



INCIDENCIA Y FACTORES DE RIESGO DE LAS COMPLICACIONES BILIARES TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO

TRABAJO FIN DE GRADO

CURSO 2014-2015

AUTORA: Natalia Alonso Marín

DIRECTORA: Trinidad Serrano Aulló



1542

Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	3-4
2. PALABRAS CLAVE.....	3-4
3. INTRODUCCIÓN.....	5-12
3.1 FACTORES DE RIESGO	
3.2 ESTENOSIS ANASTOMÓTICA	
3.3 FÍSTULA BILIAR	
3.4 ESTENOSIS NO ANASTOMÓTICA	
4. HIPÓTESIS.....	12
5. OBJETIVOS.....	13
6. MATERIAL Y MÉTODOS.....	13-15
6.1 OBJETIVO DEL ESTUDIO	
6.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	
6.3 VARIABLES ESTUDIADAS	
6.3.1 Variables de estudio del donante	
6.3.2 Variables de estudio de la intervención quirúrgica	
6.3.3 Variables de estudio del receptor	
6.3.4 Variables relacionadas con el trasplante	
6.3.5 Variables relacionadas con el objetivo primario	
6.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	
7. RESULTADOS.....	16-23
7.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO	
7.2 ANÁLISIS UNIVARIANTE	
7.3 ANÁLISIS MULTIVARIANTE	
8. DISCUSIÓN.....	24-26
9. CONCLUSIONES.....	27
10. BIBLIOGRAFÍA.....	28-29

ABREVIATURAS

ACV: Accidente cerebrovascular

CB: Complicación biliar

CH: Cirrosis hepática

CMV: Citomegalovirus

CPRE: Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica

CPTH: Colangiografía transparieto hepática

CRM: Colangio resonancia magnética

EA: Estenosis de la anastomosis

EHNA: Esteatosis hepática no alcohólica

ENA: Estenosis no anastomótica

FB: Fístula biliar

HCC: Hepatocarcinoma

TAH: Trombosis de la arteria hepática.

TH: Trasplante hepático

VHB: Virus hepatitis B

VHC: Virus hepatitis C

1 .RESUMEN

Las complicaciones biliares (CB) son las que con más frecuencia aparecen tras el trasplante hepático (TH). Pueden afectar a la anastomosis biliar o al árbol biliar intrahepático, siendo ambos tipos diferentes en cuanto a los factores de riesgo, manejo y pronóstico. Existen múltiples factores de riesgo relacionados tanto con la técnica quirúrgica como con factores del donante o del receptor. Se suelen manejar con tratamiento endoscópico, reservando el tratamiento quirúrgico para los casos refractarios.

OBJETIVO: Analizar la incidencia, tratamiento aplicado y factores de riesgo asociados a las complicaciones biliares en los pacientes sometidos a TH en la unidad de trasplantes del HCU Lozano Blesa de Zaragoza.

MATERIAL Y METODOS: estudio retrospectivo analítico, mediante la revisión de historias clínicas, de los pacientes sometidos a TH durante el periodo comprendido entre Febrero de 2010 y Diciembre de 2014.

RESULTADOS: Se realizaron 152 TH a 147 pacientes. El 37,5% de ellos presentaron alguna CB siendo la más frecuente (66,6%) la estenosis de la anastomosis (EA). Los factores que se relacionaron con un mayor riesgo de complicaciones biliares globales fueron el sexo femenino del receptor (40,4% vs .24,2%) $p= 0,036$; OR 2,18; IC 95% (1,04-4,29), la trombosis de la arteria hepática (TAH) (14% vs 2,1%) $p=0,04$; OR 7,592; IC95% (1,55-37,14) y el tiempo de isquemia ($364,06 \pm 92,6$ vs. $312,4 \pm 70,83$) $p= 0,01$; IC 95% (22,53- 80,79). Los factores relacionados con complicaciones de la anastomosis fueron la presencia de rechazo (23,8% vs. 9,9%) $p=0,029$; OR 2,84; IC95% (1,08-7,46) y el tiempo de isquemia ($361,69 \pm 94,31$ vs. $314,65 \pm 70,41$) $p= 0,003$; IC95% (16,39-77,67). El único factor asociado a estenosis no anastomótica (ENA) fue la TAH (66,7% vs. 2,8%); $p= 0,00$; OR: 69,5; IC 95% (12,67-382,53).

CONCLUSIONES: Las complicaciones de la anastomosis biliar fueron las más frecuentes, resultando factores de riesgo la presencia de rechazo y el tiempo de isquemia. La mayoría se solucionaron con tratamiento endoscópico. La ENA se relacionó con TAH, y la totalidad de los pacientes que la presentaron precisaron un retrasplante.

2. PALABRAS CLAVE: Trasplante hepático, complicaciones biliares, estenosis de la anastomosis biliar, estenosis biliar no anastomótica

1. ABSTRACT:

Biliary complications are the most frequent after liver transplantation. They can affect biliary anastomosis or intrahepatic biliary system. They have different risk factors, prognostic and treatment. There are several risk factors related to surgical procedure and donor or recipient factors. Biliary complications are typically managed with endoscopic treatment, reserving surgical treatment for refractory cases.

