 9.2.6 Duración de la hepatectomía y el implante.

Tiempo quirúrgico total en el receptor. Incluye desde la apertura de la piel hasta su cierre tras el implante. Variable cuantitativa continua, registrada en unidad de minutos.

#### 9.2.7 Presencia de síndrome de reperfusión.

Registro del diagnóstico de dicho síndrome definido como la caída del 30% de la presión arterial media del receptor mantenida durante más de 1 minuto, en los 5 minutos siguientes a la reperfusión del injerto. Variable cualitativa nominal dicotómica registrada como sí o no.

#### 9.2.8 Congestión hepática.

Es el registro del aspecto del injerto tras la reperfusión. Criterio subjetivo según percepción del cirujano. Variable cualitativa ordinal registrada como no, leve, moderada y grave.

#### 9.2.9 Diámetro de los colédocos en el injerto y en el receptor.

Registro del diámetro de los colédocos. Variable cuantitativa continua, registrada en unidad de milímetros, tanto en el injerto como en el receptor.

#### 9.2.10 Colocación de tubo en T en la anastomosis biliar.

Registro de la utilización del tutor biliar. Variable cualitativa nominal dicotómica registrada como sí o no.

#### 9.2.11 Volumen de hematíes recuperados.

Variable cuantitativa continua, registrada en unidad de mililitros de hematíes recuperados con *Cell Saver® Elite® Autotransfusion System Haemonetics Corporation, USA*.

#### 9.2.12 Concentrados de hematíes transfundidos.

Registro de la cantidad de concentrados de hematíes transfundidos al receptor durante el procedimiento quirúrgico. Variable cuantitativa discreta registrada en número de unidades de concentrados de hematíes.

### **9.3. Variables relacionadas con el receptor.**

#### 9.3.1 Edad.

Registro de la edad del receptor en el momento de la extracción. Variable cuantitativa continua, medida en años.

#### 9.3.2 Sexo.

Registro del sexo del receptor. Variable cualitativa nominal dicotómica registrada como masculino o femenino.

### 9.3.3 Peso.

Registro del peso del receptor. Variable cuantitativa continua, medida en unidad de kilogramos de peso.

### 9.3.4 Talla.

Registro de la talla del receptor. Variable cuantitativa continua, medida en unidad de centímetros.

### 9.3.5 Índice de masa corporal (IMC).

Registro del IMC del receptor. Variable cuantitativa discreta que registra el IMC del donante calculado según la fórmula:  $IMC = \text{peso (kilogramos)} / \text{altura}^2 \text{ (metros}^2\text{)}$ .

### 9.3.6 Estadio Child.

Cálculo a partir de la clasificación modificada Child-Pugh de gravedad de enfermedad hepática. Se realizó teniendo en cuenta los parámetros: grado de ascitis, concentraciones plasmáticas de bilirrubina y albúmina, tiempo de protrombina, y grado de encefalopatía. (Tabla 7 y 8). Variable cualitativa ordinal registrada como A, B, C.

**Tabla 7.** Sistema de puntuación de la clasificación de Child-Pugh.

Parámetros	Puntos asignados		
	1	2	3
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Bilirrubina, mg/dl	≤ 2	2-3	>3
Albúmina, g/dl	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Tiempo de protrombina			
* Segundos sobre el control	1-3	4-6	>6
* INR	<1,8	1,8-2,3	>2,3
Encefalopatía	No	Grado 1-2	Grado 3-4

**Tabla 8.** Estratificación en función de la puntuación de la Clasificación de Child.

Puntos	Estadio
5-6	A
7-9	B
10-15	C

9.3.7 Estadio MELD, MELD-Sodio (Na) del día del trasplante.

Variables cuantitativas continuas que recoge los valores de:

- ✓ MELD (*Model for End stage Liver Disease*), modelo matemático de predicción de la supervivencia de una persona con enfermedad hepática terminal basado en valores de laboratorio rutinarios (bilirrubina, INR y creatinina). Es más objetivo y más preciso que la clasificación de Child-Pugh. A menor puntuación, menor probabilidad de mortalidad.

Fórmula matemática:  $9.57 \times \ln(\text{creatinina (mg/dl)}) + 3.78 \times \ln(\text{bilirrubina (mg/dl)}) + 11.2 \times \ln(\text{INR}) + 6.43$ .

- ✓ MELD-Na añade el sodio al cálculo para mejor categorización de la mortalidad en los pacientes con cirrosis. Las fórmulas utilizadas en el estudio fueron las estandarizadas por la UNOS (*United Network Organ*

*Sharing*).

Fórmula matemática: MELD–Na (mmol/l)–  
 $(0.025 \times \text{MELD} \times (140 - \text{Na (mmol/l)})) + 140$ ; Na  
 rango=125–140 mmol/l.

#### 9.3.8 Etiología de la insuficiencia hepática que llevó al trasplante.

Variable cualitativa nominal que registra las causas que llevaron a la indicación del trasplante hepático en cada paciente.

### 9.4. Variables relacionadas con la evolución del trasplante.

#### 9.4.1 Función del injerto.

Registro de la función del injerto tras el trasplante. Variable cualitativa ordinal registrada como

##### a) Buena función del injerto.

Analíticamente se define como valores sanguíneos de transaminasas por debajo de las 3000 UI/l con valor pico máximo en las primeras 72 horas tras el trasplante y descenso a valores próximos a la normalidad a la semana del trasplante.

##### b) Disfunción del injerto.

Situación clínica caracterizada por aumento mantenido de las cifras de transaminasas, imposibilidad de mantener parámetros de coagulación en valores normales en ausencia

de transfusión de hemoderivados, disminución o incluso ausencia de producción de bilis por el tubo de Kehr.

Aunque no existe una clasificación universalmente aceptada por todos los grupos de trasplante, utilizamos la clasificación empleada por otros grupos españoles.<sup>91</sup>

En ella se cuantifican datos analíticos (GPT e índice de Quick) y clínicos (producción biliar) y se puntúan según la Tabla 9.

**Tabla 9.** Valoración del grado de disfunción hepática.

Parámetro	Valor	Puntuación
GPT (u/l)	< 1000	1
	1000 – 2500	2
	> 2500	3
Bilis (ml/día)	> 100	1
	40 – 100	2
	< 40	3
Índice de Quick (%)	> 60 (Espontáneamente)	1
	> 60 (con PFC)	2
	< 60 (a pesar de PFC)	3

PFC: plasma fresco congelado

El grado de disfunción se obtiene sumando la puntuación obtenida de cada uno de los tres parámetros y según su resultado se clasifica la disfunción del injerto en:

- a) Leve: < 4 puntos.
- b) Moderada: 4 a 7 puntos.
- c) Grave: > 7 puntos.

c) Fallo primario del injerto.

Definido como aquella situación clínica que aparece durante los primeros siete días del trasplante (si ocurriese pasados siete días hablamos de disfunción primaria grave), que se presenta con una función hepática insuficiente para mantener con vida del paciente. Se caracteriza por una disfunción inmediata del injerto hepático, con enzimas hepáticas elevadas, escasa o nula eliminación de bilis, encefalopatía, inestabilidad hemodinámica e insuficiencia renal aguda. Presentan acidosis metabólica y alteraciones electrolíticas y de la glucemia, con coagulopatía que ocurre desde las primeras horas.

9.4.2 Estancia hospitalaria.

Variable cuantitativa continua que registra en número de días la estancia hospitalaria del paciente una vez realizado el trasplante hepático.

9.4.3 Complicaciones arteriales.

Presencia de complicación: variable cualitativa dicotómica registrada como sí o no. Refleja la presencia o ausencia de las complicaciones arteriales.

Tipo de complicación: variable cualitativa nominal que registra las complicaciones arteriales. Registradas como

- a) Trombosis arterial: flujo arterial ausente constatado mediante ecografía Doppler en las primeras 48 horas. Si el flujo arterial no es patente, la realización de una arteriografía es obligada para confirmar el diagnóstico de ausencia de flujo.
- b) Estenosis de la arteria hepática: el diagnóstico de sospecha se establece por ecografía Doppler y se confirma por CRM o TC con estudio vascular. Se considera estenosis cuando existe una reducción de más del 50% de la luz arterial.

#### 9.4.4 Complicaciones venosas.

Presencia de complicación: variable cualitativa dicotómica registrada como sí o no. Refleja la presencia o ausencia de las complicaciones venosas.

Tipo de complicación: variable cualitativa nominal que registra las complicaciones venosas. Registradas como

- a) Trombosis portal: el diagnóstico se realiza mediante la realización de ecografía Doppler abdominal y se confirma con la realización de una TC con estudio vascular.
- b) Estenosis portal: el diagnóstico se realiza mediante la realización de ecografía Doppler abdominal y se confirma con la realización de una TC con estudio vascular.

#### 9.4.5 Complicaciones biliares.

Presencia de complicación biliar: variable cualitativa dicotómica registrada como sí o no. Refleja la presencia o ausencia de las complicaciones biliares.

Tipos de complicación biliar: variables cualitativas dicotómicas registradas como sí o no. Refleja la presencia o ausencia de las distintas complicaciones biliares.

Se utilizó la clasificación de las complicaciones biliares propuesta por el Hospital Clínic de Barcelona (Tabla 10). Se fundamenta, principalmente, en la relación de la complicación con la anastomosis y con el uso del tutor biliar.<sup>47</sup>

**Tabla 10.** Clasificación de las complicaciones biliares propuesta por el Hospital Clínic de Barcelona.

Primarias
Fístula biliar anastomótica
Estenosis anastomótica
Secundarias
Fístula biliar no anastomótica
Estenosis no anastomótica
Coledocolitiasis
Dependientes del tutor biliar
Colangitis postcolangiografía
Fuga biliar peritubo
Coleperitoneo tras retirada del tubo
Fístula a través del tutor biliar

##### a) Complicaciones biliares primarias.

- ✓ Estenosis anastomóticas: patrón analítico de colestasis (aumento de bilirrubina sérica, AST, ALT, GGT), con

signos radiológicos compatibles con estrechamiento de la vía biliar a nivel de la anastomosis entre la vía principal del injerto y la del receptor (colangiografía a través del tutor en pacientes tutorizados o CRM en aquellos sin tutor), en ausencia de otras causas de colestasis como complicaciones vasculares (descartadas con ecografía Doppler abdominal) o infección por CMV/VHC (determinando la carga viral) y el rechazo del injerto (con control de niveles de inmunosupresión, y en caso de duda biopsia hepática).

- ✓ Fuga anastomótica: extravasación de bilis a través de la anastomosis entre colédocos. Se diagnostica por la presencia de fuga de contraste alrededor de la zona de anastomosis en el transcurso de la realización de una colangiografía a través del tubo de Kehr o la presencia de líquido perianastomosis observado en una CRM.
  
- ✓ Fístula anastomótica: trayecto o comunicación anormal, instaurada al perpetuarse una fuga biliar anastomótica, apareciendo una comunicación permanente con formación de un conducto epitelizado que comunica la vía biliar con el exterior. Se consideraron significativas cuando el débito fue superior a 100 ml al día durante un período de 2 semanas y sin tendencia al cierre espontáneo.

b) Complicaciones biliares secundarias.

- ✓ Estenosis no anastomóticas: Estrechamiento de la vía biliar localizado a cualquier nivel de la vía biliar a excepción de la anastomosis del colédoco del injerto y el del receptor objetivado por CRM.
- ✓ Fugas biliares no anastomóticas: extravasación de bilis de la vía biliar a nivel intrahepático debido a necrosis de la vía biliar. Relacionados clínicamente con trombosis de la arteria hepática.
- ✓ Coledocolitiasis: ocupación de la vía biliar principal por litiasis o barro biliar asociada o no a cuadro clínico y analítico de colestasis y confirmada por estudios complementarios radiológicos (colangiorresonancia, colangiografía a través del tutor biliar, ecografía abdominal).

c) Complicaciones inherentes al tutor biliar.

- ✓ Colangitis tras realización de colangiografía a través del tutor: fiebre y/o elevación de parámetros analíticos de infección (leucocitosis con neutrofilia, elevación de la proteína C reactiva (PCR)) asociados a elevación de parámetros analíticos de colestasis (aumento de enzimas hepáticas y bilirrubina) posterior a la manipulación de la vía biliar al realizar una exploración radiológica a través del tutor.

- ✓ Fuga biliar a través del tutor biliar: salida de contenido biliar a nivel de la coledocotomía en el punto de salida de la rama larga del tutor biliar, observado en la colangiografía a través del tutor, aun en ausencia de clínica o de colección diagnosticada con ecografía.
- ✓ Coleperitoneo tras la extracción del tutor: dolor abdominal con o sin fiebre, asociado a presencia de líquido libre intrabdominal objetivado con ecografía y relacionado de forma temporal con la extracción del tutor biliar.
- ✓ Fístula a través del tutor biliar: trayecto o comunicación anormal y permanente, con formación de un conducto epitelizado que conecta la vía biliar con el exterior, instaurada tras la extracción del tutor biliar, considerándose significativa cuando el débito es superior a 100 ml al día durante un período de 2 semanas y sin tendencia al cierre espontáneo.

Manejo y tratamiento de las complicaciones biliares: variable cualitativa nominal que registra el tratamiento de la complicación biliar. Registrada como:

- a) Conservador: terapéutica farmacológica con uso de antibioterapia, analgésicos, y control de síntomas.
- b) Radiología o endoscopia intervencionista: tratamiento de las complicaciones con utilización de recursos de

radiología intervencionista (dilataciones, drenajes, colocación de endoprótesis) o CPRE (esfinterotomía y drenaje de la vía biliar, colocación de endoprótesis).

- c) Intervención quirúrgica: procedimientos terapéuticos que requieran la intervención quirúrgica del paciente con necesidad de anestesia general, a excepción del trasplante.
- d) Retrasplante: fallo del injerto irreversible que, como única opción terapéutica, precise el implante de un nuevo injerto.

Gravedad de las complicaciones biliares: registro de las repercusiones de las complicaciones biliares. Se utilizó la clasificación de gravedad de las complicaciones post-operatorias de Clavien-Dindo, variable cualitativa ordinal.

El sistema de clasificación propuesto en 1992 por Pierre Alain Clavien y modificado en 2004 por Daniel Dindo, permite una valoración objetiva de la gravedad de todas las posibles complicaciones postoperatorias de cualquier tipo de cirugía.<sup>200</sup>

El principio básico que rige esta escala es el tratamiento requerido para corregir las complicaciones. Este tipo de enfoque limita la posibilidad de una interpretación subjetiva y cualquier tendencia a puntuar a la baja las complicaciones.

Esta escala incluye en su valoración las pruebas diagnósticas y terapéuticas utilizadas en el diagnóstico y resolución de las

complicaciones. Esto permite cuantificar de forma objetiva y global la gravedad de la complicación (y no solamente su presencia) ya que añade al análisis la morbilidad asociada a la prueba. (Tabla 11).<sup>200</sup>

**Tabla 11.** Clasificación de gravedad de Clavien-Dindo.

Grado	Definición
I	Cualquier desviación de un curso postoperatorio normal sin la necesidad de tratamiento farmacológico, quirúrgico, endoscópico o intervenciones radiológicas. Sí se permite tratamientos como antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, electrolitos y fisioterapia. Este grado incluye úlceras de decúbito.
II	Requerimiento de tratamiento farmacológico con fármacos distintos de los permitidos para las complicaciones de grado I. También están incluidas las transfusiones de sangre y la nutrición parenteral total.
III	Requieren la intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica.
a	No requieren anestesia general
b	Requieren anestesia general
IV	Complicaciones que implican un riesgo vital para el paciente y requieren manejo de cuidados intensivos (incluidas las complicaciones del sistema nervioso central)
a	Disfunción de un único órgano
b	Disfunción multiorgánica
V	Defunción del paciente
Sufijo "d"	En pacientes que presentan una complicación que requerirá seguimiento tras el alta para su completa evaluación, el sufijo "d" (disability) se añade al grado de complicación

Pérdida del injerto relacionada con la complicación biliar: fracaso de la función del injerto irreversible que lleva al trasplante o al fallecimiento del paciente derivado de la complicación biliar. Variable cualitativa nominal dicotómica registrada como sí o no.

Muerte asociada a la complicación biliar: Registro de la muerte del paciente relacionada con la complicación biliar.

Variable cualitativa nominal dicotómica registrada como sí no.

#### 9.4.6 Control y seguimiento de los pacientes analizados.

Conjunto de variables que registran el proceso de seguimiento de los pacientes estudiados.

Exploraciones complementarias: variable cuantitativa continua que recoge el número total de exploraciones realizadas en cada paciente. Las pruebas realizadas fueron:

- a) Ecografía abdominal.
- b) Colangiorresonancia magnética.
- c) Colangiorresonancia magnética fuera de protocolo de seguimiento.
- d) Procedimientos de radiología intervencionista.
- e) Colangiografías directas a través del tubo de Kehr.
- f) Colangiografías directas a través del tubo de Kehr fuera del protocolo de seguimiento.

Reingresos: variable cualitativa nominal dicotómica que mide la presencia de reingresos de los pacientes estudiados. Registrado como sí o no.

Número de reingresos: variable cuantitativa discreta que registra el número total de reingresos de cada paciente.

Estado del receptor: variable cualitativa nominal dicotómica que registra el estado del paciente. Registrado como vivo o muerto.

## 10 RESUMEN DE VARIABLES ANALIZADAS.

En la tabla 12 se resumen todas las variables analizadas en el estudio.

**Tabla 12.** Variables analizadas en el estudio.

Relacionadas con el donante.	Edad (años) Sexo (masculino/femenino) IMC (número) Causa de <i>exitus letalis</i> Hipotensión durante la estancia en UCI (sí/no) Parada cardíaca durante la estancia en UCI (sí/no)
Relacionadas con el proceso quirúrgico del trasplante.	Tiempo de isquemia fría (minutos) Tiempo de isquemia caliente (minutos) Tiempo de demora arterial (minutos) Tiempo de isquemia total (minutos) Tiempo quirúrgico total en el receptor (minutos) Síndrome de reperfusión (sí/no) Diámetros del colédoco injerto y receptor Colocación de tutor biliar (sí/no) Volumen recuperado de hematíes (sí/no) Unidades transfundidas de sangre (número)
Relacionadas con el receptor.	Edad (años) Sexo (masculino/femenino) IMC (número) Estadio Child (número) Estadios MELD y MELD Na (número) Etiología que llevo al trasplante
Relacionadas con la evolución del trasplante.	Complicaciones arteriales (sí/no) Complicaciones venosas (sí/no) Complicaciones biliares (sí/no)

## 11 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Las variables se analizaron utilizando los test descriptivos estadísticos mediante el programa IBM SPSS® Advanced Statistics (*versión 20.0, IBM Corp, Armonk, New York*).

Las variables cuantitativas se presentaron como media o mediana con su respectiva desviación estándar y rango. Las variables categóricas se expresan como números (proporciones/porcentajes).

Las comparaciones de los datos de las variables cuantitativas y cualitativas, se realizaron mediante el test de probabilidad exacta de Fisher, el test de Chi-cuadrado y el test de Mann-Whitney, según fuera apropiado. Se consideraron como estadísticamente significativos aquellos resultados con  $p < 0,05$  (bilateral).

La medida de asociación de riesgo se expresó con el valor del riesgo relativo de desarrollar un evento con su intervalo de confianza del 95% (IC 95%), considerándose estadísticamente significativo cuando éste último no incluía al valor 1.

A fin de cuantificar la relevancia clínica de una medida terapéutica se calculó la reducción relativa del riesgo con su respectivo IC 95% siendo estadísticamente significativo cuando éste último no incluía el valor 0. Se calculó el número necesario a tratar (NNT) y su IC 95% a fin de expresar el número de pacientes que sería necesario tratar para conseguir el beneficio deseado.

Para evaluar la medida preventiva del uso del tubo de Kehr, se midió el beneficio de dicha medida mediante el cálculo de la

reducción absoluta del riesgo con su respectivo IC 95%, considerándose significativo cuando éste último no incluía el valor 0.

Las curvas de supervivencia libre de complicación biliar y las curvas de supervivencia del paciente y del injerto fueron estimadas por el método de Kaplan-Meier.

Las tasas de supervivencia fueron comparadas entre los dos grupos utilizando el test log-rank. El estudio de las variables que actuaron como factor independiente se realizó mediante regresión de Cox y regresión logística.

## V. RESULTADOS.



## V.RESULTADOS.

### 1 CARACTERÍSTICAS DE LA SERIE COMPLETA.

#### 1.1. Pacientes incluidos en el estudio y seguimiento.

Un total de 187 pacientes completaron el seguimiento y fue la serie del estudio finalmente analizada. Del total de pacientes, 95 fueron incluidos en el grupo A (con colocación del tubo de Kehr) y 92 en el grupo B (sin colocación del tutor biliar).

La mediana de seguimiento de la serie completa fue de 27 (6-43) meses. (Tabla 13).

**Tabla 13.** Seguimiento en meses.

Grupo	n	Media	DE	Mediana	Rango
A	95	24,1	9,2	23	(6-42)
B	92	28,3	9,6	29	(6-43)
Total	187	26,2	9,6	27	(6-43)

n: número de casos; DE: desviación estándar

La mediana de seguimiento excluyendo a los pacientes con pérdida de injerto fue de 28 (12-43) meses. (Tabla 14).

**Tabla 14.** Seguimiento en meses tras excluir los injertos perdidos.

Grupo	n	Media	DE	Mediana	Rango
A	86	25,2	8,5	24	(12-42)
B	76	30,8	6,8	30	(17-43)
Total	162	27,9	8,2	28	(12-43)

n: número de casos; DE: desviación estándar

En ningún caso, la pérdida del injerto fue debido a complicaciones biliares (n=25, 24 de ellos por fallecimiento y 1 por retrasplante). (Tabla 15).

**Tabla 15.** Distribución de los pacientes con pérdida de injerto según la etiología y el tiempo en meses hasta la aparición del evento.

Tiempo (meses)	Etiología de la pérdida del injerto							Total
	<i>Exitus letalis</i> (n=24)					Retrasplante (n=1)		
	Tu-moral	Infec-ciosa	Cardio-vascular	Neuro-lógica	Fracaso hepático	Fracaso multi-orgánico	Colangio patía isquémica	
6	1	7	1	1	-	1	-	11
10	1	-	-	-	-	-	-	1
11	1	-	-	-	-	-	-	1
13	-	-	-	-	-	-	1	1
14	-	1	-	-	1	-	-	2
17	1	-	-	-	-	-	-	1
20	-	1	-	-	-	-	-	1
22	-	-	-	-	1	-	-	1
25	1	-	-	-	-	-	-	1
27	-	1	-	-	-	-	-	1
36	-	1	-	-	-	-	-	1
37	1	-	-	-	-	-	-	1
39	-	1	-	-	-	-	-	1
40	-	1	-	-	-	-	-	1
<b>Total</b>	<b>6</b>	<b>13</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>25</b>

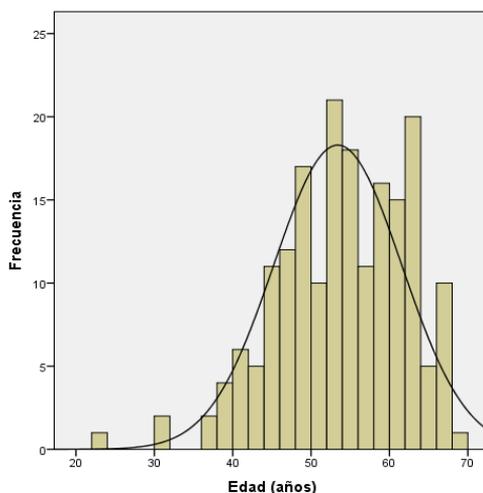
## 1.2. Características demográficas.

### 1.2.1. Análisis de la distribución de los pacientes en función del sexo.

En la serie, 141 pacientes (75,4%) eran hombres y 46 (24,6%), mujeres.

### 1.2.2. Análisis de la distribución de los pacientes en función de la edad.

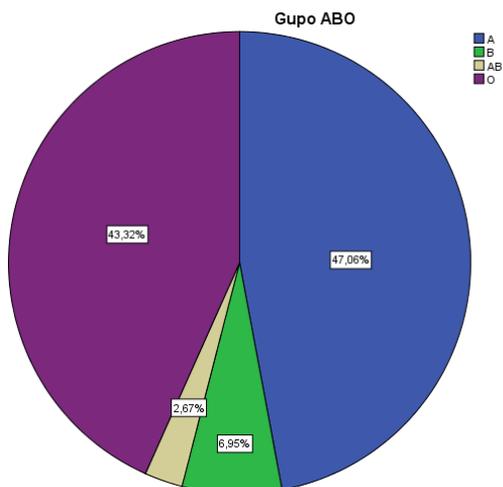
La media de edad de los pacientes de la serie completa fue de 53,4 años (DE 8,1) con una mediana de 54 años (23-68). (Figura 26).



**Figura 26.** Histograma de distribución de los pacientes del estudio en función de la edad.

### 1.2.3. Análisis de la distribución de los pacientes en función del grupo sanguíneo.

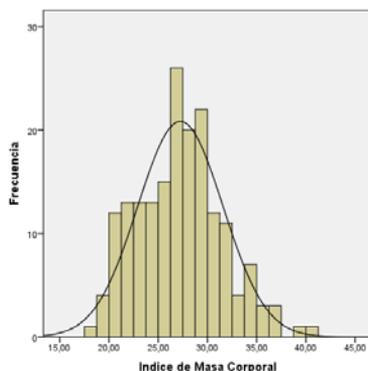
Un total de 88 pacientes de la serie eran del grupo sanguíneo A, 13 del grupo B, 5 del grupo AB, y 81 del grupo sanguíneo O. (Figura 27).



**Figura 27.** Distribución de los pacientes del estudio en función del grupo sanguíneo.

#### 1.2.4. Análisis de la distribución de los pacientes en función del valor de índice de masa corporal.

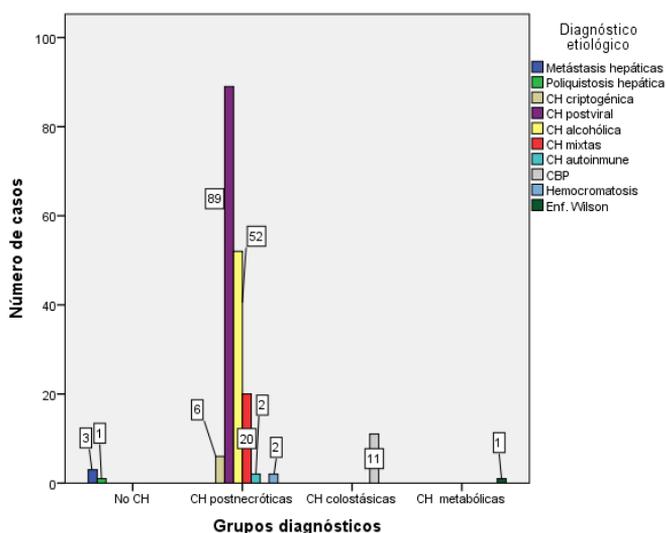
La media de IMC de los pacientes analizados en la serie completa fue de 27,2 (DE 4,33), siendo la mediana de 27,2 (18,2 - 40,1). (Figura 28).



**Figura 28.** Histograma de distribución de los pacientes del estudio en función del IMC.

1.2.5. Análisis de la distribución de los pacientes en función de los grupos diagnósticos y la etiología de la afección hepática que llevó al trasplante en los pacientes de la serie completa.

En la Figura 29 se representan las distintas etiologías que llevaron al trasplante en los pacientes de la serie en función de los grupos diagnósticos.



**Figura 29.** Distribución de los pacientes del estudio en función de los grupos diagnósticos y la etiología que llevó al trasplante hepático. CH: cirrosis hepática. CBP: cirrosis biliar primaria.

En 183 (97,8%) pacientes, la cirrosis fue la etiología que llevó al trasplante hepático.

En 171 casos (91,4%) la cirrosis era de origen postnecrótico (vírico y alcohol). De éstos, 89 (47,5%) casos fueron de origen postviral, 52 (27,8%) casos de origen alcohólico, 20 (10,7%)

casos de origen mixto (alcohólico + viral), 6 (3,2%) de origen criptogénico, 2 (1%) casos de origen autoinmune y 2 (1%) casos de cirrosis por hemocromatosis.

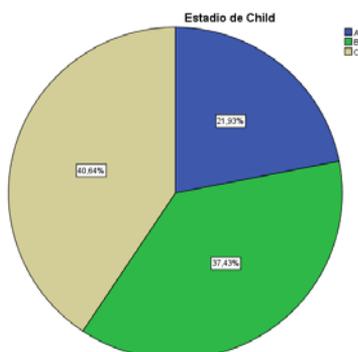
En 11 (5,8%) el origen era colestático, siendo el diagnóstico de cirrosis biliar primaria.

Por último, en 1 caso (0,5%) la causa era metabólica, con diagnóstico de enfermedad de Wilson.

En los 4 (2,1%) pacientes restantes la causa que llevó al trasplante fue: metástasis hepáticas de tumor neuroendocrino en 3 (1,6%) pacientes y poliquistosis hepática en 1 (0,5%) paciente.

#### 1.2.6. Análisis de la distribución de los pacientes en función de la clasificación de Child.

Un total de 76 pacientes (40,6%) fueron clasificados como estadio C. Setenta (37,4%) pacientes como estadio B y 41 (21,9%) como A. (Figura 30).



**Figura 30.** Distribución de los pacientes en función del estadio Child.

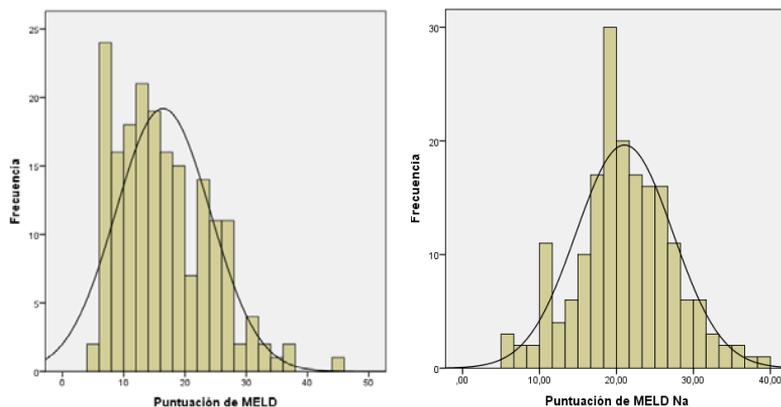
### 1.2.7. Análisis de la distribución de los pacientes en función del estadio MELD y MELD-Na.

La mediana de *score* MELD hallada fue de 15 (6-44). Para el MELD-Na fue de 21 (6-38). (Tabla 16 y Figura 31).

**Tabla 16.** Puntuaciones de MELD y MELD-Na.

	n	Media	DE	Mediana	Rango
MELD	187	16,4	7,7	15	(6-44)
MELD Na	187	21	6,3	21	(6-38)

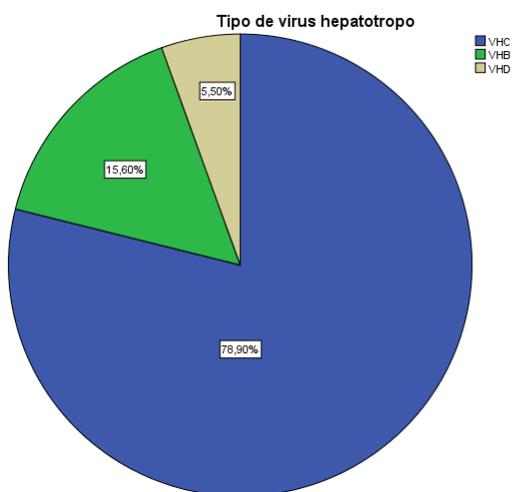
n: número de casos, MELD: *model for end stage liver disease*, MELD Na: MELD sodio, DE: desviación estándar



**Tabla 31.** Histograma de distribución de los pacientes según la puntuación MELD y MELD-Na.

1.2.8. Análisis de la distribución de los pacientes en función de la serología viral.

Un total de 86 pacientes (46%) tenían serología positiva para virus hepatitis C, 17 pacientes (9,1%) presentaban serología positiva para virus hepatitis B y 6 pacientes (3,2%) para virus hepatitis Delta. (Figura 32).



**Figura 32.** Distribución de los pacientes del estudio en función de la serología viral hepatotropa. VHC: virus hepatitis C; VHB: virus hepatitis B; VHD: virus hepatitis delta.

1.2.9. Análisis de la distribución de los pacientes en función de los antecedentes personales y las comorbilidades asociadas.

Dentro de los antecedentes personales registrados, 8 pacientes (4,3%) presentaban coinfección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Entre las comorbilidades registradas, la hipertensión arterial (HTA) estaba presente en 40 pacientes (21,4%), la diabetes mellitus en 31 pacientes (16,6%), la insuficiencia renal aguda (IRA) en 11 pacientes (5,9%) y 7 pacientes (3,7%) presentaban valvulopatía cardíaca.

## 2 CARACTERÍSTICAS DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO.

### 2.1. Variables analizadas relacionadas con los donantes.

En la Tabla 17 se recogen todas las variables dependientes del donante que se analizaron en los dos grupos de estudio.

**Tabla 17.** Comparación de las variables relacionadas con el donante en los grupos de estudio.

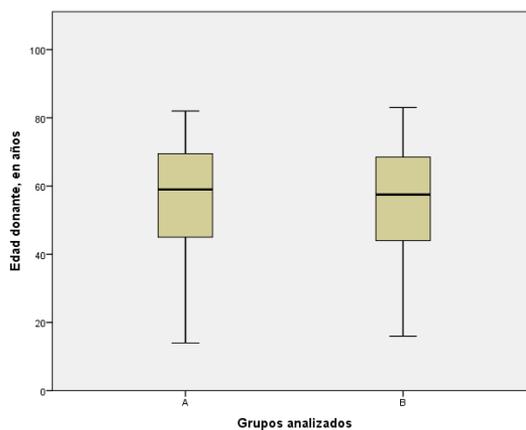
Variable	Grupo A (n=95)	Grupo B (n=92)	p
Sexo (Masculino/Femenino) n (%)	54 (56,8) / 41 (43,2)	60 (65,2) / 32 (34,8)	0,294
Edad (años) Media (DE)	55 (18,1)	55 (16,3)	0,966
IMC Media (DE)	27 (4,1)	27 (5,5)	0,978
Etiología del <i>exitus</i> n (%)			
Cerebrovascular	64 (67,4)	68 (73,9)	
Trauma	21 (22,1)	15 (16,3)	0,595
Otros	10 (10,5)	9 (9,8)	
Alcoholismo n (%)	5 (5,3)	9 (9,8)	0,277
Diabetes mellitus n (%)	11 (11,8)	12 (13)	1
Hipertensión arterial n (%)	30 (31,6)	30 (32,6)	1
Drogadicción n (%)	5 (5,3)	4 (4,3)	1
Tiempo en UCI (días) Media (DE)	3,1 (4,6)	3,5 (4,5)	0,535
Parada cardíaca n (%)	11 (11,5)	6 (6,5)	0,372
Episodio de hipotensión n (%)	34 (35,8)	39 (42,4)	0,310

n: número de casos, % porcentaje, DE: desviación estándar, UCI: unidad de cuidados intensivos, IMC: índice de masa corporal.

Las variables analizadas dependientes de los donantes no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio.

#### 2.1.1. Edad del donante.

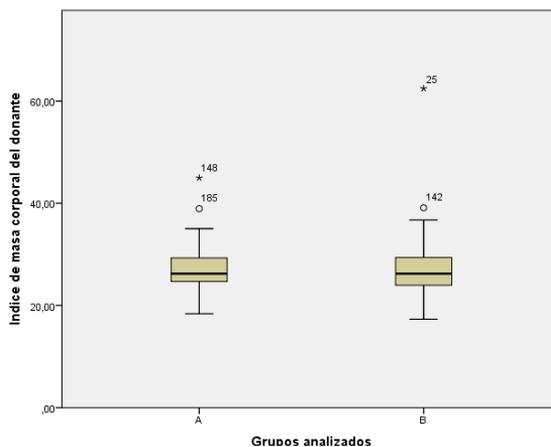
La mediana de edad del grupo A fue de 59 (14-82) años y en el grupo B la mediana de edad fue de 57,5 (16-83) años ( $p=0,966$ ). Las frecuencias de las edades de los donantes de cada grupo se representan en los diagramas de cajas de la Figura 33.



