



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

---

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO DE LA  
FACULTAD DE MEDICINA**

**“TRASPLANTE HEPÁTICO EN PACIENTES CON  
HEPATOPATÍAS AUTOINMUNES”**

**TESIS PROFESIONAL**  
que para obtener el grado en  
**ESPECIALISTA EN**  
**CIRUGÍA GENERAL**

PRESENTA:

**DANIEL ZAMORA-VALDÉS**

DIRECTOR DE TESIS:

**MARIO VILATOBÁ CHAPA**

México, DF. Martes 16 de agosto del 2011





Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

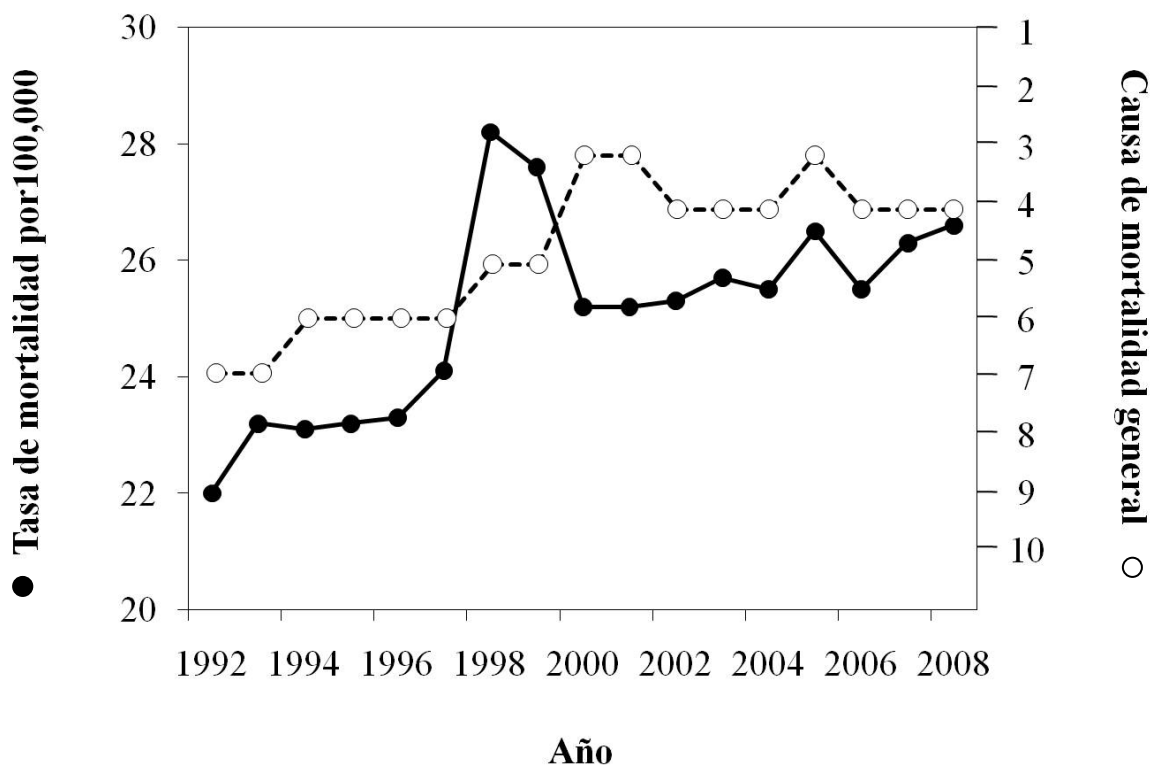
## **ANTECEDENTES**

La cirrosis hepática es una causa común de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. La carga económica de la enfermedad y sus complicaciones es alta, así como su impacto en la calidad de vida de los pacientes.<sup>1</sup> La cirrosis hepática es la tercera causa de mortalidad en México y una de las causas más comunes en toda Latinoamérica. Desafortunadamente, hay escasa información epidemiológica en México y los países con los que comparte características geográficas, culturales y económicas.

### **Mortalidad asociada a cirrosis hepática**

La epidemiología de la cirrosis hepática está caracterizada por diferencias importantes en relación a género, situación geográfica, grupos etarios y étnicos. La naturaleza, frecuencia y tiempo de adquisición de los factores de riesgo podrían explicar estas variaciones.<sup>2</sup>

La mortalidad debida a cirrosis hepática y otras enfermedades crónicas del hígado se ha mantenido como una de las diez principales causas de muerte en nuestro país durante los últimos 20 años. Como lo demuestra la siguiente figura, su importancia como causa de muerte parece ir a la alza.



**Figura.** Mortalidad asociada a la cirrosis hepática en México. Los puntos negros se refieren a la tasa de mortalidad por 100,000 habitantes por año (eje de las y a la izquierda); los puntos blancos se refieren al lugar que ocupa causa de mortalidad (eje de las y a la derecha).

Como se muestra en la siguiente tabla, la cirrosis hepática fue la cuarta causa de mortalidad en México durante 2008, después de la diabetes mellitus, la enfermedad coronaria y la vascular cerebral.

La frecuencia de la cirrosis hepática como causa de muerte varía significativamente en base a la edad, como lo demuestra la siguiente gráfica, en la que tanto el número de casos como la tasa de mortalidad por 100,000 habitantes

es muy baja en la población menor de 15 años porque la enfermedad es infrecuente en este grupo etario.

Orden	Descripción	Defunciones	Tasa <sup>1</sup> / <sub>100,000</sub>	%
1	Diabetes mellitus	75 572	70.8	14.0
2	IAM	59 579	55.8	11.1
3	EVC	30 212	28.3	5.6
4	Cirrosis hepática	28 422	26.6	5.3
5	EPOC	20 565	19.3	3.8
6	Accidentes vehiculares	16 882	15.8	3.1
7	Enfermedades hipertensivas	15 694	14.7	2.9
8	Infecciones respiratorias agudas	15 096	14.2	2.8
9	Afecciones perinatales	14 767	13.8	2.7
10	Agresiones (homicidios)	13 900	13.0	2.6

**Tabla.** Diez principales causas de mortalidad general en México, SINAIS 2008.

La mayor parte de los casos de muerte por cirrosis hepática se encuentran en el grupo económicamente activo (15-64 años). La mayor tasa se presenta en el grupo de mayores 65 años porque esta población corresponde a un porcentaje menor del total de la población y la frecuencia de muerte por cirrosis hepática es alta.

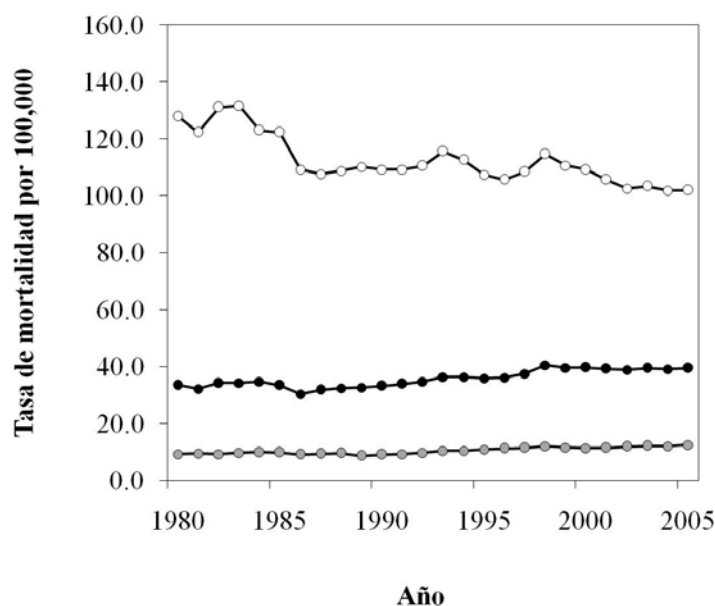


**Figura.** Mortalidad por cirrosis hepática en México de acuerdo a grupo etario.

Bossetti *et al.*<sup>3</sup> usaron la base de datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para realizar un análisis estandarizado por edad de la mortalidad por cirrosis hepática en diferentes países. Sus resultados muestran que Chile y México tienen las tasas más altas del mundo, siendo el grupo más afectado los hombres de entre 35 y 64 años. La información presentada en este estudio se limita a 1995, por lo que en la siguiente figura se complementa con los datos obtenidos del Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS) y la Comisión Nacional de Población (CONAPO) de 1980 a 2005.<sup>4-6</sup>

Un análisis de las tendencias de mortalidad en México demostró que se espera un incremento en la mortalidad por cirrosis alcohólica y no alcohólica hasta el año 2050.<sup>7</sup> La prevalencia de cirrosis hepática en México durante 2005 inferida de la estadística de mortalidad es de 1,055,162 habitantes, considerando una población

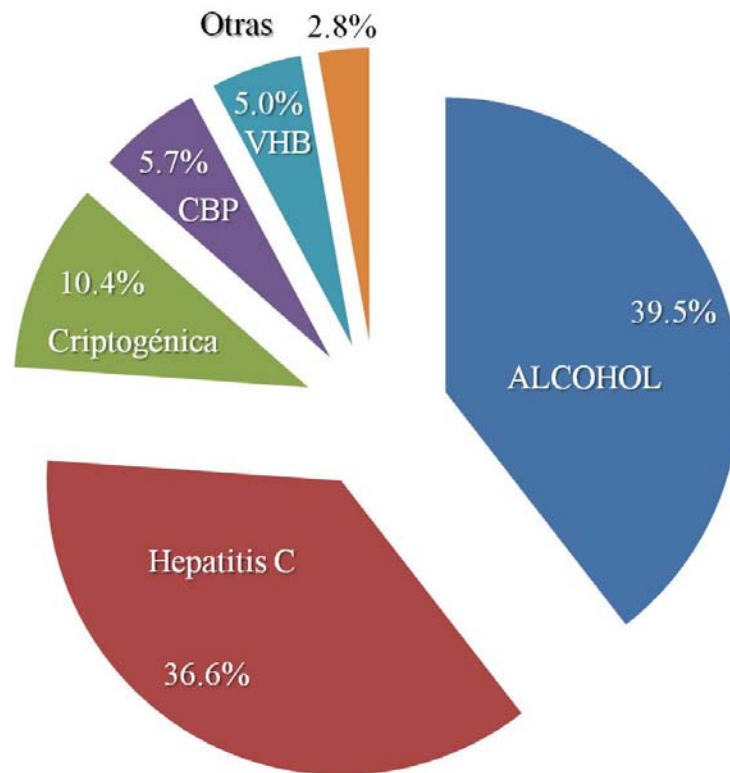
de 103,263,388, con una prevalencia estimada de 1.02%.<sup>6, 7</sup> De acuerdo con las tendencias de mortalidad y las proyecciones de población se espera una prevalencia de 1.49% para el 2050 (1,819,621 casos/121,855,703 habitantes).<sup>6, 7</sup>



**Figura.** Tasa de mortalidad por cirrosis en México de acuerdo a sexo. Los puntos blancos indican la mortalidad en hombres de 35-64 años, los puntos negros hombres de cualquier edad y los puntos grises mujeres de cualquier edad.

### **Etiología de la cirrosis hepática en México**

La Asociación Mexicana de Hepatología evaluó la etiología de los casos diagnosticados de cirrosis hepática durante 2004.<sup>8</sup> El estudio incluyó a 1,486 pacientes de ocho Hospitales de Especialidad (incluido el nuestro) de cuatro estados diferentes (Durango, Jalisco, Distrito Federal y Nuevo León).



**Figura.** Proporción de casos de cirrosis hepática de acuerdo a su etiología.<sup>8</sup>

La prevalencia de hepatopatía alcohólica no fue estadísticamente superior a la asociada a hepatitis C (39.5% vs. 36.6, respectivamente;  $p = 0.113$ ). El porcentaje de cirrosis hepática causada por el virus de la hepatitis C fue similar a lo reportado por otro estudio nacional (544 de 1,486 pacientes, 36.6%, vs. 49 de 153, 32%;  $p = 0.289$ ).<sup>9</sup>

Como se demuestra claramente en este estudio, la prevalencia de hepatopatías autoinmunes como causa de cirrosis hepática en nuestro país es muy baja, correspondiendo a 5.7% para la cirrosis biliar primaria, mientras que la hepatitis autoinmune y la colangitis esclerosante primaria se encuentran incluidas en el



2.8% restante junto a la asociada a fármacos, enfermedad de Wilson, deficiencia de alfa-1-antitripsina, hemocromatosis y otras.

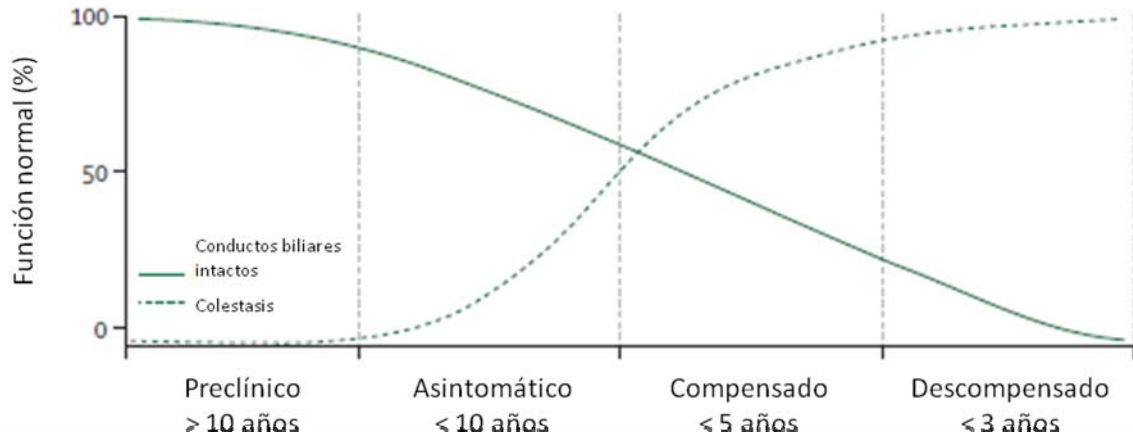
### **Hepatopatías autoinmunes**

Este grupo de hepatopatías incluyen a la cirrosis biliar primaria, la hepatitis autoinmune y la colangitis esclerosante primaria. A continuación se describen muy brevemente.

#### *Cirrosis biliar primaria*

En 1761, el patólogo italiano Giovanni Battista Morgagni describió la cirrosis biliar y Addison describió clínicamente la cirrosis biliar no obstructiva en 1851.<sup>10</sup> El término cirrosis biliar primaria se acuñó 50 años después y la presencia de anticuerpos antimitocondriales se reconoció hasta 1965 por Walker.<sup>11</sup> En 1987, los antígenos a los que estos anticuerpos están dirigidos fueron clonados, siendo identificados como subunidades E2 del complejo piruvato deshidrogenasa, localizado en la membrana mitocondrial interna.<sup>12</sup> La más frecuente de las hepatopatías crónicas autoinmunes, se caracteriza por destrucción de conductos biliares intrahepáticos, colestasis y progresión a cirrosis. La enfermedad afecta predominantemente a mujeres (90%), diagnosticadas en su quinta o sexta década de la vida generalmente. La evidencia que apoya el origen autoinmune de la enfermedad consiste en anticuerpos antimitocondriales altamente específicos y células T autorreactivas. La concordancia en gemelos monocigóticos, prevalencia familiar y asociaciones genéticas subrayan la importancia de factores hereditarios, mientras que los estudios epidemiológicos y experimentales en roedores sugieren un posible papel de agentes químicos exógenos y/o infecciosos que podrías

participar mediante mimetismo molecular. La incidencia de la enfermedad se ha incrementado en las últimas décadas, probablemente más en relación a mayor capacidad de detección por la disponibilidad de estudios diagnósticos que a un verdadero incremento en el número de casos. Los anticuerpos antimitocondriales son la mejor herramienta diagnóstica en la mayoría de los casos, inclusive los asintomáticos. Los pacientes sintomáticos presentan prurito, fatiga, ictericia y complicaciones propias de insuficiencia hepática e hipertensión portal.



**Figura.** Historia natural de la cirrosis biliar primaria.<sup>13</sup>

El pronóstico de la cirrosis biliar primaria ha mejorado por la capacidad de diagnóstico temprano y tratamiento con ácido ursodesoxicólico, que representa el único tratamiento médico que ha demostrado mejoría en sobrevida, al retrasar la progresión de la enfermedad y la necesidad de trasplante.<sup>13</sup>

### *Hepatitis autoinmune*

En 1950 el profesor Waldenstrom describió un grupo de mujeres jóvenes con un síndrome caracterizado por ictericia, hipergammaglobulinemia y amenorrea, con progresión a cirrosis que mejoraba con esteroides.<sup>14</sup> En 1956, la presencia de anticuerpos antinucleares se asoció con la enfermedad, por lo que se le conoció como *hepatitis lupoide*. En los años setentas se llevaron a cabo los primeros y últimos ensayos clínicos controlados con placebo para la enfermedad.<sup>15</sup> La causa exacta de la enfermedad no es conocida, pero varias alteraciones en la regulación del sistema inmune han sido descritas. El 80% de los pacientes afectados son mujeres, con una historia familiar de enfermedades autoinmunes en el 40%. Debido a que la presencia de cirrosis incrementa la seroprevalencia de anticuerpos antinucleares, el diagnóstico de hepatitis autoinmune en la actualidad es complejo, particularmente cuando se detecta en etapas avanzadas.

<b>Criterio diagnóstico</b>	<b>Puntos</b>
<i>Sexo femenino</i>	+2
<i>Relación de elevación fosfatasa alcalina ó GGT : ALT ó AST</i>	
< 1.5	+2
> 3.0	-2
<i>Elevación de globulinas séricas (número de veces arriba de lo normal)</i>	
> 2.0	+3
1.5 – 2.0	+2
1.0-1.5	+1

<i>Anticuerpos antinucleares, antimúsculo liso o antihigado-riñón</i>	
> 1:80	+3
1:80	+2
1:40	+1
<i>Otro anticuerpo (ANCA, ASGPR, SLA)</i>	+2
<i>Anticuerpos antimitocondriales</i>	-4
<i>Marcadores de virus de hepatitis</i>	
Positivos	+3
Negativos	-3
<i>Fármacos hepatotóxicos</i>	
Positivo	-4
Negativo	+1
<i>Consumo de alcohol</i>	
< 25 g/día	+2
> 60 g/día	-2
<i>Histología hepática</i>	
Hepatitis de interfase	+3
Infiltrado linfoplasmocítico	+1
Células hepáticas en roseta	+1
Ninguno de los anteriores	-5
Cambios biliares	-3
Hallazgos de otra enfermedad	-3
Otra enfermedad autoinmune	+2

HLA DR3 ó DR4	+1
<i>Respuesta a tratamiento</i>	
Remisión completa	+2
Remisión con recaída	+3
<i>Interpretación del puntaje</i>	
<i>Puntaje pretratamiento</i>	
Hepatitis autoinmune definitiva	> 15
Hepatitis autoinmune probable	10-15
<i>Puntaje postratamiento</i>	
Hepatitis autoinmune definitiva	> 17
Hepatitis autoinmune probable	12-17

**Tabla.** Criterios diagnósticos de hepatitis autoinmune

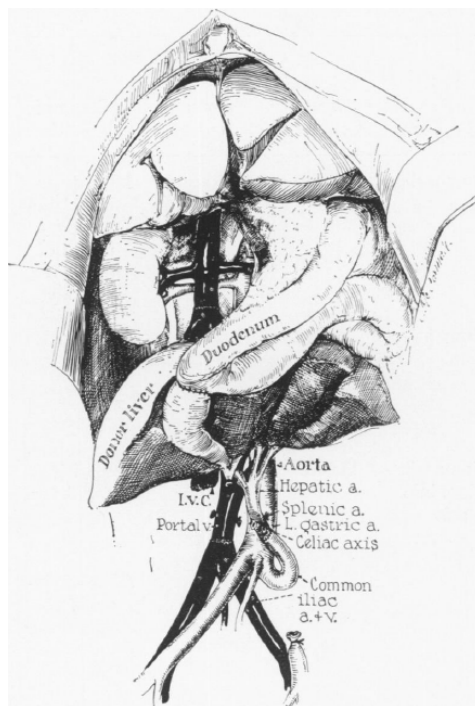
El tratamiento de la enfermedad es a base de inmunosupresión. Algunos esquemas bien estudiados, como el de la clínica Mayo, a base de azatioprina y prednisona han demostrado buen perfil de seguridad y eficacia. La remisión de la enfermedad es la constante, por lo que algunos centros prefieren continuar dosis bajas de tratamiento incluso en periodos de inactividad. La budesonida ha demostrado tener la misma eficacia que la prednisona con un mejor perfil de seguridad. Otros inmunosupresores han sido estudiados sin demostrar superioridad al esquema de azatioprina y esteroide, como tacrolimus, ciclosporina, y mofetil micofenolato.

### *Colangitis esclerosante primaria*

Generalmente asociada a colitis ulcerativa crónica idiopática (90% de los casos), la colangitis esclerosante primaria es una hepatopatía crónica caracterizada por la presencia de múltiples estenosis por fibrosis en los conductos biliares, dilataciones saculares de los conductos intra y extrahepáticos y cirrosis hepática. En la mayoría de los casos también hay afección de la vesícula biliar. La prevalencia en países del norte de Europa y Estados Unidos es de 1 en 10,000, sin embargo, la prevalencia en el resto del mundo es 10 a 100 veces menor. El diagnóstico se establece mediante colangiografía, ya sea mediante colangiorresonancia, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica o colangiografía transhepática percutánea, sin que existan hallazgos clínicos o de laboratorio específicos. EL sexo masculino es más afectado que el femenino (2:1), en edades jóvenes (cuarta o quinta década de la vida). El hallazgo histológico más característico es la presencia de fibrosis en capas de cebolla alrededor de los conductos biliares. Una variedad de reciente descripción, la colangitis esclerosante de pequeños conductos, no ocasiona cambios radiológicos, pero los pacientes cursan con colestasis obstructiva y cambios histológicos. La progresión de la enfermedad es heterogénea y complica el manejo de por sí delicado de los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. La esperanza de vida o de necesidad de trasplante es de 12 a 17 años después del diagnóstico. La causa es desconocida, pero varios genes de susceptibilidad han sido descritos (TGR5, HLA-B, PXR, MDR3, entre otros). No hay ningún tratamiento médico que haya demostrado beneficio en reducir la progresión de la enfermedad y su sobrevida. La detección temprana de colangiocarcinoma y cáncer colorrectal es de alta importancia.

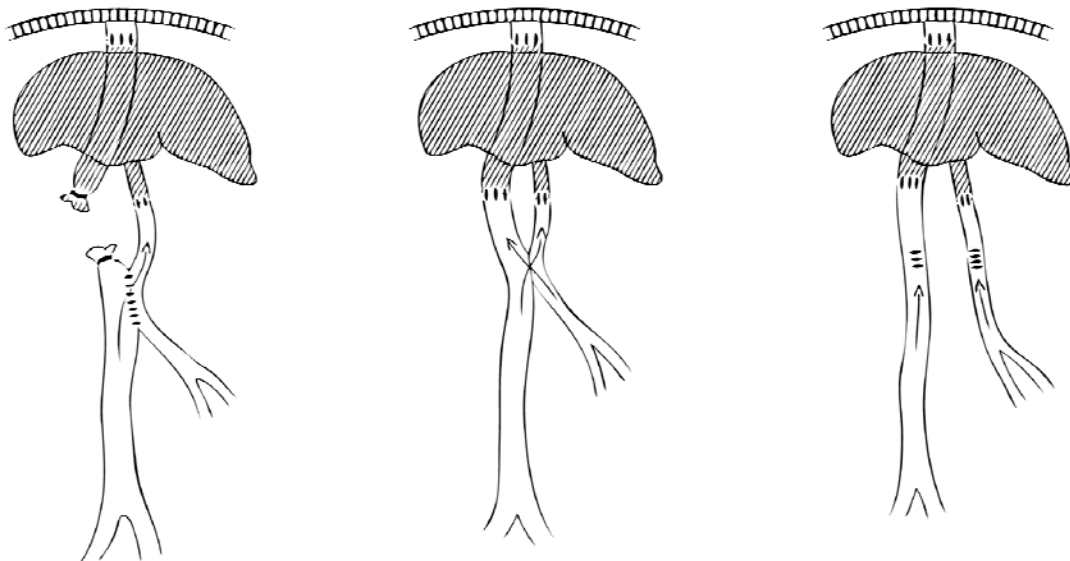
### **Antecedentes históricos del trasplante hepático ortotópico**

Los primeros reportes de técnicas quirúrgicas en trasplante de órganos sólidos datan de inicios del siglo XX. Contrastantemente, el primer reporte en el que se describe un procedimiento de trasplante hepático data de 1955, en el que el Welch *et al.* describen la colocación de un injerto heterotópico de hígado de perro en el espacio paravertebral derecho.<sup>16</sup> La arteria iliaca común izquierda del receptor se conectaba al tronco celiaco del injerto, la vena cava inferior del receptor se unía a la vena porta termino-terminal, la vena cava inferior infrahepática del injerto se mantenía cerrada y la porción suprahepática se conectaba termino-terminal a la vena cava inferior infrarrenal del receptor, la vía biliar del injerto se mantenía ligada, derivándose mediante una colecistoduodenoanastomosis.