AIM: To analyze incidence, risk factors and performed treatment of biliary complications after liver transplantation in the Transplant Unit of HCU Lozano Blesa in Zaragoza.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective analytical research by reviewing medical records of patients undergoing liver transplantation between February 2010 and December 2014.

RESULTS: 152 liver transplantations were performed in 147 patients. In 37, 5% of them there was some biliary complication, being anastomotic stricture the most frequent (66,6%). The factors related to overall biliary complications were the female gender of the recipient (40,4% vs .24,2%); $p= 0,036$; OR 2,18; IC 95% (1,04-4,29), the thrombosis of hepatic artery (14% vs 2,1%) $p=0,04$; OR 7,592; IC95% (1,55-37,14) and the ischemic time ($364,06 \pm 92,6$ vs. $312,4 \pm 70,83$) $p= 0,01$; IC 95% (22,53- 80,79). The factors associated to anastomosis complications were the presence of acute rejection (23,8% vs. 9,9%) $p=0,029$; OR 2,84; IC95% (1,08-7,46) and the ischemic time ($361,69 \pm 94,31$ vs. $314,65 \pm 70,41$) $p= 0,003$; IC95% (16,39-77,67). The only factor associated with nonanastomotic biliary stricture was the thrombosis of hepatic artery. (66,7% vs. 2,8%); $p= 0,00$; OR:69,5; IC 95% (12,67-382,53).

CONCLUSIONS: Anastomotic biliary complications were the most frequent, being risk factors the presence of acute rejection and the ischemic time. Most were solved with endoscopic treatment. Nonanastomotic biliary stricture was related to arterial thrombosis, precisig in all cases retransplantation

2. KEY WORDS: Liver transplantation, biliary complications, anastomotic biliary stricture, nonanastomotic biliary stricture.

3. INTRODUCCIÓN

El primer trasplante hepático lo realizó el doctor TE Starzl en 1963, ¹ desde entonces ha pasado de ser un procedimiento experimental a un tratamiento de elección en pacientes con enfermedad hepática terminal, aguda o crónica, para los que no se dispone de más armas terapéuticas. ^{2,3} En la actualidad se han alcanzado muy buenos resultados en el trasplante hepático, con una supervivencia al año y a los 5 años del 85 % y 72% respectivamente en nuestro país. ⁴

Desde el punto de vista técnico, de las cuatro anastomosis que se realizan durante el implante del injerto: arteria hepática, vena porta, vena cava/suprahepáticas y vía biliar, esta última ha sido considerada desde los inicios como el “Talón de Aquiles” del TH

A pesar de la estandarización de la técnica, la mejoría en los métodos de preservación y la mejoría global de los resultados del trasplante, la presencia de complicaciones biliares sigue siendo un problema relevante dada su elevada incidencia y su influencia en la morbimortalidad. La incidencia global de las CB varía del 10 al 40% según las series. ⁵

Las complicaciones biliares post trasplante hepático se pueden dividir en 4 grandes grupos: 1) estenosis anastomótica 2) Fístula biliar (FB)

3) estenosis no anastomótica 4) Otras complicaciones, como por ejemplo, disfunción del esfínter de Oddi o coledocolitiasis.

El tipo más frecuente de complicación biliar es la estenosis de la anastomosis que en ocasiones se acompaña también de fístula biliar.

Cada una de estas complicaciones tiene un periodo de manifestación predominante. ⁶
(Figura 1)

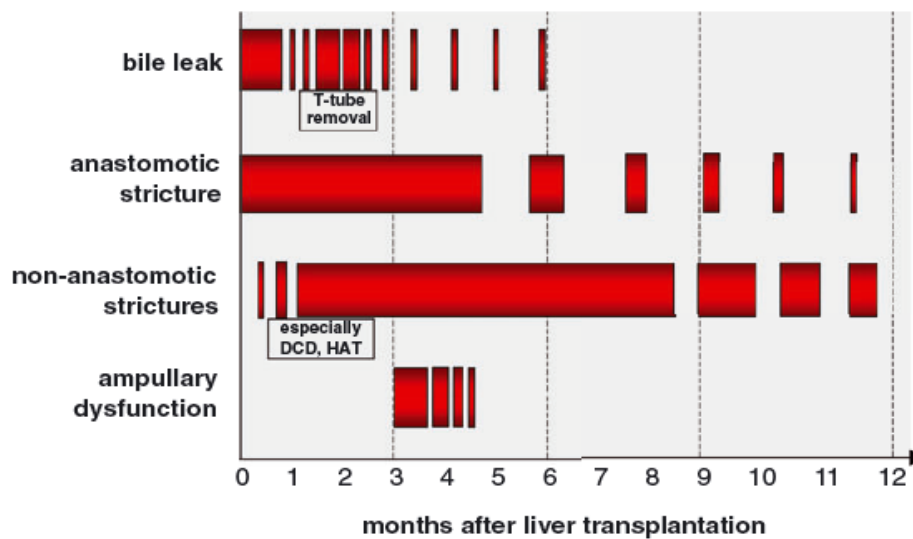


Figura 1: Periodo de tiempo post TH en el que aparecen con más frecuencia las diferentes complicaciones biliares.