**Figura 33.** Diagrama de cajas. Edad de los donantes en función de los grupos analizados.

### 2.1.2. IMC del donante.

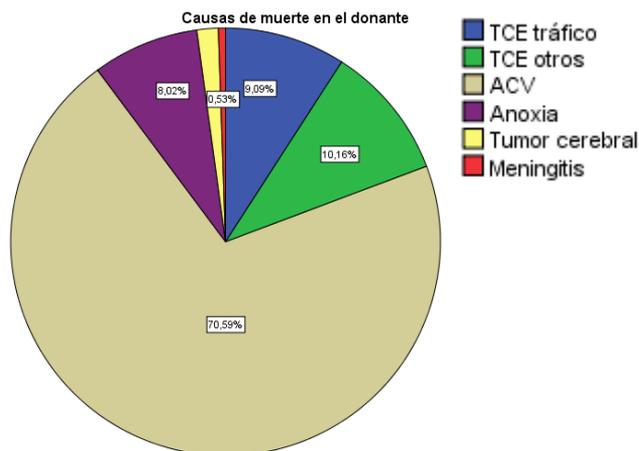
El valor mediano de IMC de los donantes, en pacientes del grupo A de 26,2 (18,4-44,9) y en el grupo B de 26,2 (17,3-62,5) ( $p=0,978$ ). (Figura 34).



**Figura 34.** Diagrama de cajas. Valores de IMC de los donantes en función de los grupos analizados.

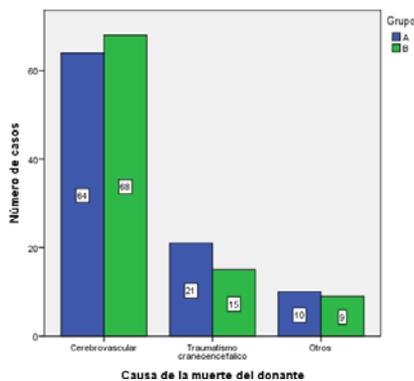
2.1.3. Causa de la muerte en el donante.

La etiología del fallecimiento del donante se representa en la Figura 35. Siendo la causa más frecuente los accidentes cerebrovasculares (70,6%).



**Figura 35.** Causa de muerte del donante. TCE tráfico: traumatismo craneoencefálico por accidente de tráfico; TCE otros: traumatismo craneoencefálico por causas distintas al accidente de tráfico; ACV: accidente cerebro vascular.

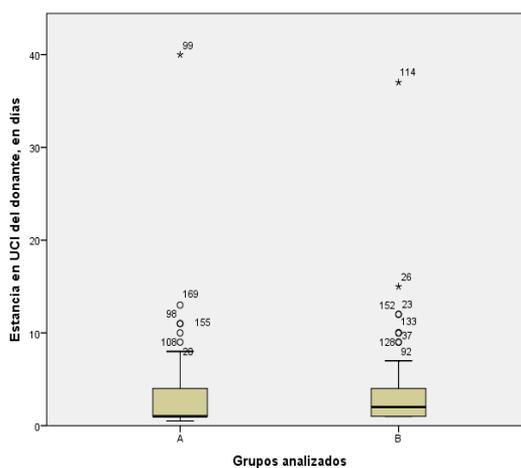
En la Figura 36 se representan las causas de muerte de los donantes distribuidas entre los grupos analizados.



**Figura 36.** Causa de muerte en los donantes distribuidos en los grupos de estudio.

#### 2.1.4. Estancia en UCI del donante.

La mediana de tiempo de estancia en UCI de los donantes previa a la extracción del injerto fue de 1 (1-40) días en el grupo A y de 2 (1-37) días en el grupo B ( $p=0,553$ ). En los diagramas de cajas de la Figura 37 se representa la distribución de las frecuencias de los días de estancia en UCI de los donantes en cada grupo de estudio.



**Figura 37.** Diagrama de cajas. Días de estancia en UCI en función de los grupos analizados.

## 2.2. Variables analizadas relacionadas con los receptores.

En la Tabla 18 se exponen las variables dependientes de los receptores comparadas en los grupos de estudio.

**Tabla 18.** Comparación de las variables relacionadas con el receptor en los grupos de estudio.

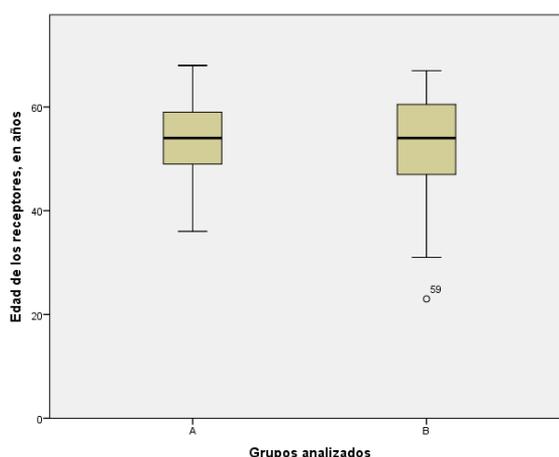
VARIABLES	Grupo A (n=95)	Grupo B (n= 92)	p
Sexo (Masculino/Femenino) n (%)	75 (79) / 20 (21)	66 (71,7) / 26 (28,3)	0,309
Edad (años) mediana (rango)	54 (36-68)	54 (23-67)	0,776
IMC mediana (rango)	27,5 (18,2-39,3)	27 (19-40)	0,469
Etiología de la hepatopatía n (%)			
VHC	45 (47,4)	41 (44,6)	0,406
Alcohol	41 (43,2)	33 (35,9)	0,192
HCC	35 (36,8)	38 (41,3)	0,317
Grupos diagnósticos n (%)			
No CH	3 (3,2)	2 (2,2)	
CH Post Necróticas	87 (91,6)	84 (91,3)	0,752
CH Colostáticas	5 (5,3)	5 (5,4)	
CH Metabólicas	-	1 (1,1)	
Patologías asociadas n (%)			
VIH	5 (5,3)	3 (3,3)	0,721
Hipertensión arterial	14 (15,8)	26 (28,3)	0,06
Diabetes mellitus	14 (15,8)	17 (18,5)	0,699
Valvulopatías	5 (5,3)	2 (2,2)	0,445
IRA	5 (5,3)	6 (6,5)	0,771
Serología viral n (%)			
VHC	45 (47,4)	41 (44,6)	0,992
VHB	10 (10,5)	8 (8,7)	
VHD	3 (3,1)	3 (3,3)	
Child n (%)			
A	20 (21)	21 (23)	0,713
B	34 (36)	36 (39)	
C	41 (43)	35 (38)	
Grupo sanguíneo n (%)			
0	43 (45)	38 (41)	
A	45 (48)	43 (47)	0,753
B	5 (5)	8 (9)	
AB	2 (2)	3 (3)	
MELD mediana (rango)	17 (6-37)	13,5 (6-44)	0,082
MELD-Na mediana (rango)	21 (6-37)	19 (6-39)	0,205

n: número; % porcentaje; DE: desviación estándar; VHC: virus hepatitis C; VHB: virus hepatitis B; VHD: virus hepatitis Delta; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; HCC: hepatocarcinoma; IRA: insuficiencia renal aguda; CH: cirrosis hepática; MELD: *model for end stage liver disease*; IMC: índice de masa corporal.

Ninguna de ellas mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos analizados.

### 2.2.1. Edad de los receptores en el momento del trasplante.

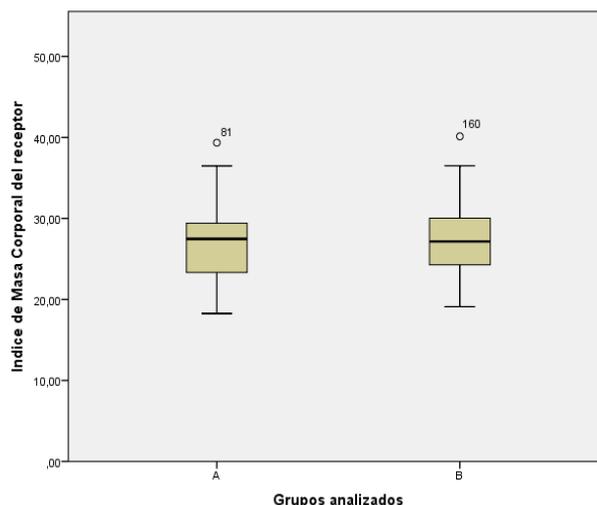
La mediana de edad en años de los receptores del grupo A fue de 54 (36-68) años y en el grupo B fue de 54 (23-67) años ( $p=0,776$ ). La frecuencia de las edades de los receptores en cada uno de los grupos de estudio se representan en el diagrama de cajas de la Figura 38.



**Figura 38.** Diagrama de cajas. Edad de los receptores en función de los grupos analizados.

### 2.2.2. Valores de IMC de los receptores en los grupos de estudio.

La mediana de IMC de los receptores del grupo A fue de 27,5 (18,2-39,3) y de 27,1 (19,1-40,1) en el grupo B,  $p=0,469$ . En el diagrama de cajas de la Figura 39 se representan las frecuencias de los valores de IMC de los receptores de cada grupo de estudio.



**Figura 39.** Diagrama de cajas. Valor de IMC de los receptores en función de los grupos analizados.

### 2.2.3. Distribución de las etiologías de la hepatopatía que llevó al trasplante.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de estudio en la distribución de la afección hepática que llevó al trasplante ( $p=0,438$ ). (Tabla 19).

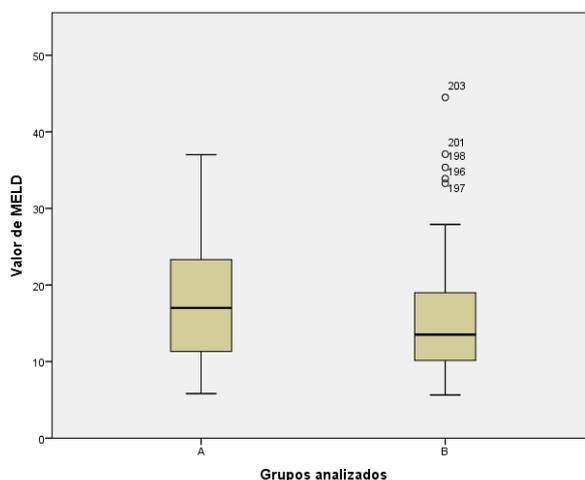
**Tabla 19.** Distribución de los pacientes en función de la patología hepática que llevó al trasplante.

Etiología	Grupo A (n=95)	Grupo B (n=92)	p
CH postviral n (%)	41 (43,1)	48 (52,2)	0,438
CH alcohólica n (%)	27 (28,4)	25 (27,1)	
CH mixta n (%)	15 (15,8%)	5 (5,4)	
CBP n (%)	6 (6,3)	5 (5,4)	
CH criptogénica n (%)	3 (3,2)	3 (3,3)	
Metástasis hepáticas n (%)	1 (1)	2 (2,2)	
Hemocromatosis n (%)	-	2 (2,2)	
CH autoinmune n (%)	1 (1)	1 (1,1)	
Poliquistosis hepática n (%)	1 (1)	-	
Enfermedad de Wilson n (%)	-	1 (1,1)	

n: número de casos; CH: cirrosis hepática. CBP: cirrosis biliar primaria.

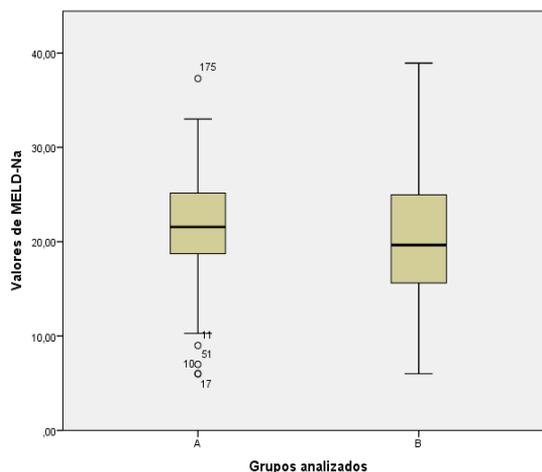
#### 2.2.4. Distribución de los valores de MELD y MELD-Na de los receptores.

La mediana del MELD hallada fue de 17 (6-37) en los pacientes del grupo A y de 13,5 (6-44) en los pacientes del grupo B ( $p=0,082$ ). (Figura 40).



**Figura 40.** Diagrama de cajas. Valor de MELD en función de los grupos analizados.

Por otro lado las medianas del valor de MELD-Na halladas fueron de 22 (6-37) y de 20 (6-39) en el conjunto de pacientes de los grupos A y B respectivamente ( $p=0,205$ ). Las frecuencias de los valores de MELD-Na se representan en el diagrama de cajas de la Figura 41.



**Figura 41.** Diagrama de cajas. Valor de MELD-Na en función de los grupos analizados.

### 2.3. Variables analizadas relacionadas con el procedimiento quirúrgico.

En la Tabla 20 se exponen las variables analizadas entre los grupos del estudio relacionadas con el procedimiento quirúrgico.

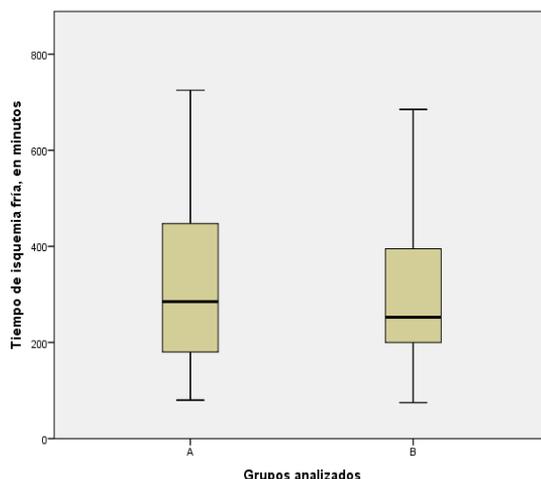
**Tabla 20.** Comparación de las variables relacionadas con el procedimiento quirúrgico en los grupos de estudio.

Variables	Grupo A (n=95)	Grupo B (n=92)	p
Hepatectomía <i>piggy-back</i> n (%)	95 (100)	92 (100)	-
Tiempo IF (min) mediana (rango)	285 (80-725)	252,5 (75-685)	0,383
Tiempo IC (min) mediana (rango)	40 (10-100)	25(10-85)	0,671
Tiempo IT (min) mediana (rango)	310 (110-740)	287 (115-720)	0,421
Tiempo DA (min) mediana (rango)	38,5 (17-70)	40 (1-140)	0,086
Tiempo QT (min) mediana (rango)	250 (150-360)	245 (150-495)	0,349
Tamaño colédoco injerto (mm) mediana (rango)	6 (3-19)	6 (3,5-18)	0,269
Tamaño colédoco receptor (mm) mediana (rango)	7 (2-16)	7 (4-20)	0,957
Transfusión de CH (U) mediana (rango)	3 (0-13)	2 (0-9)	0,899
Recuperación de H (ml) media (DE)	679,4 (466,3)	618,4 (367,8)	0,332

n: número de casos, % porcentaje, DE: desviación estándar; IF: isquemia fría; IC: isquemia caliente; IT: isquemia total; DA: demora arterial; QT: quirúrgico total; CH: concentrado de hemátis; min: minutos; ml: mililitros; H: hemátis; U: unidades.

### 2.3.1. Tiempo de isquemia fría.

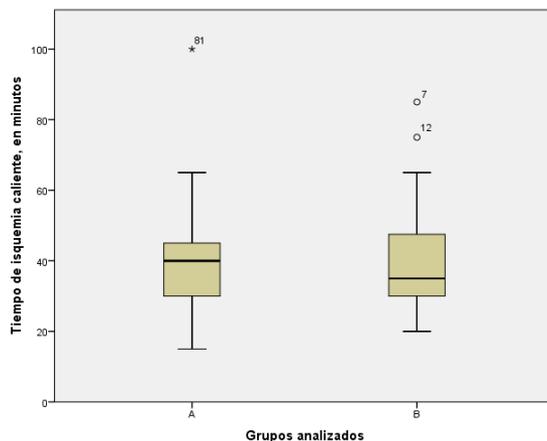
La mediana de duración del tiempo de isquemia fría fue de 285 (80-725) minutos y de 252 (75-685) minutos en el grupo A y B respectivamente ( $p=0,383$ ). (Figura 42).



**Figura 42.** Diagrama de cajas. Tiempos de isquemia fría en función de los grupos analizados.

### 2.3.2. Tiempo de isquemia caliente.

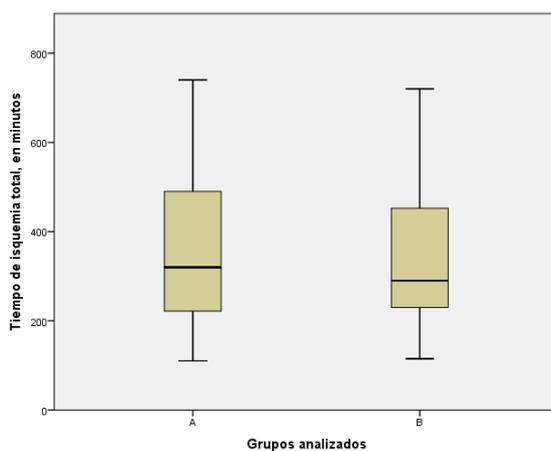
La mediana de duración del tiempo de isquemia caliente en los pacientes de los grupos estudiados fue de 40 (15-100) minutos en el grupo A y de 35 (20-85) minutos en el grupo B ( $p=0,505$ ). (Figura 43).



**Figura 43.** Diagrama de cajas. Tiempos de isquemia caliente en función de los grupos analizados.

### 2.3.3. Tiempo de isquemia total.

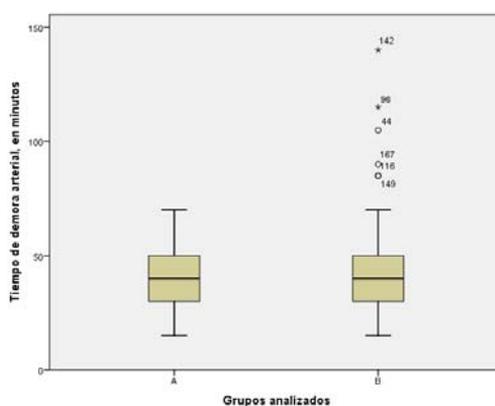
La mediana de tiempo de isquemia total observada en el grupo A fue de 320 (110-740) minutos. En el grupo B la mediana de minutos del tiempo de isquemia total fue de 290 (115-720) ( $p=0,421$ ). (Figura 44).



**Figura 44.** Diagrama de cajas. Tiempos de isquemia total en función de los grupos analizados.

#### 2.3.4. Tiempo de demora arterial.

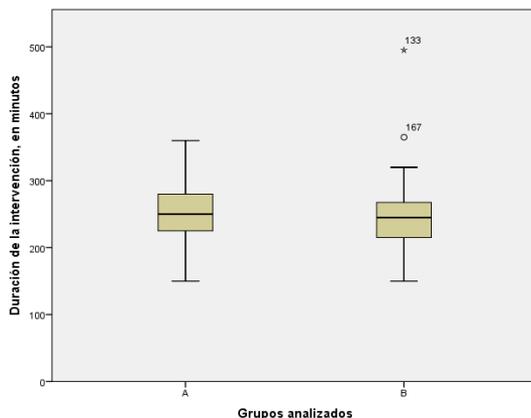
La mediana de duración del tiempo de demora arterial en los pacientes de los grupos estudiados fue de 35,8 (15-70) minutos en el grupo A y de 40 (1-140) minutos en el grupo B ( $p=0,068$ ). (Figura 45).



**Figura 45.** Diagrama de cajas. Distribución de los tiempos de demora arterial de los pacientes de los grupos analizados.

#### 2.3.5. Tiempo quirúrgico total.

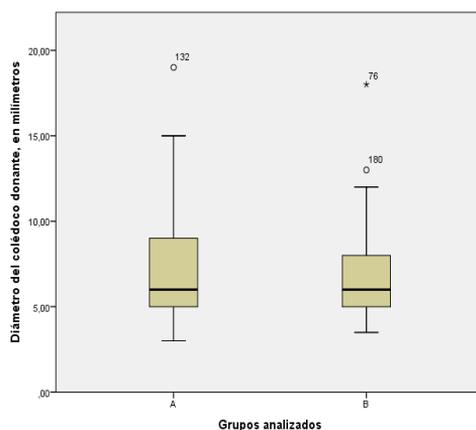
La mediana de duración del implante del injerto observado en el grupo A fue de 250 (150-360) minutos. En el grupo B la mediana de la duración en minutos del procedimiento fue de 245 (150-495) ( $p=0,349$ ). (Figura 46).



**Figura 46.** Diagrama de cajas. Tiempos de duración de la intervención en función de los grupos analizados.

### 2.3.6. Diámetro del colédoco/vía biliar del injerto.

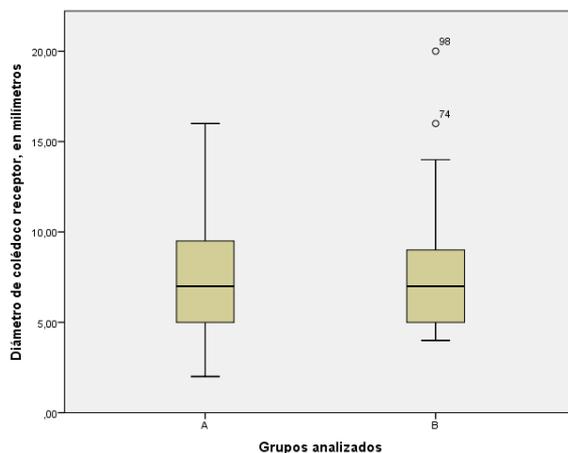
La mediana de diámetro del colédoco de los injertos implantados en los pacientes del grupo A fue de 6 (3-19) mm. En los injertos de los pacientes del grupo B la mediana del diámetro coledociano fue de 6 (3,5-18) mm ( $p=0,269$ ). (Figura 47).



**Figura 47.** Diagrama de cajas. Distribución de los diámetros de la vía biliar del injerto de los de los pacientes de los grupos analizados.

### 2.3.7. Diámetro del colédoco del receptor.

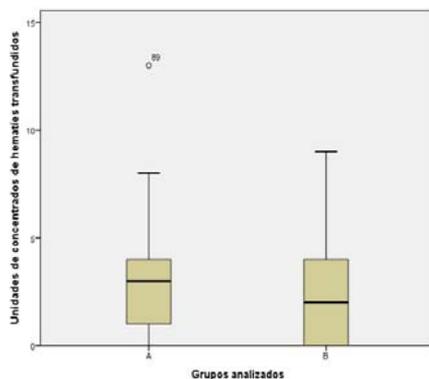
La mediana del diámetro del colédoco de los pacientes del grupo A fue 7 (2-16) mm. En los pacientes del grupo B, la mediana del diámetro fue 7 (4-20) mm ( $p=0,957$ ). (Figura 48).



**Figura 48.** Diagrama de cajas. Distribución de los diámetros del colédoco del receptor de los de los pacientes de los grupos analizados.

### 2.3.8. Concentrados de hematíes transfundidos.

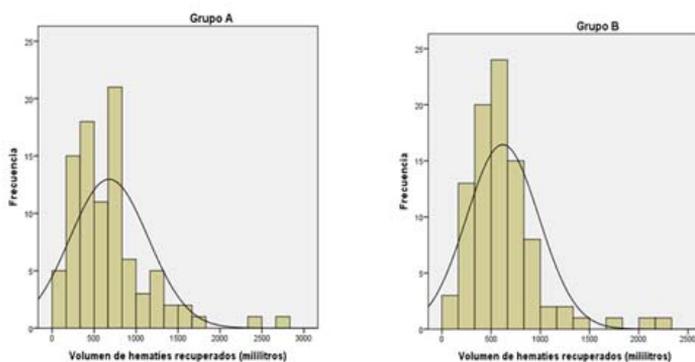
La mediana del número de unidades de concentrados de hematíes transfundidos en los pacientes del grupo A durante la intervención fue de 3 (0-13) unidades. En los pacientes del grupo B la mediana del número de unidades de concentrados transfundidos fue de 2 (0-9) ( $p=0,899$ ). (Figura 49).



**Figura 49.** Diagrama de cajas. Distribución del número de unidades de concentrados de hematíes transfundidas en los pacientes de los grupos analizados.

### 2.3.9. Pérdidas hemáticas estimadas en función del volumen de hematíes recuperados.

El volumen medio de hematíes recuperados durante el procedimiento quirúrgico en los pacientes del grupo A fue de 679 (DE 466,4) ml. En los pacientes del grupo B el volumen medio recuperado de hematíes fue 618,4 (DE 367,9) ml. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p=0,332$ ). (Figura 50).

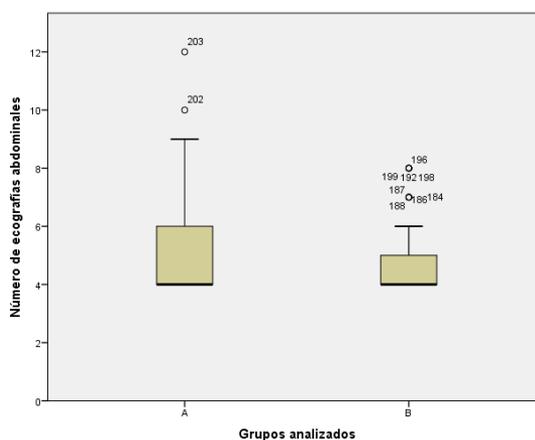


**Figura 50.** Distribución de los pacientes en función del volumen de hematíes recuperados.

## 2.4. Pruebas complementarias realizadas en el período de seguimiento tras el trasplante hepático.

### 2.4.1. Ecografías abdominales realizadas

Se realizaron un total de 907 ecografías abdominales desde el trasplante hepático hasta cumplir el año de seguimiento. En el grupo A se realizaron 474 ecografías. La mediana de ecografías realizadas por paciente fue de 4 (4-12). En el grupo B se realizaron 433 ecografías. La mediana de ecografías realizadas por paciente fue de 4 (4-8). Estas diferencias entre grupos no fueron estadísticamente significativas ( $p=0,159$ ). (Figura 51).



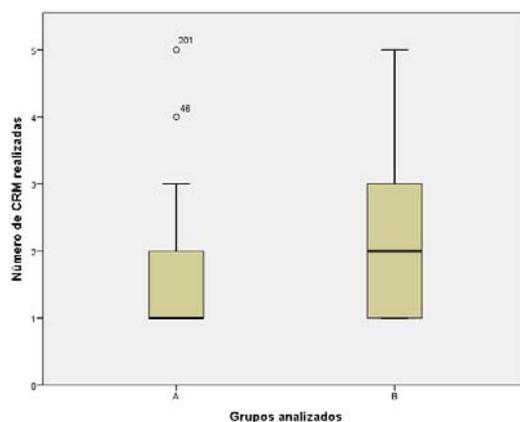
**Figura 51.** Diagrama de cajas. Distribución del número de ecografías realizadas en los pacientes de los grupos analizados.

### 2.4.2. Colangiografía por resonancia magnética.

Desde el momento del trasplante hasta cumplir un año de seguimiento se realizaron un total de 349 CRM. 144 (41,2%) de

éstas se realizaron en pacientes del grupo A y 205 (58,8%) en pacientes del grupo B.

La mediana de CRM realizadas en el grupo A fue de 1 (1-5) estudios por paciente, mientras que el grupo B la mediana de pruebas realizadas por paciente fue de 2 (1-5) CRM por paciente. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ). (Figura 52).

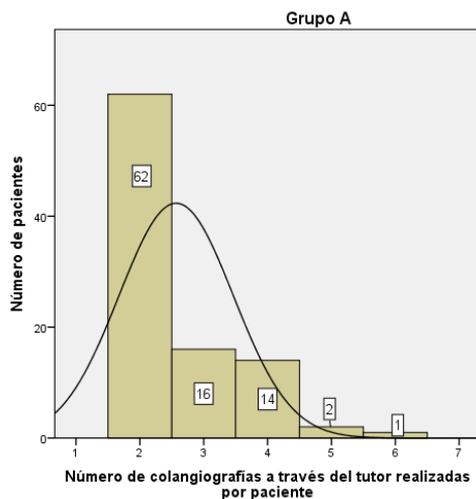


**Figura 52.** Diagrama de cajas. Distribución del número de CRM realizadas en los pacientes de los grupos analizados.

#### 2.4.3. Colangiografías a través de tubo en T.

Esta prueba fue exclusiva del grupo A. Desde el trasplante y hasta el año de seguimiento se realizaron un total de 244 colangiografías a través del tubo en T.

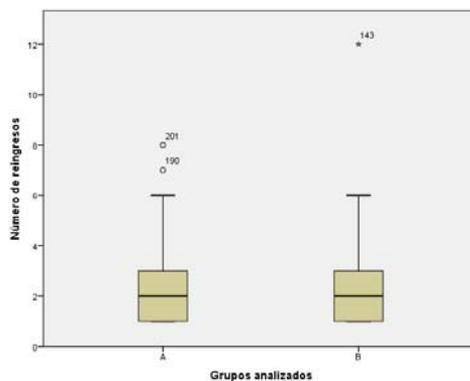
El número medio de pruebas por paciente fue de 2,6 (DE 0,8), siendo la mediana de 2 (2-6) pruebas por paciente. (Figura 53).



**Figura 53.** Histograma de frecuencias del número de colangiografías realizadas en el grupo de pacientes con colocación del tubo en T.

## 2.5. Número de reingresos tras el trasplante hepático.

La mediana del número de reingresos durante el primer año tras el trasplante hepático de los pacientes del grupo A fue de 2 (1-8) ingresos, siendo en el grupo B de 2 (1-12). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p=0,419$ ). (Figura 54).



**Figura 54.** Diagrama de cajas. Distribución del número de reingresos en los pacientes de los grupos analizados.

### 3 MATERIALES DEL TUBO EN T UTILIZADOS EN EL GRUPO A.

Se utilizaron de forma secuencial dos tutores biliare de materiales distintos. Desde el comienzo del estudio hasta finales de Enero de 2010 se colocó en 54 (56,8%) pacientes el tubo en T de látex de 8 Fr (*Portex Ltd. Hythe Kent CT21 6JL UK®*).

Posteriormente y de forma sucesiva, desde Febrero de 2010 hasta la inclusión del último paciente se utilizó el tubo en T de goma, de 2,5 mm (*Teleflex medical. Willy Rüsck GmbH®*) en 41 (43,2%) pacientes.

#### **3.1. Variables analizadas relacionadas con el donante en los pacientes del grupo A en función del material del tubo en T utilizado.**

En la Tabla 21 se resumen las variables relacionadas con los donantes analizadas entre los subgrupos de pacientes del grupo A.

No se hallaron diferencias significativas entre los subgrupos analizados de los pacientes del grupo A.

**Tabla 21.** Comparación de las variables relacionadas con el donante en subgrupos de pacientes del grupo A.

Variable	Látex (n=54)	Goma (n=41)	p
Sexo (Masculino/Femenino) n (%)	35 (64,8)/19 (35,2)	19 (46,4)/22 (53,6)	0,095
Edad (años) mediana(rango)	62 (17-82)	57 (14-77)	0,121
IMC (min) mediana(rango)	26,2 (18,4-45)	26 (18,8-39)	0,751
Etiología del <i>Exitus</i> n (%)			
Cerebrovascular	36 (66,7)	28 (68,3)	
Trauma	11 (20,4)	10 (24,4)	0,822
Otros	7 (12,9)	3 (7,3)	
Alcoholismo n (%)	3 (5,5)	2 (4,9)	1
Diabetes mellitus n (%)	6 (11,1)	5 (12,2)	1
Hipertensión arterial n (%)	22 (40,7)	8 (19,5)	0,054
Drogadicción n (%)	4 (7,4)	1 (2,4)	0,386
Tiempo en UCI (días) mediana (rango)	1 (1-40)	2 (1-13)	0,666
Parada cardíaca n (%)	8 (14,8)	3 (7,3)	0,340
Episodio de hipotensión n (%)	20 (37,03)	14 (34,1)	0,831
Diámetro del colédoco (mm) mediana (rango)	7(4-12)	6(3-19)	0,505

n: número de casos, % porcentaje, DE: desviación estándar, UCI: unidad de cuidados intensivos, IMC: índice de masa corporal.

### 3.2. Variables analizadas relacionadas con el receptor en los subgrupos de pacientes del grupo A.

En la Tabla 22 se resumen las variables analizadas relacionadas con el receptor entre los subgrupos de pacientes del grupo A.

**Tabla 22.** Comparación de las variables relacionadas con el receptor en los subgrupos de pacientes del grupo A.

VARIABLES	Látex (n=54)	Goma (n= 41)	p
Sexo (Masculino/Femenino) n (%)	44 (81,5) / 10 (18,5)	31 (75,6) / 10 (24,4)	0,613
Edad (años) mediana (rango)	53 (37-68)	54 (36-67)	0,951
IMC mediana(rango)	27,4 (20,7-39,4)	27,7 (18,25-35,5)	0,829
Etiología de la hepatopatía n (%)			
VHC	27 (50)	18 (43,9)	0,679
Alcohol	23 (42,6)	18 (43,9)	1
HCC	24 (44,4)	11 (26,8)	0,09
Grupos diagnósticos n (%)			
No CH	1 (1,9)	1 (2,4)	
CH Postnecróticas	51 (94,4)	36 (87,8)	0,472
CH Colostáticas	2 (3,7)	4 (9,8)	
CH Metabólicas	-	-	
Patologías asociadas n (%)			
VIH	3 (5,9)	2 (4,9)	1
Hipertensión arterial	10 (18,5)	5 (12,2)	0,571
Diabetes mellitus	6 (11,1)	9 (22)	0,168
Valvulopatías	3 (5,9)	2 (4,9)	1
IRA	4 (7,4)	1 (2,4)	0,386
Serología viral n (%)			
VHC	27 (50)	18 (43,9)	0,348
VHB	4 (7,4)	5 (12,2)	
VHD	3 (5,6)	-	
Child n (%)			
A	16 (29,6)	4 (9,8)	0,013
B	21 (38,9)	13 (31,7)	
C	17 (31,5)	24 (58,1)	
Grupo sanguíneo n (%)			
O	26 (48,1)	17 (41,1)	
A	22 (40,7)	23 (56,1)	0,261
B	4 (7,4)	1 (2,4)	
AB	2 (3,7)	-	
MELD mediana (rango)	15 (3-37)	18 (4-31)	0,135
MELD Na mediana (rango)	21 (6-33)	22 (10-34)	0,127

n: número; % porcentaje; DE: desviación estándar; VHC: virus hepatitis C; VHB: virus hepatitis B; VHD: virus hepatitis Delta; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; HCC: hepatocarcinoma; IRA: insuficiencia renal aguda; CH: cirrosis hepática; MELD: *model for end stage liver disease*; IMC: índice de masa corporal.

La única variable que mostró diferencias estadísticamente significativas en el análisis comparativo entre ambos subgrupos, fue la distribución de los pacientes según el estadio Child ( $p=0,013$ ). El resto de las variables no presentaron diferencias

significativas entre el grupo de pacientes en los que se usó el tutor de látex y el grupo en los que se usó el tutor de goma.

### 3.3. Variables analizadas relacionadas con el procedimiento quirúrgico entre los subgrupos de pacientes del grupo A.

En la Tabla 23 se presentan todas las variables asociadas al procedimiento quirúrgico que se compararon entre los dos subgrupos de pacientes del grupo A.

**Tabla 23.** Variables analizadas relacionadas con el procedimiento quirúrgico en los subgrupos de pacientes del grupo A.

Variables	Látex (n=54)	Goma (n=41)	P
Hepatectomía <i>piggy-back</i> (%)	54 (100)	41 (100)	1
Tiempo IF (min) mediana(rango)	312,5 (80-725)	240 (80-617)	0,099
Tiempo IC (min) mediana(rango)	40 (15-100)	40 (25-55)	0,163
Tiempo IT (min) mediana(rango)	352,5 (115-740)	290 (110-657)	0,122
Tiempo DA (min) mediana(rango)	40 (16-70)	35 (15-65)	0,036
Tiempo QT (min) mediana(rango)	250 (150-360)	260 (185-330)	0,191
Transfusión de CH (U) mediana (rango)	3,5 (0-13)	2 (0-6)	0,045
Recuperación de H (ml) media (DE)	702,8 (533,5)	645,7 (356,6)	0,56
Cirujano implantador n (%)			
1 n (%)	13 (24,1)	7 (17,1)	
2 n (%)	14 (25,6)	10 (24,4)	
3 n (%)	15 (27,8)	9 (21,9)	
4 n (%)	6 (11,1)	6 (14,6)	0,585
5 n (%)	6 (11,1)	9 (21,9)	

n: número de casos, % porcentaje, DE: desviación estándar; IF: isquemia fría; IC: isquemia caliente; IT: isquemia total; DA: demora arterial; QT: quirúrgico total; CH: concentrado de hematíes; min: minutos; ml: mililitros; H: hematíes; U: unidades.

Las únicas variables que mostraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de tutor biliar de látex y el de goma fueron, el tiempo de demora arterial ( $p=0,036$ ) y la transfusión de concentrados de hematíes ( $p=0,045$ ). El resto de las variables no presentaron diferencias significativas entre los distintos materiales del tubo de Kehr.