**Figura.** Trasplante hepático heterotópico en perros. Tomado de <sup>17</sup>

A diferencia de otros trasplantes heterotópicos en perros, el hígado desarrolla atrofia rápidamente, inicialmente atribuida a rechazo y posteriormente a la ausencia de factores hepatotróficos de la circulación esplácnica, una vez aplicados esquemas de inmunosupresión eficientes.<sup>17</sup> La primera mención de reemplazo hepático total *in situ*, es decir, trasplante ortotópico, se encuentra en un reporte de una página de Cannon *et al.* en 1956,<sup>18</sup> seguido por una serie de estudios en perros en Miami, Boston y Chicago, donde se desarrollaron métodos como la exclusión total de vena cava, derivación portocava transitoria y la colecistoduodenoanastomosis. El uso de métodos alternativos para la revascularización de la vena porta demostró que cualquier variación del drenaje normal reducía la sobrevida de los perros estudiados.<sup>19</sup>



**Figura.** Variaciones en el afluente portal de los modelos de trasplante hepático ortotópico en perros. a) Anastomosis laterolateral portocava con reperfusión venosa portal única. b) Anastomosis terminoterminal portal y caval independientes



con cortocircuito portocava. c) Anastomosis terminoterminal portal y caval independientes. La supervivencia de los perros una vez administrada una inmunosupresión adecuada fue consistentemente superior con este último modelo.<sup>19</sup>

Además, la prevención de la lesión por isquemia y la preservación de la circulación esplácnica del receptor probaron ser puntos cruciales en el procedimiento, inicialmente manejados con la infusión de soluciones heladas y derivaciones venovenosas. Con base a esta experiencia experimental y a los resultados del trasplante renal, el grupo del Dr. Starzl en Denver, se decidió iniciar la aplicación del trasplante hepático en humanos.



**Figura.** Dr. Thomas Starzl, pionero del trasplante hepático.

El primer caso se trató de una niña de tres años con insuficiencia hepática terminal por atresia biliar que murió durante la cirugía por sangrado.<sup>20</sup> En los siguientes tres procedimientos, la vía biliar se reconstruyó mediante colédoco-colédoco anastomosis con sonda en T. El uso de derivación venovenosa pasiva produjo

embolias pulmonares que contribuyeron a la muerte de los primeros pacientes que sobrevivieron al procedimiento, por lo que se sustituyó por un sistema automatizado.<sup>21</sup> Tras la muerte de los primeros siete pacientes sometidos a trasplante hepático en 1963, se decidió detener el programa en Denver y el resto del mundo por alrededor de tres años y medio, durante los cuales se realizaron importantes aportaciones como la comprensión de la preservación del órgano procurado, el proceso inmune del trasplante y la aplicación clínica de la azatioprina y la globulina anti-timocito, avances que incitaron la reapertura del programa en 1967, produciendo los primeros éxitos a largo plazo en el mundo y estimulando el interés de otros centros por el trasplante hepático.

**Tabla .** Cronología de eventos que dieron pie al trasplante hepático actual.<sup>22</sup>

<b>Año</b>	<b>Descripción</b>
------------	--------------------

---

1955	Primer artículo sobre trasplante hepático auxiliar
1956	Primera mención del concepto de reemplazo de hígado
1958	Reporte de resultados de hepatectomía total en perros y reemplazo de hígado sin inmunosupresión
1960	Trasplante multivisceral abdominal descrito en perros inmunocompetentes
1963	Combinación azatioprina-prednisona, reconocimiento de tolerancia inducida
1963	Descripción de preservación <i>in situ</i> y procuración de órganos de cadáver
1963	Primero intentos de trasplante hepático en humanos
1964	Evidencia de factores hepatotrópicos en sangre venosa portal

- 1966 Primer xenotrasplante en Julio 15 (donador chimpancé)
- 1966 Introducción clínica de la globulina antitimocito
- 1966 Evidencia de que el cotejo de HLA no es un factor importante en trasplante hepático de donador cadavérico
- 1967 Primer reporte de sobrevida a 1 año en receptores de trasplante hepático
- 1967 Aceptación del concepto de muerte cerebral
- 1969 Primer tratamiento de error innato del metabolismo con trasplante hepático
- 1979 Uso de injertos para anastomosis vasculares
- 1979 Introducción de la ciclosporina
- 1981 Sobrevida a 1 año de 80% en pacientes tratados con ciclosporina
- 1983 Introducción de la derivación venovenosa sin anticoagulación
- 1984 Estandarización de técnicas de preservación-procuración in situ de donadores cadavéricos multiorgánicos
- 1984 Reportes de injertos hepáticos reducidos para receptores pediátricos
- 1985 Primer trasplante hepático en México
- 1987 Primer trasplante multiorgánico exitoso que incluye hígado
- 1987 Introducción de la solución de la Universidad de Wisconsin
- 1987 Uso exitoso de donadores marginales
- 1988 Primer trasplante hepático exitoso en México
- 1989 Difusión de la técnica *piggyback* para anastomosis suprahepática
- 1989 Introducción clínica del tacrolimus
- 1989 Primer reporte de injerto dividido para dos receptores
- 1990 Primer reporte de uso de donadores vivos (lóbulo izquierdo)

### **Trasplante hepático ortotópico como tratamiento para hepatopatías terminales**

Desde 1983, los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos de América declararon al trasplante hepático como un tratamiento efectivo no experimental para las hepatopatías terminales.<sup>23</sup> Esta declaración, seguida de símiles en todo Europa, siguió a la demostración de la sobrevida encontrada en las primeras series de trasplante hepático, que ahora es aproximadamente 85% a 1 año y 75% a 5 años.<sup>24</sup>

Varios estudios en todo el mundo, como el de Sagmeister *et al.*<sup>25</sup> han usado el modelo de Markov para demostrar que existe una excelente relación costo-beneficio en el trasplante hepático ortotópico, lo que ha llevado a establecerlo como el “*gold standard*” en el manejo de pacientes con hepatopatías terminales.

### **Resultados del trasplante hepático en hepatopatías autoinmunes**

Las tres principales enfermedades hepáticas autoinmunes crónicas (colangitis esclerosante primaria, cirrosis biliar primaria y hepatitis autoinmune) pueden ser tratadas mediante trasplante hepático. Representan el 3-8% de las indicaciones de trasplante.<sup>26</sup>

Los criterios para trasplante hepático en estos pacientes están relativamente bien definidos, ya sea por síntomas intratables (por ejemplo, prurito en pacientes con cirrosis biliar primaria) y hepatopatía terminal. La sobrevida postrasplante es

excelente pero no iguala la esperada para la población general, en relación al procedimiento en sí, la recurrencia de la enfermedad postrasplante y las complicaciones de la inmunosupresión crónica.<sup>26</sup> Por esta razón, el momento del trasplante hepático es de vital importancia, un momento en el que debe equilibrarse el riesgo del procedimiento, el riesgo de mortalidad en base a la gravedad de la enfermedad de base y el potencial beneficio del procedimiento.

**Tabla.** Sobrevida postrasplante en adultos.

<b>Sobrevida de adultos sometidos a trasplante hepático por diagnóstico</b>			
<b>Diagnóstico</b>	<b>Sobrevida</b>		
	<i>1 año</i>	<i>4 años</i>	<i>7 años</i>
<b>Colangitis esclerosante primaria</b>	91	84	78
<b>Cirrosis biliar primaria</b>	89	84	79
<b>Hepatitis autoinmune</b>	86	81	78
<b>Hepatitis C</b>	86	75	67
<b>Hepatopatía alcohólica</b>	85	76	63

<b>Cirrosis criptogénica</b>	84	76	67
<b>Hepatitis B</b>	83	71	63
<b>Carcinoma hepatocelular</b>	72	43	34

## **Objetivos**

Describir las características de los pacientes sometidos a trasplante hepático ortotópico en el Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán por hepatopatías autoinmunes desde el 2000 al momento actual.

Evaluar la presencia de recurrencia de la enfermedad de base en estos pacientes y comparar las características epidemiológicas, clínicas, bioquímicas y transoperatorias entre el grupo con recurrencia y el grupo sin evidencia de recurrencia.

Comparar la sobrevida de los pacientes con hepatopatías autoinmunes con los pacientes trasplantados por cirrosis hepática por hepatitis C, por ser el grupo más numeroso en la cohorte del hospital.

## Material y métodos

Realizamos una revisión retrospectiva de la base de datos de trasplante hepático del Departamento de Trasplantes del INNSZ, para obtener los expedientes clínicos contenidos en el archivo clínico de los pacientes sometidos a trasplante hepático ortotópico por cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante, hepatitis autoinmune y hepatitis C. Los expedientes faltantes tuvieron que ser eliminados del análisis.

Definimos un periodo de tiempo del primero de enero del 2000 hasta el 31 de julio del 2011, con el objetivo de incluir pacientes sometidos al procedimiento bajo las mismas características logísticas en el hospital.

Los pacientes con hepatitis C y hepatitis autoinmune fueron llevados a trasplante en base a la evidencia de complicaciones de hipertensión portal e insuficiencia hepática, seleccionados en base a su puntaje MELD.

El modelo de enfermedad hepática terminal (model for end-stage liver disease, MELD, por sus siglas en inglés) permite evaluar la probabilidad de mortalidad en 3 meses mediante el estudio de tres variables: bilirrubina sérica total (mg/dL), creatinina sérica (mg/dL) y tiempo de protrombina normalizado (international normalized ratio, INR, por sus siglas en inglés).

$$\begin{aligned} \text{MELD} = & \\ & 9.57 \times \log_e(\text{creatinina mg/dL}) \\ & + 3.78 \times \log_e(\text{bilirrubina mg/dL}) \\ & + 11.20 \times \log_e(\text{INR}) \\ & + 6.43 \end{aligned}$$

**Figura.** Fórmula para calcular el MELD.



Puntaje	1	2	3
Ascitis	<input checked="" type="radio"/> Ausente	<input type="radio"/> Leve	<input type="radio"/> Moderada
Encefalopatía	<input checked="" type="radio"/> No	<input type="radio"/> Grado 1 a 2	<input type="radio"/> Grado 3 a 4
Albumina (g/L)	<input checked="" type="radio"/> > 3,5	<input type="radio"/> 2,8 - 3,5	<input type="radio"/> < 2,8
Bilirrubina (mg/dL) (En enf. colestásicas)	<input checked="" type="radio"/> < 2 < 4	<input type="radio"/> 2 - 3 4 - 10	<input type="radio"/> > 3 > 10
T. Protrombina % ó INR	<input checked="" type="radio"/> > 50 < 1,7	<input type="radio"/> 30 - 50 1,8 - 2,3	<input type="radio"/> < 30 > 2,3

**Figura.** Puntaje de Child-Pugh-Turcotte, original y modificado para enfermedades colestásicas.

El puntaje obtenido varía entre 6 y 40, con un mayor valor asociado a mayor riesgo de morir en tres meses. Un puntaje igual o mayor a 16 se asocia con un beneficio objetivo y reproducible de trasplante.<sup>27</sup>

En el caso de los pacientes con cirrosis biliar primaria, la decisión de realizar el trasplante hepático ortotópico se tomó de acuerdo al puntaje MELD en pacientes con evidencia de complicaciones por hipertensión portal y/o insuficiencia hepática ó a la presencia de prurito intratable incluso en evidencia de función hepática normal o casi normal.

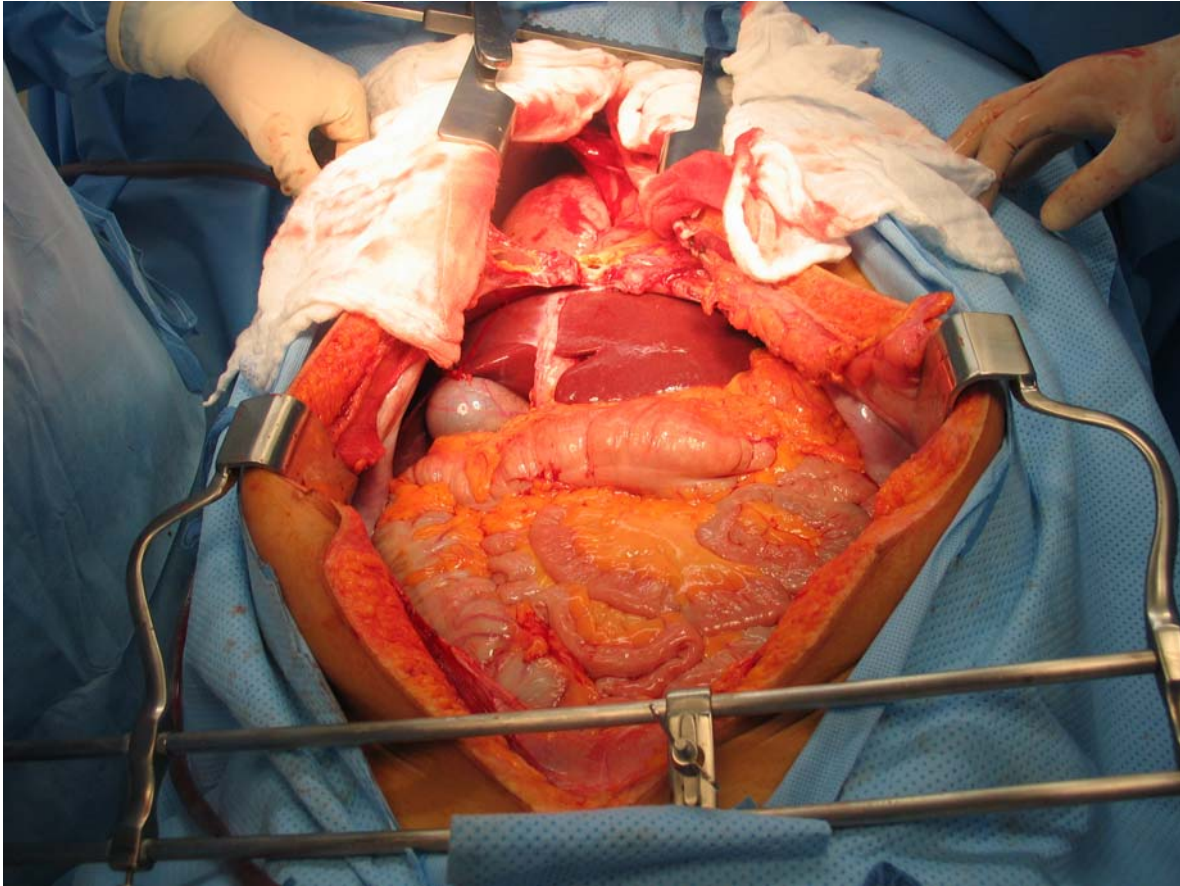
Los pacientes con colangitis esclerosante se sometieron a trasplante en base a los siguientes criterios: 1) antecedente de complicaciones asociadas a hipertensión portal; 2) evidencia radiológica de múltiples estenosis de la vía biliar intra y/o extrahepática con dilatación segmentaria y; 3) evidencia histológica preoperatoria de fibrosis periportal y/o cirrosis hepática. Estos hallazgos fueron confirmados mediante el estudio histopatológico del hígado explantado.

## **Técnica quirúrgica**

### *Cirugía de procuración*

La técnica de procuración hepática con disección extensa *in vivo* empleada inicialmente por el grupo de Denver está casi en desuso y ha sido sustituida por la técnica del “enjuague rápido”.<sup>28, 29</sup> Esta última permite un tiempo de pinzamiento aórtico de una hora o menos, mediante disección *in vivo* mínima y resección orgánica en bloque, con un tiempo de procuración total de ~2.5 horas, reduciendo costos y el tiempo total del procedimiento del trasplante.

El cadáver se coloca en posición decúbito dorsal con extensión del cuello. Mediante una incisión xifopúbica con electrocauterio se realiza una laparotomía exploradora. El color, textura y tamaño del hígado es evaluado, buscando identificar datos de esteatosis, fibrosis, isquemia y congestión. Los dos primeros indican la necesidad de biopsia hepática para evaluar si el órgano es adecuado, mientras que los dos segundos requieren de optimización del manejo médico en el transoperatorio. Una vez que el órgano es considerado adecuado se procede a la procuración. La realización de una esternotomía media es un procedimiento opcional si no se pretende procurar órganos torácicos; permite abrir el pericardio en línea media desde la aurícula derecha hasta el diafragma y la pleura parietal del lado derecho para permitir la exsanguinación hacia el hemitórax derecho durante la perfusión fría.



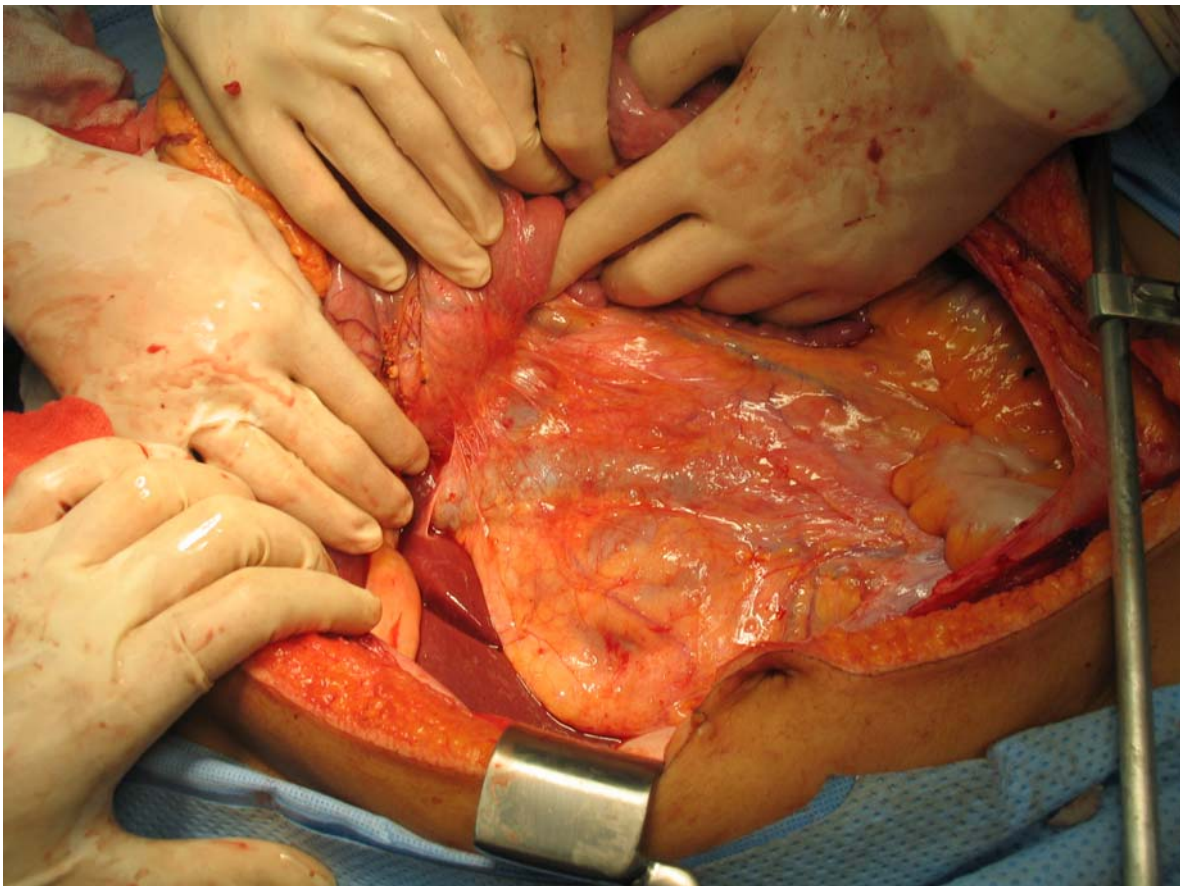
**Figura.** Exposición de las cavidades torácica y abdominal durante la cirugía de procuración.

El ligamento redondo es ligado y seccionado, siendo usado posteriormente para tracción. El ligamento falciforme es dividido hasta la confluencia con la vena cava inferior.

Se liberan las fijaciones peritoneales coronaria izquierda y triangular, con lo que el segmento lateral izquierdo puede ser movilizado para exponer el ligamento gastrohepático, en el que debe buscarse intencionadamente una arteria hepática izquierda accesoria (Michels V, incidencia 7%) o aberrante (Michels II, incidencia 5%) originada de la arteria gástrica izquierda que debe ser conservada. En 1 de

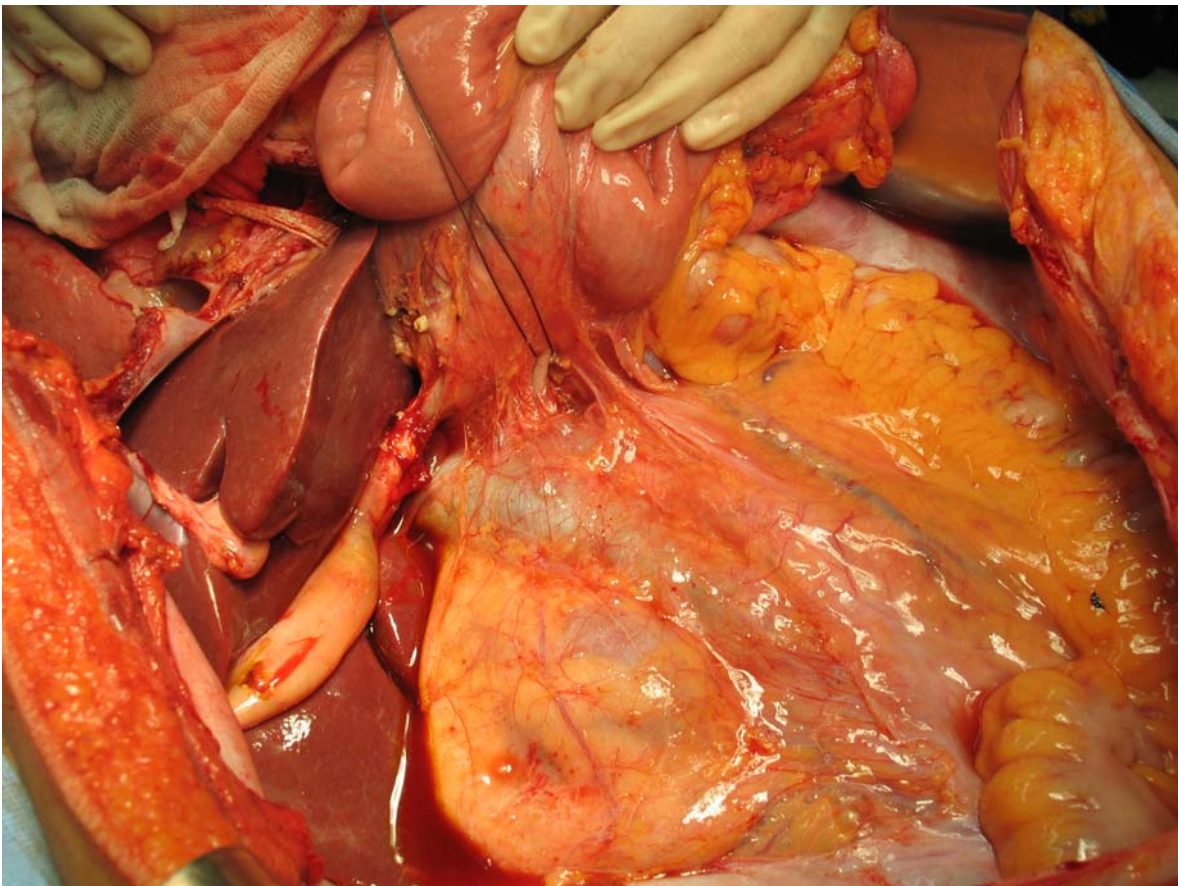
cada 1,000 casos, la arteria hepática común se origina de la arteria gástrica izquierda (anatomía Michels tipo X). El ligamento gastrohepático es dividido desde el hilio hepático hasta el diafragma.