3.1 FACTORES DE RIESGO

A pesar de que la etiopatogenia generalmente es multifactorial y que cada tipo de complicación biliar muestra sus peculiaridades, podemos agrupar los factores de riesgo en cuatro grandes grupos predominantes⁵⁻⁷ (Figura2):

- 1) Aspectos técnicos:** Defectos en la anastomosis por tensión excesiva o demasiados puntos que la desvitalizan, disección excesiva de la vía biliar que la devasculariza etc. Estos aspectos técnicos son claves en la aparición de estenosis de la anastomosis biliar.
- 2) Causas vasculares:** Cualquier factor que afecte a la correcta irrigación arterial puede influir en el desarrollo de las complicaciones biliares. Así la trombosis arterial es considerada uno de los principales factores de riesgo. Los problemas vasculares se asocian fundamentalmente con las estenosis no anastomóticas
- 3) Origen inmunológico:** Infección por citomegalovirus (CMV), incompatibilidad ABO, presencia de rechazo crónico, colangitis esclerosante primaria, recidiva del virus de la hepatitis C (VHC), etc. Estos factores de riesgo se asocian con las estenosis no anastomóticas
- 4) Daño post reperfusión:** Alteraciones en la microcirculación ocasionadas por fenómenos de isquemia reperfusión. Esta lesión se asocia con la presencia de estenosis no anastomóticas.

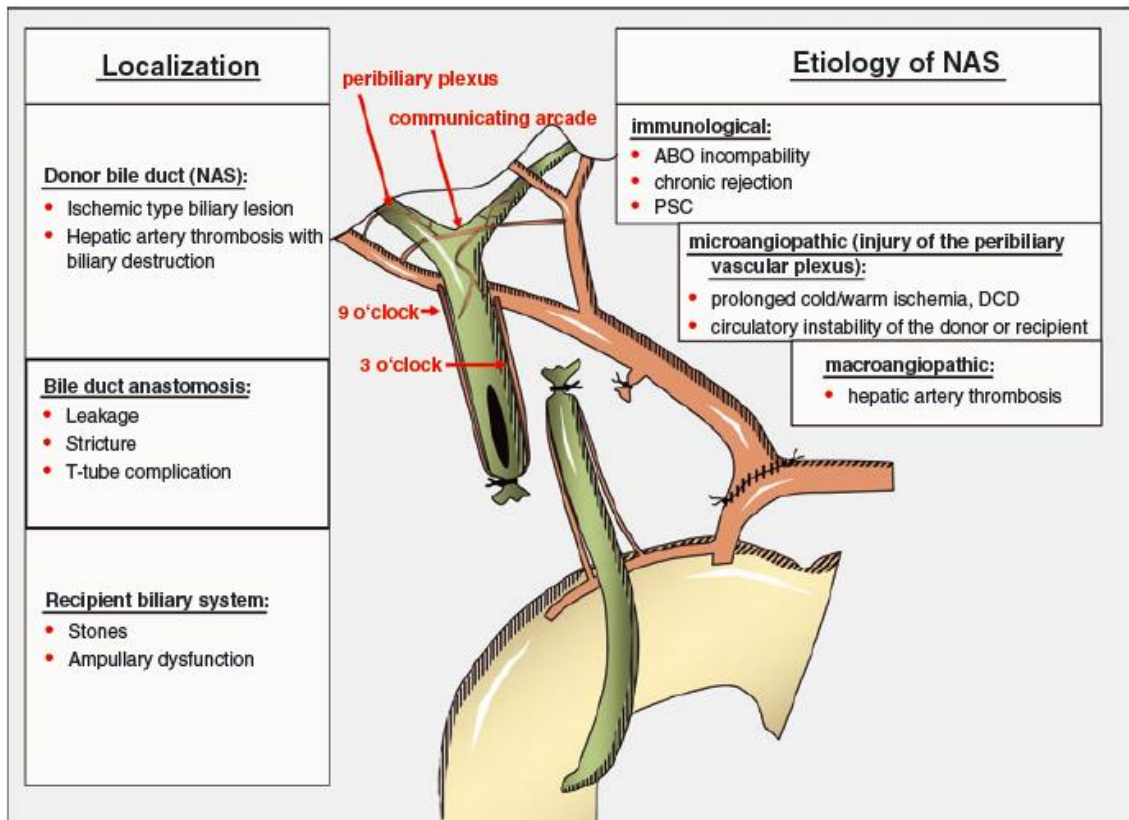


Figura 2: Etiopatogenia de las principales complicaciones biliares

2.2 ESTENOSIS ANASTOMÓTICA

La incidencia de EA post trasplante se ha mantenido muy estable a lo largo de los últimos años siendo de aproximadamente del 10-15% en el caso de trasplante con donante cadavérico.⁵

Las EA se clasifican según el momento de aparición en precoces (hasta 6 meses pos-TH) o tardías (>6 meses pos-TH).¹²

Las estenosis ocurridas en un periodo inmediato tras la cirugía son a menudo resultado del proceso quirúrgico, debidas principalmente a la propia técnica quirúrgica o a una cicatrización fibrótica. Mientras que las tardías probablemente se desarrollen progresivamente como consecuencia de una inflamación local debida a isquemia, o después de haber padecido una fuga biliar.