#### 4 COMPLICACIONES BILIARES DE LOS PACIENTES DE LA SERIE.

##### 4.1. Pacientes con complicaciones biliares.

Tras un período mediano de seguimiento de 27 (6-43) meses se observó un total de 42 pacientes (22,5%) que presentaron complicaciones biliares, 24 pacientes (25,2%) pertenecientes al grupo A y 18 pacientes (19,6%) al grupo B, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,35$ ). (Tabla 24).

**Tabla 24.** Número de pacientes con complicaciones biliares.

Grupo	Complicación biliar n (%)		p
	Sí	No	
A (n=95)	24 (25,2)	71 (74,8)	0,35
B (n=92)	18 (19,6)	74 (80,4)	
Total (n=187)	42 (22,5)	145 (77,5)	

n: número de pacientes

##### 4.2. Complicaciones biliares y su distribución en los grupos de estudio.

En los 42 pacientes que presentaron complicaciones biliares a lo largo del periodo estudio, se diagnosticaron un total de 51 (27,3%) complicaciones. Veintinueve de estas complicaciones en el grupo A y las 22 restantes en el grupo B. (Tabla 25).

**Tabla 25.** Distribución de las complicaciones biliares en los grupos estudiados.

Complicaciones biliares	Grupo		Total (n=51/187)
	A (n=29/95)	B (n=22/92)	
<b>Primaria (n=22)</b>			
Estenosis de la anastomosis n (%)	2 (6,9)	13 (59)	15 (29,4)
Fuga de la anastomosis n (%)	4 (13,8)	3 (13,6)	7 (13,7)
<b>Secundaria (n=7)</b>			
Fuga no anastomótica n (%)	1 (3,4)	2 (9)	3 (5,9)
Estenosis no anastomótica n (%)	-	1 (4,5)	1 (1,9)
Coledocolitiasis n (%)	-	3 (13,6)	3 (5,9)
<b>Inherente al tutor biliar (n=22)</b>			
Fuga alrededor del tutor n (%)	3 (10,3)	-	3 (5,9)
Colangitis tras colangiografía n (%)	6 (20,7)	-	6 (11,8)
Coleperitoneo n (%)	13 (44,8)	-	13 (25,5)
<b>Total n (%)</b>	<b>29 (56,9)</b>	<b>22(43,1)</b>	<b>51</b>

n: número de casos

#### 4.2.1 Complicaciones biliares primarias.

En 22 (43%) pacientes se diagnosticaron complicaciones biliares primarias. Quince (68%) de estas complicaciones fueron estenosis anastomóticas y las 7 (32%) restantes, fugas anastomóticas. (Tabla 26).

**Tabla 26.** Complicaciones biliares primarias.

Complicación	n (%)	% del total de complicaciones biliares n=51
Estenosis anastomótica	15 (68)	29,4
Fuga anastomótica	7 (32)	13,7

n: número de casos

a) Estenosis anastomótica.

Un total de 15 pacientes (8% de la serie completa) desarrollaron estenosis biliar a nivel de la anastomosis. Dos (2,1%; 2/95) pacientes pertenecían al grupo A y 13 (14,1%; 13/92) al grupo B, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,003$ ).

La mediana de tiempo de aparición de las estenosis fue de 5,3 (5-6) meses en el grupo A y de 2 (1-14) meses en el grupo B ( $p=0,65$ ). (Tabla 27).

**Tabla 27.** Tiempo libre de estenosis en meses.

Grupo	n	Media	DE	Mediana	Rango
A	2	5,3	0,99	5,3	(5-6)
B	13	3,9	4,1	2	(1-14)
Total	15	4,1	3,8	2,3	(1-14)

n: número de casos; DE: desviación estándar

En la Tabla 28 se expone la distribución de los pacientes con estenosis biliar según la clasificación de gravedad de Clavien-Dindo. No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos estudiados.

**Tabla 28.** Gravedad de las estenosis en los grupos estudiados según la clasificación de Clavien-Dindo.

Grupo	Clasificación de Clavien-Dindo		Total n=15	p
	IIIa (n=5)	IIIb (n=10)		
A n (%)	-	2 (13,3)	2 (13,3)	0,429
B n (%)	5 (33,3)	8 (53,4)	13 (86,7)	

n: número de pacientes; % porcentaje.

Las variables dependientes del donante analizadas que pudieron estar relacionadas con el desarrollo de estenosis biliares se resumen en la Tabla 29.

**Tabla 29.** Estenosis biliares anastomóticas. Variables analizadas dependientes del donante.

Variables	Estenosis anastomóticas		p
	Sí (n=15)	No (n=172)	
Sexo (Masculino / Femenino) n (%)	11 (73,3) / 4 (26,7)	103(59,9) / 69 (40,1)	0,412
Edad (años) mediana (rango)	56 (36-77)	59 (14-83)	0,601
IMC mediana (rango)	26 (20-37)	26 (17-62)	0,675
Estancia UCI (días) mediana (rango)	2 (1-10)	2 (1-40)	0,615
Parada cardíaca n (%)	1 (6,7)	16 (9,3)	0,594
Episodio hipotensión n (%)	10 (66,7)	63 (36,6)	0,023
Diámetro colédoco mediana (rango)	5 (4-8)	6 (3-19)	0,03

n: número de casos, % porcentaje, UCI: unidad de cuidados intensivos, IMC: índice de masa corporal; mm: milímetros.

Las únicas variables identificadas que presentaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes con estenosis de la anastomosis biliar y el grupo sin estenosis fueron el diámetro del colédoco/vía biliar del injerto y la presencia de episodios de hipotensión arterial previos al explante.

En los pacientes que recibieron injertos de donantes que habían presentado episodios de hipotensión durante su estancia en UCI, el riesgo relativo de desarrollar estenosis fue 3,1 veces mayor (IC 95% 1,1-8,7;  $p < 0,05$ ), que en aquellos pacientes cuyos donantes no sufrieron ningún episodio de hipotensión. (Tabla 30).

**Tabla 30.** Medida de riesgo de desarrollar estenosis biliares anastomóticas en función de la presencia de episodios de hipotensión en el donante durante su estancia en UCI.

Grupos de pacientes	Hipotensión en UCI		
	Sí	No	
Total por grupo	73	114	
Sucesos por grupo	10	5	
Tasa simple de sucesos	0,14	0,04	
Resultados			
RR	3,1	IC 95%	1,1-8,8
RRR (%)	-212,3	IC 95%	-777,1-(-11,2)

UCI: unidad de cuidados intensivos; RR: riesgo relativo; RRR reducción del riesgo relativo;

En ausencia de episodios de hipotensión, la reducción relativa del riesgo del desarrollo de estenosis fue del 68% (IC 95% 10,1-88,6;  $p < 0,05$ ). (Tabla 31).

**Tabla 31.** Medida de riesgo de desarrollar estenosis biliares anastomóticas en función de la ausencia de episodios de hipotensión en el donante durante su estancia en UCI.

Grupos de pacientes	Ausencia de hipotensión en UCI		
	Sí	No	
Total por grupo	114	73	
Sucesos por grupo	5	10	
Tasa simple de sucesos	0,04	0,14	
Resultados			
RR	0,32	IC 95%	0,1-0,9
RRR (%)	68	IC 95%	10,1-88,6

UCI: unidad de cuidados intensivos; RR: riesgo relativo; RRR reducción del riesgo relativo;

En la Tabla 32 se resumen las variables dependientes del receptor analizadas con el fin de valorar su posible relación con el desarrollo de estenosis biliares anastomóticas.

**Tabla 32.** Estenosis biliares anastomóticas. Variables analizadas dependientes del receptor.

Variables	Estenosis anastomóticas		p
	Sí (n=15)	No (n=172)	
Sexo (Masculino / Femenino) n (%)	11 (73,3)/4 (26,7)	130 (75,6)/42 (24,4)	0,765
Edad (años) mediana (rango)	54 (40-66)	54 (23-68)	0,974
IMC mediana (rango)	27 (20-34)	27 (18-40)	0,877
Diámetro VB mm mediana (rango)	6 (3-10)	7 (2-20)	0,038
MELD mediana (rango)	15 (6-28)	15 (2-44)	0,881
MELD Na mediana (rango)	21 (6-31)	21 (6-39)	0,733

n: número de casos, % porcentaje, VB.: vía biliar; IMC: índice de masa corporal; mm: milímetros, MELD: *model for end stage liver disease*.

El diámetro del colédoco del receptor fue la única variable se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes con estenosis y el grupo sin estenosis ( $p=0,038$ ).

Se analizó conjuntamente la relación del valor del calibre del colédoco, tanto del receptor como del injerto, con el desarrollo de estenosis biliares anastomóticas. (Tabla 33).

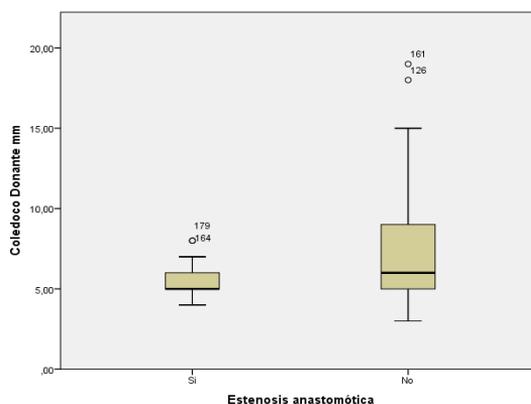
**Tabla 33.** Relación de los diámetros de la vía biliar principal del injerto y receptor con el desarrollo de estenosis de la anastomosis biliar.

	Estenosis	n	Media DE		Mediana Rango	p
			Media	DE		
Colédoco/VB del injerto (mm)	Si	15	5,6	1,2	5 (4-8)	0,03
	No	172	7,1	2,6	6 (3-19)	
Colédoco receptor (mm)	Si	15	5,8	2,1	6 (3-10)	0,038
	No	172	7,4	2,8	7 (2-20)	

n: número de casos; DE: desviación estándar; mm: milímetros; VB: vía biliar.

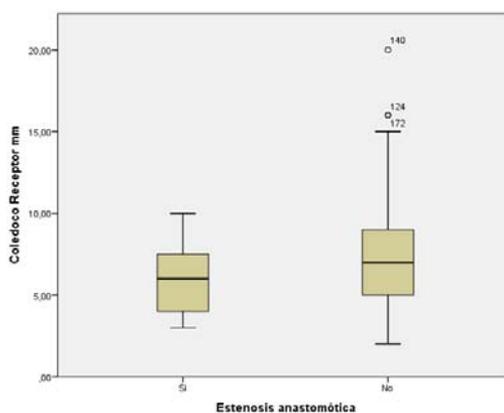
La mediana de los calibres del conducto biliar del injerto fue de 5 (4-8) mm en los pacientes que desarrollaron estenosis anastomóticas frente a 6 (3-19) mm

en los que no desarrollaron esta complicación ( $p=0,03$ ). (Figura 55).



**Figura 55.** Diagrama de cajas. Distribución de valores del diámetro de la vía biliar del injerto en función de los pacientes con o sin estenosis biliar anastomótica.

En relación al calibre de la vía biliar principal del receptor, la mediana de los diámetros fue de 6 (3-10) mm en el grupo de pacientes con estenosis y de 7 (2-20) mm en el grupo sin estenosis ( $p=0,038$ ). (Figura 56).



**Figura 56.** Diagrama de cajas. Distribución de valores del diámetro del colédoco del receptor en función de los pacientes con o sin estenosis biliar anastomótica.

Para facilitar el estudio se categorizaron los diámetros de los colédocos del injerto y del receptor en dos grupos. Por un lado calibres menores de 7 mm y por el otro, calibres mayores o iguales a 7 mm.

Para la categorización, se tomó como referencia el valor mediano más alto de los pacientes sin estenosis, que fue de 7 mm.

Aquellos pacientes en los que al menos el diámetro del colédoco del injerto era  $< 7$  mm, presentaron mayor número de estenosis que el resto, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,013$ ). (Tabla 34).

**Tabla 34.** Tabla de contingencia entre calibre de la vía biliar del injerto y estenosis biliares anastomóticas.

Estenosis anastomótica	Colédoco del injerto $< 7$ mm		n=187	p
	Sí (n=103)	No (n=84)		
Sí n (%)	13 (12,6)	2 (2,4)	15	0,013
No n (%)	90 (87,4)	82 (97,6)	172	

n: número de pacientes

En los pacientes en los que el colédoco/vía biliar del injerto era  $< 7$  mm, el riesgo relativo de desarrollar estenosis fue 5,3 veces mayor (IC 95% 1,2-22,8;  $p<0,05$ ), que en aquellos con calibres  $\geq 7$  mm. (Tabla 35).

**Tabla 35.** Medida de riesgo de desarrollar estenosis biliar anastomótica en función del diámetro de colédoco del injerto < 7 mm.

Grupos de pacientes	Colédoco injerto < 7 mm	
	Sí	No
Total por grupo	103	84
Sucesos por grupo	13	2
Tasa simple de sucesos	0,13	0,02
Resultados		
RR	5,3	IC 95% 1,2-22,8
RRR (%)	-430,1	IC 95% -2184-(-23)

VB: vía biliar; RR: riesgo relativo; RRR reducción del riesgo relativo.

La reducción relativa del riesgo de estenosis fue del 81,1% (IC 95%18,7-95,6;  $p < 0,05$ ), cuando el calibre del colédoco del injerto fue  $\geq 7$  mm. (Tabla 36).

**Tabla 36.** Medida de riesgo de desarrollar estenosis biliar anastomótica en función del diámetro del colédoco del injerto  $\geq 7$  mm.

Grupos de pacientes	Colédoco injerto $\geq 7$ mm	
	Sí	No
Total por grupo	84	103
Sucesos por grupo	2	13
Tasa simple de sucesos	0,02	0,13
Resultados		
RR	0,2	IC 95% 0,04-0,8
RRR (%)	81,1	IC 95% 18,7-95,6
RAR (%)	10,2	IC 95% 3-17,4

RR: riesgo relativo; RRR reducción del riesgo relativo.

También se hallaron diferencias significativas en la aparición de estenosis anastomóticas entre los pacientes en los que al menos el diámetro del colédoco receptor era < 7 mm y el resto de casos, 11 casos *versus* 4 casos, respectivamente ( $p=0,05$ ). (Tabla 37).

**Tabla 37.** Tabla de contingencia entre calibre de la vía biliar del receptor y estenosis biliar anastomótica.

Estenosis anastomótica	Colédoco del receptor < 7 mm		n=187	p
	Sí (n=88)	No (n= 99)		
Sí n (%)	11 (10,4)	4 (5,9)	15	0,05
No n (%)	77 (89,6)	95 (94,1)	172	

n: número de pacientes

Los pacientes con colédocos del receptor < 7 mm, presentaron un riesgo relativo de desarrollar estenosis 3,1 veces mayor (IC 95% 1,1-9,4; p<0,05), que en aquellos con calibre del colédoco del receptor  $\geq$  7 mm. (Tabla 38).

**Tabla 38.** Medida de riesgo de desarrollar estenosis biliar anastomótica en función del diámetro del colédoco del receptor < 7 mm.

Grupos de pacientes	Colédoco receptor < 7 mm	
	Sí	No
Total por grupo	88	99
Sucesos por grupo	11	4
Tasa simple de sucesos	0,13	0,04
Resultados		
RR	3,1	IC 95% 1,1-9,4
RRR (%)	-209,4	IC 95% -836,7-(-2,2)

RR: riesgo relativo; RRR reducción del riesgo relativo;

La reducción relativa del riesgo de estenosis fue del 67,7% (IC 95% 2,1-89,3; p<0,05), cuando al menos el calibre del colédoco del receptor fue  $\geq$  7 mm. (Tabla 39).

**Tabla 39.** Medida de riesgo de desarrollar estenosis biliar anastomótica en función del diámetro de colédoco del receptor  $\geq 7$  mm.

Grupos de pacientes	Colédoco receptor $\geq 7$ mm	
	Sí	No
Total por grupo	99	88
Sucesos por grupo	4	11
Tasa simple de sucesos	0,04	0,13
Resultados		
RR	0,3	IC 95% 0,11-0,9
RRR (%)	67,7	IC 95% 2,1-89,3
RAR (%)	8,5	IC 95% 0,5-16,4

RR: riesgo relativo; RRR reducción del riesgo relativo;

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la aparición de estenosis a nivel de la anastomosis en aquellos pacientes cuyos calibres de la vía biliar (injerto y receptor) era  $< 7$  mm ( $p=0,018$ ). (Tabla 40).

**Tabla 40.** Relación entre el diámetro de ambos colédocos (injerto y receptor) de diámetro  $< 7$  mm y el desarrollo de estenosis biliares anastomóticas.

Estenosis anastomótica	Ambos calibres $< 7$ mm		n=187	p
	Sí (n=58)	No (n=129)		
Sí n (%)	9 (15,5)	6 (4,6)	15 (8)	0,018
No n (%)	49 (84,5)	123 (4)	172 (92)	

n: número de pacientes

El riesgo relativo de desarrollar estenosis fue 3,3 veces superior (IC 95% 1,2-8,9;  $p<0,05$ ), cuando ambos colédocos eran  $< 7$  mm. (Tabla 41).

**Tabla 41.** Medida de riesgo de desarrollar estenosis biliares anastomóticas en función del diámetro de ambos colédocos < 7 mm.

Grupos de pacientes	Ambos colédocos < 7 mm	
	Sí	No
Total por grupo	58	129
Sucesos por grupo	9	6
Tasa simple de sucesos	0,16	0,05
Resultados		
RR	3,3	IC 95% 1,2-8,9
RRR (%)	-233,6	IC 95% -793-(-24,5)

RR: riesgo relativo; RRR reducción del riesgo relativo;

Cuando algún calibre de la vía biliar (donante o receptor) era  $\geq 7$  mm, la reducción relativa del riesgo de estenosis fue del 70% (IC 95% 19,7-88,8;  $p < 0,05$ ). (Tabla 42).

**Tabla 42.** Medida de riesgo de desarrollar estenosis biliar anastomótica en función del diámetro de algún colédoco  $\geq 7$  mm.

Grupos de pacientes	Algún colédoco $\geq 7$ mm	
	Sí	No
Total por grupo	129	58
Sucesos por grupo	6	9
Tasa simple de sucesos	0,05	0,16
Resultados		
RR	0,3	IC 95% 0,1-0,8
RRR (%)	70	IC 95% 19,7-88,8
RAR (%)	10,9	IC 95% 0,9-20,9

RR: riesgo relativo; RRR reducción del riesgo relativo;

También se analizaron las posibles diferencias entre el grupo de pacientes con y sin estenosis biliares con respecto a las variables dependientes del procedimiento quirúrgico y se resumen en la Tabla 43.

**Tabla 43.** Estenosis biliares anastomóticas. Variables analizadas dependientes del procedimiento quirúrgico.

Variables	Estenosis anastomóticas		p
	Sí (n=15)	No (n=172)	
Colocación tubo Kehr Sí/No n (%)	2 (2,1)/13 (14,1)	93 (97,9)/79 (85,9)	0,002
Tiempo IF (min) mediana (rango)	275 (180-685)	262 (75-725)	0,275
Tiempo IC (min) mediana (rango)	35 (20-60)	40 (15-100)	0,185
Tiempo IT (min) mediana (rango)	350 (220-720)	300 (110-740)	0,249
Tiempo DA (min) mediana (rango)	45 (25-85)	40 (15-140)	0,272
Tiempo QT (min) mediana (rango)	250 (160-315)	250 (150-495)	0,482
Transfusión de CH (U) media (DE)	1,9 (1,9)	2,7 (2,3)	0,196
Recuperación de H(ml) media (DE)	608,3 (545,8)	652,3 (408,7)	0,698
Cirujano implantador			
1 n (%)	3 (20)	38 (22,1)	
2 n (%)	9 (60)	44 (25,6)	
3 n (%)	1 (6,6)	50 (29,1)	0,062
4 n (%)	1 (6,6)	22 (12,8)	
5 n (%)	1 (6,6)	18 (10,4)	

n: número de casos, % porcentaje, DE: desviación estándar; IF: isquemia fría; IC: isquemia caliente; IT: isquemia total; DA: demora arterial; QT: quirúrgico total; CH: concentrado de hematies; min: minutos; ml: mililitros; H: hematies; U: unidades.

La única variable dependiente del procedimiento quirúrgico en la que encontramos diferencias significativas fue la colocación del tubo en T al realizar la anastomosis biliar.

El número de estenosis fue de dos (2,1%) en el grupo con tubo de Kehr y 13 (14,1%) en el grupo sin tutor (p=0,002). (Tabla 44).

**Tabla 44.** Estenosis biliares anastomóticas en función de la colocación del tubo en T.

Grupo	Estenosis anastomótica		n=187	p
	Sí (n=15)	No (n=172)		
A n (%)	2 (2,1)	93 (97,9)	95	
B n (%)	13 (14,1)	79 (85,9)	92	0,002

n: número de pacientes

El riesgo relativo de desarrollar estenosis fue 6,7 veces mayor (IC 95% 1,6-28,9;  $p < 0,05$ ) en el grupo sin colocación del tubo T. (Tabla 45).

**Tabla 45.** Medida de riesgo de desarrollar estenosis biliares anastomóticas en función de la ausencia del tubo en T.

Grupos de pacientes	Ausencia de tubo en T	
	Sí	No
Total por grupo	92	95
Sucesos por grupo	13	2
Tasa simple de sucesos	0,14	0,02
Resultados		
RR	6,71	IC 95% 1,56-28,93
RRR (%)	-571,2	IC 95% -2793-(-55,7)

RR: riesgo relativo; RRR reducción del riesgo relativo.

La reducción absoluta del riesgo de desarrollar estenosis con el uso del tutor biliar fue del 12% (IC 95% 4,3-19;  $p < 0,05$ ). Con el uso del tutor, se observaron un 15,4% de las estenosis objetivadas en el grupo B. La reducción del riesgo relativo con el uso del tutor biliar fue del 85% (IC 95% 35,8-96,5;  $p < 0,05$ ). (Tabla 46).

De acuerdo con nuestros resultados, el número de pacientes que fue necesario tratar con la colocación del tutor biliar en la anastomosis biliar para conseguir evitar una estenosis fue de 8 (IC 95% 5-23;  $p = 0,05$ ). Es decir, de cada 8 pacientes en los que se utilizó el tubo de Kehr, se evita en uno la aparición de estenosis anastomótica.

**Tabla 46.** Medida de riesgo de desarrollar estenosis biliares anastomóticas en función del uso del tubo en T.

Grupos de pacientes	Colocación de tubo en T	
	Sí	No
Total por grupo	95	92
Sucesos por grupo	2	13
Tasa simple de sucesos	0,02	0,14
Resultados		
RR	0,15	IC 95% 0,03-0,60
RRR (%)	85,1	IC 95% 35,8-96,5
RAR (%)	12	IC 95% 4,3-19,7
NNT	8	IC 95% 5-23

RR: riesgo relativo; RRR reducción del riesgo relativo; RAR: reducción absoluta del riesgo, NNT: número necesario a tratar.

Se analizó también la posible relación de la presencia de otras complicaciones previas y el desarrollo de estenosis biliares. (Tabla 47).

**Tabla 47.** Relación de otras complicaciones y el desarrollo de estenosis anastomóticas.

	Estenosis anastomóticas		p
	Sí (n=15)	No (n=172)	
Complicaciones vasculares			
Complicación arterial n (%)	1 (6,7)	2 (1,2)	0,003
Complicación venosa n (%)	0 (0)	2 (1,2)	0,916
Complicaciones biliares			
Fuga anastomótica n (%)	4 (26,6)	3 (1,7)	0,001
Fuga no anastomótica n (%)	-	3 (1,7)	1
Coledocolitiasis n (%)	-	3 (1,7)	1
Fuga a través del tutor biliar n (%)	-	3 (1,7)	1

n: número de casos, % porcentaje.

Se observó que las únicas variables con diferencia significativa entre el grupo que desarrolló estenosis biliar anastomótica y los que no, fueron la presencia de fuga

anastomótica previa y de trombosis de la arteria hepática concomitante.

La relación de la fuga anastomótica previa con el desarrollo de estenosis anastomóticas se muestra en la Tabla 48.

**Tabla 48.** Tabla de contingencia de episodios de fugas anastomóticas previas y estenosis biliares anastomóticas.

Estenosis anastomótica	Fuga anastomótica previa		n=187	p
	Sí (n=7)	No (n=180)		
Sí n (%)	4 (57,1)	11 (6,1)	15	0,001
No n (%)	3 (42,9)	169 (93,9)	172	

n: número de pacientes

En los pacientes que presentaron fugas anastomóticas el riesgo relativo de desarrollar estenosis fue 9,4 veces mayor (IC 95% 3,9-22,1;  $p < 0,05$ ), que en aquellos pacientes que no habían presentado fugas previamente. (Tabla 49).

**Tabla 49.** Medida de riesgo de desarrollar estenosis biliares anastomóticas en función de la presencia de fuga anastomótica previa.

Grupos de pacientes	Fuga anastomótica previa	
	Sí	No
Total por grupo	7	180
Sucesos por grupo	4	11
Tasa simple de sucesos	0,57	0,06

Resultados			
RR	9,4	IC 95%	3,9-22,1
RRR (%)	-835,6	IC 95%	-2010(-296)

RR: riesgo relativo; RRR reducción del riesgo relativo.

La reducción relativa del riesgo de estenosis fue, por tanto del 89,3% (IC 95% 74,7-95,5;  $p < 0,05$ ) en ausencia fugas anastomóticas. (Tabla 50).

**Tabla 50.** Medida de riesgo de desarrollar estenosis biliares anastomóticas en función de la ausencia de fuga anastomótica previa.

Grupos de pacientes	Ausencia fuga anastomótica	
	Sí	No
Total por grupo	180	7
Sucesos por grupo	11	4
Tasa simple de sucesos	0,06	0,57
Resultados		
RR	0,1	IC 95% 0,05-0,25
RRR (%)	89,3	IC 95% 74,7-95,5
RAR (%)	51	IC 95% 14,2-87,9

RR: riesgo relativo; RRR reducción del riesgo relativo; RAR: reducción absoluta del riesgo.

De los cuatro pacientes con fugas anastomóticas previas que desarrollaron estenosis, 1 (25%) pertenecía al grupo A y los 3 (75%) pacientes restantes al grupo B.

En el grupo A de pacientes, se observaron un total de 4 fugas biliares, de las cuales en un caso desarrolló posteriormente estenosis. (Tabla 51).

**Tabla 51.** Tabla de contingencia de episodios de fugas anastomóticas previas y estenosis biliares anastomóticas. (Grupo A).

Estenosis anastomótica	Fuga anastomótica previa		n=95	p
	Sí (n=4)	No (n=91)		
Sí n (%)	1 (25)	1 (1,1)	2	0,083
No n (%)	3 (75)	90 (98,9)	93	

n: número de pacientes

En el grupo de pacientes en los que no se utilizó el tubo en T, todos aquellos que desarrollaron fugas a nivel de la anastomosis (n=3) posteriormente presentaron estenosis anastomótica. (Tabla 52).

**Tabla 52.** Tabla de contingencia de episodios de fugas anastomóticas previas y estenosis biliares anastomóticas. (Grupo B).

Estenosis anastomótica	Fuga anastomótica previa		n=92	p
	Sí (n=3)	No (n=89)		
Sí n (%)	3 (100)	10 (11,2)	13	0,002
No n (%)	- (-)	79 (88,8)	79	

n: número de pacientes

Es decir que en caso de presentarse fuga anastomótica en este grupo de pacientes, el riesgo relativo de desarrollar estenosis fue 8,9 veces superior (IC 95% 4,9-15,9;  $p < 0,05$ ). (Tabla 53).

**Tabla 53.** Medida de riesgo de desarrollar estenosis anastomóticas en función de la presencia de fuga anastomótica previa en pacientes del grupo B.

Grupos de pacientes	Presencia fuga anastomótica	
	Sí	No
Total por grupo	3	89
Sucesos por grupo	3	10
Tasa simple de sucesos	1	0,11
Resultados		
RR	8,9	IC 95% 4,96-15,96
RRR (%)	-790	IC 95% -1496-(-396,3)

RR: riesgo relativo; RRR reducción del riesgo relativo.

En la regresión de Cox, las variables que actuaron como factor de riesgo independiente para desarrollar estenosis de la anastomosis fueron el diámetro del colédoco del injerto  $< 7$  mm, el diámetro del receptor  $< 7$  mm, el

diámetro de ambas vías biliares (injerto y receptor) < 7 mm, la presencia previa de fugas anastomóticas y la anastomosis biliar realizada sin tutor biliar. (Tabla 54).

**Tabla 54.** Estenosis biliares anastomóticas. Estudio de regresión de Cox.

	B	SE	Wald	Sig.	HR	IC 95% para HR	
						Inferior	Superior
No uso de tubo en T	1,6	0,8	4,4	0,035	5,06	1,1	22,8
VB injerto < 7 mm	1,2	0,6	3,8	0,05	3,5	1,1	12,5
VB receptor < 7 mm	1,2	0,6	4,1	0,041	3,3	1,1	10,3
Ambas VB < 7 mm	1,25	0,5	5,6	0,018	3,5	1,2	9,8
Fuga anastomótica	2,5	0,6	15	<0,001	11,9	3,4	41,5

VB: vía biliar; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza.

En el estudio de regresión logística la presencia de ambos colédocos menores de 7 mm y la fuga biliar anastomótica previa actuaron como factores de riesgo independientes para el desarrollo de estenosis. Sin embargo, el uso del tubo en T actuó como factor protector independiente para el desarrollo de las estenosis biliares. (Tabla 55).

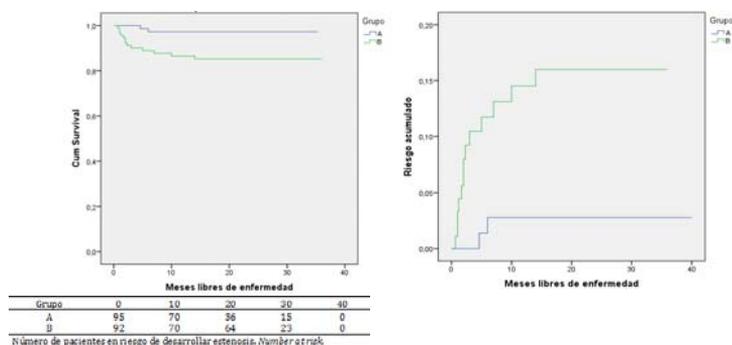
**Tabla 55.** Estenosis biliares anastomóticas. Estudio de regresión logística.

	B	S.E.	Wald	Sig.	OR	IC 95% para OR	
						Inferior	Superior
Uso de tubo en T	-2,03	0,7	6,8	0,009	0,13	0,03	0,6
Ambos VB < 7 mm	1,3	0,5	5,7	0,017	3,76	1,2	11,1
Fuga anastomótica	3,8	1,2	9,4	0,002	46,7	3,9	548

VB: vía biliar; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*.

La supervivencia libre de estenosis biliar mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos

estudiados. A 1, 3, 6 y 12 meses fue de 100%, 100%, 98,1%, 98,1% en el grupo A y de 97%, 90%, 87% y 85% en el grupo B respectivamente ( $p=0,006$ ). (Figura 57).



**Figura 57.** Supervivencia libre de estenosis biliares anastomóticas.

El tratamiento más frecuentemente utilizado en el manejo de las estenosis biliares fue la hepático-yeyunostomía. De los 10 procedimientos realizados, dos (20%) fueron del grupo A y ocho (80%), del B.

Los otros 5 pacientes del grupo sin tutor biliar fueron tratados con dilataciones endoscópicas y colocación de una prótesis biliar temporal de plástico de 10 Fr y de longitud variable (*Advanix® Biliary Stent, Boston Scientific Corporation*) en tres casos (23,1%) y dilatación percutánea en otros dos casos (15,4%). (Tabla 56).

**Tabla 56.** Tratamiento de la estenosis biliar según grupo de estudio.

Grupo	Tratamiento	Estenosis biliar anastomótica
A (n=2)	Hepatico-yeyunostomía (n)	2
B (n=13)	Hepatico-yeyunostomía (n)	8
	Drenaje externo-interno (n)	2
	Dilatación endoscópica (n)	3

b) Fugas anastomóticas.

En la serie completa diagnosticaron un total de 7 fugas anastomóticas (3,7%). Este porcentaje supone un 16,6% de los 42 pacientes que sufrieron algún tipo de complicación biliar. El 57% de las fugas pertenecían al grupo A y el 43% restante, al grupo B.

En el grupo A un 4,2% de pacientes presentó fugas a nivel de la anastomosis, mientras que esta complicación representó un 3,2% de los pacientes del grupo B. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p=1$ ). (Tabla 57).

**Tabla 57.** Fugas anastomóticas en función de los grupos analizados.

Grupo	Fuga biliar anastomótica		n=187	p
	Sí (n=7)	No (n=180)		
A n (%)	4 (4,2%)	91 (95,8)	95	1
B n (%)	3 (3,2%)	89 (96,8)	92	

n: número de casos.

La mediana de tiempo de aparición de las fugas fue de 4 (1-5) meses en el grupo A y de 2 (1-2) meses en el grupo B ( $p=0,144$ ). (Tabla 58).

**Tabla 58.** Tiempo libre de fugas anastomóticas en meses.

Grupo	n	Media	DE	Mediana	Rango
A	4	3,4	1,6	4	(1-5)
B	3	1,7	0,6	2	(1-2)
Total	7	2,7	1,5	4	(1-5)

n: número de casos; DE: desviación estándar

En la Tabla 59 se expone la distribución de los pacientes con fugas biliares según la clasificación de gravedad de Clavien-Dindo.

**Tabla 59.** Clasificación de la gravedad de la fugas biliares anastomóticas según Clavien-Dindo en los grupos estudiados.

Grupo	Clasificación de Clavien-Dindo			Total n=7	P
	II (n=2)	IIIa (n=2)	IIIb (n=3)		
A n (%)	2 (28,6)	1 (14,3)	-	3 (42,9)	0,327
B n (%)	-	1 (14,3)	3 (42,8)	4 (57,1)	

n: número de pacientes.

Las variables dependientes del donante analizadas, que pudieron tener relación con el desarrollo de fugas anastomóticas, se resumen en la Tabla 60.

**Tabla 60.** Fugas anastomóticas. Variables relacionadas con el donante.

Variables	Fugas anastomóticas		P
	Sí (n=7)	No (n=180)	
Sexo (Masculino/Femenino) n (%)	4 (57,2) / 3 (42,8)	110 (61,1) / 70 (38,9)	1
Edad (Años) mediana (rango)	53 (36-75)	59 (14-83)	0,651
IMC mediana (rango)	26,2 (23,5-35,4)	26,2 (17,3-62,5)	0,780
Tiempo en UCI (días) mediana (rango)	1 (1-5)	2 (1-40)	0,457
Parada cardíaca n (%)	-	17 (9,3)	1
Episodio de hipotensión n (%)	2 (28,6)	71 (39,44)	0,707
Diámetro VB mm mediana (rango)	5 (5-6)	6 (3-19)	0,104

n: número de casos, % porcentaje, UCI: unidad de cuidados intensivos, IMC: índice de masa corporal, mm: milímetros; VB: vía biliar.

Ninguna de estas variables presentó diferencias estadísticamente significativas entre los grupos analizados.

En la Tabla 61 se resumen las variables dependientes del receptor analizadas a fin de valorar su posible relación con el desarrollo de fugas anastomóticas.

**Tabla 61.** Fugas anastomóticas. Variables analizadas dependientes del receptor.

Variable	Fugas anastomóticas		p
	Sí (n=7)	No (n=180)	
Sexo (Masculino/Femenino) n (%)	4 (57,2) / 3 (42,8)	137 (76,1)/43 (23,9)	0,366
Edad (años) mediana (rango)	53 (40-61)	54 (23-68)	0,547
IMC mediana (rango)	23 (21-35)	27 (18-40)	0,261
Diámetro VB mm mediana (rango)	6 (4-8)	7 (2-20)	0,210
MELD mediana (rango)	23 (10-28)	15 (2-44)	0,185
MELD Na mediana (rango)	23 (19-29)	21 (6-39)	0,243

n: número de casos, % porcentaje, DE: desviación estándar, IMC: índice de masa corporal; VB: vía biliar; mm: milímetros, MELD: *model for end stage liver disease*

Tampoco se observó diferencias significativas entre los grupos con respecto a las variables dependientes del receptor.

En la Tabla 62 se resumen las variables dependientes del procedimiento quirúrgico que pueden tener relación con el desarrollo de fugas anastomóticas.