Mediante una maniobra de Cattell-Braasch y Kocher extendido se aborda el retroperitoneo, continuando la disección cefálica hasta la vena renal izquierda. La exposición del riñón izquierdo en caso de procuración se realiza mediante maniobra de Mattox.



**Figura.** Maniobra de Cattell-Braasch y Kocher extendido completas con visualización completa del retroperitoneo.

A través del foramen de Winslow se libera el tejido conectivo lateral a los vasos mesentéricos superiores, con lo que se exponen los grandes vasos. La vena mesentérica inferior es disecada cerca del ligamento de Treitz y canulada, para comenzar la perfusión “prefría”. La solución empleada para esta fase depende del nivel sérico de sodio del donador, el cual es un factor predictor independiente de función del injerto.<sup>30-32</sup> La aorta abdominal inframesentérica es disecada e identificada con cintas umbilicales.



**Figura.** Identificación de la vena mesentérica inferior.

El colon y el intestino delgado son devueltos a la cavidad para realizar la disección del hilio hepático de lateral a medial, buscando identificar intencionadamente una arteria hepática derecha accesoria (Michels VI, incidencia 0.8%) o aberrante (Michels III, incidencia 8%) originada de la arteria mesentérica superior. En 1 de cada 20 sujetos la arteria hepática común puede originarse de la arteria mesentérica superior (Michels IX).

La disección de la vía biliar es un procedimiento particularmente delicado. La irrigación del colédoco se da por ramas de la arteria gastroduodenal que ascienden junto con la vía biliar a las 3 y a las 9 del reloj, por lo que la manipulación de la vía biliar debe ser mínima. La tracción del duodeno es útil para identificar la porción supraduodenal del colédoco, sitio en el que el conducto debe ser liberado, ligado de forma distal y seccionada proximal. La vesícula biliar se abre y se enjuaga con solución salina hasta que la salida de líquido por el colédoco es clara. Esta maniobra permite prevenir el daño del epitelio biliar durante la conservación fría.

Mediante el desplazamiento lateral del segmento lateral izquierdo se expone el hilio y la aorta supraceliaca es disecada e identificada con cintas umbilicales. Se administran 300 UI de heparina no fraccionada por kilogramo de peso por una vía central, permitiendo su circulación por al menos 3 minutos.

La aorta abdominal es ligada con torniquete de Rommel en su bifurcación con particular cuidado. La aorta proximal es pinzada y la hora marcada y anotada. El asistente sostiene la pinza proximal y el torniquete distal. El cirujano inserta un catéter de irrigación en la aorta por arriba del torniquete, el cual es fijado con otro torniquete. El cirujano secciona la unión de la vena cava inferior a la aurícula

derecha provocando una exsanguinación rápida hacia el hemitórax derecho del cadáver. En el mismo momento se inicia la perfusión fría de forma simultánea por las cánulas de la vena mesentérica inferior y la aorta con 30-60 ml/kg de solución histidina-triptófano-cetoglutarato (HTK) a 4°C, lo que corresponde a 2 litros por la cánula aórtica y 1 litro por la cánula venosa en los adultos. El uso de solución HTK o solución de la Universidad de Wisconsin es en términos de resultado del injerto equiparable, sin embargo, la solución HTK tiene la ventaja de que no necesita ser lavada del injerto antes de la reperfusión, lo que ahorra tiempo y resulta más práctico.<sup>33</sup> El color, textura, temperatura y tamaño del hígado son evaluados nuevamente y de forma continua. Durante este procedimiento la cavidad abdominal del cadáver es llenada con hielo de tal forma que permita la disección del hilio en frío.

La arteria gastroduodenal es identificada y seccionada en su origen en la arteria hepática común, la cual debe ser disecada en el borde inferolateral del vaso hasta su origen en el tronco celiaco y seccionada junto con un fragmento de aorta.<sup>34</sup> La disección proximal de la arteria hepática común puede lesionar las ramas arteriales descendentes de la vía biliar por lo que debe evitarse.<sup>35</sup>

La sección de la arteria gastroduodenal en su origen permite el abordaje de la vena porta que pasa justo por detrás. Si la vena porta pasa por delante de la arteria gastroduodenal, la arteria hepática común se encuentra reemplazada y proviene de la arteria mesentérica superior (anatomía tipo IX de Michels).<sup>36</sup>

La vena porta se diseca hasta la unión de los vasos mesentéricos manteniéndola abierta para ulterior canulación. Las ramas afluentes de la vena porta son ligadas y seccionadas.

La vena cava infrahepática es seccionada por arriba de las venas renales. El cirujano introduce el dedo índice de la mano no dominante en el orificio inferior de la vena cava mientras protege con los demás los tejidos circundantes, mientras secciona las fijaciones peritoneales y diafragmáticas con la mano dominante. El hígado es colocado en hielo estéril con 1 litro de solución HTK a 4 °C. Antes de empacar al hígado, la vía biliar es inyectada con solución HTK.

Las arterias iliacas del cadáver pueden ser procuradas para ser usadas como injertos en anastomosis vasculares en el trasplante hepático u otros procedimientos. Estos tejidos pueden ser congelados y almacenados en base al grupo sanguíneo del donador para su uso en otros casos.



### *Preparación del injerto ex vivo (back-table)*

Una vez transportado el órgano hasta el hospital donde se realizará la cirugía del receptor y una vez iniciada la hepatectomía del receptor, se realiza la preparación *ex vivo* del injerto. Al igual que cualquier otra cirugía, se realiza en un quirófano con la presencia de enfermeras circulante y asistente, un cirujano y su ayudante. El hígado se mantiene dentro de la bolsa con hielos y solución HTK durante todo el procedimiento.

La superficie anterosuperior del órgano se coloca de frente al cirujano y los remanentes del diafragma se disecan, liberando la vena cava suprahepática, los sitios de drenaje de las afluentes diafragmáticas inferiores es ligado. El injerto es reposicionado con la vena cava inferior frente al cirujano, exponiéndola mediante cuatro suturas colocadas en los bordes medial y lateral de cada extremo de la vena, tensándolas para facilitar la disección. Se identifica la vena suprarrenal derecha la cual es ligada, retirando el tejido remanente. En este punto el injerto puede prepararse tanto para un implante con exclusión total de vena cava o mediante *piggyback*, en el que el extremo infrahepático de la vena cava debe ser suturado y ligado.



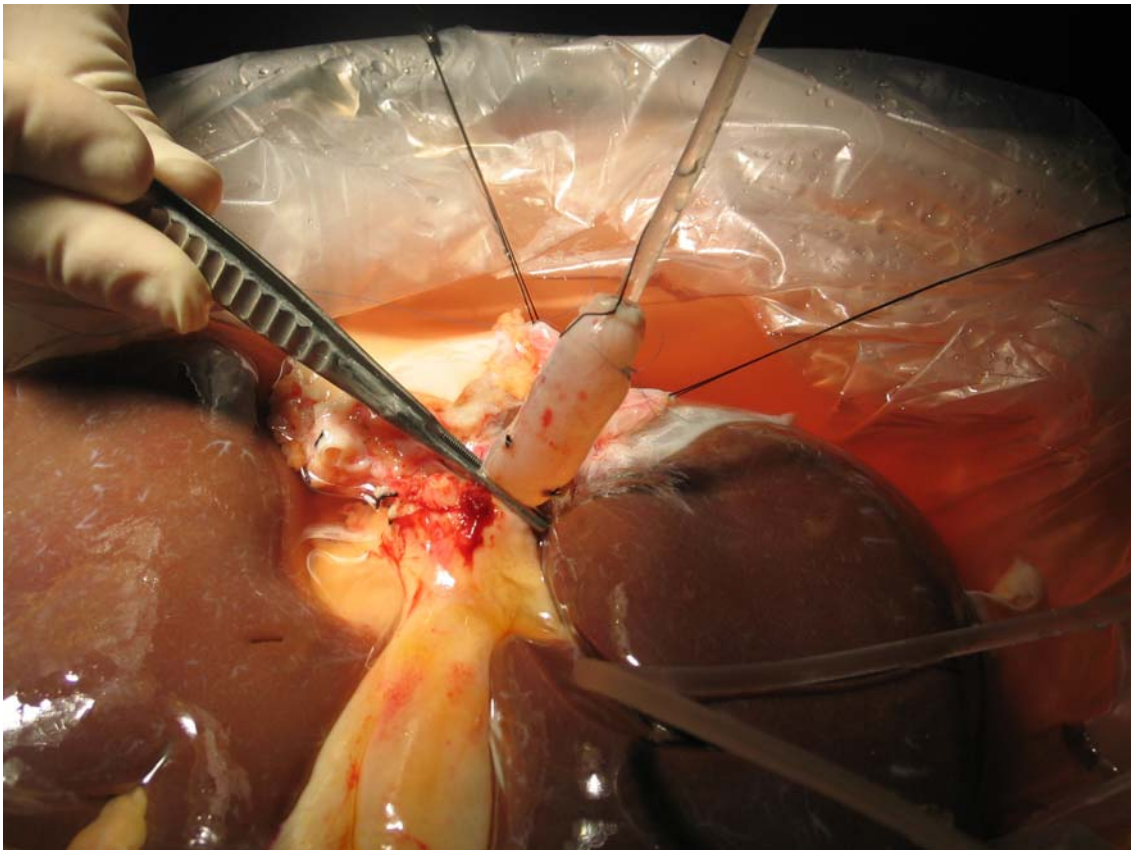
**Figura.** Preparación de la vena cava inferior suprahepática.



**Figura.** Asistencia mediante tracción para la disección de la vena cava inferior.

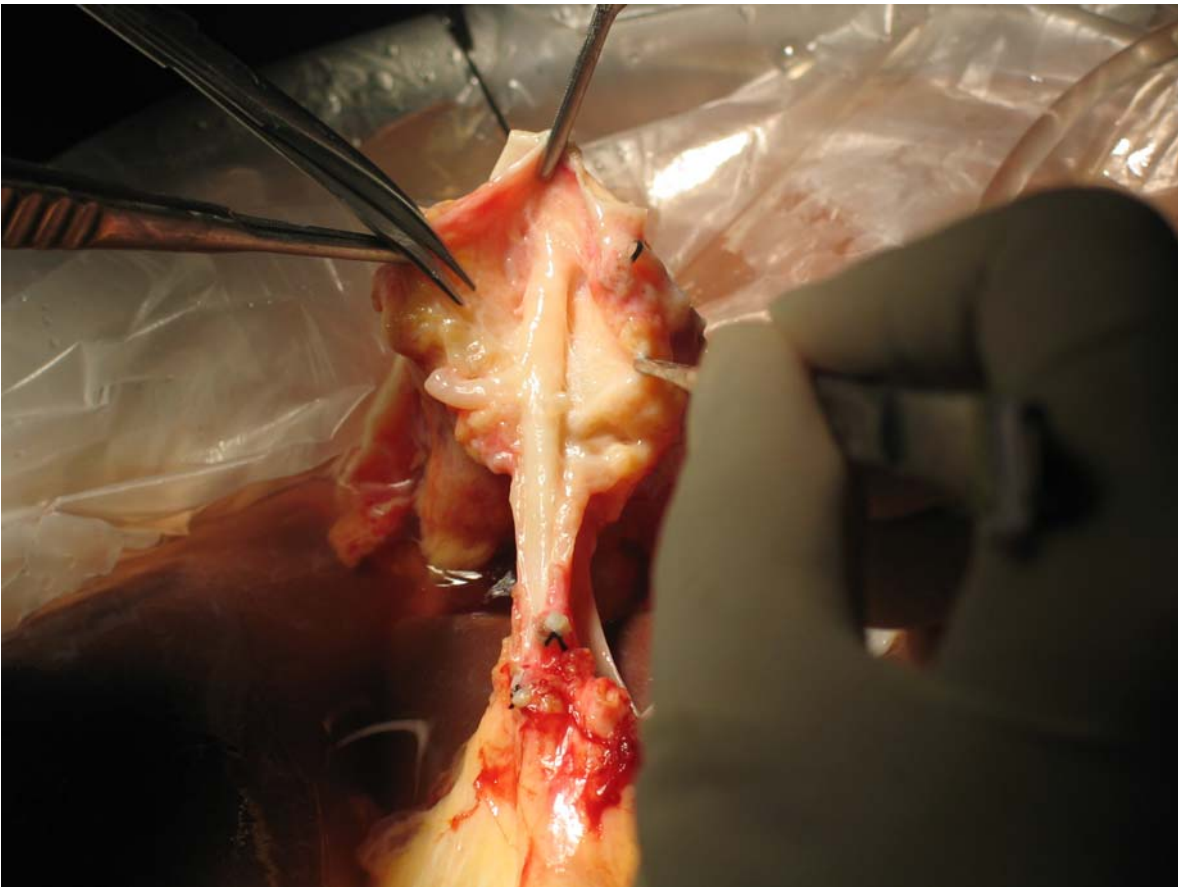
La presencia de fugas en la vena cava inferior puede ser evaluada mediante la inyección de solución de conservación por el extremo infrahepático, mientras el extremo suprahepático se mantiene pinzado, con lo que se reduce la incidencia de sangrado post-reperusión de 42% a 8%.<sup>37</sup>

La vena porta es traccionada con suturas en sus extremos medial y lateral para mejorar la exposición y permitir la disección en sentido opuesto al hilio y proximal del tejido circundante hasta su bifurcación. Una vez liberada, la vena es canulada, lo que permite la inyección de solución de conservación y la identificación de la presencia de fugas.



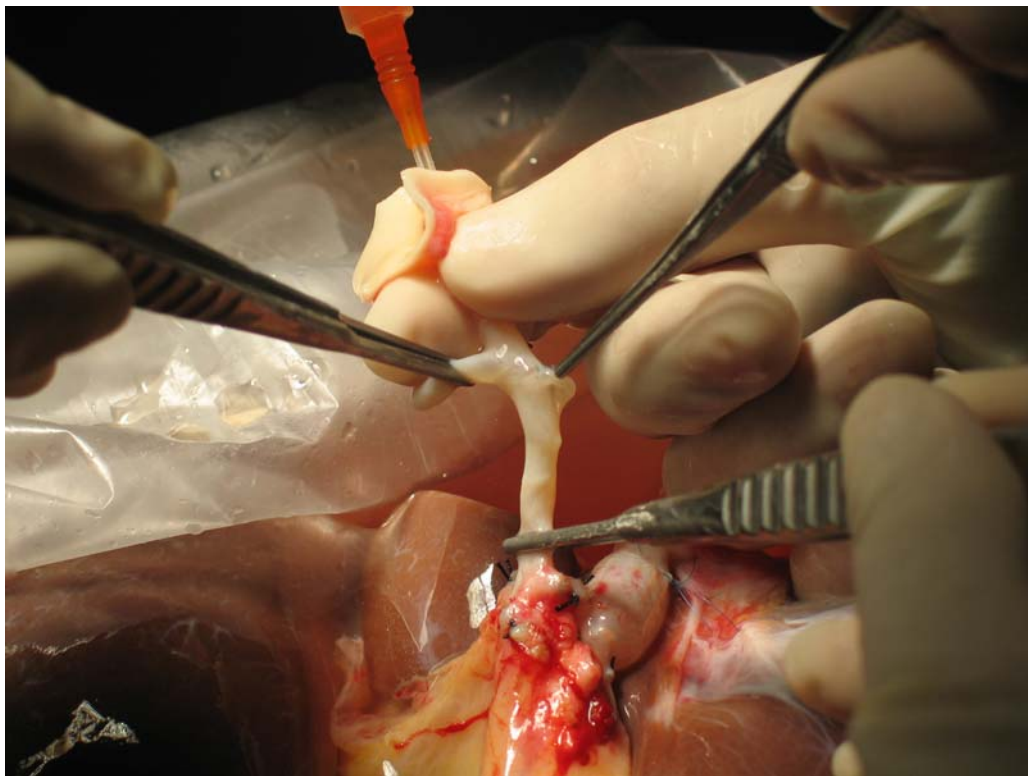
**Figura.** Identificación de fugas de la vena porta.

La disección de la arteria hepática se realiza de distal a proximal ligando las ramas diafragmáticas, arteria esplénica, arteria gástrica izquierda y la arteria gastroduodenal donde se termina la disección. La presencia de variantes tipo II, V, IX y X sólo requiere de disección cuidadosa (ver *Anastomosis de la arteria hepática*). Las variantes más frecuentes que requieren reconstrucción son las de tipo III y VI.



**Figura.** Aplicación de tensión al parche de aorta para facilitar la disección del tronco celiaco y la arteria hepática.

En este escenario, Gordon *et al.* propusieron una reconstrucción con un solo sitio de flujo mediante la anastomosis de los extremos proximales del tronco celiaco y la arteria mesentérica superior, lo que permite la anastomosis del extremo distal de la arteria mesentérica superior con la arteria del receptor (Figura 6).<sup>38</sup> En los casos en los que existe gran diferencia de diámetro entre el tronco celiaco y la arteria mesentérica superior, la arteria hepática derecha aberrante o accesoria puede unirse al origen de la arteria esplénica o de la arteria gastroduodenal, dependiendo de su diámetro y longitud. La posibilidad de realizar anastomosis arteriales para variantes anatómicas complejas durante el procedimiento de banco no debe ser desaprovechada, ya que puede facilitar técnicamente la reconstrucción y reducir el tiempo quirúrgico.<sup>39</sup>



**Figura.** Identificación de fugas arteriales una vez completada la disección.

Habiendo completado la preparación *ex vivo* del injerto, este vuelve a ser colocado en bolsas estériles para su transporte a la sala donde se lleva a cabo la cirugía del receptor.



**Figura.** Preparación del injerto para su transporte.

## Hepatectomía total en el receptor

El paciente es colocado en decúbito dorsal con protecciones sobre las prominencias óseas, dado que el procedimiento durará en conjunto al menos cinco horas. Generalmente, la hepatectomía del receptor y el procedimiento de banco (*back-table*) se realizan en quirófanos contiguos, lo que permite la comunicación entre los equipos quirúrgicos.



**Figura.** Preparación y posicionamiento de una receptora de 53 años con cirrosis biliar primaria para la hepatectomía total.

La incisión de elección es la subcostal bilateral con extensión media, denominada “Mercedes Benz”.<sup>40</sup> La incisión derecha se extiende hasta el punto en el que la vena cava pueda ser abordada en línea recta horizontal. La incisión izquierda es

más breve, usualmente hasta el borde lateral del recto abdominal izquierdo, procurando no extenderla más por la posibilidad de lesionar el bazo durante la incisión o la disección. La incisión media se extiende hasta que el cirujano pueda ver la vena cava inferior suprahepática en sentido perpendicular, con o sin xifoidectomía. En sólo 1 de cada 2,500 trasplantes hepáticos se requiere realizar toracotomía para mejorar la visualización del campo quirúrgico.

La incidencia de hernias postincisionales con este abordaje es del 17-25%, siendo el sitio principal de dehiscencia la unión de la incisión subcostal con la media.<sup>41</sup> Debido a esta morbilidad, se han propuesto algunas variaciones, como la incisión en J, que ha demostrado reducir la incidencia de hernias a un 7%, con una tasa de conversión de 15%.<sup>42</sup> Otra variación es la aplicación de una incisión subcostal derecha, con incidencia similar de hernias postincisionales (7.7%).<sup>43</sup>

Una vez abordada la cavidad abdominal, se coloca un separador automático (Thompson, Omnitrack, Bookwalter, etc.).<sup>44</sup> El ligamento redondo debe ser seccionado y puede colocarse una sutura para usarla como tracción, fijándola en el separador, mejorando la exposición del *porta hepatis*.





**Figura.** Colocación del separador automático tipo Thompson.

Las fijaciones peritoneales del hígado son liberadas, empezando por el ligamento falciforme y el ligamento triangular izquierdo, los cuales pueden contener colaterales de la circulación hepatófuga que deben ser controladas. El ligamento gastrohepático es disecado buscando intencionadamente una arteria hepática izquierda accesoria o aberrante.

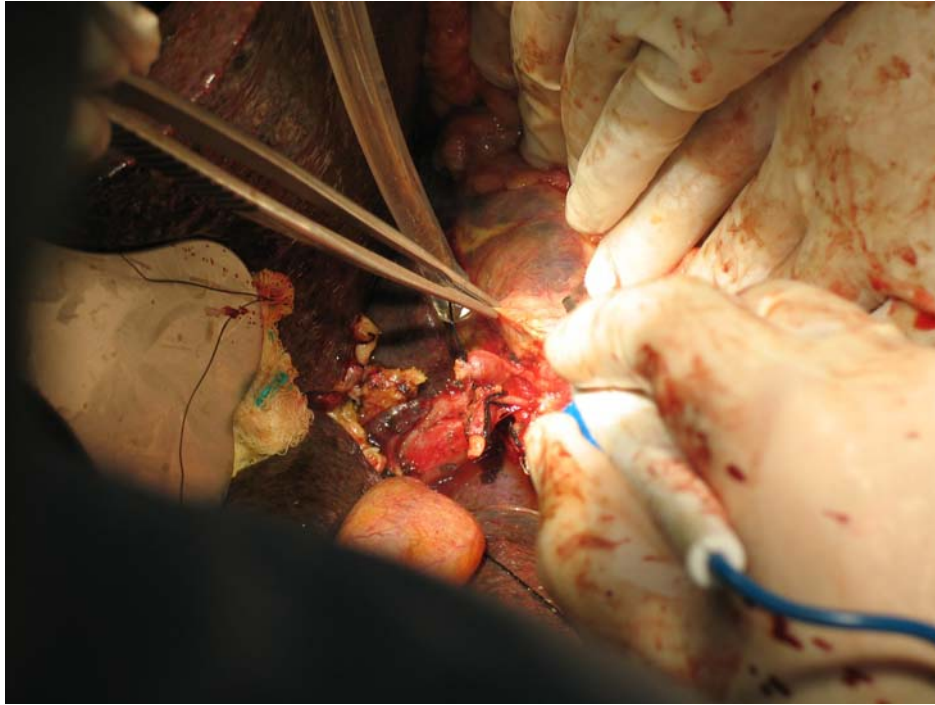
La arteria hepática común se disecciona y aísla con cintas umbilicales, identificando la arteria gastroduodenal, la cual es ligada y seccionada, lo que expone la vena porta y hacia lateral la vía biliar, la cual debe ser seccionada sin disecarla e identificada con una sutura. La disección posterior debe ser cuidadosa; el 95% de las arterias hepáticas accesorias o aberrantes derechas cursan posteriores a la vía biliar, por

lo que deben buscarse intencionadamente. La disección de la vena porta se completa, ligando sus afluentes y seccionándola lo más distal posible.