El primer signo de sospecha de EA suele ser la alteración analítica en los controles habituales, especialmente colestasis.

La primera prueba diagnóstica a realizar es la ecografía, sin embargo hay que considerar que la ecografía tiene baja sensibilidad (40-60%)¹³⁻¹⁴ en el diagnóstico de CB.

La prueba diagnóstica con mayor sensibilidad y especificidad es la colangiorresonancia magnética (CRM), con la ventaja respecto la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) de que no es invasiva

De forma global, se acepta el manejo endoscópico como de primera elección (con colocación de un stent mediante CPRE), si bien no hay que descartar el tratamiento percutáneo según la disponibilidad y experiencia del centro. Finalmente el tratamiento quirúrgico más aceptado consiste en la realización de una hepaticoyunostomía en Y de Roux, reservado para casos seleccionados o fracaso del tratamiento conservador.⁵

(Imágenes 1 y 2)

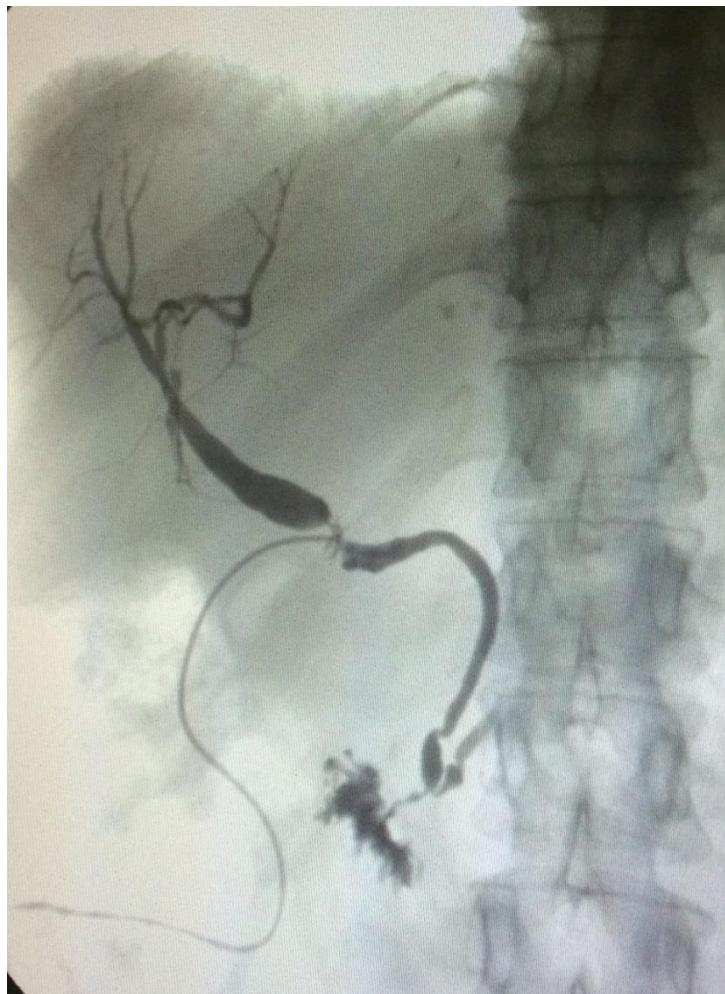


Imagen 1: Estenosis de la anastomosis biliar

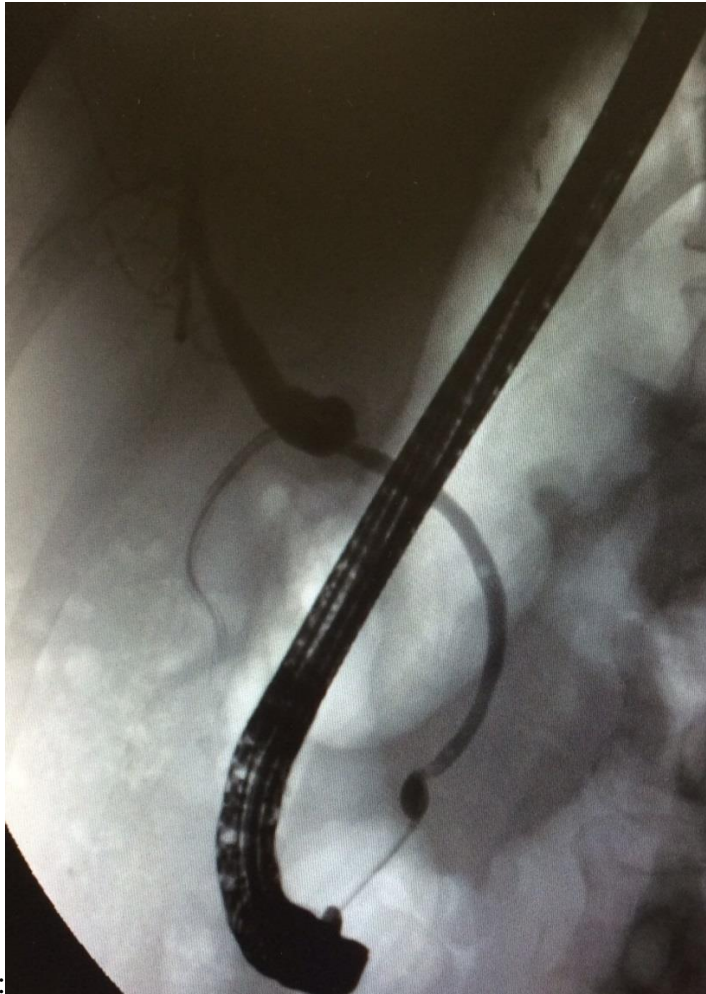


Imagen 2: Estenosis de la anastomosis

2.3 FÍSTULA BILIAR

La incidencia de la fístula biliar ha disminuido de forma significativa en los últimos años, actualmente se calcula en torno a un 8%. La fuga biliar se origina en la mayor parte de casos a nivel de la anastomosis biliar, a nivel de la inserción del tubo de Kehr, o a nivel del remanente cístico. Suelen ocurrir debido a razones técnicas o tras la retirada del tubo de Kehr.

De forma infrecuente se pueden observar Fugas biliares difusas como consecuencia de la necrosis del conducto biliar por trombosis de la arteria hepática.

El antecedente de haber padecido una fuga biliar está asociado con estenosis de la anastomosis tardía. La forma de presentación más frecuente es una pequeña fuga peri-tubo de Kehr, que generalmente no precisa ningún tratamiento.

Cuando la fuga es mayor, se suele manifestar con dolor abdominal, fiebre, ictericia, leucocitosis y elevación de las enzimas de colestasis. Se diagnostica mediante una colangiografía trans-Kehr, transparieto hepática (CTPH) o CPRE, o mediante un TAC abdominal en donde se observa una colección o ascitis difusa.