**Tabla 62.** Fugas anastomóticas. Variables analizadas dependientes del procedimiento quirúrgico.

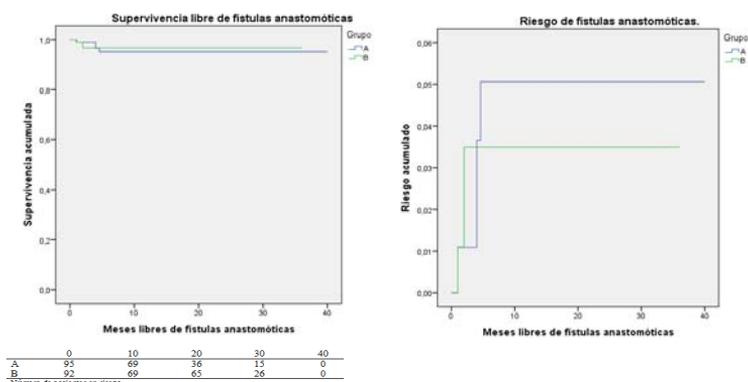
Variables	Fugas anastomóticas		p
	Sí (n=7)	No (n=180)	
Colocación del tutor biliar Sí/No n (%)	4 (4,2)/ 3 (3,3)	91 (95,8)/ 89 (96,7)	0,518
Tiempo IF (min) mediana (rango)	325 (191-510)	262 (65-725)	0,423
Tiempo IC (min) mediana (rango)	35 (25-50)	40 (15-100)	0,715
Tiempo IT (min) mediana (rango)	375 (223-560)	300 (110-740)	0,465
Tiempo DA (min) mediana (rango)	50 (35-70)	40 (15-140)	0,199
Tiempo QT (min) mediana (rango)	265 (215-315)	250 (150-495)	0,359
Transfusión de CH (U) mediana (rango)	2 (0-5)	2,5 (0-13)	0,651
Recuperación de H(ml) media (DE)	837,6 (676,8)	641,1 (407,7)	0,226
Cirujano implantador			
1 n (%)	1 (4,3)	40 (22,2)	
2 n (%)	6 (85,7)	47 (26,1)	
3 n (%)	-	51 (28,3)	0,016
4 n (%)	-	23 (12,8)	
5 n (%)	-	19 (10,6)	

n: número de casos, % porcentaje, DE: desviación estándar, IMC: índice de masa corporal; IF: isquemia fría; IC: isquemia caliente; IT: isquemia total; DA: demora arterial; QT: quirúrgico total; CH: concentrado de hematies; min: minutos; ml: mililitros; H: hematies; U: unidades.

En este grupo de variables la única diferencia estadísticamente significativa hallada fue el cirujano que realizó el implante hepático.

La supervivencia libre de fugas biliares anastomóticas no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos estudiados.

La supervivencia a 1, 3, 6 y 12 meses fue del 99%, 99%, 95%, 95% en el grupo A y de 99%, 97%, 97% y 97% en el grupo B respectivamente (p=0,7). (Figura 58).



**Figura 58.** Supervivencia libre de fugas anastomóticas.

La medida terapéutica inicialmente tomada fue abrir el tutor biliar en todos los pacientes que lo llevaban. Este procedimiento fue suficiente para resolver la fuga biliar en dos casos (28,6%). Los pacientes restantes, 2 en el grupo tutorizado (28,6%) y tres en el otro grupo (42,8%), requirieron drenaje biliar percutáneo. En todos los casos se administró además tratamiento antibiótico.

En la Tabla 63 se resume el tratamiento realizado en cada grupo de pacientes analizados en función de la clasificación de Clavien-Dindo.

**Tabla 63.** Distribución de la gravedad de las fugas anastomóticas en función de la clasificación de Clavien-Dindo y tratamiento.

Grupo	Tratamiento	Clasificación de Clavien-Dindo			Total n=7
		II (n=2)	IIIa (n=2)	IIIb (n=3)	
A	Conservador	2	-	-	2
	Drenaje externo	-	1	1	2
B	Drenaje externo	-	1	2	3

#### 4.2.2 Complicaciones biliares secundarias.

De las 51 complicaciones biliares observadas en el estudio, 6 (11,7%) fueron secundarias. En la Tabla 64 se resumen las complicaciones biliares secundarias observadas en el estudio.

**Tabla 64.** Complicaciones biliares secundarias.

Complicación	n (%)	% del total de complicaciones biliares n=51
Fuga no anastomótica	3 (50)	5,9
Estenosis no anastomótica	2 (33,3)	3,9
Coledocolitiasis	1 (16,7)	1,9
Total de complicaciones secundarias	6	11,7

n: número de casos

##### a) Fugas no anastomóticas.

Se describieron tres (1,6%) fugas no relacionadas con la anastomosis biliar. Dos (2,1%) eran de pacientes del grupo A y 1 (1,1%) paciente del grupo B. Estas diferencias no alcanzaron significación estadística ( $p=0,67$ ). (Tabla 65).

**Tabla 65.** Fugas no anastomóticas.

Grupo	Fuga no anastomótica		n=187	p
	Sí (n=3)	No (n=184)		
A n (%)	2 (2,1%)	93	95	0,67
B n (%)	1 (1,1%)	91	92	

n: número de casos.

En la Tabla 66 se enumeran los pacientes de los dos grupos estudiados con fugas biliares no anastomóticas en función de la gravedad según la clasificación de Clavien-Dindo.

**Tabla 66.** Gravedad de las fugas no anastomóticas en función la clasificación de Clavien-Dindo en los grupos estudiados.

Grupo	Clasificación de Clavien-Dindo		p
	I (n=1)	IIIa (n=2)	
A n (%)	1 (42,9)	-	0,333
B n (%)	-	2 (57,1)	

n: número de casos.

La mediana de tiempo de aparición de las fugas biliares no anastomóticas de toda la serie fue de 1 (1-4) meses. En la Tabla 67 se describe los tiempos hasta la aparición de los dos grupos analizados, no siendo las diferencias halladas estadísticamente significativas.

**Tabla 67.** Tiempo libre de fugas biliares no anastomóticas en meses.

Grupo	n	Media	DE	Mediana	Rango
A	1	0,5	-	0,5	(1-1)
B	2	2,5	2,1	2,5	(1-4)
Total	3	1,8	1,9	1	(1-4)

n: número de casos; DE: desviación estándar

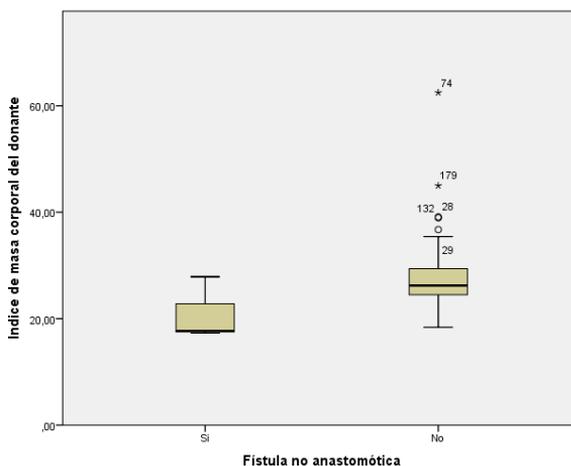
En la Tabla 68 se resumen las variables dependientes del donante que se compararon entre el grupo de pacientes que desarrollaron fugas no anastomóticas y el resto de la serie.

**Tabla 68.** Fugas biliares no anastomóticas. Variables analizadas dependiente del donante.

Variables	Fugas no anastomóticas		p
	Sí (n=3)	No (n=184)	
Sexo (Masculino / Femenino) n (%)	0 (-) / 3 (100)	114 (62) / 70 (38)	0,058
Edad (años) mediana (rango)	26 (16-70)	58,5 (14-83)	0,072
IMC mediana (rango)	18 (17-28)	26 (18-62)	0,026
Tiempo en UCI (días) mediana (rango)	1 (1-3)	2 (1-40)	0,544
Parada cardíaca n (%)	-	17 (9,23)	0,750
Episodio de hipotensión n (%)	1 (33,3)	72 (39,1)	0,663
Diámetro de colédoco mm mediana (rango)	6 (5-9)	6 (3-19)	0,839

n: número de casos, % porcentaje, UCI: unidad de cuidados intensivos, IMC: índice de masa corporal, mm: milímetros.

La única variable hallada con significación estadística relacionada con el desarrollo de la fuga biliar no anastomótica fue la mediana del valor de IMC del donante, siendo de 18 (17-28) kg/m<sup>2</sup> los pacientes con fuga no anastomótica y de 26 (18-62) kg/m<sup>2</sup> en el resto de la serie. (Figura 59).



**Figura 59.** Diagrama de cajas. Distribución de valores de IMC del donante en función de los pacientes con y sin fugas biliares no anastomóticas.

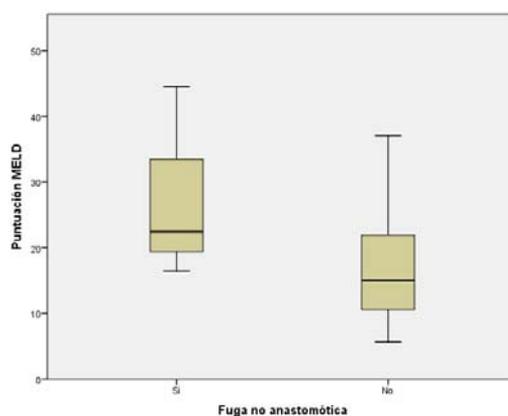
Las variables dependientes del receptor analizadas entre el grupo con fugas biliares no anastomóticas y el resto de la serie se resumen en la Tabla 69.

**Tabla 69.** Fugas biliares no anastomóticas. Variables analizadas dependientes del receptor.

Variables	Fugas no anastomóticas		p
	Sí (n=3)	No (n=184)	
Sexo (Masculino / Femenino) n (%)	1 (33,3)/2 (66,7)	140 (77,7)/44 (23,3)	0,150
Edad (años) mediana (rango)	51 (39-58)	54 (23-58)	0,385
IMC mediana (rango)	28,8 (22,8-31,6)	27,2 (22,1-40,1)	0,827
Diámetro VB mm mediana (rango)	7 (4-11)	7 (2-20)	0,986
MELD mediana (rango)	22 (16-44)	15 (6-37)	0,011
MELD-Na mediana (rango)	18 (18-36)	20 (6-39)	0,426

n: número de casos, % porcentaje, DE: desviación estándar, IMC: índice de masa corporal; VB: vía biliar; mm: milímetros, MELD: *model for end stage liver disease*; MELD-Na: MELD sodio.

La única variable dependiente del receptor en la que presentó diferencias significativas entre el grupo con fugas no anastomóticas y el resto de la serie fue la puntuación MELD, (22 (16-44) *versus* 15 (6-37) respectivamente; ( $p=0,001$ ). (Figura 60).



**Figura 60.** Diagrama de cajas. Distribución de valores de MELD en función de los pacientes con y sin fugas biliares no anastomóticas.

Las variables dependientes del procedimiento quirúrgico estudiadas entre el grupo de pacientes que presentó fuga biliar no anastomótica y el resto de la serie se describen en la Tabla 70.

**Tabla 70.** Fugas biliares no anastomóticas. Variables analizadas dependientes del procedimiento quirúrgico.

Variables	Fugas no anastomóticas		p
	Sí (n=3)	No (n=184)	
Colocación del tutor biliar Sí/No n (%)	2 (2,1) / - (-)	93 (97,9) / 92 (100)	0,488
Tiempo IF (min) mediana (rango)	250 (250-260)	265 (75-725)	0,537
Tiempo IC (min) mediana (rango)	50 (30-60)	40 (10-100)	0,335
Tiempo IT (min) mediana (rango)	300 (290-310)	299 (110-740)	0,607
Tiempo DA (min) mediana (rango)	20 (15-105)	40 (1-140)	0,559
Tiempo QT (min) mediana (rango)	285 (235-320)	250 (150-495)	0,241
Transfusión de CH (U) mediana (rango)	4 (1-6)	2 (0-13)	0,454
Recuperación de H (ml) media (DE)	666,6 (492,2)	648,4 (420,279)	0,941
Cirujano implantador			
1 n (%)	-	41 (22,3)	
2 n (%)	2 (66,6)	51 (27,7)	
3 n (%)	-	51 (27,7)	0,562
4 n (%)	-	23 (12,5)	
5 n (%)	1 (33,4)	18 (9,8)	

n: número de casos, % porcentaje, DE: desviación estándar, IMC: índice de masa corporal; IF: isquemia fría; IC: isquemia caliente; IT: isquemia total; DA: demora arterial; QT: quirúrgico total; CH: concentrado de hematíes; min: minutos; ml: mililitros; H: hematíes; U: unidades.

No se observó diferencias significativas entre los grupos en las variables estudiadas relacionadas con el procedimiento quirúrgico.

La relación de complicaciones vasculares previas con el desarrollo de fugas biliares no anastomóticas se resume en la Tabla 71.

**Tabla 71.** Relación de las fugas no anastomóticas con otras complicaciones.

Complicaciones vasculares	Fugas no anastomóticas		p
	Sí (n=3)	No (n=184)	
Complicación arterial (EAH) n (%)	1 (33,3)	2 (1,6)	<0,001
Complicación venosa n (%)	-	2 (1,1)	0,984

n: número de casos, % porcentaje; EAH: estenosis de la arteria hepática.

La única diferencia significativa hallada fue la asociación de estenosis de la arteria hepática y la aparición de fugas no anastomóticas.

En el estudio de regresión de Cox no se observó ninguna variable que haya actuado como factor independiente para el desarrollo de las fugas no anastomóticas. (Tabla 72).

**Tabla 72.** Fugas biliares no anastomóticas. Estudio de regresión de Cox.

	B	SE	Wald	Sig.	HR	IC 95% para HR	
						Inferior	Superior
EAH	1,72	2,51	0,46	0,49	5,65	0,04	828,5
IMC	-0,31	0,21	2,45	0,12	0,70	0,45	1,09
MELD	0,03	0,08	0,13	0,71	1,03	0,87	1,22

EAH: estenosis de la arteria hepática; IMC: índice de masa corporal; IC: intervalo de confianza; HR: *hazard ratio*; MELD: *model for end stage liver disease*.

Tampoco en el estudio de regresión logística se observaron variables que actuaran como factores independientes para el desarrollo de fugas no anastomóticas. (Tabla 73).

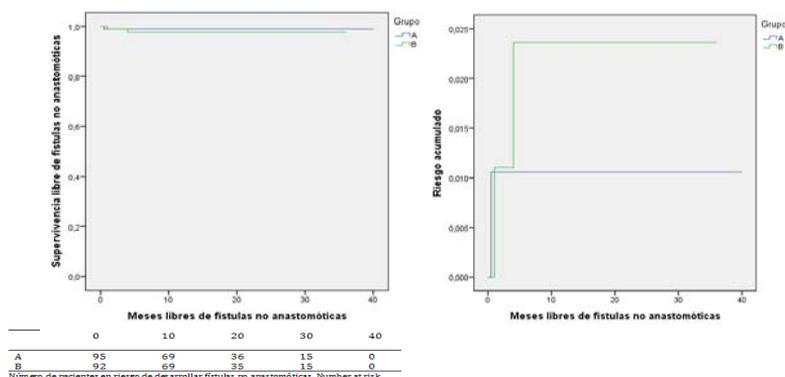
**Tabla 73.** Fugas biliares no anastomóticas. Estudio de regresión logística.

	B	S.E.	Wald	Sig.	OR	IC 95% para OR	
						Inferior	Superior
EAH	4	4,01	0,99	0,32	54,76	0,02	141789,1
IMC	-0,04	0,085	0,21	0,64	0,96	0,81	1,13
MELD	0,38	0,23	2,72	0,09	1,46	0,93	2,28

EAH: estenosis de la arteria hepática; IMC: índice de masa corporal; IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*; MELD: *model for end stage liver disease*.

La supervivencia libre de fugas biliares no anastomóticas no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos estudiados.

Siendo la supervivencia libre de fugas biliares a 1, 3, 6 y 12 meses del 99%, 99%, 99%, 99% en el grupo A y del 99%, 98%, 98% y 98% en el grupo B respectivamente, (p=0,558). (Figura 61).



**Figura 61.** Supervivencia libre de fugas no anastomóticas.

En la Tabla 74 se expone el tratamiento que precisaron los pacientes que presentaron fuga no anastomótica en función de la gravedad según la clasificación de Clavien-Dindo

**Tabla 74.** Tratamiento de la fuga no anastomótica.

Grupo	Tratamiento	Clasificación de Clavien-Dindo		Total
		Dindo		
		I (n=1)	IIIa (n=2)	
A	Conservador n (%)	1 (33,3)	-	1
B	Drenaje interno n (%)	-	1 (33,3)	1
	Drenaje externo n (%)	-	1 (33,3)	1

n: número de casos.

El manejo de la fuga no anastomótica en el caso del paciente del grupo A fue suficiente con la apertura del tubo de Kehr. En el caso de los pacientes del grupo B, precisaron la colocación de drenaje biliar.

b) Estenosis no anastomóticas.

En la serie completa sólo se observó un caso (0,53%) de estenosis no relacionada con la anastomosis, perteneciente al grupo B.

Se trataba de un paciente con colangiopatía de origen isquémico, habiéndose descartado la trombosis de la arteria hepática. La complicación se clasificó como grado IVa de Clavien-Dindo.

El diagnóstico de la complicación se realizó a los 40 días del trasplante y requirió un retrasplante hepático a los quince meses del primer trasplante.

c) Coledocolitiasis.

Tres (1,6%) pacientes de la serie desarrollaron litiasis en la vía biliar principal. Todos (3,2%; 3/92) pertenecían al grupo B. Sin embargo esta diferencia no fue significativa ( $p=0,117$ ).

La mediana de tiempo transcurrido hasta el diagnóstico de las coledocolitiasis fue de 11 (11-15) meses.

Los tres pacientes con coledocolitiasis se catalogaron como grado IIIa de Clavien-Dindo.

En la Tabla 75 se resume las variables dependientes del donante analizadas entre los pacientes con colédocolitiasis y el resto de la serie.

**Tabla 75.** Coledocolitiasis. Variables analizadas relacionadas con el donante.

Variables	Coledocolitiasis		p
	Sí (n=3)	No (n=184)	
Sexo (Masculino / Femenino) n (%)	2 (75)/ 1 (25)	112 (60,8)/ 72 (39,2)	1
Edad (años) mediana (rango)	74 (74-75)	58 (14-83)	0,129
IMC mediana (rango)	31 (29-36)	26 (17-62)	0,336
Tiempo en UCI (días) mediana (rango)	2 (1-2)	2 (1-40)	0,544
Parada cardíaca n (%)	- (-)	17 (9,2)	1
Episodio de hipotensión n (%)	1 (25)	72 (39,1)	1
Diámetro VB mm mediana (rango)	6 (5-18)	6 (3-19)	0,064

n: número de casos, % porcentaje, UCI: unidad de cuidados intensivos, IMC: índice de masa corporal, VB: vía biliar, mm: milímetros.

No hubo diferencias significativas entre los grupos analizados.

La Tabla 76 refleja las variables dependientes del receptor analizadas entre los pacientes que presentaron coledocolitiasis y el resto de la serie.

**Tabla 76.** Coledocolitiasis. Variables analizadas dependientes del receptor.

Variables	Coledocolitiasis		p
	Sí (n=3)	No (n=184)	
Sexo (Masculino/Femenino) n (%)	2 (75)/ 1 (25)	139 (75,6)/ 45 (24,4)	0,574
Edad (años) mediana (rango)	63 (54-66)	54 (23-68)	0,104
IMC mediana (rango)	32 (26-33)	27 (18-40)	0,193
Diámetro VB mm mediana (rango)	8 (8-12)	7 (2-20)	0,207
MELD mediana (rango)	18 (13-23)	21 (6-38)	0,120
MELD-Na mediana (rango)	8 (8-13)	15 (6-44)	0,396

n: número de casos, % porcentaje, DE: desviación estándar, IMC: índice de masa corporal; VB: vía biliar; mm: milímetros, MELD: *model for end stage liver disease*; MELD-Na: MELD sodio.

No se observaron diferencias entre los grupos analizados con respecto a variables relacionadas con los receptores.

En la Tabla 77, se resumen las variables dependientes del procedimiento quirúrgico analizadas para valorar la relación con el desarrollo de coledocolitiasis.

**Tabla 77.** Coledocolitiasis. Variables analizadas relacionadas con el procedimiento quirúrgico.

Variables	Coledocolitiasis		
	Sí (n=3)	No (n=184)	
Colocación del tutor biliar Sí/No n (%)	-/ 3 (3,2)	95 (100)/ 89 (96,8)	0,117
Tiempo IF (min) mediana (rango)	215 (115-230)	265 (75-725)	0,165
Tiempo IC (min) mediana (rango)	55 (25-65)	40 (15-100)	0,257
Tiempo IT (min) mediana (rango)	225 (180-270)	307,5 (110-740)	0,196
Tiempo DA (min) mediana (rango)	30 (25-35)	40 (15-140)	0,286
Tiempo QT (min) mediana (rango)	195 (195-255)	250 (150-495)	0,442
Transfusión de CH (U) mediana (rango)	5 (0-5)	2 (0-13)	0,619
Recuperación de H(ml) mediana (rango)	518 (478-600)	559 (0-2667)	0,629
Cirujano implantador			
1 n (%)	-	41(22,2)	
2 n (%)	-	53(28,6)	
3 n (%)	2(75)	50(27,1)	0,262
4 n (%)	-	23(12,4)	
5 n (%)	1(25)	18(9,7)	

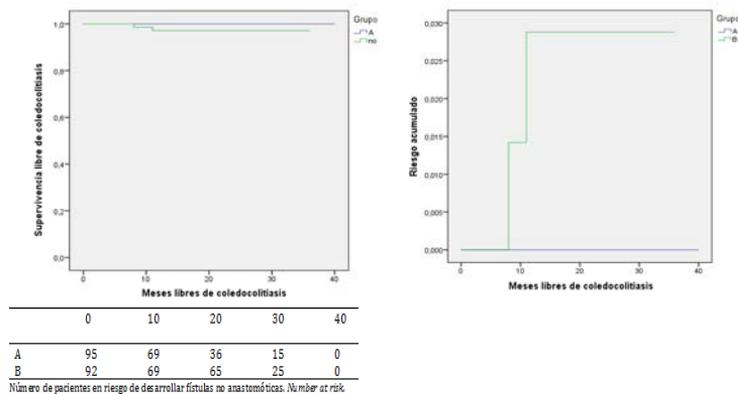
n: número de casos, % porcentaje, DE: desviación estándar, IMC: índice de masa corporal; IF: isquemia fría; IC: isquemia caliente; IT: isquemia total; DA: demora arterial; QT: quirúrgico total; CH: concentrado de hematíes; min: minutos; ml: mililitros; H: hematíes; U: unidades.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos analizados.

La supervivencia libre coledocolitiasis no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos estudiados.

La supervivencia libre de coledocolitiasis a 1, 3, 6 y 12 meses fue del 100%, 100%, 100%, 100% en el grupo A y

del 100%, 100%, 100% y 96% en el grupo B respectivamente (p=0,160). (Figura 62).



**Figura 62.**Supervivencia libre de coledocolitiasis.

El tratamiento de la coledocolitiasis en todos los pacientes, fue la papilotomía endoscópica con extracción de los cálculos.

#### 4.2.3 Complicaciones inherentes al uso del tubo en T.

De las 51 complicaciones biliares observadas en el estudio, un total de 22 (43,1%) tuvieron relación directa con el uso del tutor biliar. Las distintas complicaciones halladas de este tipo se enumeran en la Tabla 78.

**Tabla 78.** Complicaciones inherentes al uso del tubo en T.

Complicación	n (%)	% del número total de complicaciones biliares
Colangitis post colangiografía	6 (27,3)	11,7
Fugas biliares alrededor del tubo en T	3 (13,6)	5,9
Coleperitoneo al retirar el tubo en T	13 (59)	25,4

n: número de casos

La incidencia de este tipo de complicaciones fue del 23,2% dentro del grupo A (n=95).

a) Colangitis tras la realización de una colangiografía a través del tubo en T.

De los 95 pacientes analizados del grupo A, en 6 pacientes (6,3%) se desarrolló colangitis al realizar una colangiografía a través de tutor a pesar del tratamiento antibiótico profiláctico.

Los agentes aislados en el cultivo de bilis, se reflejan en la siguiente tabla. (Tabla 79).

**Tabla 79.** Agentes aislados en los cultivos de bilis.

Agentes aislados en cultivo	n=6
<i>Streptococo viridans</i>	1
<i>Serratia Spp</i>	1
<i>Escherichia coli</i>	2
<i>Staphilococo coagulasa negativo</i>	1
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	1

n: número de casos

Todos los casos de colangitis observados en la serie sucedieron en el grupo al que se le colocó el tubo de látex, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p=0,035). (Tabla 80).

**Tabla 80.** Distribución de las colangitis en función del material del tutor biliar utilizado.

Material del tubo en T	Colangitis post-colangiografía		Total n=95
	Sí (n=6)	No (n=89)	
Látex n (%)	6 (11,1)	48 (88,9)	54
Goma n (%)	-	41 (100)	41

n: número de casos

El cálculo del riesgo de desarrollar un episodio de colangitis en función del material del tubo en T utilizado se resume en la Tabla 81.

**Tabla 81.** Medida de riesgo de desarrollar colangitis tras la realización de una colangiografía a través del tubo en T con la utilización del tubo en T de goma.

Grupos de pacientes	Tubo en T de goma	
	Sí	No
Total por grupo	41	54
Sucesos por grupo	0	6
Tasa simple de sucesos	0	0,11
RA	-	11%

Resultados			
RAR (%)	11,1	IC 95%	2,7-19,5
NNT (%)	9	IC 95%	5-37

RA: riesgo absoluto; RR: riesgo relativo; RRR reducción del riesgo relativo; RAR: reducción absoluta del riesgo.

El riesgo absoluto de presentar un episodio de colangitis al realizar la colangiografía a través del tutor fue de 11,1% en el grupo con tutor de látex. Por lo que el uso del tutor de goma permitió una reducción relativa del riesgo del 11,1%. El número de pacientes que fue necesario tratar con el tutor de goma para evitar un episodio de colangitis fue de 9 (IC 95% 5-37;  $p < 0,005$ ).

En el estudio de regresión logística, el uso del tutor de látex no actuó como factor de riesgo independiente para el

desarrollo de colangitis tras la manipulación del tutor.  
(Tabla 82).

**Tabla 82.** Colangitis. Estudio de regresión logística.

	B	S.E.	Wald	Sig.	OR	IC 95% para OR	
						Inferior	Superior
Tutor de látex	19,1	6277,1	0,0	0,998	-	-	-

IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*.

En todos los casos, el manejo fue conservador con tratamiento sintomático y antibiótico específico para bacterias *gram*-negativas como beta-lactámicos (amoxicilina-ácido clavulánico 1g cada 8 horas durante 7 días). Realizándose el ajuste antibiótico en función del antibiograma obtenido con el cultivo de las muestras de bilis.

En casos de colangitis de repetición se optó por el uso de beta-lactámicos con actividad frente a *Pseudomona aeruginosa* (piperacilina-tazobactam (4,5g cada 8 horas) o cefalosporinas como ceftazidima (2g cada 8 horas o 3g cada 12 horas), cefepima (2g cada 8 horas) o carbapenems como imipenem (1g cada 6 horas) o meropenem (1g cada 8 horas) siendo la duración del tratamiento entre 5 y 7 días y hasta 14 días en pacientes con hemocultivos positivos. No observamos ningún caso de mortalidad directamente relacionada con esta complicación.

b) Fuga biliar alrededor del tubo en T.

Se observaron 3 casos de fugas alrededor del tutor biliar, lo que corresponde al 3,1% de los pacientes del grupo A y a un 1,6% de la serie completa.

Todos los casos estuvieron en el grupo del tutor de látex, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo de pacientes con tutor de goma ( $p=0,256$ ). (Tabla 83).

**Tabla 83.** Fugas alrededor del tutor biliar en función del material del tubo en T.

Material del tubo en T	Fugas alrededor del tubo en T		Total n=95
	Sí (n=3)	No (n=92)	
Látex n (%)	3 (5,5)	51 (94,5)	54
Goma n (%)	-	41 (100)	41

n: número de casos

En los tres casos de fugas alrededor de tubo en T, el manejo fue conservador con apertura del tubo.

c) Coleperitoneo al retirar el tubo en T.

En el grupo A se produjeron 13 episodios de coleperitoneo (13,7%) al retirar el tutor biliar, en el tercer mes tras el trasplante.

En 12 (92,3%) de los 13 pacientes que presentaron coleperitoneo, el material del tubo en T era látex. En el grupo de tutor de goma solo hubo un caso (7,7%). La

diferencia hallada en la aparición de coleperitoneos fue estadísticamente significativa ( $p=0,004$ ). (Tabla 84).

**Tabla 84.** Distribución de los pacientes con coleperitoneo en función del material de tutor biliar utilizado.

Material del tubo en T	Coleperitoneo		Total n=95
	Sí (n=13)	No (n=82)	
Látex n (%)	12 (22,2)	42 (77,8)	54
Goma n (%)	1 (2,4)	40 (97,6)	41

n: número de casos

En la Tabla 85, se resumen las medidas de riesgo de presentar coleperitoneo calculadas en caso de colocar el tubo de látex.

**Tabla 85.** Medida de riesgo de desarrollar coleperitoneo con la utilización del tubo en T de látex.

Grupos de pacientes	Tubo en T de látex	
	Sí	No
Total por grupo	54	41
Sucesos por grupo	12	1
Tasa simple de sucesos	0,22	0,02
RA	22%	2%

Resultados			
RR	9,1	IC 95%	1,2-67,3
RRR (%)	-811,1	IC 95%	-6627-(-23,4)
RAR (%)	-19,8	IC 95%	-31,8-(-7.7)
NNT (%)	-5	IC 95%	-13-(-3)

RA: riesgo absoluto; RR: riesgo relativo; RRR reducción del riesgo relativo; RAR: reducción absoluta del riesgo; NNT: número necesario a tratar.

El riesgo relativo de presentar un episodio de coleperitoneo al retirar el tubo en T fue de 9,1% (IC 95% 1,2-67,3;  $p<0,005$ ), en el subgrupo de pacientes con tutor de látex.

En la Tabla 86 se resumen las medidas de riesgo de desarrollar coleperitoneos en el grupo de pacientes a los que se les colocó el tubo en T de goma.

**Tabla 86.** Medida de riesgo de desarrollar coleperitoneo con la utilización del tubo en T de goma.

Grupos de pacientes	Tubo en T de goma		
	Sí	No	
Total por grupo	41	54	
Sucesos por grupo	1	12	
Tasa simple de sucesos	0,02	0,22	
RA	2%	22%	
<b>Resultados</b>			
RR	0,1	IC 95%	0,01-0,8
RRR (%)	89	IC 95%	19-98,5
RAR (%)	19,8	IC 95%	7,7-31,8
NNT (%)	5	IC 95%	3-13

RA: riesgo absoluto; RR: riesgo relativo; RRR reducción del riesgo relativo; RAR: reducción absoluta del riesgo; NNT: número necesario a tratar.

El número de pacientes que fue necesario tratar con el tutor de goma, para evitar la aparición de un episodio de coleperitoneo fue de 5 (IC 95% 3-13;  $p < 0,005$ ).

Al analizar la repercusión clínica de los episodios de coleperitoneos en función de la clasificación de gravedad de Clavien-Dindo, el 69,2% de éstos se estratificaron en los grados menos graves de la clasificación de gravedad de Clavien-Dindo, y se resumen en la Tabla 87.

**Tabla 87.** Distribución de la gravedad de los episodios de coleperitoneo post-extracción del tubo en T.

	Clasificación de Clavien-Dindo				Total
	I	II	IIIa	IIIb	
Coleperitoneo n (%)	3 (23%)	6 (46,2)	4 (30,8)	-	13

n: número de casos.

No hubo diferencias significativas en la gravedad de los coleperitoneos entre los pacientes que recibieron el tubo en T de látex y el de goma ( $p=0,532$ ). (Tabla 88).

**Tabla 88.** Distribución de la gravedad en función de la clasificación de Clavien-Dindo del coleperitoneo según el material del tutor biliar utilizado.

Material del tubo en T	Clasificación de Clavien-Dindo			Total n=13	p
	I (n=3)	II (n=6)	IIIa (n=4)		
Látex n (%)	3 (23)	5 (38,6)	4 (30,7)	12	0,532
Goma n (%)	-	1 (7,7)	-	1	

n: número de casos

En el estudio de regresión logística, el uso del tutor biliar de látex se asoció a un aumento de 2,4 veces en la aparición de coleperitoneo frente al uso del tubo en T de goma siendo la OR de 11,4 (IC 95% 1,4-91,9;  $p=0,022$ ). (Tabla 89).

**Tabla 89.** Coleperitoneo. Estudio de regresión logística.

	B	S.E.	Wald	Sig.	OR	IC 95% para OR	
						Inferior	Superior
Uso del tutor de látex	2,4	1,1	5,2	0,02	11,4	1,4	91,9

IC: intervalo de confianza; OR: *odds ratio*.

De los 13 pacientes con coleperitoneo, en 9 de ellos (69,2%) el manejo fue conservador con analgesia, profilaxis antibiótica y control médico.

Los otros cuatro pacientes (30,8%) requirieron drenaje percutáneo del coleperitoneo, no necesitando ningún paciente tratamiento quirúrgico.

Las diferencias en el tratamiento del coleperitoneo entre el grupo tutorizado con material de látex y el de material de goma, no fueron estadísticamente significativas ( $p=0,692$ ). (Tabla 90).

**Tabla 90.** Tratamiento del coleperitoneo en función del material del tutor biliar.

Material del tubo en T	Tratamiento		Total n=13	p
	Conservador (n=9)	Drenaje (n=4)		
Látex n (%)	8 (66,6)	4 (33,3)	12	0,692
Goma n (%)	1 (100)	0 (0)	1	

n: número de casos

Sin embargo, estas diferencias sí se hicieron significativas al separar los tratamientos en función la clasificación de gravedad de Clavien-Dindo ( $p=0,002$ ). (Tabla 91).

**Tabla 91.** Tratamiento del coleperitoneo en función del material del tutor biliar y de la clasificación de Clavien-Dindo.

Material del tubo en T	Tratamiento	Clasificación de Clavien-Dindo			Total n=13	p
		I	II	IIIa		
		(n=3)	(n=6)	(n=4)		
Látex	Conservador (n)	3	5	-	8	0,002
	Drenaje (n)	-	-	4	4	
Goma	Conservador (n)	-	1	-	1	

n: número de casos.

### **4.3. Distribución de las complicaciones biliares de los pacientes del grupo A según el material del tubo en T utilizado.**

De los pacientes del grupo A con complicaciones biliares (24), se observó que un total de 22 pacientes (91,6%) pertenecían al subgrupo que recibió el tubo en T de látex y 2 (8,4%) al subgrupo de tubo en T de goma, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ).

De las 29 complicaciones aparecidas en el grupo A, 25 (86,2%) se dieron en el subgrupo con tubo de látex y 4 (13,8%) en el subgrupo con tubo de goma.

Tres pacientes del subgrupo con tubo en T de látex tuvieron más de una complicación biliar. Dos de estos pacientes presentaron fugas biliares alrededor del tutor y posteriormente coleperitoneo en el momento de la extracción de dicho tubo. El otro paciente desarrolló una fuga a nivel de la anastomosis así como un episodio de colangitis tras la manipulación del tutor biliar debido a la realización de una colangiografía.

Los dos pacientes del subgrupo que recibió el tutor de goma presentaron fuga biliar a nivel de la anastomosis y posteriormente, uno de ellos desarrolló estenosis en la anastomosis y el otro tuvo un coleperitoneo tras la extracción del tutor.

En la Tabla 92 se muestran las distintas complicaciones en cada subgrupo de pacientes del grupo A.

**Tabla 92.** Distribución de las complicaciones biliares en los subgrupos de pacientes del grupo A.

Complicaciones biliares	Látex (n=54)	Goma (n=41)	p
<b>Primaria</b>			
Estenosis de la anastomosis n (%)	1 (1,9)	1 (2,4)	1
Fuga de la anastomosis n (%)	2 (3,7)	2 (4,9)	1
<b>Secundaria</b>			
Fuga no anastomótica n (%)	1 (1,9)	-	1
Estenosis no anastomótica n (%)	-	-	-
Coledocolitiasis n (%)	-	-	-
<b>Inherente al tutor biliar</b>			
Fuga alrededor del tutor n (%)	3 (5,6)	-	0,235
Colangitis tras colangiografía n (%)	6 (11,1)	-	0,035
Coleperitoneo n (%)	12 (22,2)	1(2,4)	0,006
Total n (%)	25 (86,2)	4 (13,8)	<0,001

n:número de casos

Las únicas complicaciones que presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes de los subgrupos según el material del tubo en T fueron, el desarrollo de coleperitoneo al retirar el tubo ( $p=0,006$ ) y los eventos de colangitis asociada a la manipulación del tutor ( $p=0,035$ ).