**Figura.** Disección terminada de la vena porta del receptor.

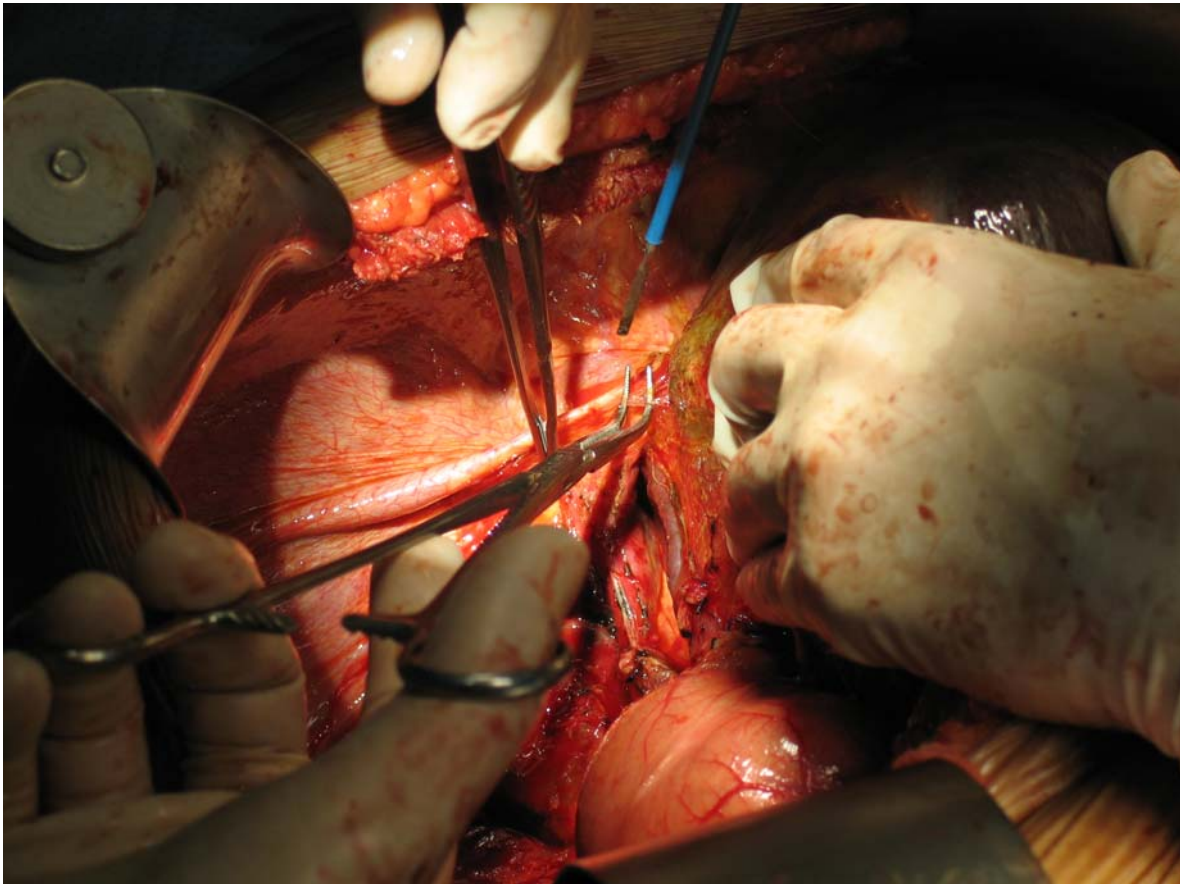
En los pacientes con cirrosis biliar primaria y colangitis esclerosante primaria, la presencia de múltiples adenomegalias ocasionalmente grandes dificulta la disección del *porta hepatis*, sin embargo, estas rara vez se asocian con cáncer (0.8%).



**Figura.** Disección del porta hepatis en una paciente con cirrosis biliar primaria.

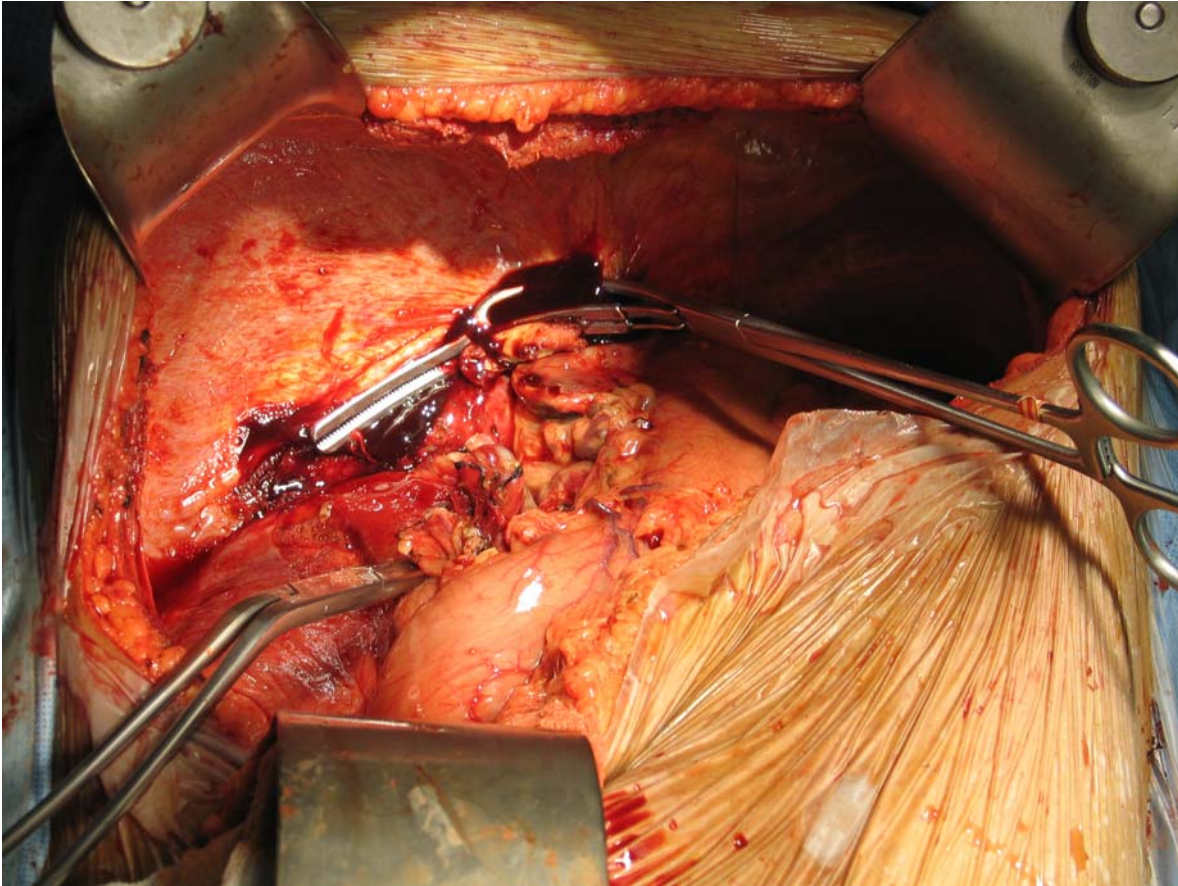
El ligamento triangular derecho es seccionado con cauterio hasta la vena cava, la cual es disecada de sus tejidos circundantes aislando los extremos supra e infrahepático, ligando la vena suprarrenal derecha. La vena cava retrohepática es disecada de forma digital; cualquier resistencia a esta disección debe ser identificada como colaterales ingresando a la cava, las cuales deben ser ligadas con cuidado. Ocasionalmente, algunos pacientes tienen una serie de abundantes colaterales que drenan a la vena cava retrohepática y que dificultan de forma mayúscula la hepatectomía; en estos casos puede realizarse un pinzamiento temprano de la vena cava, terminando la disección bajo control vascular total. En el momento del pinzamiento de la vena cava supra e infrahepática, comienza la fase anhepática del trasplante. La hemostasia del lecho quirúrgico se realiza rutinariamente con electrocauterio, coagulador de argón y ocasionalmente

empleando puntos transflectivos para el control de vasos colaterales. En los casos de difícil hemostasia puede recurrirse a la reperitonealización del lecho del área descubierta del hígado.



**Figura.** Disección del área descubierta (desnuda).

Una vez completada la disección y en comunicación con el equipo de anestesiología se procede a pinzar la vena porta, la vena cava inferior infrahepática y la vena cava inferior suprahepática, las cuales son seccionadas lo más proximal al hígado nativo posible.

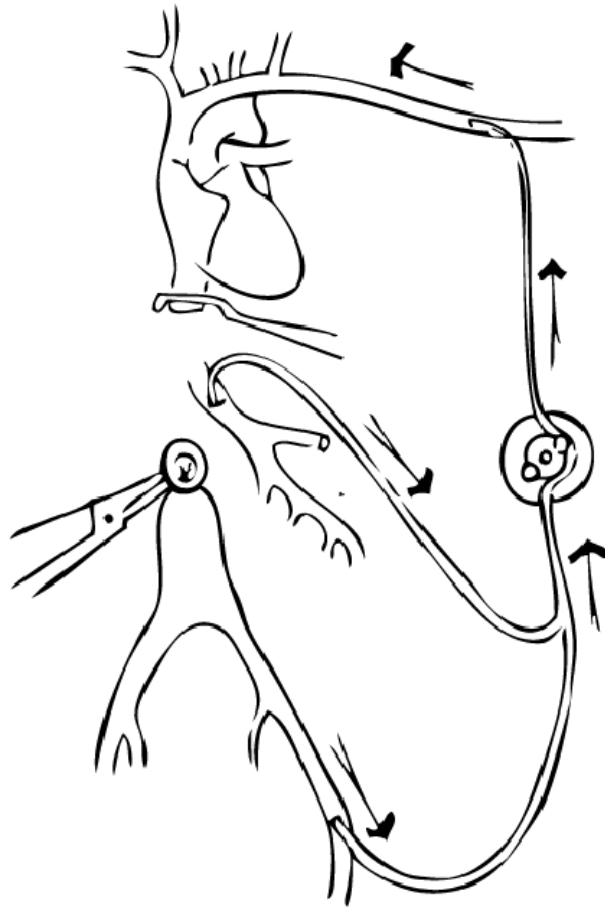


**Figura.** Vista del campo quirúrgico durante la fase anhepática.

### *Puente venovenoso*

Aunque no es la práctica habitual en el hospital de los autores, previo al pinzamiento de la cava, puede colocarse un puente venovenoso. Durante el pinzamiento de la vena cava infrahepática el gasto cardiaco se reduce un 50% por el descenso abrupto del retorno venoso, lo que se asocia a lesión renal aguda post-reperfusión.<sup>45, 46</sup> Con los objetivos reducir los cambios hemodinámicos en el retorno venoso y reducir la posibilidad de sangrado por las colaterales venosas secundarias a hipertensión portal, el puenteo venovenoso permite un flujo unidireccional de las venas femoral y mesentérica a la vena cefálica o yugular.

Aunque dispone de beneficios fisiológicos teóricos, la aplicación clínica del sistema se vio opacada por las complicaciones tromboembólicas asociadas a su circuito y las complicaciones hemorrágicas asociadas a la anticoagulación sistémica requerida para prevenirlas.<sup>21</sup>



**Figura.** Esquema de puente venovenoso femoro-yugular unidireccional.<sup>47</sup>

La modificación a un sistema automatizado con bomba unidireccional y paredes impregnadas de heparina, que no requiere anticoagulación sistémica, han reducido las complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas asociadas al

procedimiento.<sup>48</sup> Sin embargo, su aplicación incrementa el tiempo operatorio y se asocia a complicaciones técnicas, como el embolismo aéreo.<sup>49-52</sup> Grande *et al.*<sup>53</sup> realizaron un estudio aleatorizado que compara el uso de puenteo venovenoso contra el pinzamiento de la cava, demostrando la ausencia de trascendencia clínica en la función renal postoperatoria entre los grupos.

El puenteo venovenoso podría tener un papel en pacientes que se encuentran inestables hemodinámicamente después de la hepatectomía o que presentan algún grado de falla cardíaca derecha.<sup>54</sup> Sin embargo, conforme han mejorado las técnicas de monitoreo hemodinámico invasivo y manejo de volumen transoperatorio, la necesidad del puenteo venovenoso ha disminuido, según se refleja en la reducción de su uso en los centros de trasplante hepático alrededor del mundo.<sup>55</sup>

## Procedimiento del injerto

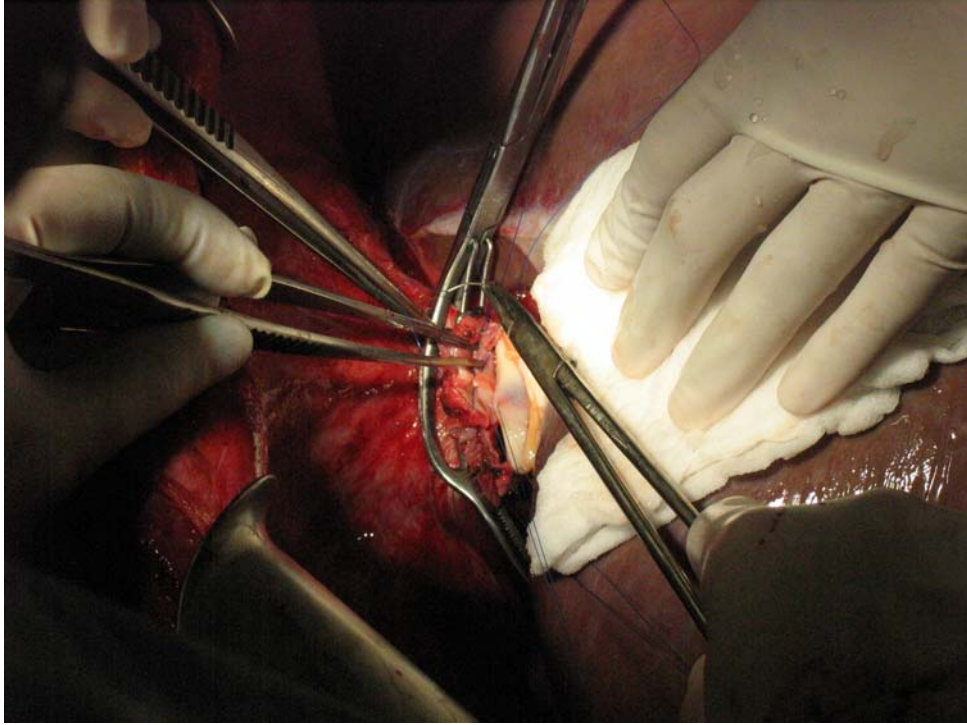
### *Anastomosis de la vena cava con exclusión total de la vena cava*

El injerto es extraído de la bolsa con solución de conservación y la vena cava inferior suprahepática es preparada para la anastomosis. Los orificios de las venas suprahepáticas pueden comunicarse para crear una boca amplia que se unirá de forma termino-terminal con la cava del donador. La anastomosis se realiza con puntos evaginantes continuos con polipropileno 3-0. Los extremos laterales de las venas son unidos mediante dos suturas y se coloca un punto extra en la porción central de los bordes posteriores para tracción. Esta es la anastomosis venosa más compleja por su localización.

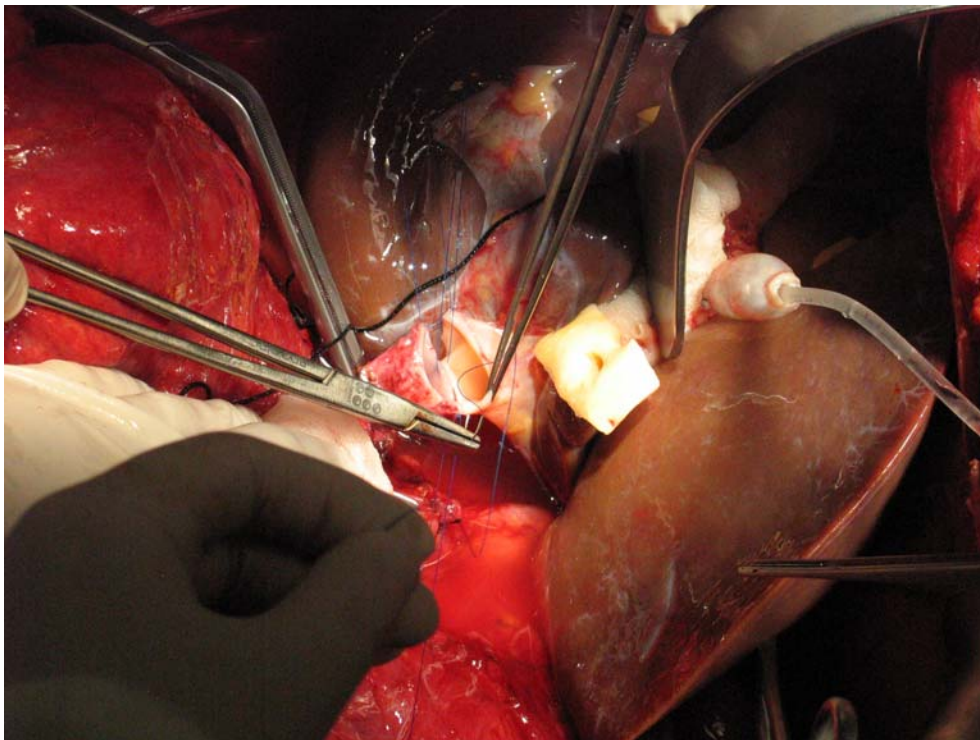


**Figura.** Riendas laterales en la vena cava inferior suprahepática para crear un labio anterior y uno posterior, facilitando la anastomosis.

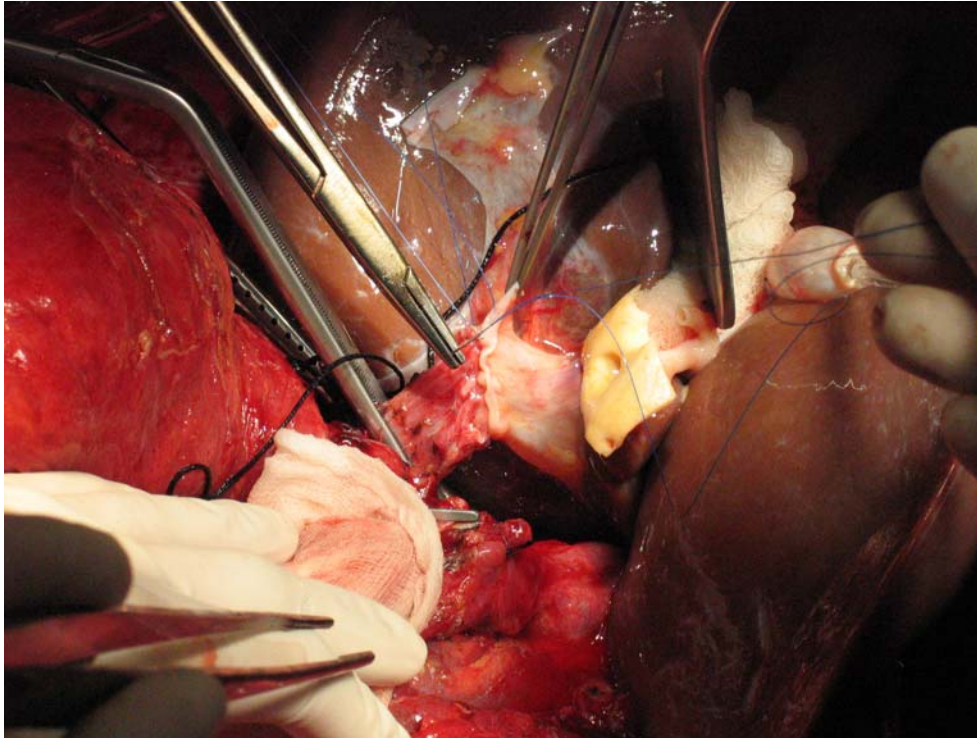




**Figura.** Anastomosis de la vena cava inferior suprahepática, labio posterior.



**Figura.** Anastomosis de la vena cava inferior infrahepática, labio posterior.



**Figura.** Anastomosis de la vena cava inferior infrahepática, labio anterior

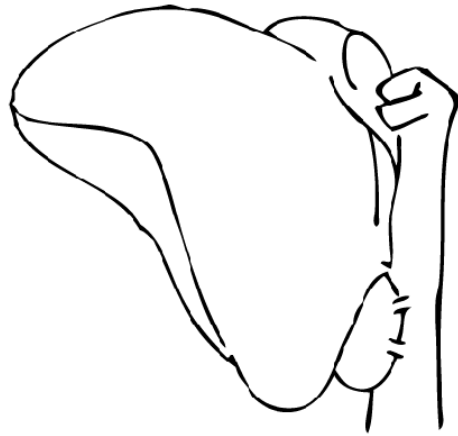
En este momento, la cánula de la vena porta es abierta para lavar el órgano con solución de conservación en el caso de la solución HTK o con solución salina y/o albúmina en el caso de la solución de la Universidad de Wisconsin. El procedimiento se repite para la anastomosis de la vena cava inferior infrahepática. La longitud de la vena cava inferior debe ser vigilada cuidadosamente, ya que la torsión o angulación de la vena puede provocar un fenómeno hemodinámico similar al síndrome de Budd-Chiari. La colocación de guantes llenos de solución salina conectados a drenajes por detrás del sector lateral izquierdo y el sector posterior derecho permiten la corrección transitoria de este fenómeno sin la necesidad de reintervención.<sup>56</sup>

En los pacientes con síndrome de Budd-Chiari que cursan con trombosis de las venas suprahepáticas puede realizarse trombectomía de la cava a través de la sección caval suprahepática con control vascular proximal.<sup>57</sup> En algunos casos no es posible esta maniobra por lo que puede llevarse a cabo una cavoatrioanastomosis, realizando una apertura diafragmática amplia transabdominal con resección de pericardio, evitando así someter al paciente a una esternotomía y a la bomba de circulación extracorpórea. Se realiza control vascular de la aurícula derecha con una pinza Satinsky amplia y se realiza una atriotomía transversal, realizando la anastomosis con la vena cava inferior o un rodete de aurícula derecha del donador usando la técnica descrita previamente.<sup>58,</sup>

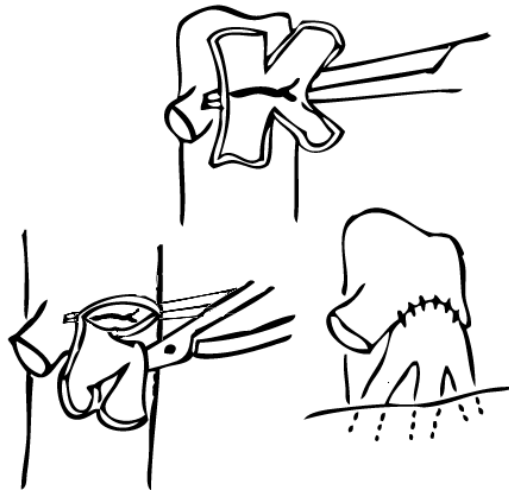
59

#### *Anastomosis de la vena cava con preservación de la vena cava nativa*

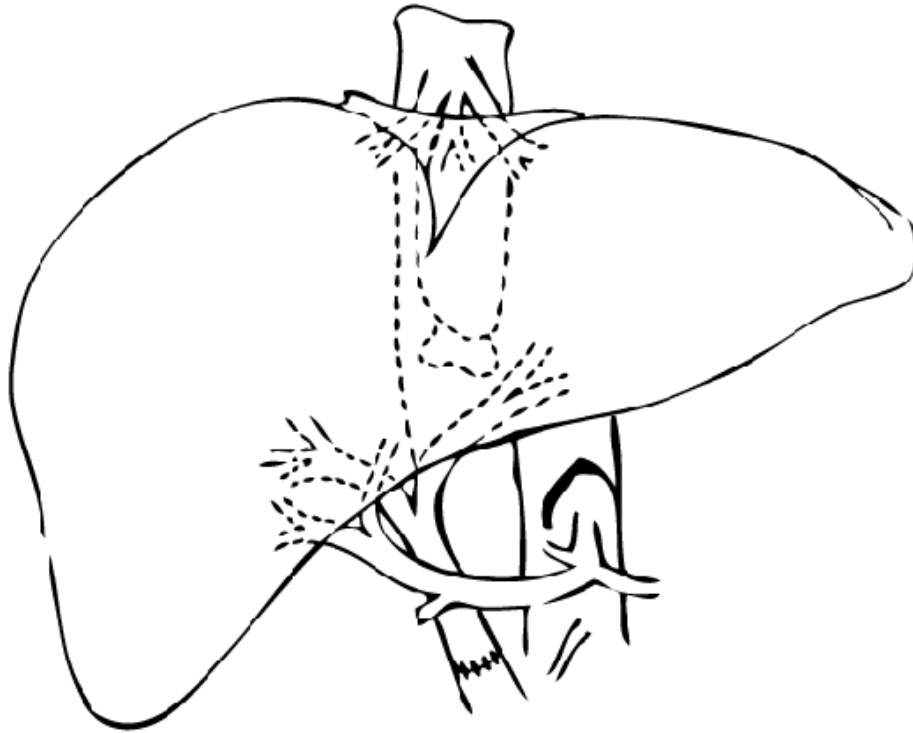
La aplicación de la técnica de *piggyback* (“traer a alguien a costas”) requiere de modificaciones en la técnica de la hepatectomía del receptor. En primer lugar, la vena cava inferior retrohepática es dejada *in situ*, lo que requiere de un cuidadoso control de las venas hepáticas inferiores derechas.<sup>60</sup> Las venas retrohepáticas con un diámetro mayor de 3 mm requieren ligadura, las menores son controladas con clips.<sup>61</sup>



**Figura 9.** Técnica *piggy-back*. a) Disección de los vasos retrohepáticos durante la movilización del lóbulo izquierdo hacia la derecha.



**Figura 9.** Técnica *piggy-back*. b) Cierre de vena suprahepática derecha con remodelación de venas media e izquierda para anastomosis termino-terminal.