El tratamiento de la fuga biliar suele consistir simplemente en su correcto drenaje. En pacientes portadores de Kehr, la apertura del mismo puede resolver el problema. En casos de fuga persistente puede ser útil la realización de CPRE para papilotomía y/o colocación de stent ¹⁵ En caso de imposibilidad de correcto drenaje y por tanto desarrollo de bilioma será necesaria cirugía para drenaje de la fuga biliar y evitar complicaciones sépticas. La necesidad de reconstrucción de la anastomosis biliar por fuga y/o dehiscencia completa es infrecuente. En estos casos será recomendable la reconversión a hepaticoyeyunostomía, una vez resuelto el problema séptico. Cuando la necrosis de la vía biliar es total, incluso intrahepática, es necesario recurrir al retrasplante. ⁵⁻⁶



Imagen 3: Fístula biliar, localizada a nivel de la anastomosis

2.4 ESTENOSIS NO ANASTOMÓTICA

Englobamos en este apartado todas aquellas estenosis no localizadas a nivel de la anastomosis, que son también denominadas estenosis de tipo isquémico o estenosis intrahepáticas. Su incidencia varía del 5-15%.¹⁶⁻¹⁹

Desde el punto de vista práctico se pueden clasificar según el momento de presentación como ENA de inicio precoz (en el primer año post trasplante) y ENA de inicio tardío (presentación más allá del primer año post trasplante)

Así las ENA de inicio precoz, parecen estar más relacionadas con factores isquémicos.¹⁸ Estos factores isquémicos pueden ser trombosis de la arteria hepática, o daño isquémico durante la preservación.

Varios factores de riesgo de tipo isquémico se han relacionado con este tipo de ENA, de entre ellos cabe destacar el tiempo de isquemia prolongado, el tipo de solución de preservación y el donante en parada cardiaca.

Las ENA tardías, se relacionan más con factores inmunológicos como pueden ser infección por CMV, rechazo, incompatibilidad ABO, trasplante por hepatitis autoinmune o recidiva de colangitis esclerosante primaria.^{8-9,19}

Característicamente las ENA tardías suelen afectar de forma más difusa la vía biliar intrahepática, con el aspecto radiológico característico de estenosis y dilataciones intrahepáticas difusas.

El diagnóstico, al igual que en las EA, suele ser determinado por alteraciones analíticas en forma de colestasis.

De forma general aquellos pacientes con diagnóstico radiológico de ENA, pero asintomáticos, pueden ser seguidos sin tratamiento.

En caso de presentar ya alteración analítica, las opciones terapéuticas incluyen el tratamiento endoscópico, radiológico, quirúrgico (hepaticoyeyunostomía) o el retrasplante.