El riesgo relativo de presentar alguna complicación biliar con el uso del tubo en T de goma fue de 0,12 (IC 95% 0,03-0,48;  $p<0,05$ ). En el caso del tubo de látex fue de 8,3 (IC 95% 2,1-33,5;  $p<0,05$ ). Siendo la reducción relativa del riesgo de un 88% (IC 95% 52-97;  $p<0,05$ ) con el uso del tutor de goma. El número de pacientes que fue necesario tratar con la colocación del tutor de goma para evitar una complicación fue de 3 (IC 95% 2-5;  $p<0,05$ ). (Tabla 93).

**Tabla 93.** Medida de riesgo de desarrollar complicaciones biliares en función del material del tubo en T utilizado.

Grupos de pacientes	Goma	Látex	
Total por grupo	41	54	
Sucesos por grupo	2	22	
Tasa simple de sucesos	0,05	0,41	
Resultados			
RR	0,12	IC 95%	0,03-0,48
RRR (%)	88	IC 95%	52-97
RAR (%)	35,9	IC 95%	21,2-50,5
NNT	3	IC 95%	2-5

RR: riesgo relativo; RRR reducción del riesgo relativo; RAR; RAR: reducción absoluta del riesgo, NNT: número necesario de tratar.

#### **4.4. Distribución de los pacientes con complicaciones biliares de los grupos de estudio en función de la clasificación de gravedad de Clavien-Dindo.**

En aquellos pacientes que presentaron más de una complicación, se tomó la de mayor relevancia clínica, para su categorización.

En la Tabla 94, se exponen las distintas complicaciones biliares en función del grado de la clasificación de Clavien-Dindo de los grupos analizados.

**Tabla 94.** Distribución de las complicaciones biliares en función de la gravedad según la clasificación de Clavien-Dindo y los grupos de estudio.

Clavien-Dindo	Tipo de complicación	Grupo A (n=24)	Grupo B (n=18)	Total n=42
I (n=4)	Coleperitoneo n (%)	2 (8,3)	-	4 (9,6)
	Fuga biliar n (%)	2 (8,3)	-	
II (n=12)	Coleperitoneo n (%)	6 (25)	-	12 (28,4)
	Colangitis post colangiografía n (%)	6 (25)	-	
IIIa (n=15)	Fuga biliar n (%)	3 (12,5)	3 (16,6)	15 (35,7)
	Estenosis de la anastomosis n (%)	-	4 (22,2)	
	Coleperitoneo n (%)	3 (12,5)	-	
	Coledocolitiasis n (%)	-	2 (11,1)	
IIIb (n=10)	Estenosis de la anastomosis n (%)	2 (8,3)	8 (44,4)	10 (23,8)
IV (n=1)	Estenosis de la anastomosis n (%)	-	1 (5,5)	1 (2,4)

n: número de casos

De los 26 pacientes comprendidos en los tipos de complicaciones más graves de la clasificación de Clavien-Dindo, (IIIa, IIIb y IV), 18 pacientes (69%) pertenecían al grupo B y 8 (32%) al grupo A. (Tabla 95).

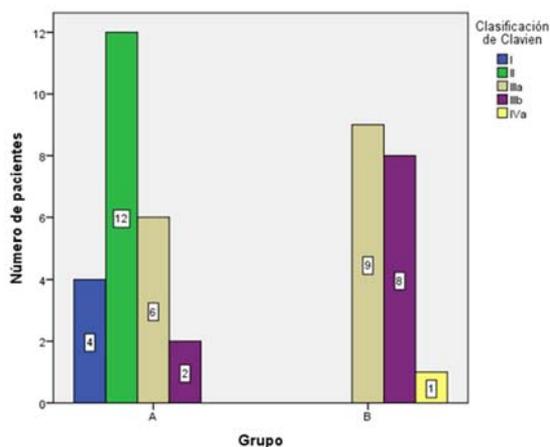
**Tabla 95.** Distribución de los pacientes con complicaciones biliares en función de la Clasificación de gravedad de Clavien-Dindo según los grupos estudiados.

Grupo	Clasificación de Clavien-Dindo					Total	p
	I (n=4)	II (n=12)	IIIa (n=15)	IIIb (n=10)	IVa (n=1)		
A n (%)	4 (17)	12 (50)	6 (25)	2 (8)	-	24	<0,001
B n (%)	-	-	9 (50)	8 (44,4)	1 (5,6)	18	

n: número de pacientes; % porcentaje.

Estas diferencias en la distribución halladas fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ). (Figura 63).

No se observaron diferencias significativas en cuanto a la



**Figura 63.** Frecuencia de las complicaciones en los grupos de estudio en función de la clasificación de gravedad de Clavien-Dindo.

distribución en función de la gravedad de las complicaciones biliares entre el grupo de pacientes que recibió el tutor de látex y el que recibió el tutor de goma ( $p=0,141$ ). (Tabla 96).

**Tabla 96.** Complicaciones biliares según el material del tubo en T usado en función de la gravedad según la clasificación de Clavien-Dindo.

	Clasificación de Clavien-Dindo				Total n=24	p
	I (n=4)	II (n=11)	IIIa (n=6)	IIIb (n=2)		
Látex n (%)	4 (18,8)	11 (50)	6 (27,3)	1 (4,5)	22	0,141
Goma n (%)	-	1 (50)	-	1 (50)	2	

n: número de casos

#### 4.5. Momento de aparición de las complicaciones biliares.

##### 4.5.1 Tiempo de aparición de la complicación.

La mediana de meses hasta la aparición de la complicación biliar de mayor relevancia clínica en cada

paciente fue de 3 (1-6) meses en el grupo A y de 2 (1-14) meses en el grupo B ( $p=0,114$ ). (Tabla 97).

**Tabla 97.** Tiempo de aparición de la complicación biliar más grave en meses.

Grupo	n	Media	DE	Mediana	Rango	p
A	24	2,7	1,6	3	(1-6)	0,114
B	18	4,2	4,1	2	(1-14)	
Total	42	3,4	2,9	3	(1-14)	

n: número de casos; DE: desviación estándar

#### 4.5.2 Período libre de complicación biliar.

Para el cálculo de las tasas de supervivencia libre de complicaciones biliares se consideró la complicación más grave.

La mediana de meses libre de complicaciones biliares en la serie completa fue de 21 (1-36) meses.

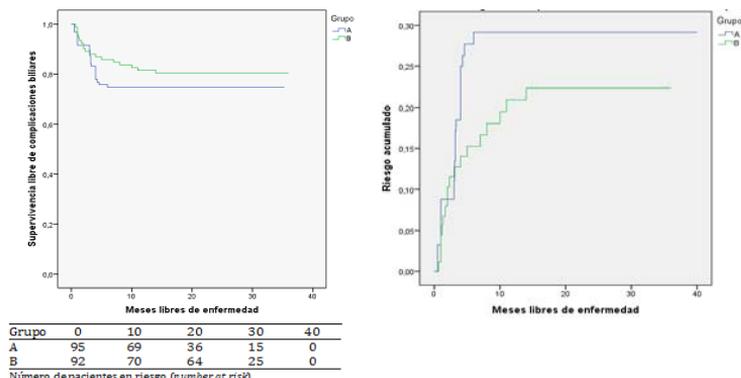
La diferencia de las medias de meses de aparición de las complicaciones biliares halladas entre los grupos fueron estadísticamente significativas ( $p=0,005$ ). (Tabla 98).

**Tabla 98.** Período libre de complicación biliar más grave en meses.

Grupo	n	Media	DE	Mediana	Rango	p
A	95	17,3	10,5	19	(1-35)	0,005
B	92	11,4	11,6	25	(1-36)	
Total	187	19,6	11,1	21	(1-36)	

n: número de casos; DE: desviación estándar

La supervivencia acumulada libre de complicaciones biliares a 1, 3, 6 y 12 meses fue de 92%, 89%, 75%, y 75% respectivamente en el grupo A y del 96%, 88%, 85%, 81% respectivamente en el grupo B ( $p=0,352$ ). (Figura 64).



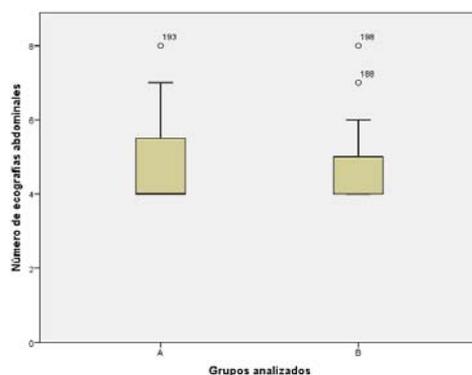
**Figura 64.** Supervivencia libre de complicaciones biliares.

#### 4.6. Pruebas diagnósticas realizadas en los pacientes con complicaciones biliares.

##### 4.6.1 Ecografía abdominal.

El número total de ecografías realizadas fue de 116 en los pacientes con complicaciones biliares del grupo A y de 89 en los pacientes con complicaciones biliares del grupo B.

La mediana del número de ecografías realizadas en el grupo de pacientes con complicaciones biliares fue de 4 (4-8) y de 5 (4-8) para el grupo A y el grupo B respectivamente. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p=0,765$ ). (Figura 65).

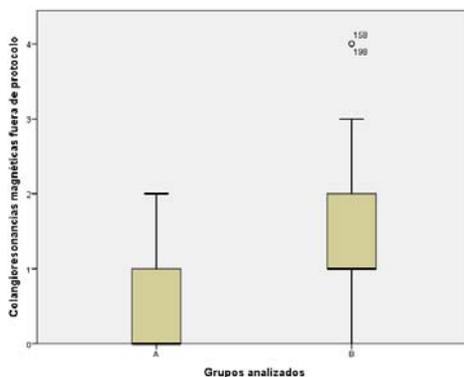


**Figura 65.** Diagrama de cajas. Número de ecografías realizadas en los pacientes con complicaciones biliares en función de los grupos analizados.

#### 4.6.2 Colangiografía por resonancia magnética.

En los pacientes con complicaciones biliares se realizaron fuera del protocolo de seguimiento un total de 44 resonancias magnéticas, 14 de estas se realizaron a pacientes del grupo A y las 30 restantes se realizaron a pacientes del grupo B.

La mediana del número de CRM realizadas fuera de protocolo en estos pacientes fue de 0 (0-2) en el grupo A y de 1 (0-4) en el grupo B. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas ( $p=0,001$ ). (Figura 66).



**Figura 66.** Diagrama de cajas. Número de CRM fuera de protocolo realizadas en los pacientes con complicaciones biliares en función de los grupos analizados.

#### 4.6.3 Colangiografías a través del tubo en T.

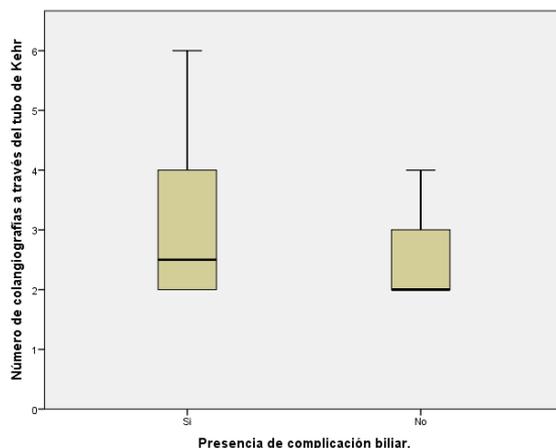
Se realizaron un total de 71 colangiografías a través del tubo en T en el grupo de pacientes con complicaciones biliares y 173 en el resto de pacientes del grupo A. (Tabla 99).

**Tabla 99.** Colangiografías a través del tutor biliar en pacientes del grupo A con y sin complicaciones biliares.

Complicaciones biliares	n	Media	DE	Mediana	Rango
Si	24	2,96	1,2	2,5	(2-6)
No	71	2,4	0,73	2	(2-4)
Grupo A	95	2,57	0,9	2	(2-6)

n: número de casos; DE: desviación estándar

La mediana de colangiografías realizadas por paciente con complicación biliar fue de 2,5 (2-6) pruebas y en pacientes sin complicaciones de 2 (2-4) ( $p=0,013$ ). (Figura 67.)



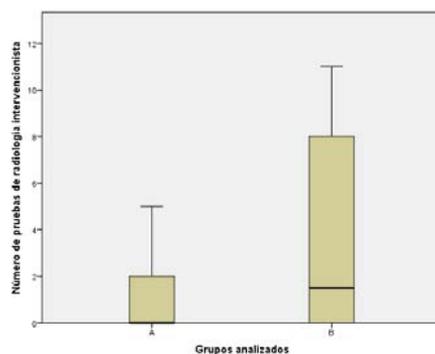
**Figura 67.** Diagrama de cajas. Número de colangiografías a través del tutor realizadas en los pacientes del grupo A en función de la presencia de complicaciones biliarias.

#### **4.7. Procedimientos terapéuticos realizados en los pacientes con complicaciones.**

En 21 de los 42 pacientes con complicaciones biliarias se realizaron un total de 96 procedimientos de radiología intervencionista.

De estos 21 pacientes, 9 (42,8%) pertenecían al grupo A (con tubo en T), realizándose en este subgrupo una mediana de 3 (1-5) procedimientos por paciente. De los restantes 12 (57,2%) pacientes, pertenecientes al grupo B, la mediana de procedimientos realizados fue de 7 (1-11).

Las diferencias halladas fueron estadísticamente significativas ( $p=0,035$ ). (Figura 68).



**Figura 68.** Diagrama de cajas. Número de procedimientos de radiología intervencionista realizadas en los pacientes con complicaciones biliares en función de los grupos analizados.

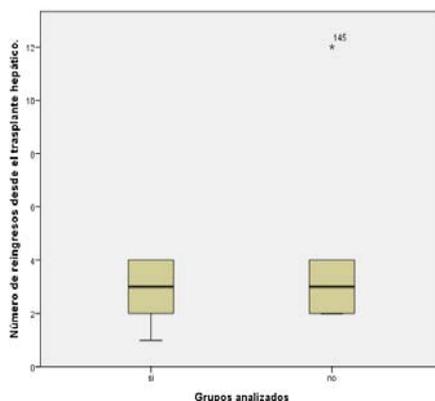
En los 9 pacientes del grupo A, se realizaron un total de 26 exploraciones. El drenaje de colecciones intrabdominales guiado por ecografía y los posteriores controles se realizaron en 8 de estos pacientes (4 de éstos por fugas anastomóticas y los 4 restantes tras la extracción del tubo en T). Un paciente precisó de la colocación de drenaje externo de la vía biliar, debido a la presencia de una estenosis a nivel de la anastomosis que posteriormente requirió intervención quirúrgica (hepático-yeyunostomía en Y de Roux) para su resolución.

En los 12 pacientes que tuvieron complicaciones biliares en el grupo B, se realizaron un total de 70 procedimientos de radiología intervencionista. En 9 pacientes con estenosis biliar se colocaron 2 drenajes biliares (interno-externo), 3 dilataciones endoscópicas, y se realizó una CPRE con papilotomía y drenaje concomitante de coledocolitiasis. En los 6 casos de fugas biliares (3 precedieron a estenosis), 5 precisaron drenaje externo y otro, drenaje biliar interno. Un paciente precisó drenaje de absceso subhepático.

#### 4.8. Número de reingresos hospitalarios postrasplante de los pacientes con complicaciones biliares.

La mediana del número de reingresos de los pacientes del grupo A con complicaciones biliares fue de 3 (1-4) ingresos.

En el grupo B la mediana de reingresos fue de 3 (2-12). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p=0,232$ ). (Figura 69).



**Figura 69.** Diagrama de cajas. Número de procedimientos de radiología intervencionista realizadas en los pacientes con complicaciones biliares en función de los grupos analizados.

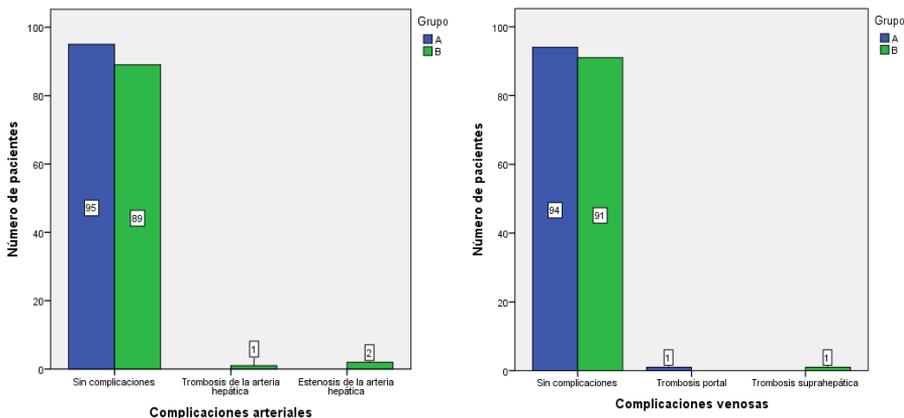
## 5 COMPLICACIONES VASCULARES.

### 5.1. Complicación arterial.

En el grupo A no se observaron complicaciones arteriales. En el grupo B se observó un caso (1,1%) de trombosis de la arteria hepática y 2 casos (2,2%) de estenosis de la arteria hepática, ( $p=0,207$ ).

### 5.2. Complicación venosa.

En el grupo A ocurrió un caso (1%) de trombosis portal. En el grupo B se observó un caso (1,1%) de trombosis de las venas suprahepáticas ( $p=0,368$ ). (Figura 70).



**Figura 70.** Complicaciones vasculares en los grupos de pacientes estudiados.

## 6 MORTALIDAD.

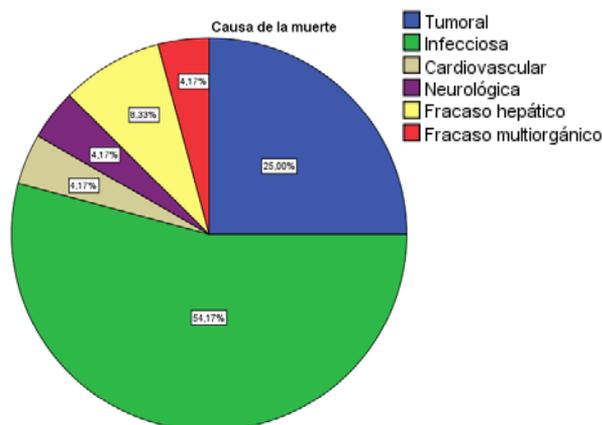
El número de pacientes fallecidos durante el período de seguimiento del estudio fue de 24 (12,8%). Las causas de mortalidad se enumeran en la Tabla 100.

**Tabla 100.** Etiología de la muerte de los pacientes del estudio.

Grupo etiológico	Número total de casos	Etiología (n)	%
Tumoral	6	Pulmón (1) Páncreas (1) CCR (1) HCC (3)	20,8
Infecciosa	13	Respiratoria (11) Leishmaniasis (1) PBE (1)	54,2
Cardiovascular	1	Arritmia cardíaca (1)	4,2
Neurológica	1	EPA (1)	4,2
Fracaso hepático	2	Rechazo agudo (2)	8,3
Fracaso multiorgánico	1	FR (1)	8,3
Total	24		100

n: número de casos, CCR: cáncer colorrectal, HCC: hepatocarcinoma, PBE: peritonitis bacteriana espontánea, EPA: encefalopatía post-anoxia, FR: fracaso renal

Ningún fallecimiento estuvo directamente relacionado con una complicación biliar ni con el uso del tutor biliar. (Figura 71).



**Figura 71.** Causas de mortalidad en la serie completa.

La diferencia de mortalidad encontrada entre los dos grupos de estudio no fue estadísticamente significativa ( $p=0,285$ ). (Tabla 101).

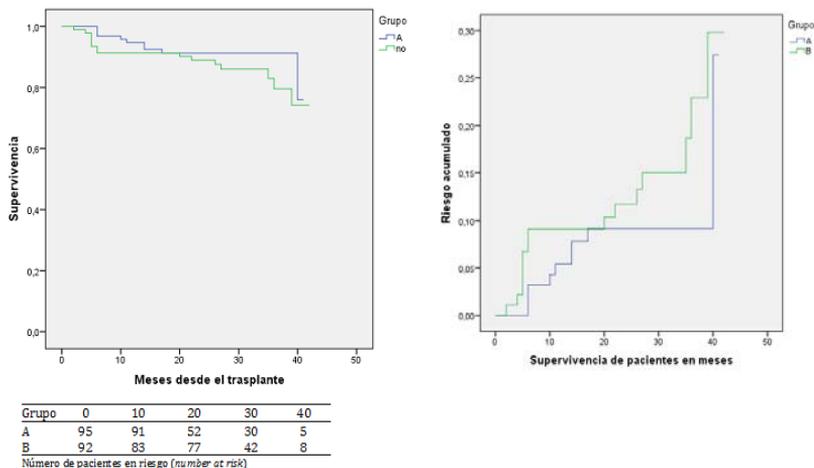
**Tabla 101.** Distribución de los casos de mortalidad en los grupos de estudio.

Grupo	<i>Exitus letalis</i> n (%)	p
A (n=95)	9 (9,5)	
B (n=92)	15 (16,3%)	0,285
Total(n=187)	24 (12,8)	

n: número de casos.

## 7 SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES.

La supervivencia de los pacientes a 1, 2, y 3 años en el grupo A fue del 95%, 91%, 91% respectivamente. En el grupo B fue del 92%, 89% y 79,5% respectivamente ( $p=0,343$ ). (Figura 72).



**Figura 72.** Supervivencia de los pacientes de la serie completa.

## 8 SUPERVIVENCIA DEL INJERTO.

Se perdieron un total de 25 injertos, el 13,4% de los casos incluidos en el estudio. La distribución según los grupos analizados se expone en la Tabla 102.

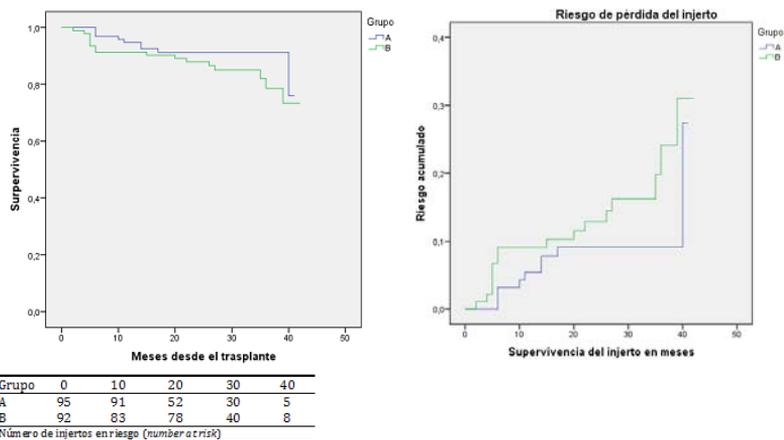
**Tabla 102.** Distribución de los casos de pérdida de injerto en los grupos de estudio.

Grupo	Pérdida de injerto n (%)	p
A (n=95)	9 (9,5)	
B (n=92)	16 (17,4%)	0,290
Total (n=187)	25 (13,4)	

n: número de casos.

La causa de la pérdida del injerto en 24 de estos pacientes fue el *exitus letalis*. En el caso restante, la pérdida estuvo relacionada con el desarrollo una colangiopatía isquémica con estenosis no anastomótica asociada que precisó retrasplante a los 15 meses del trasplante. La supervivencia a 1, 2 y 3 años del injerto en el grupo A fue del 95%, 91%, y 90% respectivamente. En el grupo B fue del 91%, 88% y 79% respectivamente ( $p=0,259$ ). (Figura 73).

## Resultados



**Figura 73.** Supervivencia de los injertos de la serie.

## VI. DISCUSIÓN.



## VI. DISCUSIÓN.

### 1 ESTUDIO DE LAS COMPLICACIONES BILIARES EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO.

Las complicaciones biliares, consideradas desde los inicios como el *talón de Aquiles del trasplante hepático*, siguen siendo la principal causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes trasplantados.

En los primeros estudios realizados en los años 70 por T. Starlz et al.<sup>179</sup> y R.Y. Calne et al.<sup>48</sup> las tasas de morbilidad publicadas eran del 34 al 50% y las de mortalidad alcanzaban un 25-30%.

Gracias a los avances en la preservación e implante de órganos así como los adelantos en la terapia inmunosupresora, la morbimortalidad ha ido reduciéndose de forma drástica.

En la actualidad la incidencia de las complicaciones asociadas a la vía biliar, en injertos completos de donante cadáver, se encuentra entre el 6 y el 35%.<sup>3,63,66</sup>

Las cifras de incidencia de complicaciones biliares presentes en la bibliografía son similares a los valores descritos en nuestra serie, en la que la incidencia global de complicaciones biliares fue de 27,3%.

Ante este escenario, los distintos grupos de trasplante hepático han intentado dilucidar qué factores podrían condicionar las distintas complicaciones biliares y poder de esta forma, prevenir su aparición y reducir su incidencia.

### **1.1. Definición de las complicaciones biliares en el trasplante hepático.**

En la búsqueda de los factores relacionados con las complicaciones biliares, definir claramente cada complicación y los métodos de diagnóstico de cada una de ellas, es importante. La mayoría de los estudios dan por sabidas las definiciones de estas complicaciones, por lo que ni se clasifican, ni se definen. Por otro lado, tampoco se suele aclarar cuál es el proceso clínico y de estudios complementarios que se realiza para llegar a su diagnóstico.

En los casos en los que se aportan definiciones, la variabilidad de las mismas es amplia y en algunos casos, resultan demasiado vagas: *“una complicación relacionada con el tubo en T se define como cualquier evento capaz de modificar el curso normal del trasplante hepático”*.<sup>153</sup> En otros casos la definición es más concreta: *“la fuga biliar fue sospechada si el paciente presentaba fiebre, dolor abdominal o detección de bilis en el drenaje tras la extracción del tubo en T”*.<sup>190</sup>

Por otro lado, en aquellos trabajos en los que se expone una clasificación, la perspectiva desde la que se construyen dichas clasificaciones, no son totalmente equiparables ya que se pueden realizar en función de la etiología de la complicación biliar<sup>118</sup> o en función de la relación de la complicación biliar con la anastomosis o el tutor biliar.<sup>47</sup> Todo esto dificulta enormemente la comparación e interpretación de los resultados de los distintos estudios entre sí

y, a pesar de asumir que se están comparando complicaciones iguales, no siempre podemos dar esto por sentado.

En el presente estudio decidimos utilizar la clasificación del grupo de A. Amador del Hospital Clínic de Barcelona<sup>47</sup> (Tabla 10), debido a su sencillez y facilidad para el diagnóstico de las complicaciones biliares. Esta clasificación organiza las complicaciones biliares en función del lugar donde se originan, definiendo como primarias a aquellas que se circunscriben a la anastomosis; secundarias, a aquellas complicaciones biliares no relacionadas con la anastomosis y por último las complicaciones biliares inherentes al uso del tutor biliar que son aquellas que se deben exclusivamente al uso del tubo en T en la reconstrucción del tracto biliar.<sup>47</sup> En la publicación de A. Amador et. al. también quedó claramente protocolizado el proceso diagnóstico de cada una de ellas y por lo tanto los conceptos relacionados con cada complicación quedaron nítidamente definidos.

Todo esto nos permitió realizar un mejor diagnóstico de las complicaciones y, principalmente, poder determinar la relación de éstas con el tipo de anastomosis realizada, que era el objetivo principal del trabajo.

## **1.2. Diseño del ensayo clínico y protocolo del estudio.**

Otro factor importante en el momento de analizar los factores que pueden determinar o favorecer las distintas complicaciones biliares en el trasplante hepático, es el diseño del ensayo clínico.

En la bibliografía disponible hasta la actualidad, muchas de las recomendaciones a favor o en contra de un tipo específico de reconstrucción biliar, están fundamentadas en el análisis de estudios retrospectivos<sup>77,118,153,183,185-187,190,191</sup> y/o con un número reducido de pacientes (37-60 pacientes),<sup>67,188</sup> por lo que el valor de las conclusiones a las que se llega, suele ser limitado.

Aunque se entiende que los meta-análisis son la síntesis formal, cualitativa y cuantitativa, de distintos estudios que poseen en común una misma intervención y un mismo punto final de resultado (“la mejor evidencia presente en la bibliografía”), las conclusiones a las que se llega presentan limitaciones debido a que se realizan sobre grupo heterogéneo de estudios de diferente naturaleza y calidad metodológica (multicéntricos/unicéntricos, prospectivos aleatorizados/estudios comparativos).

Por otro lado, a pesar de que los meta-análisis intentan evaluar la utilidad del tubo en T en la reconstrucción de la vía biliar en el trasplante hepático, existe una gran variabilidad en los objetivos de análisis: comparar la evolución del trasplante hepático en relación a las complicaciones biliares tras la confección de anastomosis T-T con y sin el uso del tubo en T,<sup>194</sup> analizar si el tubo en T debería utilizarse en el trasplante hepático;<sup>147</sup> comparar las técnicas de reconstrucción de la vía biliar y establecer la incidencia de complicaciones biliares;<sup>195</sup> analizar si el uso del tutor biliar reduce el número de complicaciones biliares en el trasplante hepático<sup>158</sup> o comparar la complicaciones biliares en el trasplante hepático tras la reconstrucción biliar con y sin el uso del

tubo en T.<sup>201</sup> Esta variabilidad lleva a que las conclusiones puedan ser opuestas entre distintos meta-análisis, a pesar de analizarse los mismos estudios.<sup>147,158,194,195</sup>

Teniendo en cuenta la evidencia presente en la bibliografía vimos la necesidad de dilucidar cuál era la mejor forma de reconstrucción de la vía biliar en la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante del Hospital Universitario La Fe de Valencia.

Bajo esta premisa, se diseñó un estudio prospectivo aleatorizado en un único centro, con el objetivo de evaluar la incidencia de complicaciones biliares tras la realización de una anastomosis colédoco-coledociana término-terminal con o sin colocación de tutor biliar de Kehr, en pacientes receptores de injerto completo de hígado.

El análisis del estudio fue por protocolo, es decir que sólo aquellos pacientes que completaron al menos 6 meses de seguimiento fueron incluidos en el análisis final. Además contó con la necesaria aprobación del Comité de Ética del Hospital Universitario La Fe concedida el día 26 de febrero de 2008 y registramos el estudio en: <http://www.clinicaltrials.gov/> con el número ID#NCT01546064.

El número de pacientes a incluir en el estudio se realizó basados en el cálculo estadístico del tamaño muestral necesario teniendo en cuenta la incidencia de complicaciones biliares globales de un 30%. Con el fin de detectar una reducción del 50%

de las mismas, con un error de tipo 1 del 5% y un error de tipo 2 del 20%, se calculó la necesidad de contar con una muestra de, al menos, 98 casos por grupo.

De los 200 pacientes aleatorizados, 13 casos fueron excluidos del estudio posteriormente debido a que no cumplieron el período mínimo exigido de 6 meses de seguimiento para completar el análisis de la variable principal. Finalmente de los 187 pacientes incluidos en el estudio, 95 pacientes fueron asignados al grupo A y 92 pacientes al grupo B. Figura 11. La potencia estadística con el número definitivo de pacientes incluidos y analizados fue del 79,6%.

En relación al diseño del ensayo clínico la posibilidad de realizar el estudio en un único centro nos permitió homogenizar la técnica de reconstrucción. Este hecho, principalmente, está garantizado por la experiencia individual y del grupo quirúrgico que confecciona la anastomosis. El estudio posee, por tanto, una gran uniformidad al evitar la variabilidad inherente a un estudio multicéntrico y a las diferencias en experiencia de cada cirujano, lo que contribuye en gran medida a reducir sesgos y variables de confusión y le otorga claramente un mayor peso a los resultados obtenidos en el mismo.

A diferencia del estudio multicéntrico presentado por el grupo de O. Scatton<sup>4</sup> donde participaron cirujanos de distinto grado de experiencia, en este estudio sólo cinco cirujanos de una única unidad especializada y con una experiencia de más de 10 años y

más de 1500 trasplantes, realizaron una misma técnica estandarizada de reconstrucción biliar.

La realización de pruebas de control y diagnóstico dentro de un estricto protocolo de seguimiento fueron de crucial importancia a fin de garantizar y homogenizar el correcto diagnóstico.

Se les realizaron a todos los pacientes pruebas analíticas de función hepática diariamente durante la primera semana tras la cirugía, espaciándose a cada 48 horas en la segunda semana (en pacientes que continuaban ingresados). En pacientes dados de alta hospitalaria, se realizaban las mismas pruebas semanalmente, de forma ambulatoria, hasta la estabilización de los niveles de inmunosupresión y la evidencia de normalidad en las pruebas analíticas.

Para el diagnóstico precoz de las complicaciones vasculares (alteraciones del flujo portal o arterial) se utilizó la ecografía Doppler, que es la modalidad diagnóstica de primera línea mostrando un 91% de sensibilidad, 100% de especificidad y una precisión diagnóstica del 92%.<sup>6,15,41,43,49</sup> Se realizó de forma sistemática durante las primeras 48 horas y a los siete días del trasplante. Posteriormente se solicitó esta exploración cada tres meses durante el primer año y una vez al año a partir del segundo año de seguimiento.

En el estudio de la vía biliar, la ecografía abdominal sigue siendo una prueba de primera línea en el protocolo de seguimiento del trasplante hepático. Esta prueba resulta sencilla, accesible,

segura, rápida y relativamente económica (con una excelente relación coste-efectividad) y tiene, además, una precisión en el estudio del árbol biliar de un 95%.<sup>49</sup> Sin embargo presenta una sensibilidad descrita entre el 38 y el 66%<sup>70</sup> por lo que en pacientes con disfunción hepática, la ausencia de dilatación de la vía biliar no permite descartar una complicación a nivel de la vía biliar.

Por esta razón en el grupo A de pacientes del estudio (con colocación de tubo en T) como parte del protocolo de seguimiento se realiza, además del estudio ecográfico (ecografía abdominal / Doppler vascular), una colangiografía directa a través del tutor biliar a los  $7 \pm 2$  días del trasplante hepático.

Si esta prueba confirmaba un buen paso de contraste hacia el duodeno y/o la ausencia de fugas a nivel de la anastomosis, se procedía al cierre del tutor biliar. Si 24 horas tras el cierre, no se advertía débito biliar a través del drenaje abdominal de tejadillo, se retiraba el mismo.

Los pacientes fueron dados de alta con el tutor biliar cerrado, realizándose una colangiografía a través del tubo en T a los tres meses  $\pm 15$  días. Si en esta colangiografía se evidenciaba relleno adecuado de la vía biliar intrahepática, buen paso de contraste a duodeno y se descartaba la presencia de fugas biliares, se procedía a retirar el tutor biliar en la consulta externa.

De acuerdo con A. K. Singh y colaboradores<sup>197</sup> la colangiografía directa a través del tubo en T es preferible a la resonancia magnética porque la distensión que se produce al

instilar el contraste, permite analizar mejor la estenosis y la valoración funcional del paso de contraste a duodeno a través de la papila.

Sin embargo en los pacientes en los que ya se ha retirado el tubo de Kehr o en aquellos en los que no se ha colocado (grupo B) el recurso de la colangiografía directa a través del tubo en T, obviamente, no es factible por lo que es necesario disponer de otras pruebas de imagen a fin de poder valorar el árbol biliar.

Por este motivo, en el grupo de pacientes sin tubo en T la CRM tuvo un papel relevante en el seguimiento.

Como parte del protocolo de seguimiento se realizó a los seis meses del trasplante hepático una CRM (*General Electric Signa® MRI 1,5T, Bobina 8 Chanel Body Array Coil, GE Healthcare 3000 North Grandview Waukesha, WI 53188 U.S.A.*) en ambos grupos del estudio.

En pacientes con sospecha de complicación biliar por presentar disfunción hepática y ausencia de tubo en T, la CRM fue la prueba de elección dada la alta sensibilidad y especificidad de la CRM en el diagnóstico de estenosis biliares (97% y 98% respectivamente).<sup>3,72,73</sup>

El número limitado de cirujanos y su experiencia quirúrgica en la realización de anastomosis en el estudio, así como la estandarización en el diseño, los mecanismos de seguimiento, control y diagnóstico de las complicaciones biliares presentes en

nuestro estudio, redundan en la fiabilidad, extrapolación y aplicabilidad de los resultados obtenidos.

### **1.3. Período de seguimiento de los pacientes incluidos en el estudio.**

El período de seguimiento es otro factor importante a tener en cuenta a la hora de analizar un estudio. Es primordial un seguimiento mínimo capaz de detectar el mayor número de complicaciones biliares tras el trasplante.