**Figura 9.** Técnica *piggy-back*. c) Imagen final del injerto.<sup>61</sup>

La vena suprahepática derecha es suturada con polipropileno 4-0. Las venas suprahepáticas media e izquierda son pinzadas de forma que la vena cava inferior permanece permeable y es posible retirar el hígado del receptor. Los orificios de las venas suprahepáticas media e izquierda pueden unirse y realizar un incisión longitudinal de 3 o 4 cm en la vena cava retrohepática para ampliar la anastomosis termino-terminal,<sup>61</sup> o incluso realizar una venocavoplastia triangular,<sup>62</sup> con una anastomosis latero-lateral,<sup>62, 63</sup> usando la misma técnica descrita con polipropileno 3 ó 4-0.

Debido a sus ventajas técnicas, el trasplante con *piggyback* es de elección en pacientes con venas cavas grandes, que reciben un injerto relativamente pequeño

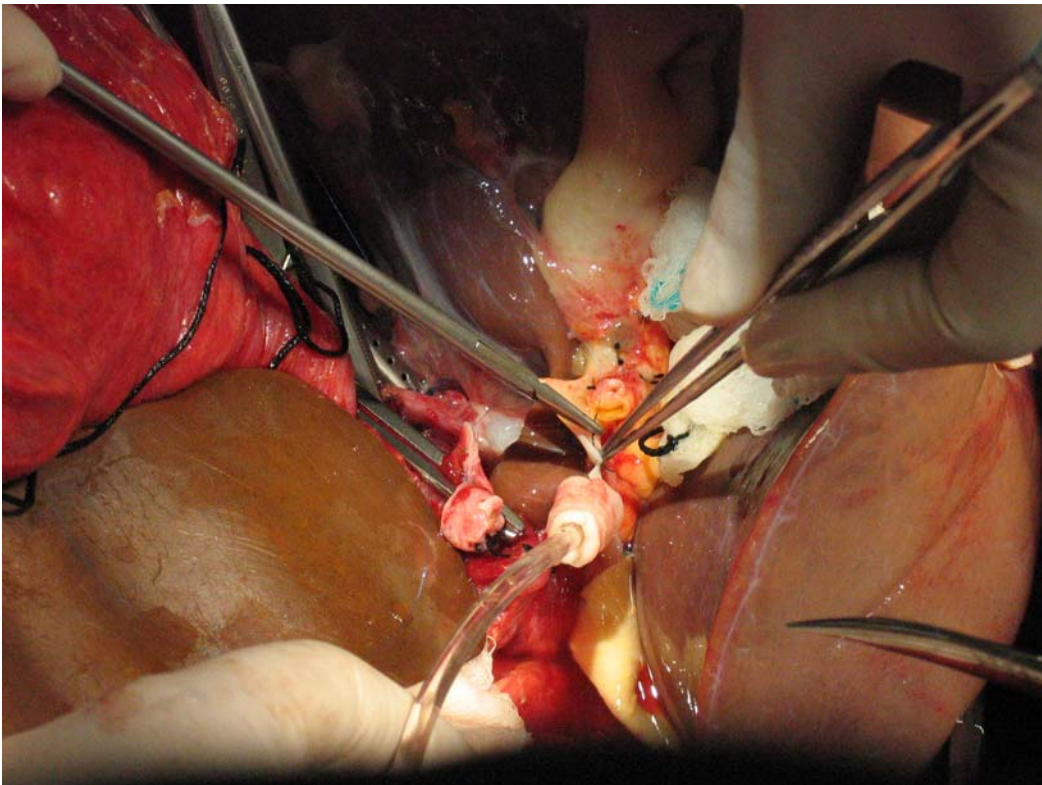
con una vena cava delgada, en quienes el diámetro de la vena cava del donador podría causar una estenosis hemodinámicamente significativa. Otro grupo que definitivamente se beneficia de esta técnica es el de pacientes con múltiples cirugías previas, en quienes es preferible no realizar una disección extensa de la vena cava retrohepática, o pacientes que serán sometidos a retrasplante.

El síndrome de *piggyback* es una complicación importante que consiste en un pseudosíndrome de Budd-Chiari agudo que genera congestión en el injerto y que puede llevarlo a una falla temprana o presentarse de forma crónica como ascitis de difícil control; su incidencia es del 1.2-5.5%.<sup>64, 65</sup> Esta complicación puede ser manejada mediante la anastomosis de la vena cava infrahepática o retrohepática del injerto con la vena cava suprarrenal del receptor,<sup>66</sup> o mediante la colocación de endoprótesis en la anastomosis.<sup>67</sup>

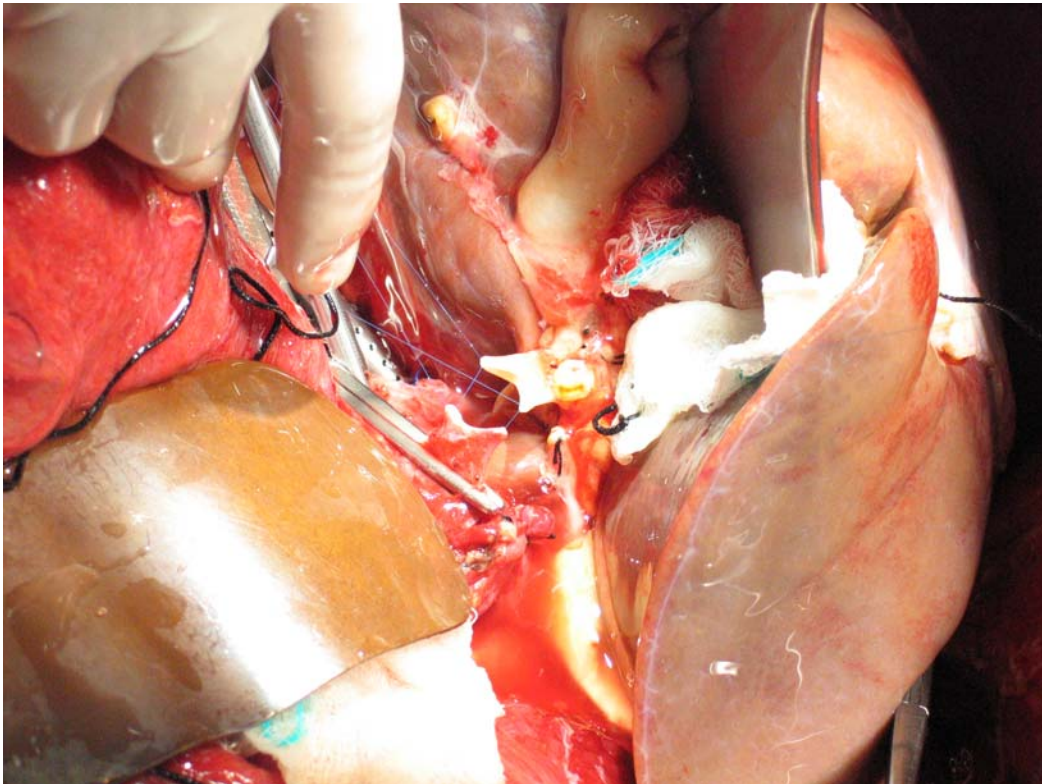
Dos ensayos clínicos aleatorizados han comparado el uso de la técnica *piggyback* con la exclusión total de la vena cava inferior.<sup>68, 69</sup> El estudio de Jovine et al. reportó un menor tiempo de isquemia caliente en el grupo de *piggyback*, con menor incidencia de lesión renal aguda.<sup>68</sup> El estudio de Isern *et al.* estuvo enfocado a investigar la incidencia complicaciones respiratorias, en particular tromboembólicas, asociadas al uso de puenteo venovenoso en la exclusión total de vena cava *versus* el uso de *piggyback*, sin encontrar diferencias significativas en los parámetros funcionales respiratorios.<sup>69</sup> Varias series retrospectivas y prospectivas han demostrado otros beneficios con el uso de la técnica *piggyback*, como la reducción del tiempo operatorio, el número de paquetes globulares y plasma frescos congelados, tiempo en terapia intensiva y apoyo mecánico ventilatorio, sin embargo, estos hallazgos no han sido constantes.<sup>64</sup>

### *Anastomosis de la vena porta*

La perfusión del órgano para lavado descrita previamente, permite distender la vena porta, lo que facilita su sección e identificación de bordes para la anastomosis. Tras retirar mediante sección la cánula de la solución de conservación se unen los extremos medial y lateral de los vasos del donador y el receptor.



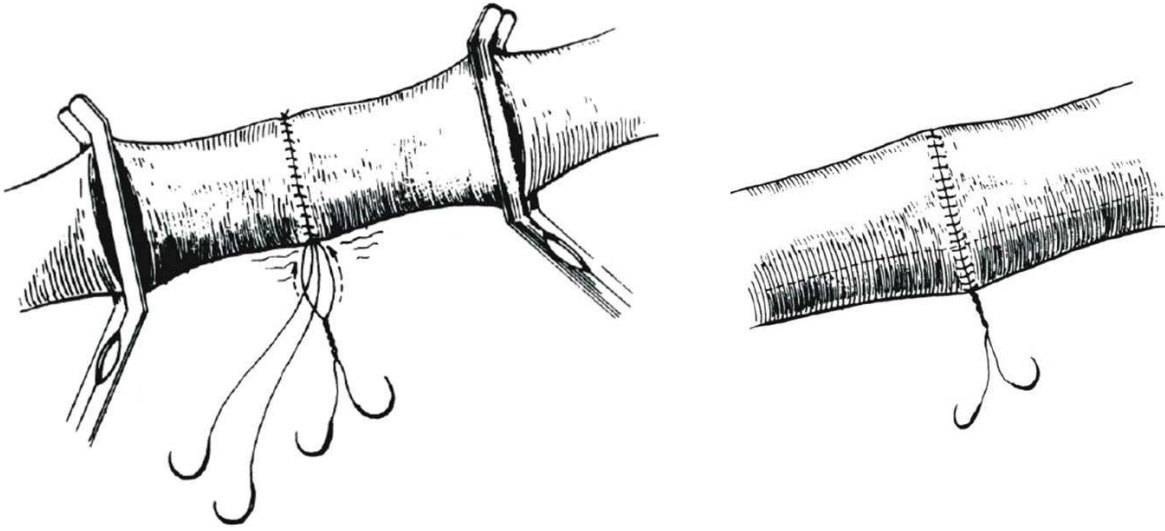
**Figura.** Sección la vena porta para iniciar su anastomosis.



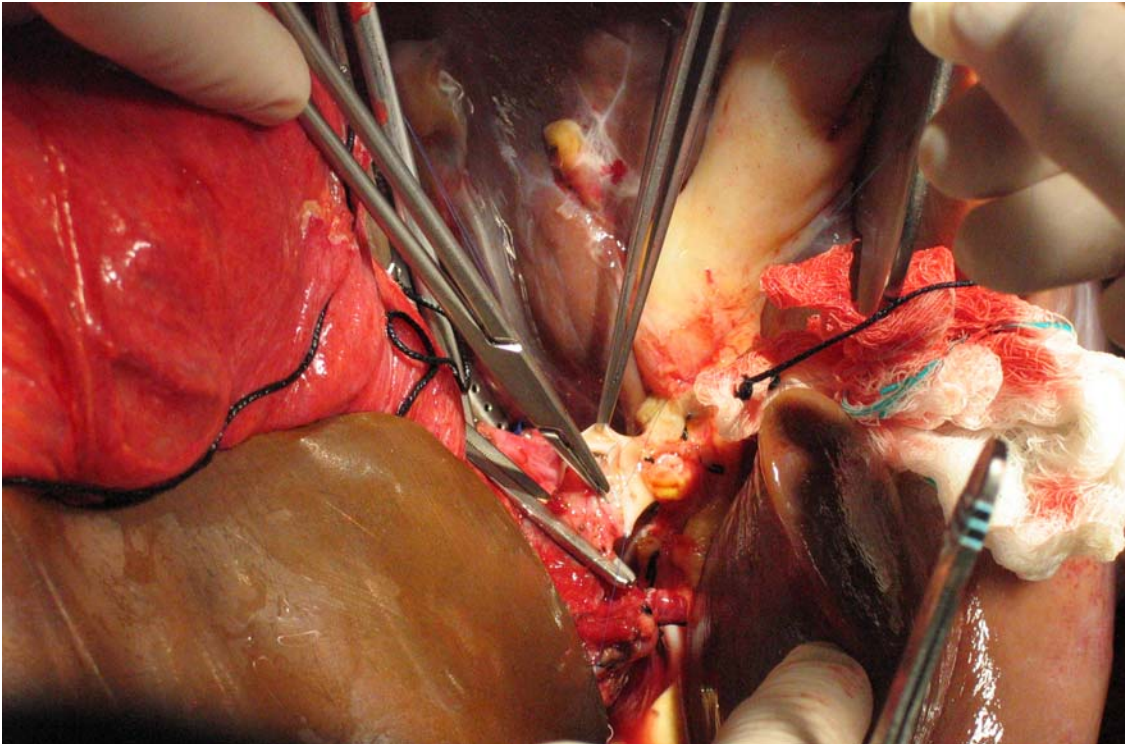
**Figura.** Colocación de postes para la anastomosis portal.

La anastomosis venosa se realiza con polipropileno 6-0 con sutura simple y continua, creando cierta tensión entre los extremos para evitar la torsión del vaso una vez terminada la anastomosis. El nudo final de la sutura se realiza a un 1 cm del borde del vaso, para permitirle a la vena expandirse una vez liberado el pinzamiento y restablecido el flujo; este procedimiento se conoce como factor de crecimiento vascular de Starzl.<sup>70</sup>





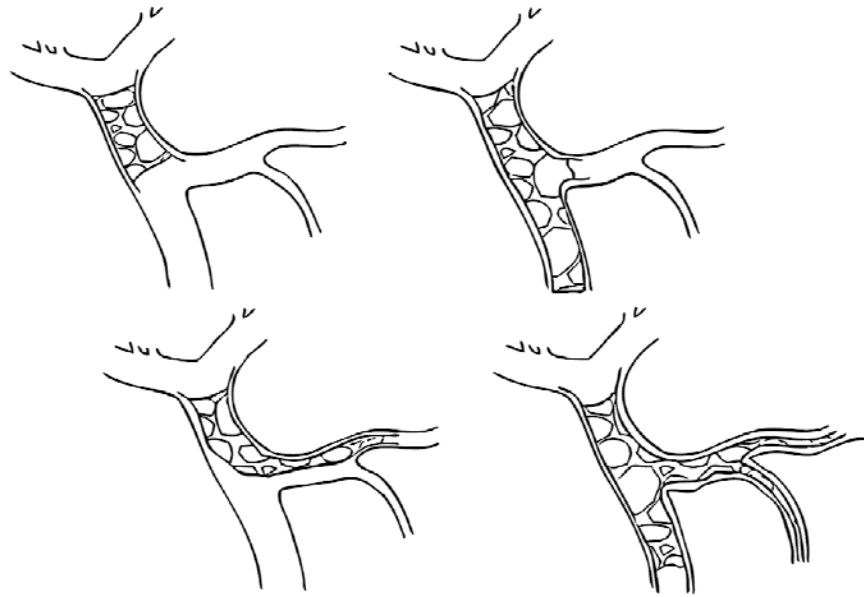
**Figura.** Factor de crecimiento vascular de Starzl.



**Figura.** Anastomosis portal, labio anterior.

La pinza de la vena porta es liberada primero, luego la de la vena cava inferior infrahepática y finalmente la suprahepática, verificando la integridad de las anastomosis y sitios de sangrado en los puntos de disección previos. En este punto se termina la fase anhepática y comienza la fase neohepática o post-reperusión.

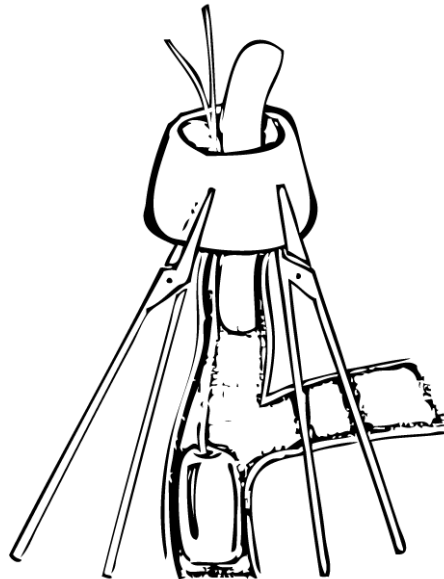
Anteriormente, la trombosis portal era considerada una contraindicación absoluta para trasplante hepático. En la actualidad, posterior a la evaluación caso por caso y aunque incrementa el tiempo operatorio, el procedimiento de reconstrucción portal puede llevarse a cabo aún en presencia de trombosis extensa con buenos resultados.<sup>71, 72</sup>



**Figura 10.** Tipos de trombosis portomesentérica de importancia en trasplante hepático ortotópico.<sup>73</sup>

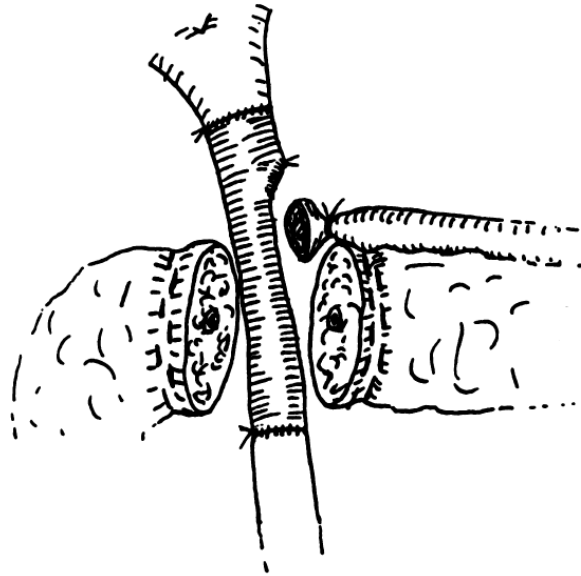
La trombosis portal se clasifica en cuatro tipos que determinan el manejo transoperatorio: tipo I, el trombo afecta sólo a la vena porta (Ia, <90%; Ib, >90%); tipo II, el trombo afecta la vena porta y la confluencia mesentérica; tipo III, el trombo afecta la vena porta y la vena esplénica; y tipo IV, el trombo afecta a todo el sistema portomesentérico.<sup>73</sup>

En los pacientes que presentan trombosis portal organizada parcial puede realizarse una trombectomía simple o dejar el trombo *in situ*. Los pacientes con trombosis portal tipo Ib, II y III requieren de una tromboendovenectomía mediante eversión de la vena porta hasta los vasos mesentéricos y/o esplénicos, cuidando no lesionar más el endotelio venoso. La arterialización de la vena porta representa un método de salvamento en pacientes en los que no es posible completar la tromboendovenectomía.<sup>74</sup>



**Figura.** Métodos para la reconstrucción portal en presencia de trombosis portomesentérica. a) Tromboendovenectomía portomesentérica mediante eversión.

En los casos en los que no es posible la tromboendovenectomía, pueden realizarse puentes (pantalones) mesentérico-portales utilizando fragmentos de vena yugular procurada del cadáver.<sup>75, 76</sup>



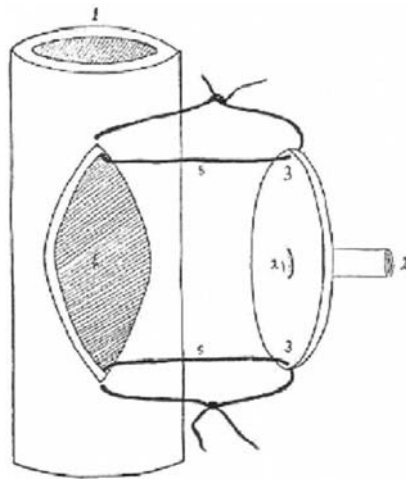
**Figura.** Puente portomesentérico usando vena yugular de cadáver. La pancreatotomía mostrada no es siempre necesaria.<sup>73</sup>

Un último recurso en los casos de trombosis tipo IV es la creación de una hemitransposición cavoportal, en la que el flujo de la vena cava inferior infrahepática es llevada por completo a la vena porta del donador, manteniendo cerrada la vena porta del receptor.<sup>77-79</sup> La circulación esplácnica ingresa al sistema de la cava por el sistema de anastomosis porta-cava de Retzius. Los pacientes con trombosis portal sometidos a algún tipo de reconstrucción requieren anticoagulación total perioperatoria y antiagregación por lo menos durante tres meses.

### *Anastomosis de la arteria hepática*

Todas las arterias hepáticas del donador, aberrantes o accesorias, debe ser conservadas y reconstruidas. Las anastomosis arteriales termino-terminales se realizan con puntos simples y continuos de polipropileno 6 ó 7-0, dejando un radio del vaso entre el nudo y su borde lateral como factor de crecimiento. Durante su creación, debe verificarse la presencia de sangrado retrógrado de la arteria hepática del donador, lo que corrobora la perfusión del hígado y la permeabilidad de sus estructuras vasculares.

En caso de gran disparidad entre los diámetros de las arterias hepáticas del receptor y el donador, puede realizarse la unión directamente entre el parche de Carrel del donador y la aorta supraceliaca del receptor o mediante un injerto de arteria iliaca de cadáver hacia la aorta infrarrenal.

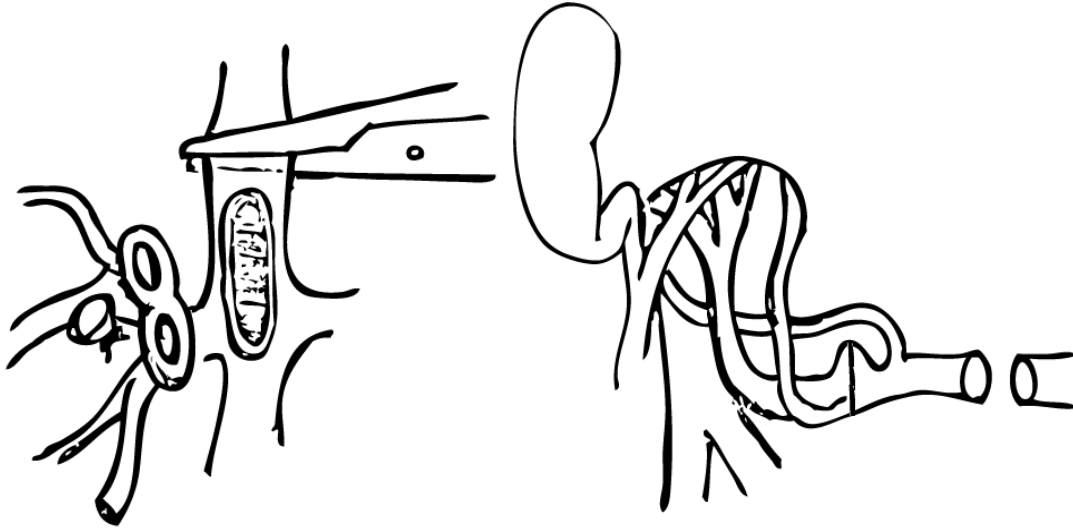


**Figura.** Esquema del parche de Carrel, anastomosis vascular que incluye un fragmento de aorta con el objetivo de incrementar el tamaño de la anastomosis y reducir el riesgo de estenosis.

Los casos en los que el receptor tiene una arteria hepática accesoria o aberrante derecha originada de la arteria mesentérica superior o directamente de la aorta, el principal afluente arterial es esta rama y no la arteria hepática propiamente dicha. En este escenario, la anastomosis de la arteria del injerto debe hacerse con la arteria hepática derecha y no con la rama proveniente del tronco celiaco.

En los casos en los que existe una arteria accesoria o aberrante izquierda del donador, la disección cuidadosa de la arteria gástrica izquierda permite realizar una sola anastomosis entre el tronco celiaco con parche de Carrel aórtico del donador y la arteria hepática del receptor, ligando la arteria gástrica izquierda distal al origen de la arteria hepática izquierda.