La ENA es la complicación biliar más temida, dada la dificultad en prevenirla, el difícil manejo y el mal pronóstico. Se asocian a una necesidad de retrasplante del 70-80%, y a pesar de ello, con una mortalidad próxima al 50%.⁵



Imagen 4: Estenosis biliar no anastomótica

4. HIPÓTESIS

La vía biliar sigue siendo una fuente importante de morbi-mortalidad precoz y tardía. Aunque la causa fundamental de las complicaciones biliares es de tipo técnico, y a pesar de los grandes avances en la técnica quirúrgica del trasplante hepático, las complicaciones biliares siguen siendo muy frecuentes. El manejo se realiza cada vez más de forma endoscópica. Además hay estudios que ponen de manifiesto la presencia de factores de riesgo dependientes del donante, del receptor o de otros aspectos del trasplante que podrían influir en la aparición de las complicaciones biliares. Sin embargo no todos los estudios son unánimes y algunos factores no están analizados.

5. OBJETIVOS

- Analizar la incidencia de las complicaciones biliares en los pacientes sometidos a trasplante hepático en la unidad de trasplantes del HCU Lozano Blesa de Zaragoza.
- Analizar la existencia de factores de riesgo relacionados con la aparición de complicaciones biliares
- Analizar el tratamiento aplicado a estas complicaciones

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio retrospectivo analítico en el que se han revisado las historias clínicas de todos los pacientes trasplantados en el HCU Lozano Blesa de Zaragoza, durante el periodo comprendido entre Febrero de 2010 y Diciembre de 2014. Los pacientes que han presentado complicaciones biliares se etiquetarán como casos y los que no las han presentado como controles.

6.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

-En este estudio se han incluido a todos los pacientes adultos que han sido sometidos a trasplante hepático en el HCU de Zaragoza durante el periodo comprendido entre Febrero de 2010 y Diciembre de 2014.

6.3 VARIABLES ESTUDIADAS

Se han analizado distintas variables para determinar los factores de riesgo, clasificándolas en distintos grupos:

6.3.1 variables relacionadas con el donante

Edad: Sin considerarse la edad un criterio de exclusión, se han incluido donantes con un rango de edad entre los 18- 85 años.

Sexo: Masculino y femenino

Causa de muerte: Para analizar la influencia que pueda tener la causa de éxitus del donante se han clasificado en 3 categorías: 1. Accidente cerebrovascular (ACV); 2. Trauma; 3. Otras causas

6.3.2 Variables relacionadas con la intervención quirúrgica:

Tiempo de isquemia (minutos): Consiste en el tiempo transcurrido entre la perfusión del donante con la solución de preservación y la revascularización del injerto en el receptor tras finalizar las anastomosis vasculares.

Solución de preservación: Todos los injertos han sido perfundidos con solución de Celsior o UW (University of Wisconsin)

Fecha de la intervención quirúrgica

6.3.3 Variables relacionadas con el receptor:

Edad: La edad límite de los candidatos es de 70 años. En nuestro estudio se han incluido pacientes desde los 18-69 años.

Sexo: Masculino y femenino

Enfermedad de base: Aunque se describen todas las recogidas en las historias clínicas, para simplificar el análisis se han clasificado como : 1. VHC 2. Alcohol 3. Otras causas

Presencia o no de Hepatocarcinoma (HCC)

Evolución del receptor: vivo o éxitus

6.3.4 Variables relacionadas con el trasplante:

Complicaciones vasculares: 1. Trombosis de la vena porta 2.Trombosis de la arteria hepática 3.Otras

Presencia de rechazo

Infección por CMV

6.3.5 Variables relacionadas con el objetivo primario:

Complicaciones biliares:

1. Desarrollo o no de complicación biliar
2. Tipo de complicación: Estenosis de la anastomosis, Fuga biliar y Estenosis no anastomosis
3. Tiempo transcurrido desde el TOH hasta la complicación (meses)
4. Tratamiento de la complicación: Endoscópico, Quirúrgico, Retrasplante

6.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cualitativas se analizarán y compararán mediante test de Chi- cuadrado (χ^2) y los resultados se expresarán como frecuencias y porcentajes. Para las variables cuantitativas se utilizará la t de student, y los resultados se expresarán como media \pm DS. Se considerará significativa una $p < 0,05$. Las variables estadísticamente significativas en los análisis univariados se estudiarán en un modelo multivariable mediante una regresión logística. Todos los análisis se realizarán con el paquete estadístico SPSS 22.

7. RESULTADOS

7.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO:

En el periodo de estudio, comprendido entre Febrero 2010 y Diciembre 2014, se han realizado 152 trasplantes hepáticos a 147 pacientes. La edad media de la muestra es de $54,8 \pm 10,40$ y el 69,7% de los pacientes son varones. Las indicaciones del trasplante hepático del grupo de pacientes estudiado quedan reflejadas en la tabla 1. Sin embargo para el análisis, la enfermedad de base del receptor se ha clasificado como Cirrosis hepática (CH) por VHC (30,9%), Cirrosis hepática por alcohol (36,8%) y otras causas (32,2%). También ha sido incluida la variable de presencia o no de hepatocarcinoma, con un total de 27,6% de pacientes que lo padecían y un 72,4% que no.