Seguimientos inferiores al año pueden infradiagnosticar complicaciones que pueden aparecer más tardíamente como las estenosis biliares. Por eso, períodos de seguimiento cortos o no claramente reflejados, como los presentes en alguno de los estudios prospectivos aleatorizados (9 meses<sup>191</sup> o un mínimo de 3 meses<sup>47</sup>), pueden estar sesgando y dificultando la interpretación de los resultados y de los meta-análisis en los que están incluidos.

La necesidad de estudios con seguimientos más largos queda en evidencia en el meta-análisis de 2011 del grupo de W.D. Huang y colaboradores<sup>158</sup> donde reconocen esta carencia en muchos de los estudios incluidos en el meta-análisis.

En nuestro estudio, la mediana de seguimiento de toda la serie fue de 27 (6-42) meses. Excluyendo a los pacientes con pérdida del injerto no relacionadas con complicaciones biliares (Tabla 15) (n=25, 24 de ellos por fallecimiento y 1 por retrasplante), la mediana de seguimiento fue de 28 (12-43) meses.

#### **1.4. Análisis de la gravedad de las complicaciones biliares en el trasplante hepático. Clasificación de Clavien-Dindo.**

En la práctica clínica actual, no tiene valor únicamente el cálculo absoluto de complicaciones. Resulta obvio que la repercusión clínica de cada una de ellas va a aportar un valor añadido al análisis y auditoría de los resultados obtenidos con la práctica asistencial.

Para poder identificar las variables con repercusión clínica relevante en el desarrollo de complicaciones biliares, es importante pues, evaluar no sólo el número de complicaciones, sino también su gravedad.

Hasta la fecha, ningún estudio había realizado un análisis en función de la gravedad de las complicaciones.

En general, los distintos trabajos de la literatura, sólo comparan el número de complicaciones sin tener en cuenta la gravedad de las mismas y/o los tipos de tratamientos necesarios para resolver cada una de ellas, que es otra forma de evaluar la repercusión clínica de una complicación.

En algunas publicaciones podría asumirse o intuirse indirectamente la gravedad de las complicaciones, en función del estudio de costes. Por ejemplo, en el estudio de A. Amador y colaboradores,<sup>47</sup> podríamos suponer que aquellas complicaciones que requirieron más gasto de recursos, fueron las complicaciones más graves. Lamentablemente esta premisa no es factible de

asumir debido a que muchos de los gastos adjudicados se deben a pruebas diagnósticas en los casos de sospecha y no exclusivamente al gasto de la complicación y su tratamiento.

Otro dato a favor de estudiar la gravedad de las complicaciones, es que el mero análisis cuantitativo de las complicaciones, es decir la suma del total de complicaciones biliares en cada grupo analizado puede llevar a conclusiones erróneas.

En nuestro estudio se observó que el número global de complicaciones en el grupo de pacientes en los que se colocó el tutor biliar fue similar al grupo sin tubo de Kehr, 25,2% *versus* 19,6%, ( $p=0,35$ ). Esto podría llevar a la conclusión de que su uso no aporta beneficios al procedimiento. Sin embargo, al realizar un análisis de la gravedad de las complicaciones acaecidas en cada grupo, sí se hicieron evidentes los beneficios del tubo en T.

Para evitar este tipo de conclusiones derivadas de un análisis superficial de los datos, decidimos incluir en el estudio los grados de gravedad de las complicaciones biliares según la clasificación de gravedad de Clavien-Dindo y subestratificar el análisis en función de la misma.

Identificamos de esta manera, no sólo el número de complicaciones biliares, sino principalmente el grado de repercusión clínica de éstas, que es lo que realmente interesa al cirujano.

A raíz de este análisis se hicieron evidentes las diferencias entre los dos grupos, observando que el 100% (18/18 pacientes) de los pacientes con complicaciones biliares del grupo sin uso del tubo en T fueron catalogados como graves (distribuidas en los grados IIIa: 50%, IIIb: 44,4% y IV: 5,6% de la Clasificación de Clavien-Dindo); mientras que en el grupo de pacientes con colocación de tubo en T, los grados más graves representaron sólo un 33% (8/24 pacientes) (IIIa: 25% y IIIb: 8%),  $p < 0,001$ .

Estos resultados ponen en evidencia la importancia, relevancia clínica y necesidad del análisis de la gravedad de las complicaciones a la hora de poder hacer una recomendación sobre una estrategia de reconstrucción de la vía biliar.

## 2 FACTORES RELACIONADOS CON LAS COMPLICACIONES BILIARES EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO.

### **2.1. Tipo de anastomosis biliar.**

El tipo de anastomosis biliar es el factor técnico determinante del riesgo de desarrollar complicaciones biliares relacionadas con la anastomosis.<sup>154</sup>

En la década de los 70, cuando se utilizaba la colecisto-duodenostomía o la colecisto-yeyunostomía en Y de Roux, como método de reconstrucción del árbol biliar, las complicaciones biliares asociadas al trasplante hepático, representaban una morbilidad que oscilaba entre el 34 y el 50%, con tasas de mortalidad del 25 al 30%.<sup>1,42,48</sup>

En las siguientes décadas, a raíz de los estudios anatómicos sobre la vascularización de la vía biliar de J. Terblanche,<sup>181</sup> se relacionó la alta incidencia de complicaciones biliares en el trasplante hepático al uso de la vesícula biliar. Esto condicionó un cambio en la estrategia de reconstrucción del tránsito biliar y se dio un giro hacia la utilización de la vía biliar principal del injerto, anastomosada a un asa de yeyuno (Y de Roux) o al colédoco del receptor.

Desde la implantación de estos cambios, la incidencia de complicaciones biliares descendió a niveles que se han mantenido hasta nuestros días (24-29%).<sup>25,77</sup>

En la actualidad, la técnica de reconstrucción biliar elegida varía de acuerdo a factores como la enfermedad de base que llevó a la indicación del trasplante, el tamaño de la vía biliar principal tanto del injerto como del receptor, el antecedente de cirugía previa sobre la vía biliar, el retrasplante y, obviamente, la preferencia del grupo quirúrgico.

Son varias las opciones técnicas existentes para realizar la reconstrucción de la vía biliar principal: colédoco-duodenostomía, hepático-yeyunostomía en Y de Roux, colédoco-coledocostomía látero-lateral y colédoco-coledocostomía término-terminal.

En enfermedades de la vía biliar principal, como la cirrosis biliar primaria, la hepático-yeyunostomía en Y de Roux es la técnica habitual de reconstrucción biliar.<sup>195</sup> La presencia de un esfínter de Oddi intacto es el factor más importante en la prevención de colangitis, y sepsis relacionada, debido a infecciones ascendentes.<sup>154</sup> Por esta razón la realización de la hepático-yeyunostomía en Y de Roux evolucionó a la colédoco-coledocostomía como estrategia de reconstrucción biliar en vías biliares normales.

Sin embargo no existe en la actualidad un consenso sobre qué técnica de colédoco-coledocostomía es la mejor en el momento de la reconstrucción de la vía biliar para vías biliares anatómicamente normales.<sup>201</sup>

En pacientes con vía biliar principal normal y diámetros de colédocos equivalentes, la técnica de reconstrucción más

frecuentemente utilizada es la colédoco-coledocostomía T-T asociada o no a la colocación del tubo en T.

Las ventajas de esta técnica son, la preservación del mecanismo de esfínter natural actuando como barrera tanto frente a las secreciones intestinales como frente a la colonización bacteriana y la opción de permitir el estudio endoscópico futuro de la vía biliar en caso de ser necesario.<sup>198</sup>

Esta es la reconstrucción que se realiza en la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia desde el inicio del programa de trasplante y la que se llevó a cabo en todos los pacientes del estudio.

Otro factor técnico asociado a la reconstrucción de la vía biliar que puede tener relación con el desarrollo de complicaciones es el material de sutura y el tipo de sutura realizada.

No todos los trabajos hacen referencia a estos aspectos técnicos en la reconstrucción biliar<sup>183,191,192</sup> y, generalmente, no son objeto de análisis. En algún caso en el que se analiza, como el de M. Wojcicki y colaboradores,<sup>77</sup> se compararon dos técnicas distintas tanto en el tipo de sutura realizada como en el hecho de dejar tubo en T por lo que las conclusiones son de difícil interpretación para atribuirlos únicamente a uno de los dos factores.

En presente estudio, y con el fin de limitar al máximo las variables que pudieran afectar al objetivo principal que era valorar la relación del uso del tutor biliar con el desarrollo de las complicaciones biliares, realizamos exactamente la misma sutura y con el mismo material en ambos grupos de estudio (sutura continua de monofilamento reabsorbible *poli-p-dioxanona*, *Monoplus*® de 6/0 en cara posterior y discontinua en cara anterior del mismo material).

Otros grupos como los de P. Neuhaus<sup>154</sup> o S. Weiss<sup>192</sup> utilizan una reconstrucción similar pero con anastomosis látero-lateral de la vía biliar principal. Sin embargo son pocos los trabajos que comparan esta anastomosis con la reconstrucción término terminal<sup>183,184</sup> y todas adolecen de la comparación de todas las variantes (tipo de anastomosis con o sin colocación de tutor biliar).

En 1994 el grupo de P. Neuhaus y colaboradores<sup>154</sup> recomendaba la confección de una anastomosis látero-lateral con la colocación de un tubo en T de goma. Estas recomendaciones se basaban en que este tipo de anastomosis presentaba una mejor adaptación a las vías biliares de menor calibre, que son las que tienen un riesgo aumentado de presentar estenosis anastomóticas. Además, estos autores observaban incidencias bajas de estenosis anastomóticas tardías (0,6%, desde 6º mes hasta 1 año postrasplante) con la anastomosis látero-lateral.

Otra razón de peso esgrimida por estos autores en favor de la anastomosis látero-lateral, fue su bajo porcentaje de fugas biliares

(0,3%). Relacionaban la anastomosis T-T (con mayor isquemia y trauma mecánico de los bordes de la vía biliar), con el aumento de la probabilidad de producir necrosis, condicionando de esta forma fugas a nivel anastomótico y posteriormente estenosis tardías. La anastomosis L-L, con la reducción de la isquemia en la pared de la vía biliar, reducía a su vez la incidencia de fugas biliares.

En 1998 J.M. Rabkin<sup>182</sup> publicó un estudio prospectivo no aleatorizado que comparaba el desarrollo de complicaciones biliares entre tres técnicas de reconstrucción biliar distintas (T-T con tubo en T, T-T sin tubo en T y L-L sin tubo en T). Las tasas de complicaciones biliares globales halladas entre los tres grupos no fueron estadísticamente significativas (35%, 25% y 25% respectivamente). Sin embargo sí encontraron diferencias significativas en relación al desarrollo de estenosis biliares anastomóticas entre el grupo con tutor biliar y los otros dos grupos no tutorizados (6%, 23% y 15% respectivamente). Lamentablemente no compararon el grupo de pacientes con anastomosis látero-lateral con tubo en T por haber sido descartado del análisis al considerar esta técnica, una anastomosis “inusual”.

En 1999 B. Davidson<sup>183</sup> realizó un estudio prospectivo aleatorizado que incluía un total de 100 pacientes en el que se comparaba la reconstrucción T-T *versus* L-L, ambas sin tutor de la vía biliar, y llegó a la conclusión de que las dos técnicas eran equivalentes. Las diferencias observadas en la tasa global de complicaciones biliares en ambos grupos fue similar (32% en el grupo con anastomosis T-T *versus* 30% en el grupo con

anastomosis L-L). Tampoco objetivaron diferencias en la tasa de fugas biliares (17% en el grupo de anastomosis T-T *versus* 18% en el grupo con anastomosis L-L) o en estenosis (15% T-T *versus* 12% L-L). A diferencia del grupo de P. Neuhaus, asociaban a la técnica de reconstrucción látero-lateral mayor posibilidad de isquemia debido a la necesidad de una mayor movilización de la vía biliar para obtener la longitud suficiente para la anastomosis. Sin embargo, no observaron diferencias significativas, ni aumento de las fugas biliares debidas a eventos isquémicos en este grupo de pacientes.

En 2009 S. Weiss<sup>192</sup> publicó un estudio prospectivo aleatorizado utilizando la anastomosis látero-lateral, pero con el objetivo de evaluar la necesidad de colocar un tutor biliar en este tipo de anastomosis, observando un mayor número de complicaciones biliares en el grupo de pacientes con anastomosis L-L sin tutor biliar (27% *versus* 50%;  $p < 0,005$ ).

Por otro lado, del análisis de trabajos como el de J.M. Rabkin<sup>182</sup> y B. Davidson<sup>183</sup> se concluye que no hay evidencia de diferencias estadísticamente significativas entre la anastomosis T-T y L-L como para poder realizar una recomendación con suficiente evidencia científica.

Debido a la disparidad de las comparaciones realizadas en los distintos artículos en relación a la anastomosis L-L y T-T, así como a la heterogeneidad de los objetivos en los distintos meta-análisis presentes en la bibliografía, la comparación de estas dos

técnicas de reconstrucción no ha sido objetivo de inclusión en el análisis de ningún meta-análisis realizados hasta la actualidad.<sup>147,158,194,195,201</sup>

Teniendo en cuenta que la reconstrucción L-L de la vía biliar exige un mayor reto técnico debido a la necesidad de mayor longitud del tracto biliar que permita el solapamiento de los colédocos del injerto y del receptor; sumado a la ausencia de diferencias significativas en el desarrollo de complicaciones biliares comparada con la reconstrucción término-terminal, creemos que la anastomosis L-L es un recurso técnico menos utilizado y que no ha demostrado claramente que aporte beneficios.

## **2.2. Uso del tubo en T en la reconstrucción de la anastomosis biliar del trasplante hepático.**

Tradicionalmente, la utilización sistemática del tubo en T en la anastomosis biliar del trasplante hepático, garantizaba un acceso rápido a la vía biliar. Por otro lado, y dado que la presión intraluminal suele encontrarse aumentada en los casos de estenosis de la anastomosis o de disfunción del esfínter de Oddi, el tubo en T permite la descompresión rápida de la vía biliar.<sup>154,183</sup>

Otro de los beneficios asociados al uso del tubo en T descrito en la bibliografía es el del acceso a la valoración cuantitativa y cualitativa de la producción biliar, y por tanto, una forma de estimar la función del injerto, que puede resultar de utilidad en la

valoración de la función hepática en el postrasplante inmediato, en caso de injertos o donantes subóptimos.

Una de las principales razones que apoya el uso del tutor biliar es su capacidad de reducir la incidencia de estenosis biliares tardías,<sup>158,201</sup> disminuyendo también el número de procedimientos terapéuticos, incluyendo la cirugía, relacionados con la estenosis.<sup>4,183,191</sup>

Las estenosis biliares anastomóticas presentan una incidencia descrita en la bibliografía que varía desde un 1 a un 27%, con seguimientos que, según las series publicadas, van desde un mínimo de 3 hasta 65 meses.<sup>4,67,158,184,191-193,201</sup>

En nuestro estudio la incidencia global de estenosis anastomóticas fue de un 8% (15/187 pacientes), produciéndose el 87% (13/15) de las mismas en el grupo sin colocación del tubo en T (2,1% (2/95 pacientes) en el grupo A *versus* 14,1% (13/92 pacientes) en el grupo B,  $p=0,002$ ).

La mediana de tiempo de aparición de la estenosis biliar fue similar entre los dos grupos estudiados (5,3 (5-6) meses en el grupo con tutor *versus* 2 (1-14) meses en el grupo sin tutor,  $p=0,65$ ). Aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ponen en evidencia la relevancia de seguimientos de al menos un año a fin de detectar el mayor posible número de estas complicaciones. En nuestra serie, como se dijo al principio de la discusión, el seguimiento de los pacientes excluyendo aquellos

con pérdida del injerto (ninguno relacionado con complicaciones biliares) fue de una mediana de 28 (12-43) meses.

Las variables detectadas en nuestro estudio relacionadas con el desarrollo de estenosis biliares fueron: la hipotensión durante la estancia en UCI del donante ( $p=0,023$ ), los diámetros de la vía biliar del injerto ( $p=0,03$ ) y receptor ( $p=0,038$ ), el uso del tubo de Kehr en la reconstrucción biliar ( $p=0,002$ ) y la presencia de fuga anastomótica previa ( $p=0,001$ ).

El 66,7% de los pacientes que desarrollaron estenosis biliares anastomóticas habían recibido injertos de donantes que presentaron episodios de hipotensión durante la estancia en UCI.

La isquemia, ya sea por trombosis de la arteria hepática (en su forma macroangiopática) o por isquemia/reperfusión (en su forma microangiopática) ha sido directamente relacionada con las estenosis no anastomóticas.<sup>81,136</sup> Sin embargo la asociación de la hipotensión con estenosis anastomóticas no ha sido descrita en la bibliografía. Posiblemente, los hallazgos observados en nuestra serie puedan tener alguna relación a la isquemia por bajo gasto.

Por otro lado, en el grupo de pacientes que desarrollaron estenosis también se observó que los diámetros de los colédocos, tanto del receptor como del injerto, eran de menor calibre que en el grupo de pacientes que no presentó estenosis.

La asociación de la estenosis biliar anastomótica con calibres de la vía biliar de menor tamaño puede estar relacionada con la dificultad técnica para realizar la anastomosis en estos colédocos.

Tanto el calibre del colédoco injerto o el receptor  $< 7$  mm, así como la asociación de ambos colédocos (donante y receptor) de calibre  $< 7$  mm, actuaron como factor de riesgo independiente en el desarrollo de estenosis a nivel de la anastomosis.

En los pacientes en los que el colédoco/vía biliar del injerto fue  $< 7$  mm, el riesgo relativo de desarrollar estenosis fue 5,3 veces mayor (IC 95% 1,2-22,8;  $p < 0,05$ ) que en aquellos con calibres  $\geq 7$  mm. La reducción relativa del riesgo de estenosis fue del 81,1% (IC 95% 18,7-95,6;  $p < 0,05$ ) cuando el calibre del colédoco del injerto fue  $\geq 7$  mm.

En los pacientes (receptores) con vía biliar  $< 7$  mm presentaron un el riesgo relativo de desarrollar estenosis 3,1 veces mayor (IC 95% 1,1-9,4;  $p < 0,05$ ), que en aquellos con calibres  $\geq 7$  mm.

El riesgo relativo de desarrollar estenosis fue 3,3 veces superior (IC 95% 1,2-8,9;  $p < 0,05$ ) cuando ambos colédocos eran  $< 7$  mm, siendo la reducción relativa del riesgo de estenosis del 69% (IC 95% 18,3-88,6;  $p < 0,05$ ) cuando alguno de los calibres era  $\geq 7$  mm.

En vista de estos resultados, el subgrupo de pacientes con el colédoco/vía biliar del injerto y/o receptor  $< 7$  mm, son más susceptibles a desarrollar estenosis por la fibrosis del proceso

cicatricial a nivel de la anastomosis que vías biliares de calibre mayor.

Este subgrupo de pacientes serían los que podrían beneficiarse principalmente de la colocación del tubo en T, ya que lo que sí parece estar claro en la literatura es que el tubo en T beneficia de manera significativa en la prevención de la aparición de estenosis anastomótica.

Nuestros resultados apoyan esta afirmación, dado que la única variable relacionada con el procedimiento quirúrgico que presentó diferencias significativas entre el grupo de pacientes que desarrolló estenosis y los que no, fue la colocación del tutor biliar, siendo más frecuente en éste último grupo (2,1% (2/95) grupo A *versus* 14,1% (13/92) grupo B,  $p=0,002$ ).

En nuestra serie el riesgo relativo de desarrollar estenosis fue 6,7 veces (IC 95% 1,6-28,9;  $p<0,05$ ) mayor en el grupo B (sin tubo en T). Observando que cada 8 pacientes a los que les colocamos el tubo de Kehr, logamos evitar 1 episodio de estenosis anastomótica. (NNT=8; IC 95% 5-23;  $p=0,05$ ).

En el estudio de regresión de Cox, la ausencia del tubo en T actuó como factor de riesgo independiente para el desarrollo de estenosis biliares anastomóticas (RR=5,06; IC 95% 1,1-22,8;  $p=0,035$ ).

El uso del tubo de Kehr, redujo el número de estenosis anastomóticas tempranas, mejorando también el período libre de

estenosis (Figura 57). Siendo, al año del trasplante, la supervivencia libre de estenosis biliar en el grupo A (con tubo en T) del 98,1% y del 85% en el grupo B ( $p=0,006$ ).

El factor protector que implica el uso del tutor biliar sobre el desarrollo de estenosis a nivel de la anastomosis hallado en nuestro estudio también se ve respaldado por los resultados del meta-análisis de W.D. Huang y colaboradores.<sup>158</sup> Observaron que la incidencia de estenosis anastomóticas disminuía con el uso del tutor biliar (OR=0,45; IC 95% 0,24–0,85;  $p=0,01$  para el meta-análisis de los 5 estudios clínicos prospectivos aleatorizados y OR=0,55; IC 95% 0,38–0,81;  $p=0,002$ , para el meta-análisis del total de los 13 estudios incluidos) por lo que su uso era altamente recomendado, principalmente en pacientes con riesgo aumentado.

En la última revisión sistemática y meta-análisis publicada en 2015 por el grupo de N. Sun y colaboradores<sup>201</sup> se analizaron los resultados de un total de 15 publicaciones (6 estudios prospectivos aleatorizados, entre los que se incluía nuestro trabajo<sup>202</sup> y 9 estudios comparativos). El objetivo de este estudio fue comparar las complicaciones biliares tras la reconstrucción biliar con y sin el uso del tubo en T.

No se observaron diferencias significativas en la tasa global de complicaciones biliares (OR=1,19; IC 95% 0,4-3,58;  $p=0,76$ ), tampoco en relación con el desarrollo de fugas biliares (OR=0,86; IC 95% 0,46-1,52;  $p=0,61$ ), ni en la aparición de episodios de colangitis (OR=5,54; IC 95% 0,62-49,8;  $p=0,13$ ). Sin embargo sí

que se observaron diferencias en el desarrollo de estenosis a nivel de la anastomosis donde el uso del tutor biliar tuvo un efecto preventivo y/o reductor del riesgo de ocurrencia de estenosis biliares a nivel de la anastomosis (OR=0,34; IC 95% 0,19-0,61;  $p=0,0003$  en el meta-análisis de los 6 estudios prospectivos aleatorizados y OR=0,49; IC 95% 0,34-0,69;  $p<0,0001$  cuando se analizaron los 15 estudios).

A la luz de estos resultados, y teniendo en cuenta que el uso del tubo en T no incrementó la tasa global de complicaciones biliares, así como tampoco complicaciones relacionadas con su uso como las colangitis o las fugas biliares, N. Sun y colaboradores,<sup>201</sup> recomiendan el uso del tutor biliar, principalmente en pacientes con riesgo aumentado de desarrollar estenosis: colangitis esclerosante primaria, tiempos de isquemia fría superiores a 11,5 horas, enfermedad hepática autoinmune y diámetros del conducto biliar (injerto y receptor)  $< 7$  mm. Estando ésta última recomendación fundamentada en los resultados del presente estudio.

Por último, además de que la incidencia de estenosis biliares es mayor en el grupo sin tutor biliar, las consecuencias de esta complicación suelen ser más graves. El manejo descrito en la bibliografía de estas complicaciones, suele necesitar de procedimientos más invasivos como dilataciones, colocación de endoprótesis e incluso la intervención quirúrgica.<sup>2,47,130,133-135</sup>

Todos los casos de estenosis biliares fueron clasificados según su gravedad en grados III de Clavien-Dindo (33,3% IIIa y 66,6% IIIb), sin hallarse diferencias entre los dos grupos analizados.

A la vista de nuestros resultados podemos afirmar entonces, que el uso del tubo en T reduce el número de estenosis anastomóticas y retrasa la aparición de las mismas.

La relación de las fugas anastomóticas con las estenosis a dicho nivel fue descrita en el estudio del grupo de R.C. Verdonk<sup>95</sup> en el año 2006. Encontró un 26% (12/46 pacientes) de fugas en pacientes con estenosis *versus* 12% (56/484 pacientes) de fugas en pacientes sin estenosis ( $p=0,006$ ). Además, coincidiendo con nuestros resultados, la fuga biliar actuó como factor de riesgo independiente para el desarrollo de estenosis. (RR=11,9; IC 95% 3,4-41,5;  $p<0,001$  y OR=46,7; IC 95% 3,9-548;  $p=0,002$ ).

Por otro lado, en el meta-análisis de W.D. Huang y colaboradores<sup>158</sup> no encontraron diferencias significativas en el riesgo de desarrollar fugas biliares entre las anastomosis biliar con y sin uso del tubo en T (OR=0,75; IC 95% 0,39–1,42;  $p=0,38$ ).

En nuestra serie se diagnosticaron un total de 7 fugas anastomóticas (3,7%). Esto corresponde a un 16,6% de los 42 pacientes que sufrieron algún tipo de complicación biliar. El 57% (4/95) de las fugas pertenecían al grupo A y el 43% (3/92) restante al grupo B,  $p=1$ .

En el grupo A un 4,2% de pacientes presentaron fugas a nivel de la anastomosis, mientras que fueron un 3,2% de los pacientes del grupo B.

Coincidiendo con la literatura,<sup>70,95</sup> identificamos la presencia de fuga biliar anastomótica como factor de riesgo independiente para el desarrollo de estenosis anastomóticas (RR=11,9; IC 95% 3,4-41,5;  $p<0,001$ )

El riesgo relativo de desarrollar estenosis en pacientes con fugas anastomóticas previas fue 9,4 veces mayor (IC 95% 3,9-22,1;  $p<0,05$ ), con una reducción relativa del riesgo de estenosis del 89,3% (IC 95% 74,7-95,5;  $p<0,05$ ), en ausencia de fugas anastomóticas previas.

Por otro lado el 75% de los pacientes con fugas biliares que desarrollaron posteriormente estenosis biliares eran del grupo sin tubo en T ( $n=3$ ; 100% de las estenosis relacionadas con fugas anastomóticas en el grupo sin tubo de Kehr).

En el grupo de pacientes con tubo de Kehr, no se encontró relación estadísticamente significativa entre la presencia previa de fugas y el desarrollo posterior de estenosis anastomóticas; 25% (1/4 estenosis en pacientes con fugas) *versus* 1,1% (1/92; estenosis en pacientes sin fugas); ( $p=0,083$ ).

Sí hubo diferencias estadísticamente significativas entre el desarrollo de estenosis anastomóticas y las fugas anastomóticas previas, en pacientes del grupo sin tubo de Kehr; 100% (3/3

estenosis en pacientes con fugas) *versus* 11,2% (10/89 estenosis en pacientes sin fugas); (p=0,002).

Es decir que en caso de presentarse fuga anastomótica en pacientes sin tubo de Kehr el riesgo relativo de desarrollar estenosis fue 8,9 veces superior (IC 95% 4,96-15,96; p<0,05).

Es de suponer, entonces, que en pacientes con fugas previas la presencia del tubo en T pudo actuar como factor protector.

Ninguna de las fugas anastomóticas precisó de tratamiento quirúrgico. La medida terapéutica inicialmente tomada fue abrir el tubo de Kehr en todos los pacientes que lo llevaban. Este procedimiento fue suficiente para resolver la fuga biliar en dos casos (28,6%). En los cinco pacientes restantes (2 del grupo A y 3 del grupo B) fue necesario el drenaje biliar. En todos los casos se administró además tratamiento antibiótico.

Este manejo coincide con el descrito en la bibliografía en donde se recomienda que en los casos de pequeñas fugas encontradas en el estudio rutinario de una colangiografía y sin repercusión clínica, la apertura del tutor biliar para descompresión de la vía, suele ser suficiente,<sup>63</sup> repitiéndose habitualmente la colangiografía un tiempo después para constatar la resolución de la fístula. Por otro lado, el drenaje percutáneo de las colecciones biliares como resultado de fugas debe realizarse en los casos sintomáticos o con signos de sobreinfección.<sup>47</sup>

En los casos de fugas anastomóticas que persisten a pesar de la apertura del Kehr o en aquellos pacientes en los que no se dispone de éste, puede ser preciso el manejo endoscópico o percutáneo. La CPRE permite la colocación de prótesis en el conducto biliar, asociada o no a la esfinterotomía.<sup>124,125</sup>

Sin embargo las fugas que no responden a este tratamiento habitualmente requieren de cirugía. Para estos casos el tratamiento quirúrgico recomendado es la realización de una hepático-yeyuno anastomosis en Y de Roux.<sup>127</sup>

De los 7 pacientes con fuga anastomótica, dos (28,6%) fueron clasificados como grado II de Clavien-Dindo (grupo A), dos (28,6%) como grado IIIa (un paciente de cada grupo estudiado) y 3 (42,8%) en el grado IIIb (grupo B), ( $p=0,327$ ). Como se mencionó previamente, ninguno de los pacientes de nuestra serie precisó tratamiento quirúrgico para el manejo de esta complicación durante el período de seguimiento de los mismos.

### **2.3. Complicaciones biliares asociadas al uso del tubo en T en la anastomosis biliar.**

A pesar de las ventajas asociadas al tubo de Kehr, su uso sistemático sigue siendo controvertido y se trata de un tema de permanente discusión por el riesgo asociado a las complicaciones inherentes al tubo.

Desde los años 90, distintos grupos de trasplante sugieren que la reconstrucción biliar con colédoco-coledocostomía término-

terminal sin tutor biliar, permite excelentes resultados debido a que evita las complicaciones directamente relacionadas a su uso.<sup>4,157,187,191</sup>

Según las series, hasta un 40% de las complicaciones biliares del trasplante hepático estarían relacionadas directamente con el uso del tutor biliar (10-37,7%).<sup>47,66,67,153,157,185-187</sup> Estos trabajos ponen en entredicho la utilización del tutor biliar en el trasplante hepático y es el argumento que utiliza un gran número de grupos de trasplante para abandonar su uso.

En nuestro estudio el porcentaje global de pacientes con complicaciones relacionadas con el uso del tutor fue del 23%.(22/95).

### 2.3.1 Coleperitoneo tras la extracción del tubo en T.

El mayor número de complicaciones biliares relacionadas con el uso del tutor biliar viene dado por la aparición de coleperitoneo posterior a su retirada.

La frecuencia de esta complicación se encuentra entre el 5% y el 17% según las series.<sup>4,47,152,153</sup> En nuestra serie, al analizar el total de pacientes a los que se les colocó el tubo en T, encontramos valores similares a los descritos en la bibliografía (13,7%).

Esta complicación, que evidentemente sólo está presente en el grupo de pacientes a los que se deja colocado un tubo en T, nos llevó la búsqueda de factores que pudiesen favorecer su

aparición.

En el análisis preliminar realizado en julio de 2009 el porcentaje coleperitoneos en aquellos pacientes a los que se había retirado el tutor biliar era del 26,8% (11/41 pacientes). Nos planteamos reducir al máximo estas cifras y ello nos llevó a plantear el cambio de tubo en T que estábamos utilizando (Tubo en T de látex, de 8 Fr *Portex Ltd. Hythe Kent CT21 6JL UK*®).

A partir de febrero de 2010 se decidió utilizar el tubo de Kehr de goma (Tubo en T de goma, de 2,5 mm *Teleflex medical. Willy Rüsck GmbH*®). Esta decisión se fundamentó en artículos presentes en la bibliografía en los que se relacionaba el material del tutor biliar con la capacidad de producir un tracto fibroso más fuerte<sup>150</sup> y con el porcentaje de coleperitoneos.<sup>154</sup>

En tal sentido, en el trabajo publicado por P. Neuhaus<sup>154</sup> en 1994, se relacionó la menor incidencia (1,3%) de coleperitoneo tras la extracción del tutor al material con el que estaba hecho el tubo (tubo en T de goma de 2,5 mm *Waldemar Link, Hamburg, Germany*).

Existen factores relacionados con el paciente que influyen en la capacidad de formar el tracto fistuloso y por tanto en la posibilidad de desarrollar coleperitoneo al retirar el tubo de Kehr. La presencia de ascitis y la corticoterapia altera la reacción de cuerpo extraño que produce el tutor biliar, favoreciendo el desarrollo de trayectos fistulosos más débiles y aumentando la probabilidad de que se produzca el cuadro de coleperitoneo tras

la extracción del mismo.<sup>4,151</sup>

Sin embargo, como cualquier otro cuerpo extraño, el tubo en T da lugar a una respuesta inflamatoria a lo largo de toda la longitud del drenaje. Esta reacción se caracteriza por la infiltración de linfocitos, células plasmáticas e histiocitos, depósito de fibrina y la formación de colágeno alrededor del tracto. La composición del tubo influye en la intensidad de esta reacción inflamatoria, por lo que la goma genera una reacción inflamatoria mayor que otros materiales (látex o silicona).<sup>150</sup>

En artículos publicados posteriormente a nuestra decisión de cambiar de material, como el del grupo de S. Daldoul<sup>151</sup> del año 2012, se observó que materiales muy inertes como policloruro de vinilo (PVC) o la silicona precisaban, en condiciones de respuesta inmune normal, al menos dos o tres meses para generar un tracto fibroso firme. Además observaron una tendencia del PVC a perder elasticidad, así como volverse rígido y frágil al entrar en contacto con la bilis. Esto favorecía roturas del tubo y coleperitoneo en el momento de su retirada.

Por otro lado, los tubo de goma (como el utilizado en nuestro estudio), es un material muy irritante, favoreciendo de esta forma una reacción inflamatoria rápida (7-10 días) con la formación de un trayecto fistuloso firme.<sup>151</sup>

En relación a los tubos de látex la reacción inflamatoria es superior en términos de formación de trayecto fistuloso, a la observada en los tubos de silicona o PVC, pero de menor

intensidad que en el caso de los de goma.<sup>151</sup> Por esta razón es posible que en pacientes trasplantados, y por tanto inmunosuprimidos, los tubos de goma permitan la formación de un trayecto fistuloso más firme y por ende, con menor riesgo de ruptura en el momento de la extracción del tubo en T.

En el diseño inicial de nuestro estudio no estaba contemplado el cambio de material. La distribución secuencial de los pacientes pudo condicionar las diferencias significativas halladas en relación al estadio Child entre pacientes del subgrupo “látex” y del subgrupo “goma”. A pesar de esto, es de destacar que los estadios más avanzados de Child correspondieron a pacientes del subgrupo “goma”, que fueron los que presentaron menor número de complicaciones biliares relacionadas con el tubo de Kehr (estadios Child A: 29%, B: 39% C: 32% *versus* A: 10%, B: 32%; C: 58%; en subgrupos “látex” y “goma” respectivamente;  $p=0,013$ ).

Teniendo en mente esta consideración, en el análisis de estos subgrupos observamos resultados similares a los obtenidos por el grupo de P. Neuhaus<sup>154</sup> en el que, el porcentaje de coleperitoneos en el subgrupo de pacientes con tubo de Kehr de goma fue de sólo el 2,4% (1/41 pacientes), mientras que en el subgrupo de pacientes que llevaron un tubo de látex el porcentaje fue del 22,2% (12/51 pacientes); ( $p=0,004$ ).

En nuestro estudio observamos un riesgo relativo de presentar un episodio de coleperitoneo al retirar el tubo en T, 9,1

veces superior (IC 95% 1,2-67,3;  $p<0,005$ ), en el grupo con tutor de látex. Además, con la utilización del tubo de goma se observó una reducción relativa del riesgo del 89% (IC 95% 19-98,5;  $p<0,005$ ).

Además, mediante el análisis de regresión logística, observamos que el uso del tutor biliar de látex se asoció a un aumento en la aparición de coleperitoneo de 2,4 veces, siendo la OR=11,4; IC 95% 1,4-92;  $p=0,022$ ).

Por otro lado, de cada cinco pacientes a los que se les colocó el tubo de Kehr de goma, se evitó un episodio de coleperitoneo (NNT=5; IC 95% 3-13;  $p<0,005$ ).

En relación al manejo de esta complicación, en nuestro medio el tratamiento fue conservador en el 70% de los casos (9 pacientes pertenecientes a los grupos Clavien-Dindo I y II) y en el 30% restante solo precisó drenaje percutáneo con anestesia local (4 pacientes pertenecientes al grupo Clavien-Dindo IIIa). Esta es una gran diferencia con el grupo de A. Amador<sup>47</sup> que presenta un porcentaje elevado de intervenciones quirúrgicas para el tratamiento de las peritonitis biliares asociadas a la extracción del tutor biliar elevado (60%). Pensamos que esto puede condicionar, claramente, las recomendaciones vertidas por este grupo a favor de no utilizar el tubo en T.

En vista de estos resultados, y teniendo en cuenta que el coleperitoneo es la complicación asociada al tubo de Kehr más frecuente, consideramos que si en los estudios presentes en la

bibliografía se hubiese usado el tubo de goma como en el trabajo de P. Neuhaus<sup>154</sup> o en nuestro estudio, seguramente las recomendaciones estarían moduladas en favor de su uso, principalmente porque disminuiría la tasa global de complicaciones en este grupo. Además, es probable que se hubiera reducido el número de complicaciones con peor repercusión clínica, como las estenosis anastomóticas, aunque estas conjeturas entren en el terreno de suposiciones.