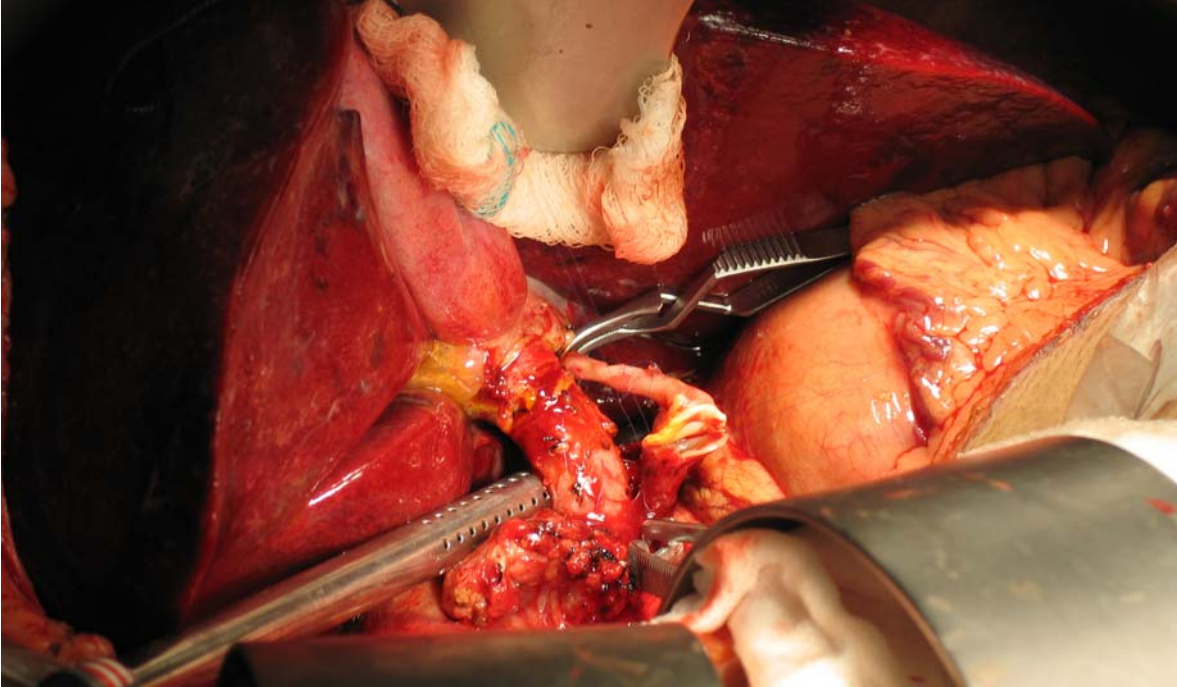
Al descubrir una arteria hepática accesoria o aberrante derecha en el donador se debe proceder a una planeación cuidadosa. Los casos reconstruidos con la técnica de Gordon *et al.*<sup>38</sup> durante la preparación *ex vivo* del injerto, pueden anastomosarse de forma termino-terminal habitual. Aquéllos con vasos de diámetro dispar pueden reconstruirse *in vivo*, uniendo la arteria hepática derecha al origen de la arteria gastroduodenal ó al origen de la arteria esplénica en el tronco celiaco del donador.



**Figura 6.** Reconstrucción de la arteria hepática en presencia de una rama aberrante o accesoria que se origina de la arteria mesentérica superior. a) A la izquierda, parche de aorta que incluye el al tronco celiaco y la arteria mesentérica superior del donador. b) A la derecha, anastomosis del parche de aorta de ambos vasos, utilizando en extremo distal de la arteria mesentérica superior para la anastomosis con la arteria del receptor.<sup>38</sup>

Cuando se presentan arterias hepáticas accesorias o aberrantes bilaterales (anatomía tipo IV, VII y VIII de Michels) la reconstrucción se realiza uniendo el parche de Carrel de aorta del donador a la bifurcación de la arteria hepática común donde se origina la arteria gastroduodenal. El tronco celiaco incluirá la porción proximal de la arteria gástrica izquierda que estará ligada distal al origen de la arteria hepática izquierda. La arteria hepática común, presente en las anatomías tipo VII y VIII, contendrá el muñón ligado de la arteria gastroduodenal. En el orificio de la arteria esplénica del tronco celiaco del donador, se realizará la anastomosis de la arteria hepática derecha accesoria o aberrante con o sin un

fragmento de la arteria mesentérica superior del donador, con lo que se completa la reconstrucción.



**Figura.** Anastomosis arterial empleando un parche de Carrel unido a la bifurcación de la arteria hepática común y la gastroduodenal.

El estado de la arteria gastroduodenal del receptor es de particular importancia. En los casos en los que la arteria es delgada, puede comunicarse el origen de esta arteria con el de la hepática propiamente dicha, para realizar una anastomosis con el parche de Carrel de aorta del donador. En este tipo de anastomosis, no es necesario crear un factor de crecimiento vascular de Starzl.

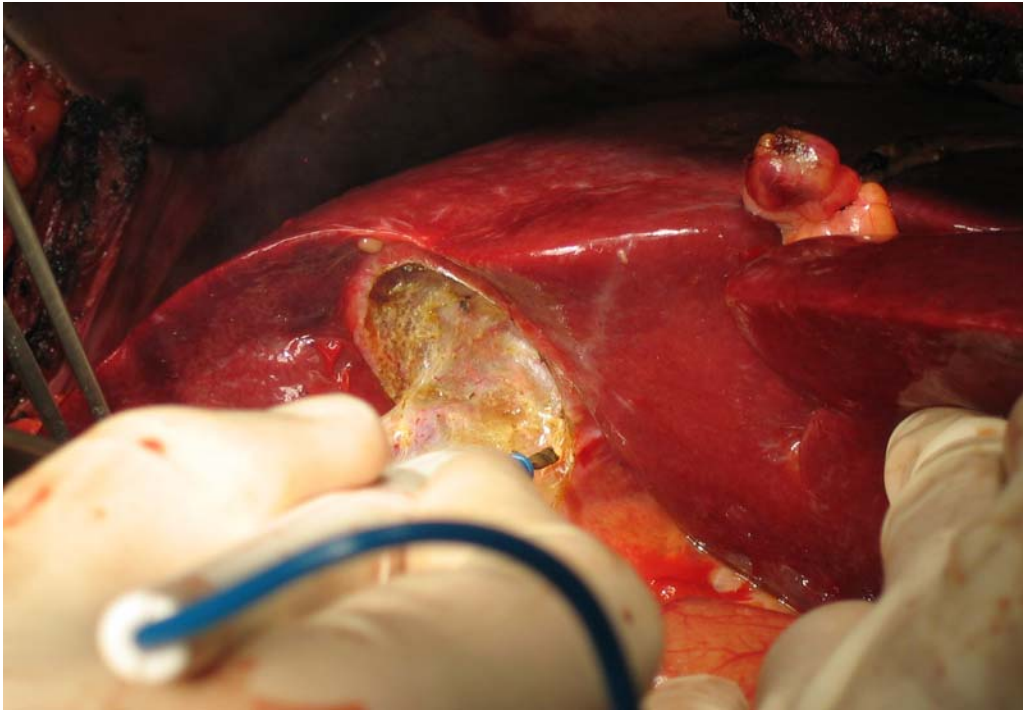
En los casos en los que la arteria gastroduodenal es de gran diámetro, es preferible conservarla, realizando la anastomosis a la arteria hepática propiamente dicha. Esto es debido a la relevancia de la circulación colateral a la irrigación



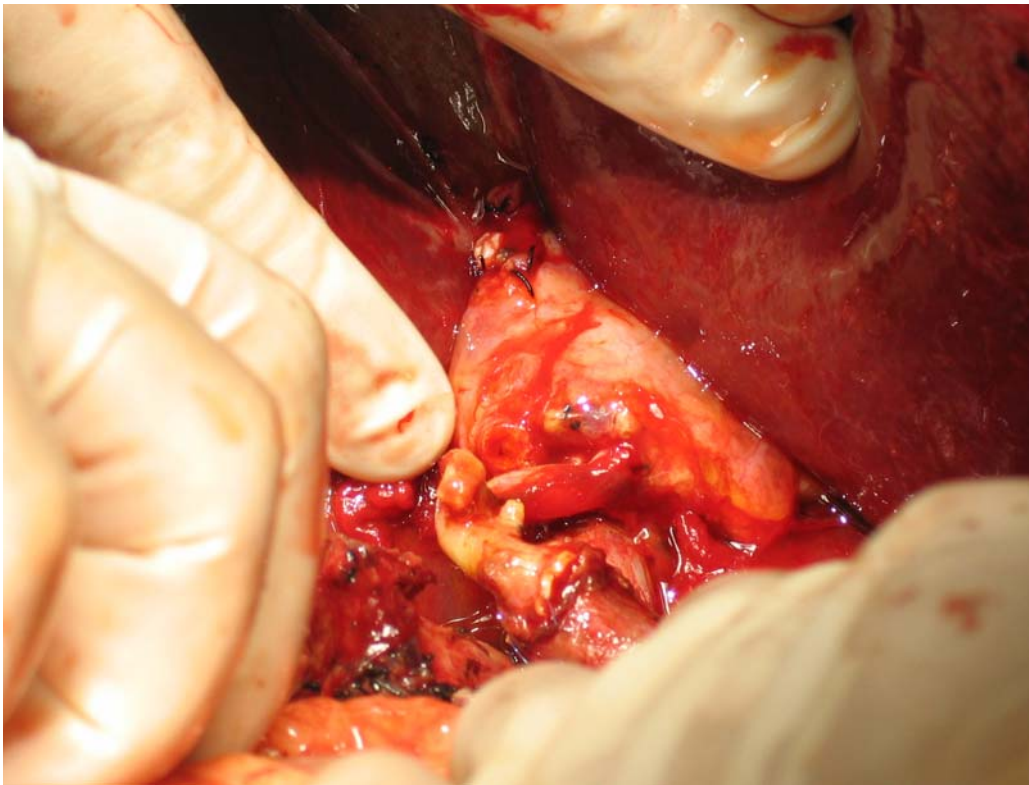
mesentérica que provee la arteria gastroduodenal. La compresión del tronco celiaco por el ligamento arcuato puede ocasionar bajo flujo arterial hepático si no es identificado en el pre o transoperatorio.

#### *Anastomosis de la vía biliar*

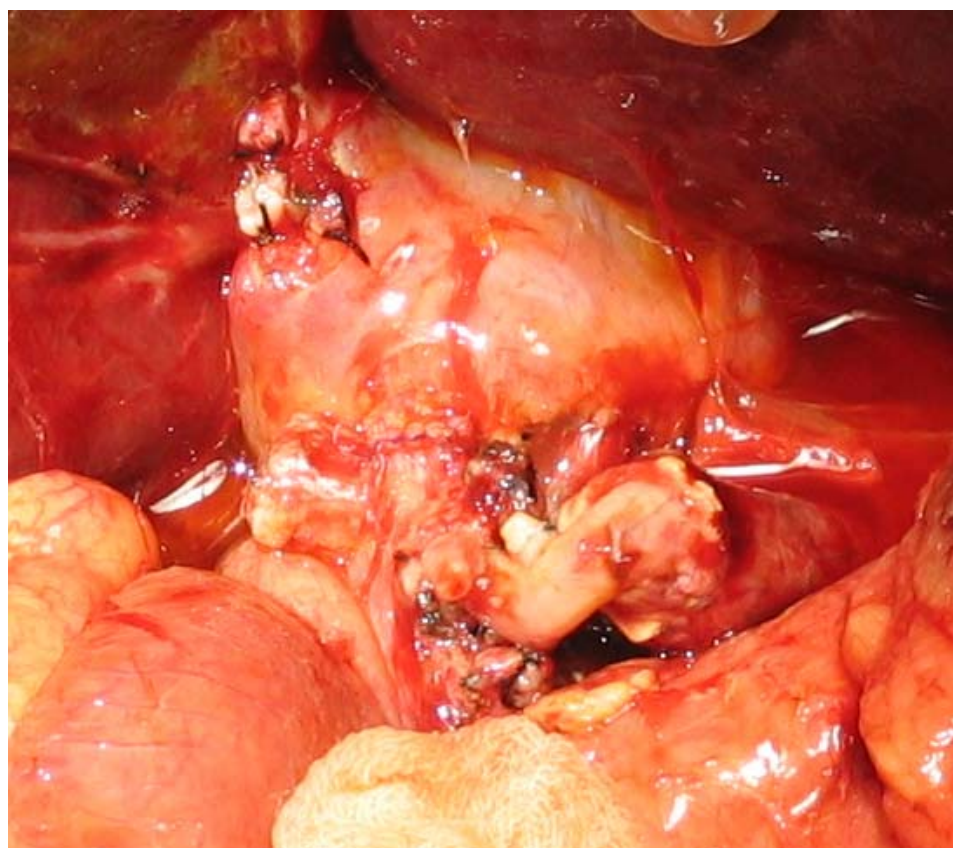
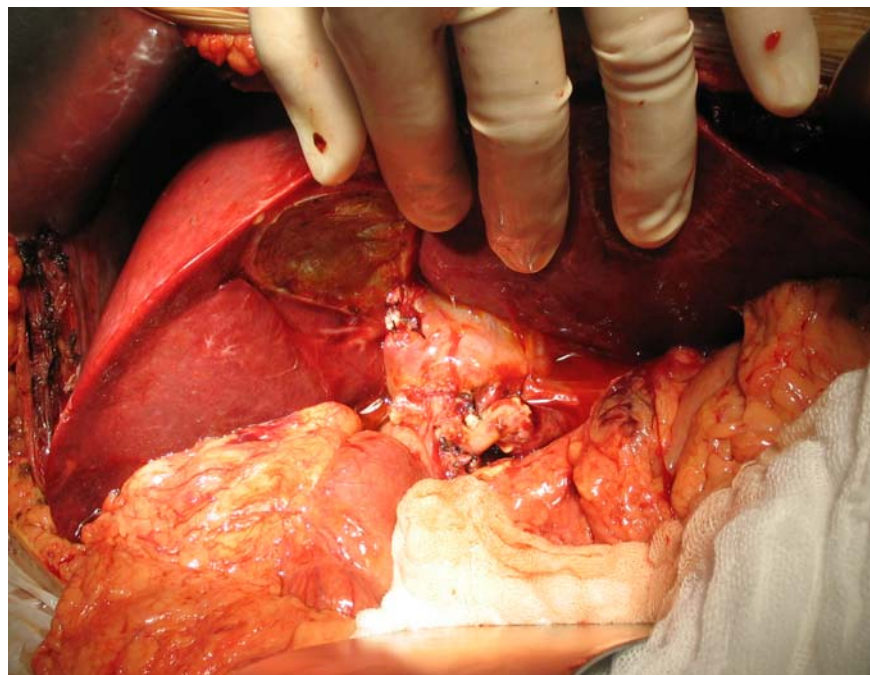
Este procedimiento representa el último paso en la reconstrucción del injerto. Después de la reperusión y la anastomosis arterial se realiza la colecistectomía con identificación del conducto cístico y su llegada al conducto colédoco. Se prefiere realizar la colecistectomía en este momento y no durante el procedimiento de banco para la adecuada identificación de la arteria hepática derecha, la vía biliar común proximal del injerto y para identificar cualquier fuga biliar en el lecho vesicular; la disección de la vesícula biliar en el estado de reperusión se facilita por el importante edema presente. Algunos autores sugieren que es un buen momento para la enseñanza de esta técnica a residentes.



**Figura.** Colectomía anterógrada del injerto postreperusión.



**Figura.** Identificación de la porción distal de la vía biliar del donador.



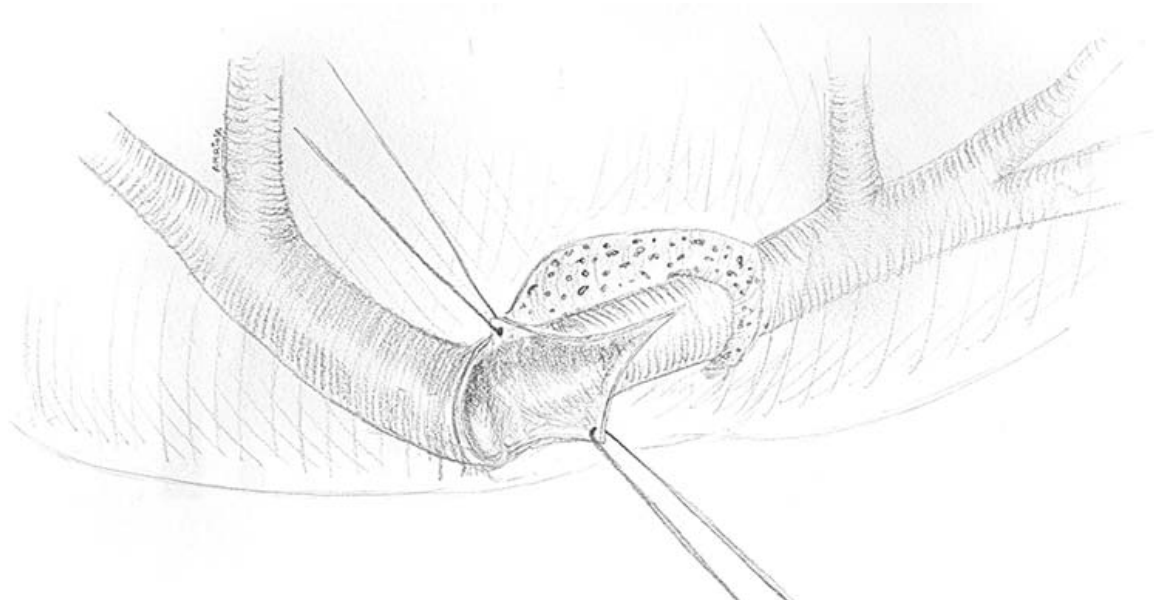
**Figura.** Colédoco-colédoco anastomosis completada. Abajo, detalle.

La técnica ideal para esta anastomosis es la colédoco-colédoco termino-terminal ó latero-lateral con sutura simple continua o separada usando monofilamento absorbible (PDS, p. ej.) 5 ó 6-0.<sup>80, 81</sup>

En los casos en los que existe una disparidad entre los diámetros, puede realizarse una incisión longitudinal en el eje de las 12 o las 6 para ampliar el extremo de menor diámetro, o incluso ambos. Cuando la disparidad es muy grande, se puede realizar un cierre parcial del extremo de mayor diámetro. El uso de sondas T transcoledocianas no es recomendado por el incremento en el número de episodios de colangitis y complicaciones biliares a mediano y largo plazo sin beneficio en la necesidad de intervención para el tratamiento de estenosis biliares.<sup>82</sup>

En los casos en los que no es posible la anastomosis directa, ya sea por reintervención o anatomía (atresia de vías biliares), la técnica de elección es la hepatoyeyunoanastomosis en Y de Roux. Incluso los pacientes con complicaciones biliares después de trasplante hepático ortotópico son candidatos a la este tipo de derivación biliodigestiva.<sup>83</sup> El hospital donde laboran los autores es un centro de alto volumen de reparación de lesiones benignas de la vía biliar, donde se tiene una amplia experiencia en la creación de anastomosis biliodigestivas altas intrahepáticas mediante la resección parcial del segmento 4b y la aplicación del “factor de crecimiento del conducto biliar”, en honor al Dr. Starzl, que consiste en la ampliación de la superficie biliar de la anastomosis mediante una incisión longitudinal en el borde inferolateral del conducto hepático izquierdo (de modo que su irrigación es respetada).<sup>84, 85</sup>

El uso rutinario de drenajes transanastomóticos no está recomendado en estas anastomosis, a menos de que sean consideradas de muy alto riesgo por el cirujano. De usarse, pueden ser realizadas como una yeyunostomía con técnica de Wintzel con la punta en el conducto colédoco del donador.



**Figura.** Esquema de disección alta de la vía biliar con resección parcial del segmento IVb y creación de factor de crecimiento biliar, con puntos colocados para tracción, exposición y hemostasia. Tomada de <sup>83</sup>

La colocación de un drenaje subfrénico derecho y un drenaje subhepático es una rutina en todos los trasplantes realizados en nuestro hospital. El primero tiene el objetivo de detectar sangrado de las anastomosis de la vena cava inferior y los vasos retrohepáticos disecados durante la hepatectomía, mientras que el segundo permite el control de cualquier fuga de la anastomosis biliar.

La evidencia actual indica que no es necesario colocar drenajes intra-abdominales después de resecciones hepáticas mayores no complicadas,<sup>86</sup> lo que ha llevado a evaluar la posibilidad de obviar el uso rutinario de drenajes en el trasplante hepático ortotópico. El uso de drenajes postoperatorios no se asoció a una menor tasa de complicaciones o costos comparado con el no usarlo en un estudio de casos seguidos de forma prospectiva y controles históricos.<sup>87</sup> No existe ningún estudio con buena evidencia clínica para definir de forma precisa si el uso de drenajes postoperatorios es pertinente.

El cierre de la aponeurosis anterior se realiza con material no absorbible (polipropileno) o absorbible duradero (PDS) de forma simple y continua. Los puntos más frecuentes para la aparición de hernias postincisionales son los extremos. Si se realizó una extensión xifoidea el punto de encuentro entre las tres hojas es el punto de mayor riesgo. La piel puede ser afrontada con grapas o sutura.

## Complicaciones postoperatorias

Estas complicaciones, médicas o quirúrgicas, fueron registradas y clasificadas de acuerdo al sistema de Clavien y Dindo.<sup>88</sup>

Grado 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
Grado II	Requerimiento de tratamiento farmacológico con fármacos distintos de los permitidos para complicaciones de grado I. También están incluidas las transfusiones de sangre y la nutrición parenteral total
Grado III	Requieren intervención quirúrgica, endoscópica o radiológica
Grado IIIa	Intervenciones que no requieren anestesia general
Grado IIIb	Intervenciones bajo anestesia general
Grado IV	Complicaciones que implican un riesgo vital para el paciente y requieren manejo de cuidados intensivos (incluidas complicaciones del sistema nervioso central)
Grado IVa	Disfunción de un único órgano
Grado IVb	Disfunción multiorgánica
Grado 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» ( <i>disability</i> ) se añade al grado de complicación

**Figura.** Clasificación de Dindo-Clavien.<sup>88</sup>

## **Inmunosupresión**

El manejo inmunosupresor se inicia en el INNSZ desde el transoperatorio con metilprednisolona y anticuerpos monoclonales contra el receptor de la interleucina-2. La metilprednisolona se aplica parenteral y diariamente a dosis progresivamente menores hasta rotar a prednisona oral.

Apenas sea posible se inicia la administración oral de mofetil micofenolato y tacrolimus. La gran mayoría de los pacientes en el instituto siguen este esquema cuádruple, con modificaciones tomadas en base a la presencia de complicaciones asociadas a la inmunosupresión que llevan al cambio a sirolimus, ciclosporina y/o azatioprina, según sea la circunstancia clínica.



## Diagnóstico de recurrencia

Los criterios de recurrencia fueron tomados de Mottershead *et al.*<sup>89</sup>.

### Criterios diagnósticos de hepatitis autoinmune recurrente

- Trasplante hepático por hepatitis autoinmune
- Autoanticuerpos en títulos significativos (>1:40)
- Elevación sostenida de actividad de aminotransferasas (>2 veces lo normal)
- Hipergammaglobulinemia
- Histología compatible (infiltración portal por células plasmáticas, necrosis en puente).
- Dependencia de esteroides
- Exclusión de otras causas de disfunción de injerto (hepatitis C, rechazo)

### Criterios diagnósticos de cirrosis biliar primaria recurrente

- Trasplante hepático por cirrosis biliar primaria
- Hallazgos histológicos característicos de cirrosis biliar primaria
  - Infiltrado inflamatorio mononuclear
  - Agregados linfocitarios
  - Granulomas epitelioides
  - Daño a conductos biliares
- Persistencia de anticuerpos antimitocondriales
- Hipergammaglobulinemia
- Exclusión de otras causas de disfunción de injerto (hepatitis C, rechazo)

Criterios diagnósticos de colangitis esclerosante primaria recurrente.

- Trasplante hepático por colangitis esclerosante primaria
- Múltiples estenosis e irregularidades no asociadas a la anastomosis, detectadas más de 90 días postrasplante
- Hallazgos histológicos característicos (colangitis fibrosante y/o lesiones fibro-obliterativas) con o sin ductopenia, fibrosis biliar o cirrosis biliar (la ausencia de estos hallazgos no excluye el diagnóstico)
- Exclusión de otras causas de colangitis esclerosante secundaria y estenosis (cirugía, trauma, isquemia, estenosis/trombosis de la arteria hepática, ductopenia del rechazo, incompatibilidad de grupo ABO, infecciones).
- Colestasis

## **Análisis estadístico**

Las variables continuas se presentan como media y desviación estándar. Debido a lo reducido del número de casos en cada grupo, presentamos también la mediana y el rango. La comparación entre grupos se realizó con prueba de *chi* cuadrada para variables dicotómicas y con prueba de U de Mann-Whitney para variables continuas. La sobrevida de los pacientes se evaluó mediante curvas de Kaplan-Meier, comparando entre grupos con la prueba del logaritmo del rango. Para la captura de la base de datos y el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS v 19.0 (SPSS, Chicago, IL).