Indicación del TH	n (%)
HCC	42 (27,5%)
CH por alcohol	41 (27%)
CH VHC	22 (14,3%)
Retrasplante	14 (9,2%)
CH alcohol y VHC	7 (4,5%)
Hepatitis aguda fulminante	7 (4,5%)
Cirrosis biliar	3 (2%)
CH VHB	3 (2%)
CH EHNA	4 (2,5%)
Poliquistosis hepatorenal	2 (1,3%)
Polineuropatía amiloidótica familiar	1 (0,7%)
CH Criptogénica	7 (4,5%)

Tabla 1: Indicaciones de trasplante hepático en el receptor

La figura 3 muestra de forma esquemática la distribución de los casos. El 37,5% de los pacientes presentaron alguna complicación biliar, siendo un 66,7% de ellas Estenosis de la anastomosis, 8,8% Fuga biliar, y 8,8% Estenosis de la anastomosis y Fuga biliar, constituyendo todas ellas las complicaciones de la anastomosis (84,2% N=48) y un 15,8% (N=9) estenosis no anastomótica, quedando representada esta distribución de las complicaciones biliares en la Figura 4.

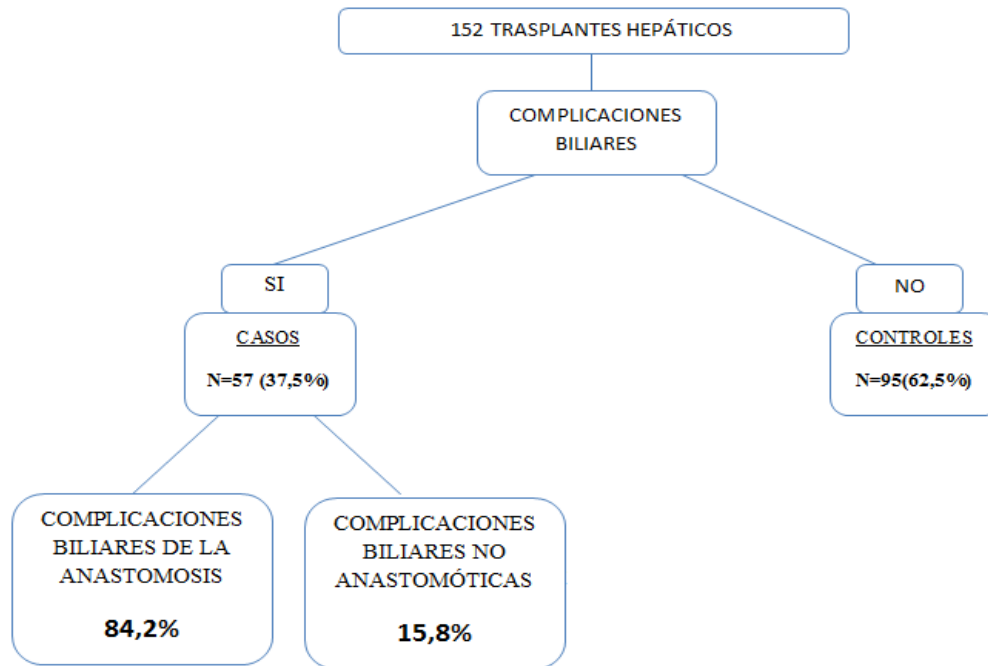


Figura 3: Descripción del diseño del estudio con la distribución de los casos

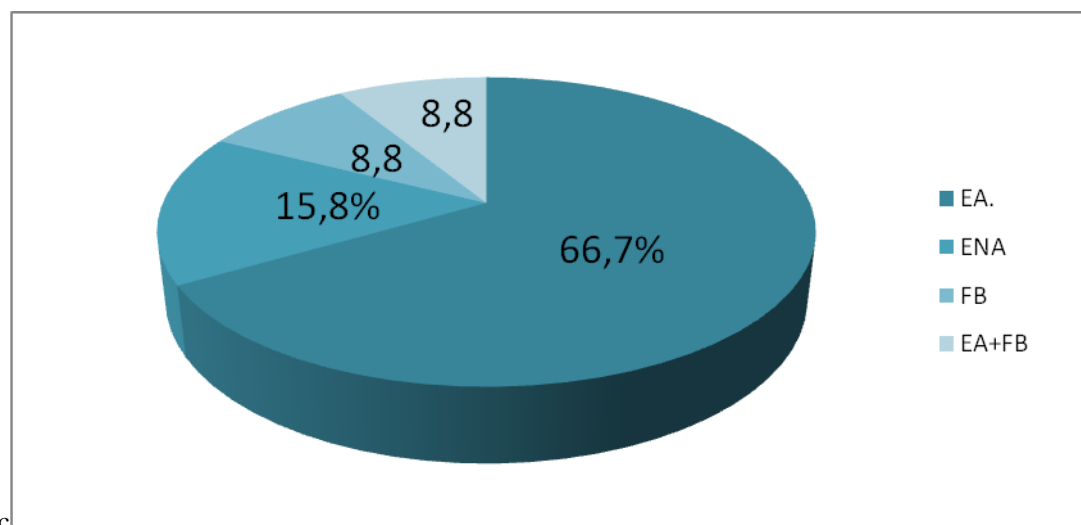


Figura 4: Distribución del tipo de complicación biliar en los pacientes trasplantados hepáticos de nuestra serie

Los casos de estenosis de la anastomosis aparecieron $4,88 \pm 1,69$ meses tras el trasplante, mientras que los casos de estenosis no anastomótica lo hicieron en un promedio de $1,52 \pm 1,88$ meses.