### 2.3.2 Colangitis tras la realización de colangiografía a través del tubo en T.

La siguiente complicación inherente al tutor biliar, por frecuencia, es la colangitis asociada a la realización de colangiografías a través del catéter de Kehr, a pesar del tratamiento antibiótico profiláctico.

Aunque hay que tener en cuenta que en el grupo de pacientes sin colocación del tutor biliar se han descrito colangitis, generalmente condicionadas por la realización de CPRE, la incidencia comunicada en la bibliografía suele ser baja estando entre el 0% y el 11,1%.<sup>4,47,67,147,185,192</sup>

En el grupo de pacientes con colocación del tutor biliar, la incidencia de colangitis se encuentra entre el 11 y el 15%.<sup>4,47,67,147,185,192</sup> El uso del tutor biliar en T también ha sido relacionado con episodios de septicemia secundaria a sepsis biliar, por bacterias *gram*-negativas.<sup>4,147,157,158</sup>

La definición de esta complicación es de crucial para realizar un correcto diagnóstico y evaluación de su incidencia. Por otro lado no todos los estudios presentes en la bibliografía informan sobre el número de colangiografías a través del tubo en T que han sido realizadas, dato de relevancia para el cálculo de la incidencia real de esta complicación.

Aunque se ha demostrado la asociación de la colangitis con la manipulación del tubo de Kehr en el transcurso de una colangiografía,<sup>185</sup> no está claramente reflejada esta relación.

En el estudio de V. Vougas,<sup>67</sup> si bien refieren dos eventos de colangitis a los tres meses, coincidiendo con la retirada del tubo de Kehr, no se desprende que estuvieran relacionados con la realización de una colangiografía directa a través del tubo en T. Los autores, en la descripción del protocolo de estudio, no informan de la realización de una colangiografía sistemática previa a la retirada del tutor biliar, especificándose que se realizaba sólo en caso de sospecha de complicación biliar.

En el estudio de O. Scatton,<sup>4</sup> se hicieron un total de 106 colangiografías a través del tutor biliar en un total de 90 pacientes y observaron 26 episodios de colangitis (25% de los pacientes y 24,5% de las colangiografías). En el protocolo de seguimiento de este estudio se realizaban de forma rutinaria colangiografías a través del tubo en T tanto al finalizar la confección de la anastomosis biliar, como en el momento previo al cierre del tubo de Kehr entre el día postoperatorio 7 y 14 y a

los tres meses justo antes de retirarlo.

Por otro lado, en el estudio de A. Amador,<sup>47</sup> el número de colangiografías directas a través del tubo en T realizadas como parte del estudio de complicaciones biliares, fue de 28 en un total de 53 pacientes. Se observaron un total de 8 episodios de colangitis posteriores, lo que supuso el 15% de los pacientes y el 28,6% de las colangiografías realizadas.

En el trabajo de T. Li y colaboradores<sup>199</sup> se realizaron un total de 14 colangiografías a través del tubo de Kehr en 33 pacientes, observándose solo un caso de colangitis. (3% de los pacientes y 7,1% de las colangiografías realizadas).

S. Weiss y colaboradores<sup>192</sup> observaron un total de 5 (5%) episodios de colangitis en el grupo con Kehr y 11 (11,6%) en el grupo sin Kehr. Dentro del protocolo de seguimiento realizaban una colangiografía a través del tutor a los 5 días del trasplante y otra a las 6 semanas antes de retirar el tubo. A pesar de esto no informa sobre el número total de colangiografías realizadas a través del tubo en T, pero sí describe el número de las colangiografías retrógradas endoscópicas realizadas y las colangitis posteriores (9/99 en el grupo con colocación de Kehr y 18/95 en el grupo sin tubo en T). No quedando claro si el número de colangitis se deben sólo a las CPRE o también a las colangiografías directas a través del Kehr.

En nuestro estudio la aparición de fiebre y/o elevación de parámetros analíticos de infección (leucocitosis con neutrofilia,

elevación de la PCR) asociados a elevación de parámetros analíticos de colestasis (aumento de enzimas hepáticas y bilirrubina) posterior a la manipulación de la vía biliar al realizar una exploración radiológica a través del tutor, se consideró diagnóstico de colangitis post-colangiografía directa.

En el protocolo de seguimiento del presente estudio no hemos realizado colangiografías intraoperatorias a través del tutor biliar en los pacientes del grupo A. Sólo se realizaban de forma sistemática dos colangiografías a través del tubo en T una a los 7 días  $\pm$  2 días del trasplante hepático, tomando, además, una muestra de bilis para cultivo y otra a los tres meses  $\pm$  15 días. Si en ésta última colangiografía se evidenciaba relleno adecuado de la vía biliar intrahepática, buen paso de contraste a duodeno y se descartaba la presencia de fugas biliares, se procedía a retirar el tutor biliar en la consulta externa.

Realizamos un total de 47 colangiografías a través del tutor biliar. La mediana de colangiografías por paciente con complicaciones biliares del grupo A fue de 1,5 (1-5) pruebas.

En nuestra serie y coincidiendo con la bibliografía, no tuvimos casos de colangitis en el grupo no tutorizado mientras que en el grupo tutorizado diagnosticamos 6 (6,3% de los pacientes y 12,8% de las colangiografías), estando todas ellas relacionadas con la manipulación del tutor en el contexto de la realización de una colangiografía.

En la mayoría de los estudios publicados, las diferencias de

los porcentajes de presentación de colangitis entre el grupo con tutor biliar y el grupo de pacientes sin tutor no fueron estadísticamente significativas.

El único estudio que encontró diferencias en favor del grupo no tutorizado fue el prospectivo multicéntrico francés de O. Scatton<sup>4</sup> en el que, al igual que en nuestro estudio, sólo observó colangitis en el grupo con tutor biliar, siendo ésta la complicación más frecuente en el grupo con tubo de Kehr (11,1%).

En ninguna de las últimas dos revisiones sistemáticas y meta-análisis<sup>158,201</sup> se encontraron diferencias significativas en el desarrollo de colangitis entre el grupo de pacientes con anastomosis biliar con y sin tutor biliar. (W.D. Huang<sup>158</sup>, OR=4,64; IC 95% 0,36–60,62; p=0,24 y N. Sun<sup>201</sup> OR=5,54; IC 95% 0,62-49,79; p=0,13).

Sin embargo, en el estudio de W.D. Huang,<sup>158</sup> se pone de manifiesto la relación de la colangitis con el uso del tutor biliar, siendo detectados como factores principales que aumentan la probabilidad de desarrollar un episodio de colangitis: la exploración de la vía biliar mediante una colangiografía a través del tubo de Kehr (a pesar de la utilización de antibióticos profilácticos) y el momento de la manipulación del mismo para su extracción.

En nuestro trabajo, y teniendo nuevamente en mente que no estaba en el diseño inicial del estudio el cambio del tubo en T, se

observó que el material del tubo utilizado podría haber actuado como factor predisponente. Todos los episodios de colangitis aparecieron en el subgrupo de pacientes con tubo de látex (6 casos). El riesgo relativo de presentar un episodio de colangitis al realizar la colangiografía a través del tutor fue de 11,1% en el grupo con tutor de látex.

Observamos que por cada 9 pacientes a los que se le colocó el tubo de goma, se evitó un episodio de colangitis (NNT=9; IC 95% 5-37;  $p<0,005$ ).

Aunque las diferencias halladas fueron estadísticamente significativas ( $p=0,035$ ), somos cautos a la hora de hacer recomendaciones en este sentido, sobre el uso del tutor de goma porque entendemos que el número de pacientes por subgrupo es bajo y el diseño del estudio no iba dirigido a valorar esta variable. Por otro lado no existen, en la bibliografía actual, trabajos que estudien la relación entre colangitis y los distintos materiales del tubo de Kehr presentes en el mercado, por lo que no podemos cotejar nuestros resultados.

En todos los casos, el manejo fue conservador con tratamiento sintomático y antibiótico específico para bacterias *gram*-negativas como beta-lactámicos (amoxicilina - ácido clavulánico 1g cada 8 horas durante 7 días. Realizándose el ajuste antibiótico en función del antibiograma obtenido con el cultivo de las muestras de bilis.

En casos de colangitis de repetición se optó por uso de beta-

lactámicos con actividad frente a *Pseudomona aeruginosa* (piperacilina-tazobactam (4,5g cada 8 horas) o cefalosporinas como ceftazidima (2g cada 8 horas o 3g cada 12 horas), cefepima (2g cada 8 horas) o carbapenems como imipenem (1g cada 6 horas) o meropenem (1g cada 8 horas) siendo la duración del tratamiento entre 5 y 7 días y hasta 14 días en pacientes con hemocultivos positivos. No observamos ningún caso de mortalidad directamente relacionada con esta complicación.

### 2.3.3 Otras complicaciones biliares menos frecuentes relacionadas con el uso del tutor biliar.

Aunque en el presente estudio no hemos observado ninguna de estas complicaciones, en la bibliografía se han descrito otras complicaciones menos frecuentes relacionadas con el uso del tutor biliar. Entre estas se describen la necesidad de intervención quirúrgica por un tutor biliar retenido con cuadro de obstrucción biliar,<sup>160</sup> la mal posición del tubo de Kehr<sup>160,161</sup> y la retención de un fragmento del tutor.<sup>162</sup>

En ocasiones se puede resolver por vía endoscópica o percutánea, pero en otros, la cirugía es el único tratamiento posible.

### 3 ANÁLISIS DE LA UTILIZACIÓN DE RECURSOS.

El estudio de costes es sumamente complicado debido a la dificultad para poder cuantificar el valor real de un procedimiento o prueba en nuestro medio, lo que hace extremadamente difícil cuantificar los costes para poder dilucidar si, globalmente, una técnica de reconstrucción de la vía biliar resulta más cara que otra.

Se puede hacer una estimación de costes relacionados con un cálculo aproximado del número recursos utilizados en el diagnóstico y manejo de las complicaciones y por tanto una estimación de costes en función de los mismos. Además, a complicaciones más graves, hay mayor utilización de recursos y por ende, costes más elevados.

De esta forma hemos podido comparar el consumo de recursos entre los dos grupos de estudio. Observamos que en la serie completa, en el grupo en el que se colocó tubo en T la mediana de resonancias magnéticas realizadas fue de 1 (1-5), mientras que en el grupo sin tubo en T fue de 2 (1-5), siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ).

Al analizar el grupo de pacientes con complicaciones biliares y, excluyendo las resonancias que formaban parte del protocolo del estudio, las diferencias entre estos grupos fue estadísticamente significativa siendo el número de resonancias realizadas mayor del doble en el grupo sin colocación del tutor biliar con una mediana de resonancias hechas por paciente de 0 (0-1) en el grupo A frente a 2 (0-4) en el grupo B ( $p = 0,001$ ).

Por otro lado también fue significativa la mediana de procedimientos de radiología intervencionista realizados en pacientes con complicaciones biliares, siendo mayor en el grupo sin colocación de tubo en T, (0 (0-5) procedimientos en el grupo A versus 1,5 (1-11) procedimientos en el grupo B,  $p=0,005$ ).

En la serie completa del grupo A, la mediana de colangiografías realizadas a través del tutor biliar, recurso obviamente de uso exclusivo de este grupo, fue de 2 (2-6), mientras que la mediana de colangiografías realizadas el subgrupo de pacientes con complicaciones biliares del grupo A fue de 2,5 (2-6) pruebas.

Sin embargo no observamos diferencias significativas en el número de ecografías realizadas, entre los grupos de estudio de la serie completa (mediana 4 (4-12) *versus* 4 (4-8); en el grupo A y el grupo B respectivamente;  $p=0,159$ ), ni del subgrupo de pacientes con complicaciones biliares (mediana 4 (4-8) *versus* 5 (4-8), en el grupo A y el grupo B respectivamente;  $p=0,765$ )

Tampoco hallamos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos estudiados en relación al número de reingresos hospitalarios durante el primer año tras el trasplante hepático en la serie completa (mediana 2 (1-8) *versus* 2 (1-12) en el grupo A y B respectivamente;  $p=0,419$ ); ni en el subgrupo de pacientes con complicaciones biliares (mediana 3 (1-4) *versus* 3 (2-12), en el grupo A y el grupo B respectivamente;  $p=0,232$ ).

Por último, de los 26 pacientes que fueron encuadrados en los grados más altos de la clasificación de gravedad de Clavien-Dindo

(III-IV) un total de 18 (70%) pertenecían al grupo B, sin tutor biliar, por lo que es lógico pensar que probablemente este grupo de pacientes precise un mayor número de recursos diagnósticos y terapéuticos.

Estos datos contrastan con los presentados por el grupo de A. Amador y colaboradores<sup>47</sup> quienes encontraron mayor coste en el grupo de pacientes con uso del tutor biliar. Probablemente estas diferencias se deban a que, como se mencionó previamente, el número de reintervenciones quirúrgicas necesarias para resolver los eventos de coleperitoneo tras retirada de Kehr fueron muy altas. Esto aumentó la estancia hospitalaria de este grupo de pacientes así como el uso de recursos diagnósticos y terapéuticos, obviamente, elevando significativamente los costes.



## VII. CONCLUSIONES.



## VII. CONCLUSIONES.

- 1) No hemos encontrado diferencias significativas en el porcentaje global de complicaciones biliares entre pacientes con y sin colocación del tubo de Kehr.
- 2) La complicación biliar más frecuente en el grupo en el que no se utilizó tubo de Kehr es la estenosis de la anastomosis. Las diferencias en la incidencia de estenosis entre los grupos con y sin tubo de Kehr fue estadísticamente significativa (2,1% *versus* 14,1%;  $p=0,003$ ).  
En el grupo de pacientes con colocación de tubo de Kehr, la complicación biliar más frecuente fue el coleperitoneo tras la retirada del mismo.
- 3) Las complicaciones biliares más graves se diagnosticaron en el grupo de pacientes sin colocación de tubo de Kehr. El 100% de las complicaciones biliares en los pacientes sin tubo de Kehr pertenecieron a grados III y IV de la Clasificación de Clavien-Dindo. El 33% de las complicaciones en el grupo de pacientes con tubo de Kehr pertenecieron a grados III de la Clasificación de Clavien-Dindo. Estas diferencias son estadísticamente significativas ( $p<0,001$ ).
- 4) No hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia libre de complicaciones biliares entre el grupo de pacientes con y sin uso de tubo de Kehr ( $p=0,352$ ).

La supervivencia libre de estenosis fue mayor en el grupo de pacientes con colocación de tubo de Kehr ( $p=0,006$ ).

- 5) El uso del tubo de Kehr reduce el riesgo de estenosis anastomótica. Hemos encontrado relación establecida entre la estenosis anastomótica y el calibre de la vía biliar, con un punto de corte de 7 mm. El uso del tubo de Kehr ofrece ventajas en los casos en los que al menos uno de los calibres de la vía biliar es menor de 7 mm, al disminuir el riesgo de estenosis anastomótica.

## VIII. BIBLIOGRAFÍA.



## VIII. BIBLIOGRAFÍA.

1. Starzl TE, Iwatsuki S, Van Thiel DH, Gartner JC, Zitelli BJ, Malatack JJ, et al. Evolution of liver transplantation. *Hepatology*. 1982 Sep-Oct;2(5):614-36.
2. Humar A, Payne WD, Matas AJ. Atlas of organ transplantation. London: Springer; 2006. xv, 339 p. p.
3. Verdonk RC, Buis CI, Porte RJ, Haagsma EB. Biliary complications after liver transplantation: a review. *Scandinavian journal of gastroenterology Supplement*. 2006 (243):89-101.
4. Scatton O, Meunier B, Cherqui D, Boillot O, Sauvanet A, Boudjema K, et al. Randomized trial of choledochocholedochostomy with or without a T tube in orthotopic liver transplantation. *Ann Surg*. 2001 Mar;233(3):432-7.
5. Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Stegall MD, Pirsch JD, Hoffmann RM, et al. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation--a multivariate analysis. *Transplantation*. 1993 Apr;55(4):807-13.
6. Burton JR, Jr., Rosen HR. Diagnosis and management of allograft failure. *Clinics in liver disease*. 2006 May;10(2):407-35, x.
7. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, Kaminski M, Abecassis M, Emond J, et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transpl*. 2010 Aug;16(8):943-9.
8. Berenguer Lapuerta J, Parrilla Paricio P. Trasplante hepático. Madrid: Elba; 1999. XIV, 538 p. p.
9. Salizzoni M, Franchello A, Zamboni F, Ricchiuti A, Cocchis D, Fop F, et al. Marginal grafts: finding the correct treatment for fatty livers. *Transpl Int*. 2003 Jul;16(7):486-93.

10. Sotiropoulos GC, Lang H, Saner FH, Beckebaum S, Wandelt M, Molmenti EP, et al. Long-term results after liver transplantation with "livers that nobody wants" within Eurotransplant: a center's experience. *Transplant Proc.* 2008 Nov;40(9):3196-7.
11. Marsman WA, Wiesner RH, Rodriguez L, Batts KP, Porayko MK, Hay JE, et al. Use of fatty donor liver is associated with diminished early patient and graft survival. *Transplantation.* 1996 Nov 15;62(9):1246-51.
12. Berenguer M, Prieto M, San Juan F, Rayon JM, Martinez F, Carrasco D, et al. Contribution of donor age to the recent decrease in patient survival among HCV-infected liver transplant recipients. *Hepatology.* 2002 Jul;36(1):202-10.
13. Vekemans K, Monbaliu D, Balligand E, Heedfeld V, Jochmans I, Pirenne J, et al. Improving the function of liver grafts exposed to warm ischemia by the Leuven drug protocol: exploring the molecular basis by microarray. *Liver Transpl.* 2012 Feb;18(2):206-18.
14. Gruttadauria S, Pagano D, Luca A, Gridelli B. Small-for-size syndrome in adult-to-adult living-related liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2010 Oct 28;16(40):5011-5.
15. Troisi R, Praet M, de Hemptinne B. Small-for-size syndrome: what is the problem? *Liver Transpl.* 2003 Sep;9(9):S1.
16. Botha JF, Langanas AN, Campos BD, Grant WJ, Freise CE, Ascher NL, et al. Left lobe adult-to-adult living donor liver transplantation: small grafts and hemiportocaval shunts in the prevention of small-for-size syndrome. *Liver Transpl.* 2010 May;16(5):649-57.
17. Dahm F, Georgiev P, Clavien PA. Small-for-size syndrome after partial liver transplantation: definition, mechanisms of disease and clinical implications. *Am J Transplant.* 2005 Nov;5(11):2605-10.

18. Gonzalez HD, Liu ZW, Cashman S, Fusai GK. Small for size syndrome following living donor and split liver transplantation. *World J Gastrointest Surg.* 2010 Dec 27;2(12):389-94.
19. Heaton N. Small-for-size liver syndrome after auxiliary and split liver transplantation: donor selection. *Liver Transpl.* 2003 Sep;9(9):S26-8. PubMed PMID: 12942475. Epub 2003/08/28. eng.
20. Wiesner RH, Demetris AJ, Belle SH, Seaberg EC, Lake JR, Zetterman RK, et al. Acute hepatic allograft rejection: incidence, risk factors, and impact on outcome. *Hepatology.* 1998 Sep;28(3):638-45.
21. Bathgate AJ, Pravica V, Perrey C, Therapondos G, Plevris JN, Hayes PC, et al. The effect of polymorphisms in tumor necrosis factor-alpha, interleukin-10, and transforming growth factor-beta1 genes in acute hepatic allograft rejection. *Transplantation.* 2000 Apr 15;69(7):1514-7.
22. Batts KP. Acute and chronic hepatic allograft rejection: pathology and classification. *Liver Transpl Surg.* 1999 Jul;5(4 Suppl 1):S21-9.
23. Fisher LR, Henley KS, Lucey MR. Acute cellular rejection after liver transplantation: variability, morbidity, and mortality. *Liver Transpl Surg.* 1995 Jan;1(1):10-5
24. Clemente Ricote G, Diaz Sanchez A. Complicaciones precoces tras el trasplante hepatico: ¿Podemos llegar a predecirlas? *Revista española de enfermedades digestivas: organo oficial de la Sociedad Española de Patología Digestiva.* 2008 Mar;100(3):121-8.
25. Vicente E. LC. El trasplante hepático en el comienzo del milenio. In: Atheneu E, editor. *El trasplante hepático en el comienzo del milenio.* São Paulo 2006
26. 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. *Liver Transpl.* 2004 Jul;10(7):817-27.

27. Saner FH, Gensicke J, Olde Damink SW, Pavlakovic G, Treckmann J, Dammann M, et al. Neurologic complications in adult living donor liver transplant patients: an underestimated factor? *Journal of neurology*. 2010 Feb;257(2):253-8.
28. Pujol A, Graus F, Rimola A, Beltran J, Garcia-Valdecasas JC, Navasa M, et al. Predictive factors of in-hospital CNS complications following liver transplantation. *Neurology*. 1994 Jul;44(7):1226-30.
29. Mueller AR, Platz KP, Bechstein WO, Schattenfroh N, Stoltenburg-Didinger G, Blumhardt G, et al. Neurotoxicity after orthotopic liver transplantation. A comparison between cyclosporine and FK506. *Transplantation*. 1994 Jul 27;58(2):155-70.
30. Ghaus N, Bohlega S, Rezeig M. Neurological complications in liver transplantation. *Journal of neurology*. 2001 Dec;248(12):1042-8.
31. de Groen PC, Aksamit AJ, Rakela J, Forbes GS, Krom RA. Central nervous system toxicity after liver transplantation. The role of cyclosporine and cholesterol. *The New England journal of medicine*. 1987 Oct 1;317(14):861-6.
32. de Brabander C, Cornelissen J, Smitt PA, Vecht CJ, van den Bent MJ. Increased incidence of neurological complications in patients receiving an allogenic bone marrow transplantation from alternative donors. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2000 Jan;68(1):36-40.
33. Adams DH, Ponsford S, Gunson B, Boon A, Honigsberger L, Williams A, et al. Neurological complications following liver transplantation. *Lancet*. 1987 Apr 25;1(8539):949-51.
34. Lewis MB, Howdle PD. Neurologic complications of liver transplantation in adults. *Neurology*. 2003 Nov 11;61(9):1174-8.
35. Zochodne DW, Ramsay DA, Saly V, Shelley S, Moffatt S. Acute necrotizing myopathy of intensive care: electrophysiological studies. *Muscle & nerve*. 1994 Mar;17(3):285-92.

36. Guarino M, Stracciari A, Pazzaglia P, Sterzi R, Santilli I, Donato F, et al. Neurological complications of liver transplantation. *Journal of neurology*. 1996 Feb;243(2):137-42.
37. Mazariegos GV, Molmenti EP, Kramer DJ. Early complications after orthotopic liver transplantation. *Surg Clin North Am*. 1999 Feb;79(1):109-29.
38. Lastovickova J, Peregrin J. Percutaneous transluminal angioplasty of hepatic artery stenosis in patients after orthotopic liver transplantation: mid-term results. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2011 Dec;34(6):1165-71.
39. Tzakis AG, Gordon RD, Shaw BW, Jr., Iwatsuki S, Starzl TE. Clinical presentation of hepatic artery thrombosis after liver transplantation in the cyclosporine era. *Transplantation*. 1985 Dec;40(6):667-71.
40. Pareja E, Cortes M, Navarro R, Sanjuan F, Lopez R, Mir J. Vascular complications after orthotopic liver transplantation: hepatic artery thrombosis. *Transplant Proc*. 2010 Oct;42(8):2970-2.
41. Uzochukwu LN, Bluth EI, Smetherman DH, Troxclair LA, Loss GE, Jr., Cohen A, et al. Early postoperative hepatic sonography as a predictor of vascular and biliary complications in adult orthotopic liver transplant patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2005 Dec;185(6):1558-70.
42. Friedewald SM, Molmenti EP, DeJong MR, Hamper UM. Vascular and nonvascular complications of liver transplants: sonographic evaluation and correlation with other imaging modalities and findings at surgery and pathology. *Ultrasound quarterly*. 2003 Jun;19(2):71-85; quiz 108-10.
43. Scarinci A, Sainz-Barriga M, Berrevoet F, van den Bossche B, Colle I, Geerts A, et al. Early arterial revascularization after hepatic artery thrombosis may avoid graft loss and improve outcomes in adult liver transplantation. *Transplant Proc*. 2010 Dec;42(10):4403-8.

44. Bhattacharjya S, Gunson BK, Mirza DF, Mayer DA, Buckels JA, McMaster P, et al. Delayed hepatic artery thrombosis in adult orthotopic liver transplantation-a 12-year experience. *Transplantation*. 2001 Jun 15;71(11):1592-6.
45. Madalosso C, de Souza NF, Jr., Ilstrup DM, Wiesner RH, Krom RA. Cytomegalovirus and its association with hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *Transplantation*. 1998 Aug 15;66(3):294-7.
46. Oh CK, Pelletier SJ, Sawyer RG, Dacus AR, McCullough CS, Pruett TL, et al. Uni- and multi-variate analysis of risk factors for early and late hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *Transplantation*. 2001 Mar 27;71(6):767-72.
47. Amador A, Charco R, Marti J, Navasa M, Rimola A, Calatayud D, et al. Clinical trial on the cost-effectiveness of T-tube use in an established deceased donor liver transplantation program. *Clin Transplant*. 2007 Jul-Aug;21(4):548-53.
48. Calne RY, McMaster P, Portmann B, Wall WJ, Williams R. Observations on preservation, bile drainage and rejection in 64 human orthotopic liver allografts. *Ann Surg*. 1977 Sep;186(3):282-90.
49. Girometti R, Como G, Bazzocchi M, Zuiani C. Post-operative imaging in liver transplantation: State-of-the-art and future perspectives. *World Journal of Gastroenterology : WJG*. 2014;20(20):6180-200.
50. Sanchez-Bueno F, Robles R, Acosta F, Ramirez P, Lujan J, Munitiz V, et al. Hepatic artery complications in a series of 300 orthotopic liver transplants. *Transplant Proc*. 2000 Dec;32(8):2669-70.
51. Frongillo F, Grossi U, Lirosi MC, Nure E, Sganga G, Avolio AW, et al. Incidence, management, and results of hepatic artery stenosis after liver transplantation in the era of donor to recipient match. *Transplant Proc*. 2013 Sep;45(7):2722-5.

52. da Silva RF, Raphe R, Felicio HC, Rocha MF, Duca WJ, Arroyo PC, et al. Prevalence, treatment, and outcomes of the hepatic artery stenosis after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2008 Apr;40(3):805-7.
53. Zheng RQ, Mao R, Ren J, Xu EJ, Liao M, Wang P, et al. Contrast-enhanced ultrasound for the evaluation of hepatic artery stenosis after liver transplantation: potential role in changing the clinical algorithm. *Liver Transpl.* 2010 Jun;16(6):729-35.
54. Ueno T, Jones G, Martin A, Ikegami T, Sanchez EQ, Chinnakotla S, et al. Clinical outcomes from hepatic artery stenting in liver transplantation. *Liver Transpl.* 2006 Mar;12(3):422-7.
55. De Gaetano AM, Cotroneo AR, Maresca G, Di Stasi C, Evangelisti R, Gui B, et al. Color Doppler sonography in the diagnosis and monitoring of arterial complications after liver transplantation. *J Clin Ultrasound.* 2000 Oct;28(8):373-80.
56. Hamby BA, Ramirez DE, Loss GE, Bazan HA, Smith TA, Bluth E, et al. Endovascular treatment of hepatic artery stenosis after liver transplantation. *Journal of vascular surgery.* 2013 Apr;57(4):1067-72.
57. Sommacale D, Aoyagi T, Dondero F, Sibert A, Bruno O, Fteriche S, et al. Repeat endovascular treatment of recurring hepatic artery stenoses in orthotopic liver transplantation. *Transpl Int.* 2013 Jun;26(6):608-15.
58. Cheng YF, Ou HY, Tsang LL, Yu CY, Huang TL, Chen TY, et al. Vascular stents in the management of portal venous complications in living donor liver transplantation. *Am J Transplant.* 2010 May;10(5):1276-83.
59. DeLeve LD, Valla DC, Garcia-Tsao G, American Association for the Study Liver D. Vascular disorders of the liver. *Hepatology.* 2009 May;49(5):1729-64.
60. Ponziani FR, Zocco MA, Senzolo M, Pompili M, Gasbarrini A, Avolio AW. Portal vein thrombosis and liver transplantation: implications for

- waiting list period, surgical approach, early and late follow-up. *Transplantation reviews* 2014 Apr;28(2):92-101.
61. Woo DH, Laberge JM, Gordon RL, Wilson MW, Kerlan RK, Jr. Management of portal venous complications after liver transplantation. *Techniques in vascular and interventional radiology*. 2007 Sep;10(3):233-9.
62. Strovski E, Liu D, Scudamore C, Ho S, Yoshida E, Klass D. Magnetic resonance venography and liver transplant complications. *World J Gastroenterol*. 2013 Sep 28;19(36):6110-3.
63. Llado L, Fabregat J, Ramos E, Baliellas C, Torras J, Rafecas A. Complicaciones biliares tras el trasplante hepatico. *Cir Esp*. 2012 Jan;90(1):4-10.
64. Sanchez-Urdazpal L, Gores GJ, Ward EM, Maus TP, Buckel EG, Steers JL, et al. Diagnostic features and clinical outcome of ischemic-type biliary complications after liver transplantation. *Hepatology*. 1993 Apr;17(4):605-9.
65. Lewis WD, Jenkins RL. Biliary strictures after liver transplantation. *Surg Clin North Am*. 1994 Aug;74(4):967-78.
66. Alsharabi A, Zieniewicz K, Michalowicz B, Patkowski W, Nyckowski P, Wroblewski T, et al. Biliary complications in relation to the technique of biliary reconstruction in adult liver transplant recipients. *Transplant Proc*. 2007 Nov;39(9):2785-7.
67. Vougas V, Rela M, Gane E, Muiesan P, Melendez HV, Williams R, et al. A prospective randomised trial of bile duct reconstruction at liver transplantation: T tube or no T tube? *Transpl Int*. 1996;9(4):392-5.
68. Ayoub WS, Esquivel CO, Martin P. Biliary Complications Following Liver Transplantation. *Digestive Diseases and Sciences*. 2010 Jun;55(6):1540-6.

69. Sharma S, Gurakar A, Jabbour N. Biliary strictures following liver transplantation: Past, present and preventive strategies. *Liver Transplantation*. 2008 Jun;14(6):759-69.
70. Chopra SS, Eisele R, Stelter L, Seehofer D, Grieser C, Warnick P, et al. Contrast enhanced ultrasound cholangiography via T-tube following liver transplantation. *Annals of transplantation: quarterly of the Polish Transplantation Society*. 2012 Dec 31;17(4):108-12.
71. Skucas J. *Advanced Imaging of the Abdomen*. 1 st edition. London: Springer: 2006. Part I: Digestive System, Liver; 309-312;
72. Girometti R, Cereser L, Bazzocchi M, Zuiani C. Magnetic resonance cholangiography in the assessment and management of biliary complications after OLT. *World Journal of Radiology*. 2014 6(7):424-36.
73. Jorgensen JE, Waljee AK, Volk ML, Sonnenday CJ, Elta GH, Al-Hawary MM, et al. Is MRCP equivalent to ERCP for diagnosing biliary obstruction in orthotopic liver transplant recipients? A meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2011 May;73(5):955-62.
74. Busel D, Pérez L, Arroyo A-, Ortega D, Niedmann JP, Palavecino P, et al. Colangiorensonancia (CPRM) vs ultrasonido (US) focalizado en pacientes con ictericia o sospecha de obstrucción de la vía biliar. Resultados preliminares. *Rev Chil Radiol*. 2003;9:173-81.
75. Burke C, Alexander Grant L, Goh V, Griffin N. The role of hepatocyte-specific contrast agents in hepatobiliary magnetic resonance imaging. *Seminars in ultrasound, CT, and MR*. 2013 Feb;34(1):44-53.
76. Fontarensky M, Montoriol PF, Buc E, Poincloux L, Petitcolin V, Da Ines D. Advantages of gadobenate dimeglumine-enhanced MR cholangiography in the diagnosis of post-liver transplant bile leakage. *Diagnostic and interventional imaging*. 2013 Apr;94(4):443-52.
77. Wojcicki M, Lubikowski J, Klek R, Post M, Jarosz K, Bialek A, et al. Reduction of biliary complication rate using continuous suture and no

- biliary drainage for duct-to-duct anastomosis in whole-organ liver transplantation. *Transplant Proc.* 2009 Oct;41(8):3126-30.
78. Op den Dries S, Sutton ME, Lisman T, Porte RJ. Protection of bile ducts in liver transplantation: looking beyond ischemia. *Transplantation.* 2011 Aug 27;92(4):373-9.
79. Buis CI, Hoekstra H, Verdonk RC, Porte RJ. Causes and consequences of ischemic-type biliary lesions after liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2006;13(6):517-24.
80. Cursio R, Gugenheim J. Ischemia-Reperfusion Injury and Ischemic-Type Biliary Lesions following Liver Transplantation. *J Transplant.* 2012;2012:164329.
81. Guichelaar MM, Benson JT, Malinchoc M, Krom RA, Wiesner RH, Charlton MR. Risk factors for and clinical course of non-anastomotic biliary strictures after liver transplantation. *Am J Transplant.* 2003 Jul;3(7):885-90.
82. Suarez F, Otero A, Solla M, Arnal F, Lorenzo MJ, Marini M, et al. Biliary complications after liver transplantation from maastricht category-2 non-heart-beating donors. *Transplantation.* 2008 Jan 15;85(1):9-14.
83. Sanchez-Urdazpal L, Gores GJ, Ward EM, Maus TP, Wahlstrom HE, Moore SB, et al. Ischemic-type biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Hepatology.* 1992 Jul;16(1):49-53.
84. Scotte M, Dousset B, Calmus Y, Conti F, Houssin D, Chapuis Y. The influence of cold ischemia time on biliary complications following liver transplantation. *J Hepatol.* 1994 Sep;21(3):340-6.
85. Baccarani U, Adani GL, Lorenzin D, Donini A, Risaliti A. The role of steatosis of the liver graft in the development of post-transplant biliary complications. *Transpl Int.* 2010 Feb;23(2):239.

86. Baccarani U, Isola M, Adani GL, Avellini C, Lorenzin D, Rossetto A, et al. Steatosis of the hepatic graft as a risk factor for post-transplant biliary complications. *Clin Transplant*. 2010 Sep-Oct;24(5):631-5.
87. Carrasco L, Sanchez-Bueno F, Sola J, Ruiz JM, Ramirez P, Robles R, et al. Effects of cold ischemia time on the graft after orthotopic liver transplantation. A bile cytological study. *Transplantation*. 1996 Feb 15;61(3):393-6.
88. Noack K, Bronk SF, Kato A, Gores GJ. The greater vulnerability of bile duct cells to reoxygenation injury than to anoxia. Implications for the pathogenesis of biliary strictures after liver transplantation. *Transplantation*. 1993 Sep;56(3):495-500.
89. Cui DX, Yin JQ, Xu WX, Chai F, Liu BL, Zhang XB. Effect of different bile duct flush solutions on biliary tract preservation injury of donated livers for transplantation. *Transplant Proc*. 2010 Jun;42(5):1576-81.
90. Hoekstra H, Porte RJ, Tian Y, Jochum W, Stieger B, Moritz W, et al. Bile salt toxicity aggravates cold ischemic injury of bile ducts after liver transplantation in Mdr2<sup>+/-</sup> mice. *Hepatology*. 2006 May;43(5):1022-31.
91. Salut AVdl. El trasplante hepático 1<sup>a</sup> ed. València Conselleria de Sanitat; 2001. 321 p.
92. Wojcicki M, Silva MA, Jethwa P, Gunson B, Bramhall SR, Mayer D, et al. Biliary complications following adult right lobe ex vivo split liver transplantation. *Liver Transpl*. 2006 May;12(5):839-44.
93. Evans PC, Coleman N, Wreghitt TG, Wight DG, Alexander GJ. Cytomegalovirus infection of bile duct epithelial cells, hepatic artery and portal venous endothelium in relation to chronic rejection of liver grafts. *J Hepatol*. 1999 Nov;31(5):913-20.
94. Verdonk RC, Buis CI, Porte RJ, van der Jagt EJ, Limburg AJ, van den Berg AP, et al. Anastomotic biliary strictures after liver transplantation: causes and consequences. *Liver Transpl*. 2006 May;12(5):726-35.