## **Reconocimiento**

Durante el desarrollo del programa de trasplante hepático en el hospital, se conjuntaron los esfuerzos de las siguientes personas en orden alfabético: Víctor Acosta, Donato Alarcón-Segovia, Josefina Alberú, Manuel Campuzano, Guillermo Castorena, Carlos Chan, Federico Chávez Peón, Héctor Diliz, Paulino Leal, Fernando Gabilondo, Luis Guevara-González, David Kershenobich, Carolina Laredo, Miguel Ángel Mercado, Marco Antonio Olivera, Héctor Orozco Zepeda y Mario Vilatobá.

## Resultados

### *Variables demográficas previas al trasplante*

La tabla muestra los resultados de las variables pretrasplante de los 20 pacientes con hepatopatías autoinmunes sometidos a trasplante en nuestro hospital entre el primero de enero del 2000 y el 31 de julio del 2011.

**Tabla.** Variables demográficas pretrasplante.

<b>Variable</b>	<b>Valor (%)</b>
<i>Sexo (femenino)</i>	18 (90%)
<i>Cirrosis biliar primaria</i>	13 (65%)
<i>Hepatitis autoinmune</i>	5 (25%)
<i>Colangitis esclerosante primaria</i>	2 (10%)
<i>MELD <math>\geq</math> 16</i>	10 (50%)
<i>Clasificación de Child-Pugh-Turcotte</i>	
<i>A</i>	2 (10%)
<i>B</i>	11 (55%)
<i>C</i>	7 (35%)

<b>Variable</b>	<b>Media <math>\pm</math> DE</b>	<b>Mediana, rango</b>
<i>Edad (años)</i>	45.8 $\pm$ 8.2	46.5, 33
<i>Espera (meses)</i>	22.47 $\pm$ 20.79	22.23, 93
<i>MELD</i>	15.85 $\pm$ 8.35	14.5, 32
<i>Puntos CPT</i>	8.88 $\pm$ 1.80	8.94, 6

La mediana de edad al momento del trasplante fue de 46.5 años (media  $45.8 \pm 8.2$ , mínimo 32, máximo 65). Dieciocho pacientes fueron mujeres (90%), mientras que dos fueron hombres (10%). Trece pacientes tuvieron cirrosis biliar primaria (65%), cinco pacientes se trasplantaron por hepatitis autoinmune (25%) y dos por colangitis esclerosante primaria (10%).

El análisis del perfil serológico es complejo ya que se emplearon técnicas diferentes para el mismo anticuerpo, por lo que las unidades no coinciden, además, muchos pacientes fueron referidos al hospital con pruebas realizadas fuera del mismo, por lo que su expediente sólo registra la positividad o negatividad de la prueba. El perfil se muestra para cada paciente como positivo o negativo en la siguiente tabla.

Paciente	Diagnóstico	ANA	AMA	Otros
1	CBP	-	+	-
2	CBP	ND	ND	ND
3	CBP	-	+	-
4	CBP	-	+	ASMA+
5	CBP	-	+	ASMA+
6	CBP	-	-	-
7	CBP	+	+	-
8	CBP	+	-	-
9	CBP	ND	ND	ND
10	CBP	+	+	LKM1+

11	CBP	+	+	-
12	CBP	+	+	-
13	CBP	-	+	-
14	HAI	+	-	LKM1
15	HAI	ND	ND	ND
16	HAI	+	+	-
17	HAI	+	-	-
18	HAI	-	-	ASMA+
19	CEP	ND	ND	ND
20	CEP	-	-	-

**Tabla.** Perfil de anticuerpos autoinmunes. ND, no disponible.

Al momento del trasplante, diez pacientes presentaban un MELD igual o superior a 16 (50%), mientras que diez pacientes presentaban un MELD inferior a 16 (50%). Dieciocho pacientes (85%) cursaba con un estadio clínico Child-Pugh B ó C. Cinco pacientes se encontraban en manejo médico de complicaciones de cirrosis hepática, sólo un paciente con hepatitis autoinmune estaba recibiendo inmunosupresores al momento del trasplante y quince pacientes (75%) recibían ácido ursodesoxicólico.

Catorce pacientes estuvieron más de un año en lista de espera (70%), el tiempo promedio de espera fue de casi dos años ( $22.47 \pm 20.79$  meses, mínimo 3 meses, máximo 96 meses).

### *Variables operatorias*

Diecisiete de los pacientes recibieron un hígado proveniente de un cadáver del sexo masculino (85%) y tres del sexo femenino (15%). La edad promedio de los donantes fue de  $34.4 \pm 9.4$  años (mediana 34.4, mínimo 16, máximo 60). La causa de muerte del donante no se documentó en los expedientes de la mayoría de los pacientes. El tiempo de isquemia fría fue de  $386.2 \pm 131.8$  minutos (mediana 386.5, mínimo 120, máximo 720) y el tiempo de isquemia caliente fue de  $65.9 \pm 13.1$  minutos (mediana 65.5, mínimo 40, máximo 105). El volumen de sangrado promedio fue de  $3,334 \pm 1517$  mL (mediana 3050, mínimo 1300, máximo 8000).

La circulación caval de todos los pacientes se manejó mediante exclusión total de vena cava. Ninguno de los pacientes presentó trombosis portal, por lo que no se requirieron reconstrucciones a este nivel.

Siete expedientes no registran la forma de reconstrucción arterial hepática. En los trece expedientes que sí lo describen, la forma más frecuente de reconstrucción fue la anastomosis de un parche de Carrel a la bifurcación de la arteria hepática común y la arteria gastroduodenal (53.8%). El resto de las reconstrucciones se realizaron mediante la anastomosis entre ambas arteria hepáticas comunes (2 casos, 15.4%); entre un parche de Carrel y la bifurcación de la arteria hepática propiamente dicha (2 casos, 15.4%); entre ambos troncos celiacos (1 caso, 7.7%) y la arteria hepática común del receptor y el tronco celiaco del donante (1 caso 7.7%).

La anastomosis biliar se realizó en 18 casos (90%) mediante colédoco-colédoco anastomosis termino-terminal; en 11 casos ferulizada mediante sonda en T (55%) y 7 casos sin sonda en T (35%). Dos casos con cirrosis biliar primaria y

colecistectomía previa requirieron derivación biliodigestiva por disparidad entre el colédoco del receptor y el del donante (10%).

El procedimiento quirúrgico en el hospital (hepatectomía del receptor, procedimiento de banco e injerto) duró en promedio  $6.68 \pm 1.05$  horas (mediana 6.75, mínimo 5, máximo 8). Los pacientes permanecieron en la unidad de terapia intensiva un promedio de  $6.1 \pm 8.1$  días (mediana 2,5, mínimo 1, máximo 30) y en piso durante  $15 \pm 8.7$  días (mediana 15, mínimo 7, máximo 41).

Una paciente con cirrosis biliar primaria presentó un carcinoma hepatocelular bien diferenciado de 5 cm sin invasión vascular en la pieza de la hepatectomía, no detectado en el preoperatorio sin evidencia de recurrencia a la fecha del seguimiento. Ninguna paciente con hepatitis autoinmune presentó carcinoma hepatocelular en la pieza estudiada. Ningún paciente con colangitis esclerosante primaria presentó colangiocarcinoma en la pieza estudiada.

#### *Inmunosupresión*

Todos los pacientes recibieron metilprednisolona en el transoperatorio y un esquema de reducción y mantenimiento de esteroides. En trece pacientes (65%) se administró también anticuerpos contra el receptor de interleucina-2 (daclizumab o basiliximab) en el transoperatorio y el postoperatorio mediato. La inmunosupresión base del 80% de la cohorte fue a base del inhibidor de calcineurina tacrolimus (16 pacientes), mientras que el 60% también recibió micofenolato de mofetil (12 pacientes). En algún punto de su evolución, dos pacientes necesitaron suspender tacrolimus y en ellos se administró sirolimus y ciclosporina, respectivamente.



### *Complicaciones tempranas*

Hubo dos muertes perioperatorias, una a las 24 horas por falla primaria del injerto en una paciente con cirrosis hepática autoinmune y otra a las 72 horas, en una paciente con cirrosis biliar primaria que coagulopatía de causa no precisada, presentando sangrado intra-abdominal postoperatorio dentro de las primeras 24 horas por lo que se re-exploró y hemorragia cerebral subaracnoidea a las 48 horas por lo que se drenó quirúrgicamente; falleció a las 72 horas.

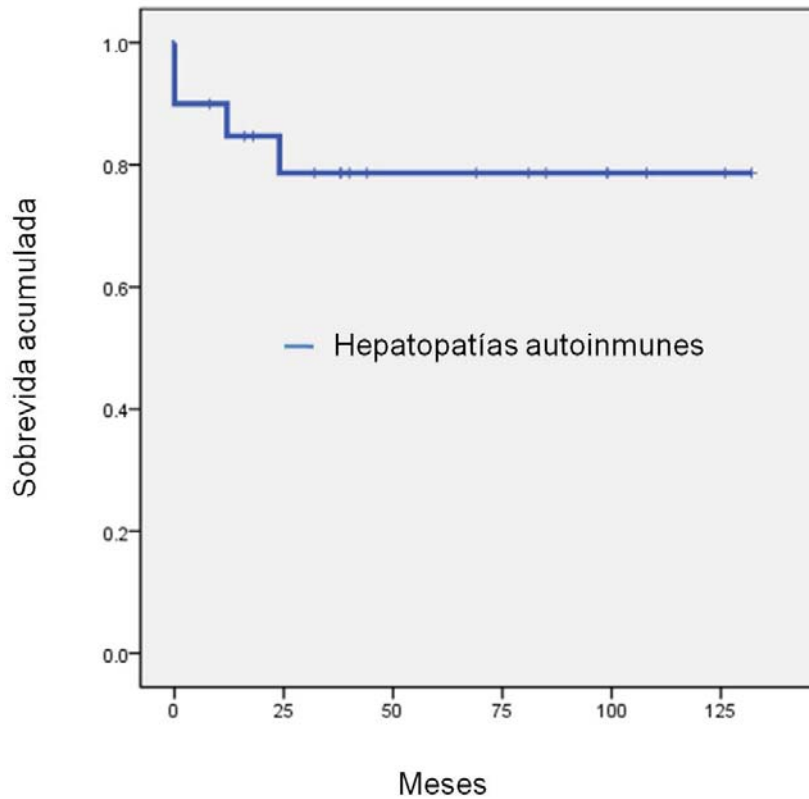
Las complicaciones perioperatorias de acuerdo la clasificación de Clavien-Dindo se muestran en la tabla. La tasa de complicaciones perioperatorias fue del 60%.

<b>Tipo</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Porcentaje</b>
I	0	0
II	4	20%
	4 rechazos agudos	
IIIa	3	15%
	2 CPRE tras retiro de sonda T 1 trombosis arterial parcial	
IIIb	1	5%
	1 lavado de cavidad	
IVa	1	5%
	1 encefalopatía hipóxico-isquémica	
IVb	1	5%
	1 abscesos hepáticos + FOM	
V	2	10%
	1 falla primaria del injerto 1 hemorragia cerebral	

**Tabla.** Complicaciones perioperatorias según la clasificación de Dindo-Clavien.

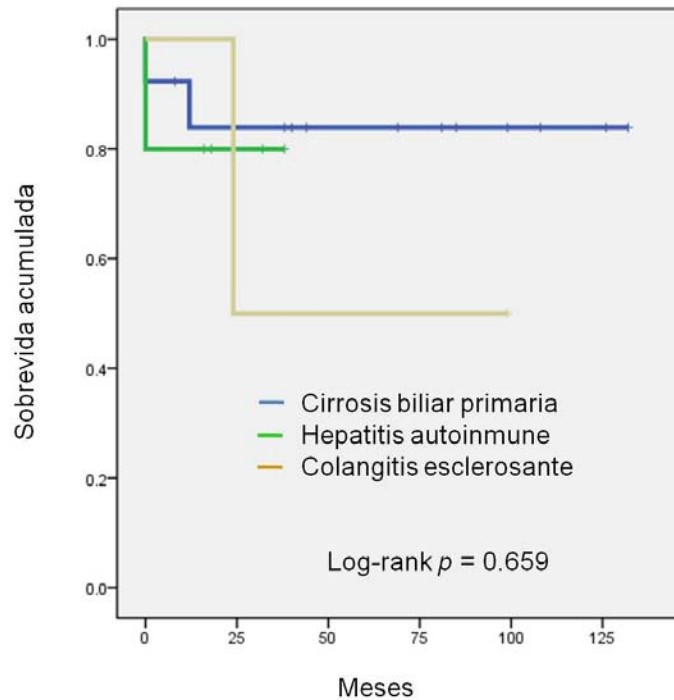
### *Evolución a largo plazo*

Dado que ningún paciente se retrasplantó, la sobrevida del injerto y de los pacientes es la misma. En la siguiente figura se muestra la curva de sobrevida de los pacientes con hepatopatías autoinmunes. La media de sobrevida fue de  $105.9 \pm 11.6$  meses (IC95% 83.1-128.7).



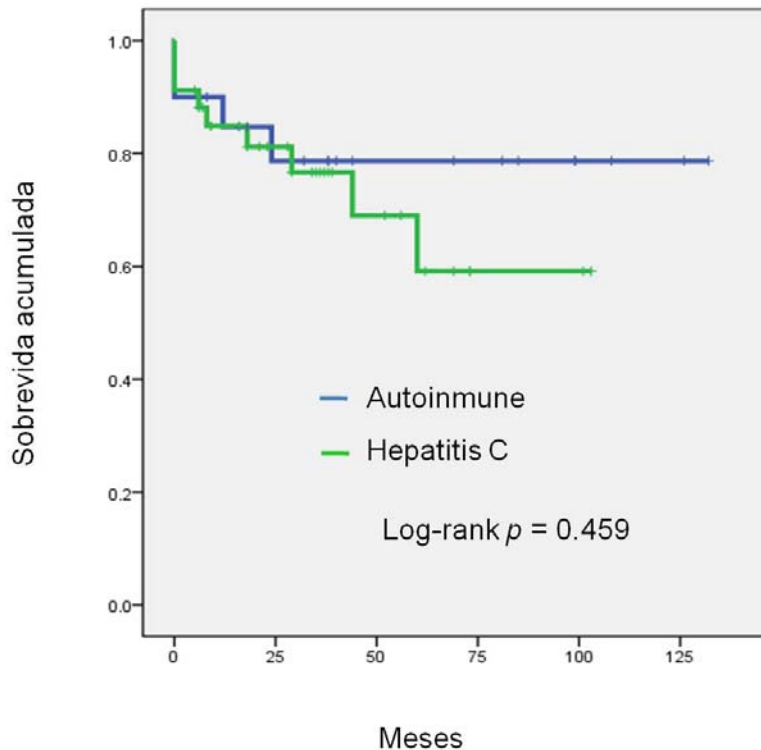
La sobrevida de acuerdo a la etiología que llevó al trasplante se muestra en la siguiente figura. La sobrevida media de los pacientes con cirrosis biliar primaria fue de  $111.7 \pm 13.1$  meses (IC95% 86.5-137.0), las pacientes con hepatitis autoinmune  $30.4 \pm 6.8$  (IC95% 17.0-43.7) y los pacientes con colangitis

esclerosante primaria  $61.5 \pm 26.5$  meses (IC95% 9.52-113.4). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la sobrevida de estos tres grupos.



Al comparar esta cohorte con la de pacientes con cirrosis hepática por virus de la hepatitis C, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas; sobrevida promedio de toda la cohorte  $97.4 \pm 8.3$  meses (IC95% 81.1-113.6), sobrevida de pacientes con hepatitis C  $72.6 \pm 8.4$  meses (IC95% 56.1-89.0).

La sobrevida a un año en el grupo de hepatopatías autoinmunes fue de 90% y a 5 años de 75%. La sobrevida a un año en el grupo de hepatitis C 87.8% y a 5 años de 62%.



Dos pacientes fallecieron después del periodo postoperatorio. Una mujer con cirrosis biliar primaria que desarrolló encefalopatía hipóxico-isquémica durante el procedimiento, egresó con cuidados neurológicos a su domicilio. Siete meses después, tras un periodo de deterioro hepático progresivo, falleció a causa de rechazo crónico. Otra paciente con cirrosis biliar primaria que recibía atención en otro hospital de forma simultánea (PEMEX), falleció tras un periodo progresivo de deterioro de la función hepática y con recurrencia de CBP demostrada por biopsia, sin que se tenga registrado en su expediente la causa de muerte, un año después del trasplante.

Dos pacientes requirieron de reintervención para reconstrucción biliar mediante una hepato-yeyuno anastomosis alta intrahepática ante la presencia de estenosis

tardía con falla endoscópica (10%), en una paciente con cirrosis biliar primaria a los 4 meses y un paciente con colangitis esclerosante primaria a los 36 meses.

Dos pacientes presentan hernia postincisionales asintomáticas que no han cursado con complicaciones. Una paciente con cirrosis biliar primaria, está en tratamiento médico para un linfoma no Hodgkin primario de la mama, manejado inicialmente mediante cuadrantectomía y disección axilar y ahora en esquema R-COP-21, está viva al momento del estudio y en tratamiento.

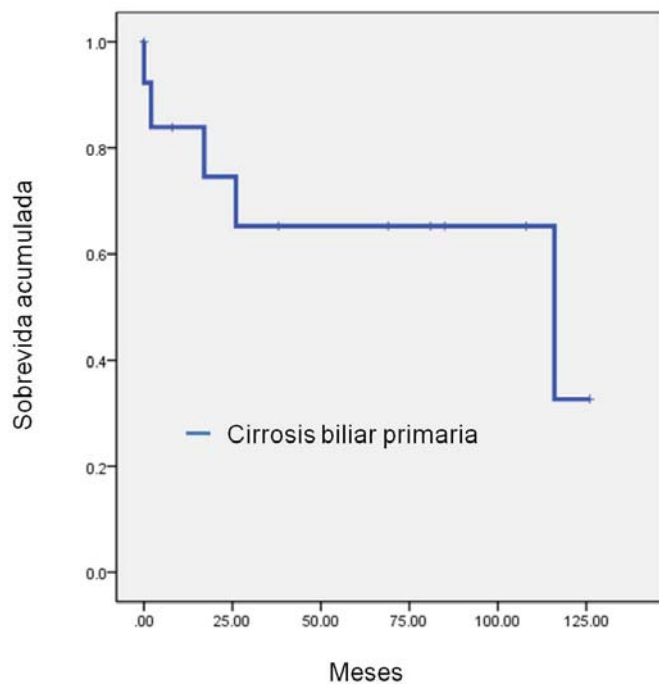
Dos pacientes desarrollaron diabetes mellitus tipo 2 durante el manejo con esteroides (10%) y un tercero cursa con tolerancia anormal a los hidratos de carbono (5%). Dos pacientes (10%) desarrollaron hipertensión arterial sistémica durante el seguimiento, actualmente manejada con enalapril.

Tres pacientes con cirrosis biliar primaria requieren de manejo con bifosfonatos por osteoporosis (15%), mientras que una paciente con hepatitis autoinmune cursa con osteopenia.

Ningún paciente con hepatopatía autoinmune ha presentado neoplasias malignas en el injerto hasta el momento del seguimiento.

## Recurrencia

Ningún paciente con hepatitis autoinmune ni colangitis esclerosante ha presentado recurrencia hasta el momento del seguimiento. Al excluir a estos pacientes y a las defunciones perioperatorias, trece pacientes con cirrosis biliar primaria fueron evaluados para la presencia de recurrencia. Cinco pacientes presentaron recurrencia histológica de la enfermedad, correspondiendo al 38.4% de la serie. En dos de los cinco pacientes con recurrencia se documentó persistencia de anticuerpos antimitocondriales. La sobrevida libre de recurrencia fue de  $82.5 \pm 15.7$  meses (IC95% 51.6-113.4).



Las características preoperatorias y operatorias son contrastadas en la siguiente tabla. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

<b>Variable</b>	<b>Recurrentes (n=5)</b>	<b>No recurrentes (n=7)</b>	<b>Valor de p</b>
<i>Edad al trasplante (años)</i>	41.4 ± 2.6; 40.0, 6.0	46.8 ± 4.1; 48.0, 12.0	0.060
<i>Sexo (femenino)</i>	80%	100%	0.217
<i>Puntos de CPT</i>	8.2 ± 2.1; 9.0, 5.0	8.5 ± 2.0; 8.0, 6.0	0.805
<i>MELD</i>	12.6 ± 5.2; 13.0, 13.0	14.4 ± 10.9; 11.0, 31	0.871
<i>Tiempo de espera (meses)</i>	14.0 ± 8.8; 12.0, 21.0	21.6 ± 9.8; 24.0, 33.0	0.159
<i>Tiempo operatorio (horas)</i>	6.3 ± 0.5; 6.5, 2.0	6.43 ± 1.27; 6.0, 3.0	1.000
<i>Sangrado (mL)</i>	3340 ± 1236; 3000, 3000	2985 ± 1052; 3100, 3200	0.807
<i>Isquemia fría (minutos)</i>	448.5 ± 179.3; 386.2, 480.0	327.3 ± 106.4; 386.2, 266.3	0.204
<i>Isquemia caliente (minutos)</i>	69.3 ± 8.8; 65.9, 21.0	56.8 ± 10.4; 60, 25.9	0.083
<i>Rechazo agudo (%)</i>	40%	71.4%	0.276
<i>Anti-IL2R</i>	60%	71.4%	0.679
<i>Tacrolimus</i>	100%	71.4%	0.190
<i>Sirolimus</i>	0%	14.3%	0.377

<i>MMF</i>	40%	85.7%	0.098
<i>Ascitis preOp</i>	60%	85.7%	0.310
<i>Encefalopatía preOp</i>	20%	28.6%	0.735
<i>Sangrado variceal preOp</i>	80%	71.4%	0.735
<i>Tiempo de seguimiento (meses)</i>	65.4 ± 48.7; 44.0, 120.0	73.5 ± 40.2; 81.0, 118.0	0.935

Las variables dicotómicas se analizaron mediante la prueba de la chi cuadrada y las variables continuas mediante la prueba de la U de Mann-Whitney.



## **Discusión**

Nuestro hospital es un centro de referencia nacional para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades autoinmunes y enfermedad inflamatoria intestinal, por lo que se concentra un gran número de pacientes. Por otro lado, el Instituto no es un centro de alto volumen en trasplante hepático, lo que limita su número de trasplantes a alrededor de 7-12 por año. De aquí, que aunque el número de trasplantes en nuestro hospital sea reducido (a la fecha se han realizado 88), un número significativo corresponden a hepatopatías autoinmunes (26 casos).

En el presente estudio se decidió incluir sólo a los pacientes trasplantados del 2000 a la fecha, debido a la tasa de mortalidad perioperatoria registrada en los primeros años del programa de trasplante hepático del hospital, asociada a la curva de aprendizaje de su equipo quirúrgico y médico.

La naturaleza retrospectiva del estudio y el reducido número de casos analizados son definitivamente las limitantes más importantes del estudio, pero habrá que considerar que se necesitaría un estudio prospectivo de 10 años para evaluar el mismo número de casos en nuestro hospital.

El presente estudio comparó de forma retrospectiva los resultados obtenidos con el segundo grupo más numeroso de pacientes trasplantados de hígado en nuestro hospital, los pacientes con hepatopatías no virales autoinmunes. El grupo más numeroso en nuestro hospital es el de hepatopatías virales, por lo que ambos fueron comparados en términos de sobrevida en este estudio, encontrando una sobrevida sin diferencias estadísticamente significativas.

La cirrosis biliar primaria representó la segunda causa individual más común de trasplante en nuestro hospital (17.5%) después de la hepatitis C. Muchos de los

pacientes sometidos a trasplante en este grupo presentaron una función hepática residual buena, lo que explica el por qué la mitad de los pacientes trasplantados tenían un MELD < 16. Durante su evolución, los pacientes referían constantemente prurito como su principal manifestación clínica y negaban mejoría con el tratamiento médico. El prurito mejoró en todos los pacientes después del trasplante y de forma interesante, ningún paciente con recurrencia ha referido prurito hasta el momento.