95. Pérez Calle JL, Salcedo M, Núñez O, Barrio J, Bañares R, de Diego A, et al. Ductopenia asociada a hepatitis por citomegalovirus en un paciente portador de trasplante cardíaco. *Gastroenterol Hepatol* 2003;26(1):26-8.
96. Koivusalo A, Isoniemi H, Salmela K, Edgren J, von Numers H, Hockerstedt K. Biliary complications in one hundred adult liver transplantations. *Scand J Gastroenterol*. 1996 May;31(5):506-11.
97. Martelius T, Krogerus L, Hockerstedt K, Bruggeman C, Lautenschlager I. Cytomegalovirus infection is associated with increased inflammation and severe bile duct damage in rat liver allografts. *Hepatology*. 1998 Apr;27(4):996-1002.
98. Lautenschlager I, Hockerstedt K, Jalanko H, Loginov R, Salmela K, Taskinen E, et al. Persistent cytomegalovirus in liver allografts with chronic rejection. *Hepatology*. 1997 Jan;25(1):190-4.
99. Kowdley KV, Fawaz KA, Kaplan MM. Extrahepatic biliary stricture associated with cytomegalovirus in a liver transplant recipient. *Transpl Int*. 1996;9(2):161-3.
100. Halme L, Hockerstedt K, Lautenschlager I. Cytomegalovirus infection and development of biliary complications after liver transplantation. *Transplantation*. 2003 Jun 15;75(11):1853-8.
101. Graziadei IW, Wiesner RH, Batts KP, Marotta PJ, LaRusso NF, Porayko MK, et al. Recurrence of primary sclerosing cholangitis following liver transplantation. *Hepatology*. 1999 Apr;29(4):1050-6.
102. Goss JA, Shackleton CR, Farmer DG, Arnaout WS, Seu P, Markowitz JS, et al. Orthotopic liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. A 12-year single center experience. *Ann Surg*. 1997 May;225(5):472-81; discussion 81-3.
103. Vera A, Moledina S, Gunson B, Hubscher S, Mirza D, Olliff S, et al. Risk factors for recurrence of primary sclerosing cholangitis of liver allograft. *Lancet*. 2002 Dec 14;360(9349):1943-4.

104. Fosby B, Karlsen TH, Melum E. Recurrence and rejection in liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol.* 2012 Jan 7;18(1):1-15.
105. Welsh FK, Wigmore SJ. Roux-en-Y Choledochojejunostomy is the method of choice for biliary reconstruction in liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Transplantation.* 2004 Feb 27;77(4):602-4.
106. Busquets J, Castellote J, Torras J, Fabregat J, Ramos E, Llado L, et al. Liver transplantation across Rh blood group barriers increases the risk of biliary complications. *J Gastrointest Surg.* 2007 Apr;11(4):458-63.
107. Farges O, Kalil AN, Samuel D, Saliba F, Arulnaden JL, Debat P, et al. The use of ABO-incompatible grafts in liver transplantation: a life-saving procedure in highly selected patients. *Transplantation.* 1995 Apr 27;59(8):1124-33.
108. Sanchez-Urdazpal L, Batts KP, Gores GJ, Moore SB, Sterioff S, Wiesner RH, et al. Increased bile duct complications in liver transplantation across the ABO barrier. *Ann Surg.* 1993 Aug;218(2):152-8.
109. Bryan CF, Mitchell SI, Lin HM, Nelson PW, Shield CF, 3rd, Luger AM, et al. Influence of the Rh (D) blood group system on graft survival in renal transplantation. *Transplantation.* 1998 Feb 27;65(4):588-92.
110. Hertl M, Harvey PR, Swanson PE, West DD, Howard TK, Shenoy S, et al. Evidence of preservation injury to bile ducts by bile salts in the pig and its prevention by infusions of hydrophilic bile salts. *Hepatology.* 1995 Apr;21(4):1130-7.
111. Chen G, Wang S, Bie P, Li X, Dong J. Endogenous bile salts are associated with bile duct injury in the rat liver transplantation model. *Transplantation.* 2009 Feb 15;87(3):330-9.

112. Adkins RB, Jr., Chapman WC, Reddy VS. Embryology, anatomy, and surgical applications of the extrahepatic biliary system. *Surg Clin North Am.* 2000 Feb;80(1):363-79.
113. Bekker J, Ploem S, de Jong KP. Early hepatic artery thrombosis after liver transplantation: a systematic review of the incidence, outcome and risk factors. *Am J Transplant.* 2009 Apr;9(4):746-57.
114. Lopez-Andujar R, Moya A, Montalva E, Berenguer M, De Juan M, San Juan F, et al. Lessons learned from anatomic variants of the hepatic artery in 1,081 transplanted livers. *Liver Transpl.* 2007 Oct;13(10):1401-4.
115. de Ville de Goyet J. Split liver transplantation in Europe--1988 to 1993. *Transplantation.* 1995 May 27;59(10):1371-6.
116. Noujaim HM, Gunson B, Mayer DA, Mirza DF, Buckels JA, Candinas D, et al. Worth continuing doing ex situ liver graft splitting? A single-center analysis. *Am J Transplant.* 2003 Mar;3(3):318-23.
117. Reichert PR, Renz JF, Rosenthal P, Bacchetti P, Lim RC, Roberts JP, et al. Biliary complications of reduced-organ liver transplantation. *Liver Transpl Surg.* 1998 Sep;4(5):343-9.
118. Wojcicki M, Milkiewicz P, Silva M. Biliary tract complications after liver transplantation: a review. *Dig Surg.* 2008;25(4):245-57.
119. Sugawara Y, Makuuchi M. Technical advances in living-related liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 1999;6(3):245-53.
120. C. Karaliotas CB, N. Habib. *Liver and biliary tract surgery : from embryological anatomy to 3D-imaging and transplant innovations.* 1st ed. New York: Springer; 2006.
121. Dorland WAN. *Dorland diccionario enciclopédico ilustrado de medicina.* 1. A - J: McGraw-Hill Interamericana de España; 1997.
122. Morgenstern L, Berci G, Pasternak EH. Bile leakage after biliary tract surgery. A laparoscopic perspective. *Surgical endoscopy.* 1993 Sep-Oct;7(5):432-8.

123. Soria Aledo V, Carrasco Prats M, Parrilla Paricio P. Complicaciones relacionadas con el tubo en "T" en cirugía biliar *Cir Esp* 2000;68:486-92.
124. Johnston TD, Gates R, Reddy KS, Nickl NJ, Ranjan D. Nonoperative management of bile leaks following liver transplantation. *Clin Transplant*. 2000 Aug;14(4 Pt 2):365-9.
125. Llach J, Bordas JM, Elizalde JI, Enrico C, Gines A, Pellise M, et al. Sphincterotomy in the treatment of biliary leakage. *Hepato-gastroenterology*. 2002 Nov-Dec;49(48):1496-8.
126. Strucker B, Stockmann M, Denecke T, Neuhaus P, Seehofer D. Intraoperative placement of external biliary drains for prevention and treatment of bile leaks after extended liver resection without bilioenteric anastomosis. *World journal of surgery*. 2013 Nov;37(11):2629-34.
127. Humar A, W. D. Payne, Atlas of organ transplantation. In: Springer, editor. Atlas of organ transplantation 2006.
128. Pedro Ferraina. Bernardo Frider; Julio Diez CFGdSMF, Giménez. Hugo Zandalarini, Luis Chiappetta Porras, Alejandro Oría. Santiago G. Perera. Hugo A. Garcia y Jorge A. Sivori. Capítulo 38 Vías biliares. In: Ferraina P, Oría A, editors. *Cirugía de Michans*. 5th ed. Buenos Aires: El Ateneo; 2002.
129. Kinner S, Dechene A, Ladd SC, Zopf T, de Dechene EM, Gerken G, et al. Comparison of different MRCP techniques for the depiction of biliary complications after liver transplantation. *Eur Radiol*. 2010 Jul;20(7):1749-56.
130. Sanna C, Giordanino C, Giono I, Barletti C, Ferrari A, Recchia S, et al. Safety and efficacy of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in patients with post-liver transplant biliary complications: results of a cohort study with long-term follow-up. *Gut Liver*. 2011 Sep;5(3):328-34.

131. Yu YY, Ji J, Zhou GW, Shen BY, Chen H, Yan JQ, et al. Liver biopsy in evaluation of complications following liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2004 Jun 1;10(11):1678-81.
132. Elmi F, Silverman WB. Outcome of ERCP in the management of duct-to-duct anastomotic strictures in orthotopic liver transplant. *Dig Dis Sci.* 2007 Sep;52(9):2346-50.
133. Rerknimitr R, Sherman S, Fogel EL, Kalayci C, Lumeng L, Chalasani N, et al. Biliary tract complications after orthotopic liver transplantation with choledochocholedochostomy anastomosis: endoscopic findings and results of therapy. *Gastrointest Endosc.* 2002 Feb;55(2):224-31.
134. Zoepf T, Maldonado-Lopez EJ, Hilgard P, Malago M, Broelsch CE, Treichel U, et al. Balloon dilatation vs. balloon dilatation plus bile duct endoprostheses for treatment of anastomotic biliary strictures after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2006 Jan;12(1):88-94.
135. Tung BY, Kimmey MB. Biliary complications of orthotopic liver transplantation. *Dig Dis.* 1999;17(3):133-44.
136. Pascher A, Gerlach U, Neuhaus P. Bile duct strictures after liver transplantation. *Current Opinion in Gastroenterology.* 2014 May;30(3):320-5.
137. Seehofer D, Eurich D, Veltzke-Schlieker W, Neuhaus P. Biliary complications after liver transplantation: old problems and new challenges. *Am J Transplant.* 2013 Feb;13(2):253-65.
138. Buis CI, Verdonk RC, Van der Jagt EJ, van der Hilst CS, Slooff MJ, Haagsma EB, et al. Nonanastomotic biliary strictures after liver transplantation, part 1: Radiological features and risk factors for early vs. late presentation. *Liver Transpl.* 2007 May;13(5):708-18.
139. Ward EM, Kiely MJ, Maus TP, Wiesner RH, Krom RA. Hilar biliary strictures after liver transplantation: cholangiography and percutaneous treatment. *Radiology.* 1990 Oct;177(1):259-63.

140. Zajko AB, Sheng R, Zetti GM, Madariaga JR, Bron KM. Transhepatic balloon dilation of biliary strictures in liver transplant patients: a 10-year experience. *J Vasc Interv Radiol.* 1995 Jan-Feb;6(1):79-83.
141. Campbell WL, Sheng R, Zajko AB, Abu-Elmagd K, Demetris AJ. Intrahepatic biliary strictures after liver transplantation. *Radiology.* 1994 Jun;191(3):735-40.
142. Schlitt HJ, Meier PN, Nashan B, Oldhafer KJ, Boeker K, Flemming P, et al. Reconstructive surgery for ischemic-type lesions at the bile duct bifurcation after liver transplantation. *Ann Surg.* 1999 Jan;229(1):137-45.
143. Chatterjee S, Das D, Hudson M, Bassendine MF, Scott J, Oppong KE, et al. Mucocele of the cystic duct remnant after orthotopic liver transplant: a problem revisited. *Experimental and clinical transplantation : official journal of the Middle East Society for Organ Transplantation.* 2011 Jun;9(3):214-6.
144. Liang TB, Zhao ZC, Jia CK, Zheng SS. Mucocele formation of cystic bile duct remnant after orthotopic liver transplantation. *Chinese medical journal.* 2007 Feb 5;120(3):254-6.
145. Koneru B, Zajko AB, Sher L, Marsh JW, Tzakis AG, Iwatsuki S, et al. Obstructing mucocele of the cystic duct after transplantation of the liver. *Surg Gynecol Obstet.* 1989 May;168(5):394-6.
146. Zajko AB, Bennett MJ, Campbell WL, Koneru B. Mucocele of the cystic duct remnant in eight liver transplant recipients: findings at cholangiography, CT, and US. *Radiology.* 1990 Dec;177(3):691-3.
147. Riediger C, Muller MW, Michalski CW, Huser N, Schuster T, Kleeff J, et al. T-Tube or no T-tube in the reconstruction of the biliary tract during orthotopic liver transplantation: systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl.* 2010 Jun;16(6):705-17.
148. Akamatsu N, Sugawara Y, Hashimoto D. Biliary reconstruction, its complications and management of biliary complications after adult

- liver transplantation: a systematic review of the incidence, risk factors and outcome. *Transpl Int.* 2011 Apr;24(4):379-92.
149. Shuhart MC, Kowdley KV, McVicar JP, Rohrmann CA, McDonald MF, Wadland DW, et al. Predictors of bile leaks after T-tube removal in orthotopic liver transplant recipients. *Liver Transpl Surg.* 1998 Jan;4(1):62-70.
150. Maghsoudi H, Garadaghi A, Jafary GA. Biliary peritonitis requiring reoperation after removal of T-tubes from the common bile duct. *American journal of surgery.* 2005 Sep;190(3):430-3.
151. Daldoul S, Moussi A, Zaouche A. T-tube drainage of the common bile duct choleperitoneum: Etiology and management. *Journal of Visceral Surgery.* 2012 Jun;149(3):E172-E8.
152. Sheng R, Sammon JK, Zajko AB, Campbell WL. Bile leak after hepatic transplantation: cholangiographic features, prevalence, and clinical outcome. *Radiology.* 1994 Aug;192(2):413-6.
153. Grande L, Perez-Castilla A, Matus D, Rodriguez-Montalvo C, Rimola A, Navasa M, et al. Routine use of the T tube in the biliary reconstruction of liver transplantation: is it worthwhile? *Transplant Proc.* 1999 Sep;31(6):2396-7.
154. Neuhaus P, Blumhardt G, Bechstein WO, Steffen R, Platz KP, Keck H. Technique and results of biliary reconstruction using side-to-side choledocho-choledochostomy in 300 orthotopic liver transplants. *Ann Surg.* 1994 Apr;219(4):426-34.
155. Goodwin SC, Bittner CA, Patel MC, Noronha MA, Chao K, Sayre JW. Technique for reduction of bile peritonitis after T-tube removal in liver transplant patients. *J Vasc Interv Radiol.* 1998 Nov-Dec;9(6):986-90.
156. Shackelford RT, Zuidema GD, Yeo CJ. Shackelford's surgery of the alimentary tract. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 2002.

157. Ben-Ari Z, Neville L, Davidson B, Rolles K, Burroughs AK. Infection rates with and without T-tube splintage of common bile duct anastomosis in liver transplantation. *Transpl Int.* 1998;11(2):123-6.
158. Huang WD, Jiang JK, Lu YQ. Value of T-tube in biliary tract reconstruction during orthotopic liver transplantation: a meta-analysis. *Journal of Zhejiang University Science B.* 2011 May;12(5):357-64.
159. Lerut J, Gordon RD, Iwatsuki S, Esquivel CO, Todo S, Tzakis A, et al. Biliary tract complications in human orthotopic liver transplantation. *Transplantation.* 1987 Jan;43(1):47-51.
160. Stratta RJ, Wood RP, Langanas AN, Hollins RR, Bruder KJ, Donovan JP, et al. Diagnosis and treatment of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. *Surgery.* 1989 Oct;106(4):675-83; discussion 83-4.
161. Klein AS, Savader S, Burdick JF, Fair J, Mitchell M, Colombani P, et al. Reduction of morbidity and mortality from biliary complications after liver transplantation. *Hepatology.* 1991 Nov;14(5):818-23.
162. Voigtlander T, Negm AA, Strassburg CP, Lehner F, Manns MP, Lankisch TO. Biliary cast syndrome post-liver transplantation: risk factors and outcome. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver.* 2013 Sep;33(8):1287-92.
163. Paik WH, Lee SH, Ryu JK, Song BJ, Kim J, Kim YT, et al. Long-term clinical outcomes of biliary cast syndrome in liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2013 Mar;19(3):275-82.
164. Starzl TE, Putnam CW, Hansbrough JF, Porter KA, Reid HA. Biliary complications after liver transplantation: with special reference to the biliary cast syndrome and techniques of secondary duct repair. *Surgery.* 1977 Feb;81(2):212-21.
165. Chan SC, Lo CM, Liu CL, Fan ST. Resurgence of biliary cast syndrome. *Liver Transpl.* 2005 Feb;11(2):242-3.

166. Gor NV, Levy RM, Ahn J, Kogan D, Dodson SF, Cohen SM. Biliary cast syndrome following liver transplantation: Predictive factors and clinical outcomes. *Liver Transpl.* 2008 Oct;14(10):1466-72.
167. Shah JN, Haigh WG, Lee SP, Lucey MR, Brensinger CM, Kochman ML, et al. Biliary casts after orthotopic liver transplantation: clinical factors, treatment, biochemical analysis. *The American journal of gastroenterology.* 2003 Aug;98(8):1861-7.
168. Negm AA, Schott A, Vonberg RP, Weismueller TJ, Schneider AS, Kubicka S, et al. Routine bile collection for microbiological analysis during cholangiography and its impact on the management of cholangitis. *Gastrointest Endosc.* 2010 Aug;72(2):284-91.
169. Kinner S, Umutlu L, Dechene A, Ladd SC, Barkhausen J, Gerken G, et al. Biliary complications after liver transplantation: addition of T1-weighted images to MR cholangiopancreatography facilitates detection of cast in biliary cast syndrome. *Radiology.* 2012 May;263(2):429-36.
170. Karaliotas CC, Broelsch CE, Habib NA. *Liver and Biliary Tract Surgery: Embryological Anatomy to 3D-Imaging and Transplant Innovations: Springer; 2008.*
171. Li F, Mekeel KL, Eleid M, Harrison ME, Reddy KS, Moss AA, et al. Hemobilia and pancreatitis after liver transplant biopsy. *Liver Transpl.* 2009 Mar;15(3):350-1.
172. Prata Martins F, Bonilha DR, Correia LP, Paulo Ferrari A. Obstructive jaundice caused by hemobilia after liver biopsy. *Endoscopy.* 2008 Sep;40 Suppl 2:E265-6.
173. Hendriks MP, Wanten GJ, Drenth JP. Management of hemobilia and pancreatitis after liver biopsy: a key role for endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *Liver Transpl.* 2009 Nov;15(11):1653-4.
174. Pena LR, Horn TL, Cross CB. Acute pancreatitis secondary to hemobilia after percutaneous liver biopsy. *Therapeutic advances in*

- gastroenterology. 2009 May;2(3):165-8. PubMed PMID: 21180542. Pubmed Central PMCID: PMC3002516. Epub 2009/05/01. eng.
175. Koshy CG, Eapen CE, Lakshminarayan R. Transvenous embolization to treat uncontrolled hemobilia and peritoneal bleeding after transjugular liver biopsy. *Cardiovascular and interventional radiology*. 2010 Jun;33(3):624-6.
176. Wood B, Pearson N, Crisp M, Neese P, Pohl JF. Pseudoaneurysm formation after ultrasound-guided liver biopsy in an obese child. *Southern medical journal*. 2009 Apr;102(4):432-4.
177. Croutch KL, Gordon RL, Ring EJ, Kerlan RK, Jr., LaBerge JM, Roberts JP. Superselective arterial embolization in the liver transplant recipient: a safe treatment for hemobilia caused by percutaneous transhepatic biliary drainage. *Liver Transpl Surg*. 1996 Mar;2(2):118-23.
178. Langnas AN, Stratta RJ, Wood RP, Ozaki CF, Bynon JS, Shaw BW, Jr. The role of intrahepatic cholangiojejunostomy in liver transplant recipients after extensive destruction of the extrahepatic biliary system. *Surgery*. 1992 Oct;112(4):712-7; discussion 7-8.
179. Starzl TE, Koep LJ, Halgrimson CG, Hood J, Schroter GP, Porter KA, et al. Fifteen years of clinical liver transplantation. *Gastroenterology*. 1979 Aug;77(2):375-88.
180. Terblanche J, Koep LJ, Starzl TE. Liver transplantation. *The Medical clinics of North America*. 1979 May;63(3):507-21.
181. Calne RY. A new technique for biliary drainage in orthotopic liver transplantation utilizing the gall bladder as a pedicle graft conduit between the donor and recipient common bile ducts. *Ann Surg*. 1976 Nov;184(5):605-9.
182. Keck H, Langrehr JM, Knoop M, Lohmann R, Bechstein WO, Blumhardt G, et al. Reconstruction of bile duct using the side-to-side

- anastomosis in 389 orthotopic liver transplantations. *Transplant Proc.* 1995 Feb;27(1):1250-1.
183. Rabkin JM, Orloff SL, Reed MH, Wheeler LJ, Corless CL, Benner KG, et al. Biliary tract complications of side-to-side without T tube versus end-to-end with or without T tube choledochocholedochostomy in liver transplant recipients. *Transplantation.* 1998 Jan 27;65(2):193-9.
184. Davidson BR, Rai R, Kurzawinski TR, Selves L, Farouk M, Dooley JS, et al. Prospective randomized trial of end-to-end versus side-to-side biliary reconstruction after orthotopic liver transplantation. *Br J Surg.* 1999 Apr;86(4):447-52.
185. Rouch DA, Emond JC, Thistlethwaite JR, Jr., Mayes JT, Broelsch CE. Choledochocholedochostomy without a T tube or internal stent in transplantation of the liver. *Surg Gynecol Obstet.* 1990 Mar;170(3):239-44.
186. Rolles K, Dawson K, Novell R, Hayter B, Davidson B, Burroughs A. Biliary anastomosis after liver transplantation does not benefit from T tube splintage. *Transplantation.* 1994 Feb;57(3):402-4.
187. Randall HB, Wachs ME, Somberg KA, Lake JR, Emond JC, Ascher NL, et al. The use of the T tube after orthotopic liver transplantation. *Transplantation.* 1996 Jan 27;61(2):258-61.
188. Bawa SM, Mathew A, Krishnan H, Minford E, Talbot D, Mirza DF, et al. Biliary reconstruction with or without an internal biliary stent in orthotopic liver transplantation: a prospective randomised trial. *Transpl Int.* 1998;11 Suppl 1:S245-7.
189. Ferraz-Neto BH, Mirza DF, Gunson BK, Ismail T, Mayer AD, Buckels JA, et al. Bile duct splintage in liver transplantation: is it necessary? *Transpl Int.* 1996;9 Suppl 1:S185-7.
190. Shimoda M, Saab S, Morrisey M, Ghobrial RM, Farmer DG, Chen P, et al. A cost-effectiveness analysis of biliary anastomosis with or

- without T-tube after orthotopic liver transplantation. *Am J Transplant.* 2001 Jul;1(2):157-61
191. Nuno J, Vicente E, Turrion VS, Pereira F, Ardaiz J, Cuervas V, et al. Biliary tract reconstruction after liver transplantation: with or without T-tube? *Transplant Proc.* 1997 Feb-Mar;29(1-2):564-5.
192. Weiss S, Schmidt SC, Ulrich F, Pascher A, Schumacher G, Stockmann M, et al. Biliary reconstruction using a side-to-side choledochocholedochostomy with or without T-tube in deceased donor liver transplantation: a prospective randomized trial. *Ann Surg.* 2009 Nov;250(5):766-71.
193. Amador A, Charco R, Marti J, Alvarez G, Ferrer J, Mans E, et al. Cost/efficacy clinical trial about the use of T-tube in cadaveric donor liver transplant: preliminary results. *Transplant Proc.* 2005 Mar;37(2):1129-30.
194. Sotiropoulos GC, Sgourakis G, Radtke A, Molmenti EP, Goumas K, Mylona S, et al. Orthotopic liver transplantation: T-tube or not T-tube? Systematic review and meta-analysis of results. *Transplantation.* 2009 Jun 15;87(11):1672-80.
195. Paes-Barbosa FC, Massarollo PC, Bernardo WM, Ferreira FG, Barbosa FK, Raslan M, et al. Systematic review and meta-analysis of biliary reconstruction techniques in orthotopic deceased donor liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2011 Jul;18(4):525-36.
196. Starzl TE, Miller C, Broznick B, Makowka L. An improved technique for multiple organ harvesting. *Surg Gynecol Obstet.* 1987 Oct;165(4):343-8.
197. Singh AK, Nachiappan AC, Verma HA, Uppot RN, Blake MA, Saini S, et al. Postoperative imaging in liver transplantation: what radiologists should know. *Radiographics : a review publication of the Radiological Society of North America, Inc.* 2010 Mar;30(2):339-51.

198. Buczkowski AK, Schaeffer DF, Kim PT, Ho SG, Yoshida EM, Steinbrecher UP, et al. Spatulated end-to-end bile duct reconstruction in orthotopic liver transplantation. *Clin Transplant*. 2007 Jan-Feb;21(1):7-12.
199. Li T, Chen ZS, Zeng FJ, Ming CS, Zhang WJ, Liu DG, et al. Impact of early biliary complications in liver transplantation in the presence or absence of a T-tube: a Chinese transplant centre experience. *Postgraduate medical journal*. 2007 Feb;83(976):120-3.
200. Dindo D, Clavien PA. Interes de las escalas de morbilidad en cirugía general. *Cir Esp*. 2009 Nov;86(5):269-71.
201. Sun N, Zhang J, Li X, Zhang C, Zhou X, Zhang C. Biliary tract reconstruction with or without T-tube in orthotopic liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Expert review of gastroenterology & hepatology*. 2015 Jan 12:1-10.
202. Lopez-Andujar R, Oron EM, Caregnato AF, Suarez FV, Herraiz AM, Rodriguez FS, et al. T-tube or no T-tube in cadaveric orthotopic liver transplantation: the eternal dilemma: results of a prospective and randomized clinical trial. *Ann Surg*. 2013 Jul;258(1):21-9.

## IX. ANEXO.







1.2 Comunicación oral en el XXIII Congreso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático, celebrado en Bilbao del 5 al 7 octubre de 2011.

R. López Andújar; F. Vergara, E. Montalvá, A. Frangi, F San Juan, A. Moya, M. de Juan, E. Pareja, M. Berenguer, A. Rubín, V. Aguilera, M. Prieto, V. Ibañez, J. Mir. Estudio prospectivo y randomizado sobre el uso de tubo de Kehr en el trasplante hepático ortotópico de donante cadáver.

	
<p><b>CERTIFICADO</b></p> <p><b>DE PRESENTACIÓN ORAL</b></p>	
<p>El trabajo con el título  <i>O-01</i>  <i>Estudio prospectivo y randomizado sobre el uso de tubo de Kehr en trasplante hepático ortotópico de donante cadáver</i></p>	
<p>y autores  <i>R. López Andújar (1), F. Vergara (1), E. Montalvá (1), A. Frangi (1), F. San Juan (1), A. Moya (1), M. De Juan (1), J. Vila (1), E. Pareja (1), M. Berenguer (2), A. Rubín (2), V. Aguilera (2), M. Prieto (2), V. Ibañez (1), J. Mir (1)</i>  <i>(1)Unidad de Cirugía HPB y Trasplante. Servicio de Cirugía General y Digestiva, Hospital Universitario y Politécnico La Fe, (2)Unidad de Hepatología. Servicio de Medicina Digestiva. Hospital Universitario y Politécnico La Fe, Valencia, España</i></p>	
<p>ha sido presentado durante el XXIII Congreso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático celebrado en Bilbao del 5 al 7 de octubre de 2011.</p>	
	
<p>José Ignacio Herrero          Secretario del Comité Científico          SETH</p>	<p>Jorge Ortiz de Urbina          Presidente del Comité Organizador          del XXIII Congreso</p>
<p>Bilbao, 7 de octubre de 2011</p>	



## 2 PUBLICACIÓN DE LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO.

3.1 López-Andujar R, Montalvá Orón E, Frangi Caregnato A, Vergara Suarez F, Moya Herraiz A, San Juan Rodriguez F, et al. T-tube or no T-tube in cadaveric orthotopic liver transplantation: the eternal dilemma. Results of a prospective and randomized clinical trial. *Ann Surg.* 2013 Jul;258(1):21-9.

RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL

---

### T-tube or No T-tube in Cadaveric Orthotopic Liver Transplantation: The Eternal Dilemma

*Results of a Prospective and Randomized Clinical Trial*

Rafael López-Andujar, MD, PhD,\* Eva Montalvá Orón, MD, PhD,\* Andrés Frangi Carregnató, MD,\* Fabio Vergara Suárez, MD,\* Angel Moya Herraiz, MD, PhD,\* Fernando San Juan Rodríguez, MD,\* Juan José Vila Carbó, MD, PhD,\* Eugenia Pareja Ibars, MD, PhD,\* Javier Escrig Sos, MD, PhD,† Angel Rubín Suárez, MD,‡ Martín Prieto Castillo, MD, PhD,‡ José Mir Pallardó, MD, PhD,\* and Manuel De Juan Burguño, MD, PhD\*

**Objective:** To compare the incidence and severity of biliary complications due to liver transplantation after choledochocolocholestomy with or without a T-tube in a single-center, prospective, randomized trial.

**Summary Background Data:** The usefulness of the T-tube for end-to-end biliary anastomosis to reduce the incidence of biliary complications in patients undergoing liver transplantation has been controversial.

**Methods:** A per-protocol analysis was designed for liver recipients, who were randomly assigned to choledochocolocholestomy with (n = 95) or without (n = 92) a T-tube.

**Results:** The overall biliary complication rate was 22.5% (n = 42), with no difference between groups (P = 0.35). The majority (66.7%) of complications in the T-tube group were types I and II, whereas 50% were type IIIa and 44% were type IIIb in the non-T-tube group (P < 0.0001). Fewer anastomotic strictures were found in the T-tube group (n = 2, 2.1%) than in the non-T-tube group (n = 13, 14.1%; P = 0.002). No difference in anastomotic biliary leakage was observed between groups. Biliary complication-free survival rates showed that complications appeared earlier in the T-tube group. Graft and patient survival rates were similar in both groups.

**Conclusions:** Complications in the T-tube group were less severe and required less aggressive treatment. The incidence of anastomotic strictures was higher in patients with no T-tube. We recommend conducting choledochocolocholestomy with a rubber T-tube during liver transplantation in risky anastomosis and when the bile duct diameter is less than 7 mm.

This study is registered at <http://www.clinicaltrials.gov>: Clinical trial ID# NCT01546064.

**Keywords:** bile duct anastomosis, liver transplantation, T-tube  
(*Ann Surg* 2013;258: 21–29)

**D**espite the long experience with liver transplantation (LT), biliary complications remain the Achilles' heel of the procedure due to the high rates of morbidity and mortality. The reported morbidity rate for full-size LT is 5% to 30% and the mortality rate is up to 10%.<sup>1–3</sup>

Although several factors can influence the outcome of biliary anastomosis, the bile duct reconstruction technique seems to be one of the most important, with the added advantage that it can be modified to obtain better results.<sup>4</sup> Unfortunately, no evidence is available about the gold standard bile duct reconstruction technique.

Until the 1990s, the most common biliary reconstruction technique for whole-organ deceased donor LT was choledochocolocholestomy (CCS) over a T-tube. In the 1990s, many centers started to perform biliary reconstructions with no T-tube, and several retrospective studies were published that showed good results with this technique.<sup>5,6</sup>

Usage of a T-tube remains controversial because of the different results that have been published in several randomized controlled trials<sup>7–9</sup> and in meta-analysis.<sup>10–12</sup>

The aim of this prospective and randomized study was to compare the incidence of biliary complications after CCS performed with or without a T-tube after deceased donor LT. The secondary aims were to evaluate the severity of complications and complication-free survival in both groups.

#### METHODS

A prospective, randomized, single-center study was designed to evaluate CCS with or without a T-tube in recipients of orthotopic liver transplantation (OLT).

On the basis of the results of previous studies and personal data, we assumed a 30% global incidence of biliary complications after CCS with a T-tube. All types of complication were considered, including life-threatening problems and minor incidents. A pretrial sample size of 100 patients per group is necessary to detect a 50% reduction, with a type 1 error rate of 5% and a type 2 error rate of 20% (PASS® 2008 edition).

This study was a per-protocol analysis trial in which only patients who completed at least 6 months' follow-up were included in the final analysis.

The trial protocol was approved by the committee for patient protection for biomedical research at our hospital. All patients were previously informed in detail about the procedure, and they provided written consent according to Spanish law.

Patients receiving a deceased full-size liver graft and older than 18 years were included. Preoperative exclusion criteria were age younger than 18 years, retransplantation, primary sclerosing cholangitis, fulminant hepatic failure, technical need for a hepaticojunctionotomy (HJ), split or reduced-size grafts, transplantation of more than 1 organ, and living donation. Intraoperative reasons for excluding patients from the trial were a finding of a large difference (twice the size) in common bile duct diameters between the graft and the recipient or the technical need for a HJ.

---

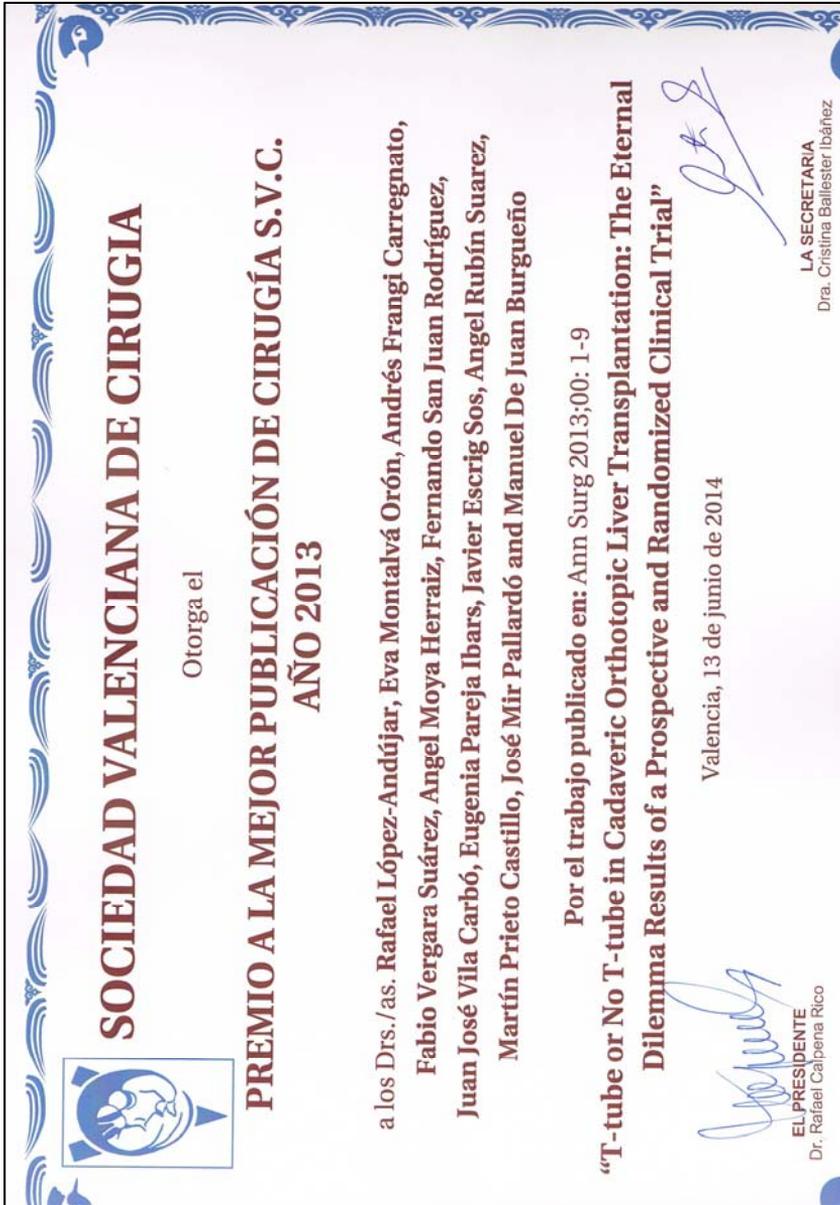
From the \*HPB Surgery and Transplant Unit, †General Surgery Department, Castellón General Hospital, Castellón, Spain, and ‡Hepatogastroenterology Service and Transplant Unit, La Fe University Hospital, Valencia, Spain.  
Disclosure: The authors declare no sources of support for this work, including grants, equipment, and drugs. No funding was received for this work from any organization.  
Reprints: Rafael López Andujar, MD, PhD, HPB Surgery and Transplant Unit, F Tower 5th Floor, La Fe University Hospital, 46026 Valencia, Spain. E-mail: [lopezandujar@telefonica.net](mailto:lopezandujar@telefonica.net).  
Copyright © 2013 by Lippincott Williams & Wilkins  
ISSN: 0003-4932/13/25801-0021  
DOI: 10.1097/SLA.0b013e318286e0ad

*Annals of Surgery* • Volume 258, Number 1, July 2013 www.annalsurgery.com | 21



### 3 PREMIOS EN RELACIÓN A LA TESIS DOCTORAL.

#### 3.1 Premio a la mejor publicación de cirugía otorgado por la Sociedad Valenciana de Cirugía en el año 2013.





3.2 Primer premio Nacional de Cirugía 2014 al mejor trabajo de cirugía publicado en el año 2013.