Un punto interesante a analizar en el futuro, además de la evaluación de autoanticuerpos y electroforesis de proteínas en este grupo, es la prevalencia de dislipidemias pre y postrasplante. Como observación aislada del investigador, los pacientes con recurrencia de cirrosis biliar primaria presentaron elevación de los niveles de colesterol total meses o años antes del diagnóstico de recurrencia postrasplante. Este grupo de pacientes cursa con una elevación de la lipoproteína X sérica durante la fase sintomática de su enfermedad pretrasplante. Sería interesante evaluar de forma prospectiva y simultánea el estudio de los lípidos en estos pacientes como predictores de recurrencia. La alta incidencia de dislipidemia asociada a síndrome metabólico en pacientes trasplantados sometidos a tratamientos largos con esteroides y aumento de peso dificulta el análisis retrospectivo de este aspecto.

La hepatitis autoinmune corresponde al 5% de las causas de trasplante hepático en el mundo. En nuestro hospital, corresponde al 6.7% de los trasplantes. Ninguna de las pacientes en nuestra serie ha demostrado recurrencia de la enfermedad, la cual está descrita en 17-42% a 5 años. Este grupo de pacientes será evaluado de forma prospectiva mediante electroforesis de proteínas, autoanticuerpos séricos y

nueva biopsia hepática, para evaluar la presencia de recidiva asintomática en este grupo durante el siguiente año. Sólo dos pacientes con colangitis esclerosante fueron incluidos en este estudio, lo que hace casi anecdótica la información recopilada.

El único antecedente en la literatura nacional que ha estudiado la evolución y recurrencia de pacientes trasplantados por hepatopatías autoinmunes es el de la Dra. Linda Muñoz en Monterrey. En su reporte, se describe a 20 pacientes con hepatopatías autoinmunes sometidos a trasplante hepático, de los cuales 3 presentaron recurrencia de la enfermedad. De forma interesante, ningún paciente tuvo la misma enfermedad antes y después del trasplante, ya que todos los pacientes recurrieron como hepatitis autoinmune, cuando su diagnóstico original era de cirrosis biliar primaria (2 casos) y cirrosis criptogénica.

En conclusión, los resultados del trasplante hepático para hepatopatías autoinmunes una vez completada la curva de aprendizaje del centro es muy buena y comparable en términos de sobrevida del injerto y el paciente con centros de alto volumen en trasplante hepático. La tasa de recurrencia observada en nuestro estudio en pacientes con cirrosis biliar primaria es similar a la reportada en la literatura mundial. La valoración de factores asociados a recurrencia en nuestro estudio se ve limitada por el reducido número de casos.

## Referencias

1. Gallegos-Orozco JF, Fuentes AP, Gerardo Argueta J, Perez-Pruna C, Hinojosa-Becerril C, Sixtos-Alonso MS, Cruz-Castellanos S, Gutierrez-Reyes G, Olivera-Martinez MA, Gutierrez-Ruiz MC, Kershenobich D. Health-related quality of life and depression in patients with chronic hepatitis C. *Arch Med Res* 2003; **34**: 124-9.
2. Singh GK, Hoyert DL. Social epidemiology of chronic liver disease and cirrhosis mortality in the United States, 1935-1997: trends and differentials by ethnicity, socioeconomic status, and alcohol consumption. *Hum Biol* 2000; **72**: 801-20.
3. Bosetti C, Levi F, Lucchini F, Zatonski WA, Negri E, La Vecchia C. Worldwide mortality from cirrhosis: an update to 2002. *J Hepatol* 2007; **46**: 827-39.
4. WHO mortality database. <http://www.who.int/healthinfo/morttables/en/>.  
Fecha de acceso: 31 de julio de 2011
5. [Bases de datos en formato de cubo dinámico]. <http://sinais.salud.gob.mx/>.  
Fecha de acceso: 31 de julio de 2011
6. [Indicadores demográficos básicos]. <http://www.conapo.gob.mx/>. Fecha de acceso: 31 de julio de 2011
7. Mendez-Sanchez N, Villa AR, Chavez-Tapia NC, Ponciano-Rodriguez G, Almeda-Valdes P, Gonzalez D, Uribe M. Trends in liver disease prevalence in Mexico from 2005 to 2050 through mortality data. *Ann Hepatol* 2005; **4**: 52-5.
8. Mendez-Sanchez N, Aguilar-Ramirez JR, Reyes A, Dehesa M, Juárez A, Castañeda B, Sanchez-Avila F, Poo JL, Guevara Gonzalez L, Lizardi J, Valdovinos MA, Uribe M, Contreras AM, Tirado P, Aguirre J, Rivera-Benitez C, Santiago-

Santiago R, Bosques-Padilla F, Munoz L, Guerrero A, Ramos M, Rodriguez-Hernandez H, Jacobo-Karam J. Etiology of liver cirrhosis in Mexico. *Ann Hepatol* 2004; **3**: 30-3.

9. Gongora-Biachi RA, Castro-Sansores CJ, Gonzalez-Martinez P, Lara-Perera DM, Garrido-Palma J, Lara-Perera V. Frequency of antibodies against the hepatitis C virus in patients with hepatic cirrhosis in Yucatan, Mexico. *Salud Publica Mex* 2003; **45**: 346-50.

10. Reuben A. The serology of the Addison-Gull syndrome. *Hepatology* 2003; **37**: 225-8.

11. Walker JG, Doniach D, Roitt IM, Sherlock S. Serological Tests in Diagnosis of Primary Biliary Cirrhosis. *Lancet* 1965; **1**: 827-31.

12. Fussey SP, Guest JR, James OF, Bassendine MF, Yeaman SJ. Identification and analysis of the major M2 autoantigens in primary biliary cirrhosis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1988; **85**: 8654-8.

13. Selmi C, Bowlus CL, Gershwin ME, Coppel RL. Primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2011; **377**: 1600-9.

14. James DG. Waldenstrom's syndromes. *Qjm* 2010; **103**: 67-8.

15. Wright EC, Seeff LB, Berk PD, Jones A, Plotz PH. Treatment of chronic active hepatitis. An analysis of three controlled trials. *Gastroenterology* 1977; **73**: 1422-30.

16. Goodrich EO, Jr., Welch HF, Nelson JA, Beecher TS, Welch CS. Homotransplantation of the canine liver. *Surgery* 1956; **39**: 244-51.

17. Starzl TE, Marchioro TL, Rowlands DT, Jr., Kirkpatrick CH, Wilson WE, Rifkind D, Waddell WR. Immunosuppression after Experimental and Clinical Homotransplantation of the Liver. *Ann Surg* 1964; **160**: 411-39.
18. Cannon JA. Brief report. *Transplant Bull* 1956; **3**: 7.
19. Starzl TE, Kaupp HA, Jr., Brock DR, Lazarus RE, Johnson RV. Reconstructive problems in canine liver homotransplantation with special reference to the postoperative role of hepatic venous flow. *Surg Gynecol Obstet* 1960; **111**: 733-43.
20. Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the Liver in Humans. *Surg Gynecol Obstet* 1963; **117**: 659-76.
21. Shaw BW, Jr., Martin DJ, Marquez JM, Kang YG, Bugbee AC, Jr., Iwatsuki S, Griffith BP, Hardesty RL, Bahnson HT, Starzl TE. Venous bypass in clinical liver transplantation. *Ann Surg* 1984; **200**: 524-34.
22. Starzl TE, Lakkis, F. G. The Unfinished Legacy of Liver Transplantation. In: Lakkis FG, Fischer, J.E., ed. *Mastery of Surgery*. 5th edition ed: Lippincott Williams & Wilkins, 2005.
23. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: liver transplantation--June 20-23, 1983. *Hepatology* 1984; **4**: 107S-110S.
24. United Network for Organ Sharing. Liver and Intestine Transplantation. [www.optn.org](http://www.optn.org). Fecha de acceso: 31 de julio de 2011

25. Sagmeister M, Mullhaupt B, Kadry Z, Kullak-Ublick GA, Clavien PA, Renner EL. Cost-effectiveness of cadaveric and living-donor liver transplantation. *Transplantation* 2002; **73**: 616-22.
26. Adam R, McMaster P, O'Grady JG, Castaing D, Klempnauer JL, Jamieson N, Neuhaus P, Lerut J, Salizzoni M, Pollard S, Muhlbacher F, Rogiers X, Garcia Valdecasas JC, Berenguer J, Jaeck D, Moreno Gonzalez E. Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transpl* 2003; **9**: 1231-43.
27. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant* 2005; **5**: 307-13.
28. Starzl TE, Hakala TR, Shaw BW, Jr., Hardesty RL, Rosenthal TJ, Griffith BP, Iwatsuki S, Bahnson HT. A flexible procedure for multiple cadaveric organ procurement. *Surg Gynecol Obstet* 1984; **158**: 223-30.
29. Miller C, Mazzaferro, V., Makowka, L. Rapid flush technique for donor hepatectomy: Safety and efficacy of an improved method of liver recovery for transplantation. *Transplant Proc* 1988; **20**: 948-950.
30. Gonzalez FX, Rimola A, Grande L, Antolin M, Garcia-Valdecasas JC, Fuster J, Lacy AM, Cugat E, Visa J, Rodes J. Predictive factors of early postoperative graft function in human liver transplantation. *Hepatology* 1994; **20**: 565-73.
31. Figueras J, Busquets J, Grande L, Jaurrieta E, Perez-Ferreiroa J, Mir J, Margarit C, Lopez P, Vazquez J, Casanova D, Bernardos A, De-Vicente E, Parrilla P, Ramon JM, Bou R. The deleterious effect of donor high plasma sodium and extended preservation in liver transplantation. A multivariate analysis. *Transplantation* 1996; **61**: 410-3.

32. Markmann JF, Markmann JW, Markmann DA, Bacquerizo A, Singer J, Holt CD, Gornbein J, Yersiz H, Morrissey M, Lerner SM, McDiarmid SV, Busuttil RW. Preoperative factors associated with outcome and their impact on resource use in 1148 consecutive primary liver transplants. *Transplantation* 2001; **72**: 1113-22.
33. Testa G, Malago M, Nadalin S, Treptow B, Paul A, Frilling A, Broelsch CE. Histidine-tryptophan-ketoglutarate versus University of Wisconsin solution in living donor liver transplantation: results of a prospective study. *Liver Transpl* 2003; **9**: 822-6.
34. Sade RM. Transplantation at 100 years: Alexis Carrel, pioneer surgeon. *Ann Thorac Surg* 2005; **80**: 2415-8.
35. Gunji H, Cho A, Tohma T, Okazumi S, Makino H, Shuto K, Mochizuki R, Matsubara K, Hayano K, Mori C, Murakami G, Ochiai T. The blood supply of the hilar bile duct and its relationship to the communicating arcade located between the right and left hepatic arteries. *Am J Surg* 2006; **192**: 276-80.
36. Vilatoba M, Zamora-Valdés, D., Diaz-Zamudio, M. Culebro, C., Mercado, M. A. Anatomía tomográfica de la arteria hepática. Variantes relevantes para el trasplante hepático ortotópico en 1,000 pacientes. Memorias del 6° Congreso de la Asociación Mexicana de Hepatología. *Ann Hepatol* 2010; **9**.
37. Orug T, Jarufe N, Soonawalla Z, Tekin K, Mirza DF, Mayer D. Back table procedure for the modified piggyback technique of liver transplantation: a simple test to identify caval leaks on the bench. *Exp Clin Transplant* 2004; **2**: 246-8.
38. Gordon RD, Shaw BW, Jr., Iwatsuki S, Todo S, Starzl TE. A simplified technique for revascularization of homografts of the liver with a variant right hepatic artery from the superior mesenteric artery. *Surg Gynecol Obstet* 1985; **160**: 474-6.



39. Melada E, Maggi U, Rossi G, Caccamo L, Gatti S, Paone G, Reggiani P, Brigati E, Fassati LR. Back-table arterial reconstructions in liver transplantation: single-center experience. *Transplant Proc* 2005; **37**: 2587-8.
40. Calne RY, Williams R, Dawson JL, Ansell ID, Evans DB, Flute PT, Herbertson PM, Joysey V, Keates GH, Knill-Jones RP, Mason SA, Millard PR, Pena JR, Pentlow BD, Salaman JR, Sells RA, Cullum PA. Liver transplantation in man. II. A report of two orthotopic liver transplants in adult recipients. *Br Med J* 1968; **4**: 541-6.
41. Janssen H, Lange R, Erhard J, Malago M, Eigler FW, Broelsch CE. Causative factors, surgical treatment and outcome of incisional hernia after liver transplantation. *Br J Surg* 2002; **89**: 1049-54.
42. Heisterkamp J, Marsman HA, Eker H, Metselaar HJ, Tilanus HW, Kazemier G. A J-shaped subcostal incision reduces the incidence of abdominal wall complications in liver transplantation. *Liver Transpl* 2008; **14**: 1655-8.
43. Donataccio M, Genco B, Donataccio D. Right subcostal incision in liver transplantation: prospective study of feasibility. *Transplant Proc* 2006; **38**: 1109-10.
44. Dixon E, Sahajpal A, Vollmer CM, Jr., Cattral M, Greig PD. Multipurpose extended subcostal incision for hepatobiliary surgery. *Am J Surg* 2004; **187**: 128-30.
45. Pappas G, Palmer WM, Martineau GL, Penn I, Halgrimson CG, Groth CG, Starzl TE. Hemodynamic alterations caused during orthotopic liver transplantation in humans. *Surgery* 1971; **70**: 872-5.

46. Estrin JA, Belani KG, Ascher NL, Lura D, Payne W, Najarian JS. Hemodynamic changes on clamping and unclamping of major vessels during liver transplantation. *Transplant Proc* 1989; **21**: 3500-5.
47. Hoffmann K, Weigand MA, Hillebrand N, Buchler MW, Schmidt J, Schemmer P. Is veno-venous bypass still needed during liver transplantation? A review of the literature. *Clin Transplant* 2009; **23**: 1-8.
48. Griffith BP, Shaw BW, Jr., Hardesty RL, Iwatsuki S, Bahnson HT, Starzl TE. Venovenous bypass without systemic anticoagulation for transplantation of the human liver. *Surg Gynecol Obstet* 1985; **160**: 270-2.
49. Ellis JE, Lichtor JL, Feinstein SB, Chung MR, Polk SL, Broelsch C, Emond J, Thistlethwaite JR, Roizen MF. Right heart dysfunction, pulmonary embolism, and paradoxical embolization during liver transplantation. A transesophageal two-dimensional echocardiographic study. *Anesth Analg* 1989; **68**: 777-82.
50. Zaballos JM, Riano D, Davila PA, Perez-Cerda F, Martinez PA. Venovenous bypass vs no bypass in orthotopic liver transplantation: metabolic values during reperfusion. *Transplant Proc* 1993; **25**: 1865-6.
51. Khoury GF, Mann ME, Porot MJ, Abdul-Rasool IH, Busuttil RW. Air embolism associated with veno-venous bypass during orthotopic liver transplantation. *Anesthesiology* 1987; **67**: 848-51.
52. Gonzalez FX, Garcia-Valdecasas JC, Grande L, Pacheco JL, Cugat E, Fuster J, Lacy AM, Taura P, Lopez-Boado MA, Rimola A, Visa J. Vena cava vascular reconstruction during orthotopic liver transplantation: a comparative study. *Liver Transpl Surg* 1998; **4**: 133-40.

53. Grande L, Rimola A, Cugat E, Alvarez L, Garcia-Valdecasas JC, Taura P, Beltran J, Fuster J, Lacy AM, Gonzalez FJ, Tabet J, Cifuentes A, Rull R, Ramos C, Visa J, Rodes J. Effect of venovenous bypass on perioperative renal function in liver transplantation: results of a randomized, controlled trial. *Hepatology* 1996; **23**: 1418-28.
54. Cheema SP, Hughes A, Webster NR, Bellamy MC. Cardiac function during orthotopic liver transplantation with venovenous bypass. *Anaesthesia* 1995; **50**: 776-8.
55. Chari RS, Gan TJ, Robertson KM, Bass K, Camargo CA, Jr., Greig PD, Clavien PA. Venovenous bypass in adult orthotopic liver transplantation: routine or selective use? *J Am Coll Surg* 1998; **186**: 683-90.
56. Boggi U, Filippini F, Mosca F. Water-glove balloon system: a useful option to salvage liver grafts with postreperfusion suprahepatic vena caval kinking. *Transplantation* 1998; **66**: 1317-9.
57. Tucker O, Battula N, Kane P, Karani J, Heaton N, Muiesan P. Liver transplantation with caval thrombectomy and cavoatrial shunt in acute Budd-Chiari syndrome. *Liver Transpl* 2007; **13**: 624-5.
58. Carrel T, Decurtins M, Laske A, Bauer E, von Segesser L, Largiader F, Turina M. Liver transplantation with atrioatrial anastomosis for Budd-Chiari syndrome. *Ann Thorac Surg* 1990; **50**: 658-60.
59. Kazimi M, Karaca C, Ozsoy M, Ozdemir M, Apaydin AZ, Ulukaya S, Zeytunlu M, Kilic M. Live donor liver transplantation for Budd-Chiari syndrome: anastomosis of the right hepatic vein to the right atrium. *Liver Transpl* 2009; **15**: 1374-7.

60. Joshi SD, Joshi SS, Siddiqui AU. Anatomy of retrohepatic segment of inferior vena cava and termination of hepatic veins. *Indian J Gastroenterol* 2009; **28**: 216-20.
61. Tzakis A, Todo S, Starzl TE. Orthotopic liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. *Ann Surg* 1989; **210**: 649-52.
62. Wu YM, Voigt M, Rayhill S, Katz D, Chenhsu RY, Schmidt W, Miller R, Mitros F, Labrecque D. Suprahepatic venacavaplasty (cavaplasty) with retrohepatic cava extension in liver transplantation: experience with first 115 cases. *Transplantation* 2001; **72**: 1389-94.
63. Belghiti J, Panis Y, Sauvanet A, Gayet B, Fekete F. A new technique of side to side caval anastomosis during orthotopic hepatic transplantation without inferior vena caval occlusion. *Surg Gynecol Obstet* 1992; **175**: 270-2.
64. Khan S, Silva MA, Tan YM, John A, Gunson B, Buckels JA, David Mayer A, Bramhall SR, Mirza DF. Conventional versus piggyback technique of caval implantation; without extra-corporeal veno-venous bypass. A comparative study. *Transpl Int* 2006; **19**: 795-801.
65. Hesse UJ, Berrevoet F, Troisi R, Pattyn P, Mortier E, Decruyenaere J, de Hemptinne B. Hepato-venous reconstruction in orthotopic liver transplantation with preservation of the recipients' inferior vena cava and veno-venous bypass. *Langenbecks Arch Surg* 2000; **385**: 350-6.
66. Stieber AC, Gordon RD, Bassi N. A simple solution to a technical complication in "piggyback" liver transplantation. *Transplantation* 1997; **64**: 654-5.

67. Wang SL, Sze DY, Busque S, Razavi MK, Kee ST, Frisoli JK, Dake MD. Treatment of hepatic venous outflow obstruction after piggyback liver transplantation. *Radiology* 2005; **236**: 352-9.
68. Jovine E, Mazziotti A, Grazi GL, Ercolani G, Masetti M, Morganti M, Pierangeli F, Begliomini B, Mazzetti PG, Rossi R, Paladini R, Cavallari A. Piggyback versus conventional technique in liver transplantation: report of a randomized trial. *Transpl Int* 1997; **10**: 109-12.
69. Isern MR, Massarollo PC, de Carvalho EM, Baia CE, Kavakama J, de Andrade Lima P, Mies S. Randomized trial comparing pulmonary alterations after conventional with venovenous bypass versus piggyback liver transplantation. *Liver Transpl* 2004; **10**: 425-33.
70. Starzl TE, Iwatsuki S, Shaw BW, Jr. A growth factor in fine vascular anastomoses. *Surg Gynecol Obstet* 1984; **159**: 164-5.
71. Pan C, Shi Y, Zhang JJ, Deng YL, Zheng H, Zhu ZJ, Shen ZY. Single-center experience of 253 portal vein thrombosis patients undergoing liver transplantation in China. *Transplant Proc* 2009; **41**: 3761-5.
72. Tao YF, Teng F, Wang ZX, Guo WY, Shi XM, Wang GH, Ding GS, Fu ZR. Liver transplant recipients with portal vein thrombosis: a single center retrospective study. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009; **8**: 34-9.
73. Stieber AC, Zetti G, Todo S, Tzakis AG, Fung JJ, Marino I, Casavilla A, Selby RR, Starzl TE. The spectrum of portal vein thrombosis in liver transplantation. *Ann Surg* 1991; **213**: 199-206.
74. Robles R, Fernandez JA, Hernandez Q, Marin C, Ramirez P, Sanchez Bueno F, Lujan JA, Rodriguez JM, Acosta F, Parrilla P. Eversion

thromboendovenectomy for organized portal vein thrombosis encountered during liver transplantation. *Transplant Proc* 2003; **35**: 1915-7.

75. Tzakis A, Todo S, Stieber A, Starzl TE. Venous jump grafts for liver transplantation in patients with portal vein thrombosis. *Transplantation* 1989; **48**: 530-1.

76. Pinna AD, Lim JW, Sugitani AD, Starzl TE, Fung JJ. "Pants" vein jump graft for portal vein and superior mesenteric vein thrombosis in transplantation of the liver. *J Am Coll Surg* 1996; **183**: 527-8.

77. Tzakis AG, Kirkegaard P, Pinna AD, Jovine E, Misiakos EP, Maziotti A, Dodson F, Khan F, Nery J, Rasmussen A, Fung JJ, Demetris A, Ruiz PJ. Liver transplantation with cavoportal hemitransposition in the presence of diffuse portal vein thrombosis. *Transplantation* 1998; **65**: 619-24.

78. Gerunda GE, Merenda R, Neri D, Angeli P, Barbazza F, Valmasoni M, Feltracco P, Zangrandi F, Gangemi A, Miotto D, Gagliesi A, Faccioli AM. Cavoportal hemitransposition: a successful way to overcome the problem of total portosplenomesenteric thrombosis in liver transplantation. *Liver Transpl* 2002; **8**: 72-5.

79. Borchert DH. Cavoportal hemitransposition for the simultaneous thrombosis of the caval and portal systems - a review of the literature. *Ann Hepatol* 2008; **7**: 200-11.

80. Wojcicki M, Lubikowski J, Klek R, Post M, Jarosz K, Bialek A, Wunch M, Czuprynska M. 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; **41**: 3126-30.

81. Neuhaus P, Blumhardt G, Bechstein WO, Steffen R, Platz KP, Keck H. Technique and results of biliary reconstruction using side-to-side choledochocholedochostomy in 300 orthotopic liver transplants. *Ann Surg* 1994; **219**: 426-34.
82. Sotiropoulos GC, Sgourakis G, Radtke A, Molmenti EP, Goumas K, Mylona S, Fouzas I, Karaliotas C, Lang H. Orthotopic liver transplantation: T-tube or not T-tube? Systematic review and meta-analysis of results. *Transplantation* 2009; **87**: 1672-80.
83. Mercado MA, Vilatoba M, Chan C, Dominguez I, Leal RP, Olivera MA. Intrahepatic bilioenteric anastomosis after biliary complications of liver transplantation: operative rescue of surgical failures. *World J Surg* 2009; **33**: 534-8.
84. Mercado MA, Chan C, Orozco H, Villalta JM, Barajas-Olivas A, Erana J, Dominguez I. Long-term evaluation of biliary reconstruction after partial resection of segments IV and V in iatrogenic injuries. *J Gastrointest Surg* 2006; **10**: 77-82.
85. Mercado MA, Orozco H, Chan C, Quezada C, Barajas-Olivas A, Borja-Cacho D, Sanchez-Fernandez N. Bile duct growing factor: an alternate technique for reconstruction of thin bile ducts after iatrogenic injury. *J Gastrointest Surg* 2006; **10**: 1164-9.
86. Gurusamy KS, Samraj K, Davidson BR. Routine abdominal drainage for uncomplicated liver resection. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD006232.
87. de Rougemont O, Dutkowski P, Weber M, Clavien PA. Abdominal drains in liver transplantation: useful tool or useless dogma? A matched case-control study. *Liver Transpl* 2009; **15**: 96-101.

88. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, de Santibanes E, Pekolj J, Slankamenac K, Bassi C, Graf R, Vonlanthen R, Padbury R, Cameron JL, Makuuchi M. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg* 2009; **250**: 187-96.
89. Mottershead M, Neuberger J. Transplantation in autoimmune liver diseases. *World J Gastroenterol* 2008; **14**: 3388-95.