Un 82,5% de estos problemas biliares, se solucionaron endoscópicamente, mediante la colocación de prótesis biliar, un 14% mediante cirugía y un 3,5% de los pacientes fueron sometidos a un nuevo trasplante hepático (Figura 4)

De los pacientes que presentaron complicación de la anastomosis ($n=48$; 84,2%) fueron tratados de forma conservadora el 89,6% y mediante cirugía el 10,4%. Mientras que en todos los pacientes con estenosis no anastomótica ($n=9$; 15,8%) se indicó retransplante. En dos de ellos (22,3%) se consiguió realizar el procedimiento satisfactoriamente. No obstante los 7 restantes (77,7%) fallecieron en lista de espera, habiéndose realizado tratamiento provisional endoscópico a 5 pacientes y quirúrgico a 2 pacientes.

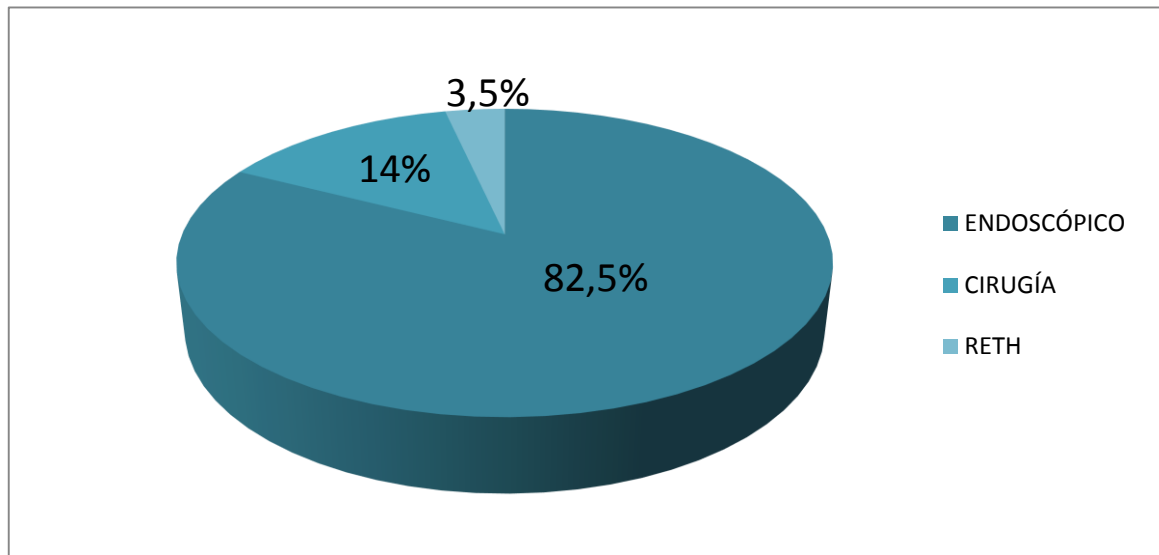


Figura 5: Tratamientos aplicados a los pacientes trasplantados con complicación biliar

7.2 FACTORES ASOCIADOS A LA PRESENCIA DE COMPLICACIONES BILIARES

Se han analizado los factores asociados a las complicaciones biliares de forma global y posteriormente los asociados a las estenosis anastomóticas y los asociados a las estenosis biliares no anastomóticas. Se han estudiado factores dependientes del donante, del receptor y del trasplante

Complicaciones biliares globales

La presencia de complicaciones biliares en los pacientes trasplantados se relaciona con: el sexo femenino del receptor (40,4% vs. 24,2%) $p=0,036$; OR: 2,18; IC 95% (1,04-4,29); la presencia de trombosis de la arteria hepática (14% vs 2,1%); $p=0,04$; OR: 7,592; IC95% (1,55-37,14) y el tiempo de isquemia ($364,06 \pm 92,6$ vs. $312,4 \pm 70,83$) $p=0,01$; IC 95% (22,53- 80,79).

El resto de factores analizados no ha mostrado ninguna relación significativa con el desarrollo de complicaciones biliares (Tabla 2)

Las variables que han mostrado una asociación significativa para el desarrollo de complicaciones biliares, se han incluido en el análisis multivariante. Además se ha ajustado el modelo por edad. Observamos que todos los factores analizados: sexo femenino del receptor; trombosis de la arteria hepática y el tiempo de isquemia, son factores de riesgo independientes para el desarrollo de complicaciones biliares (Tabla 3).

La presencia de complicación biliar en su conjunto no se relacionó con un incremento de la mortalidad (31,6% vs 24,2%); $p=0,3$

		Complicación biliar	No Complicación biliar	p
FACTORES DEL RECEPTOR	Edad receptor	53,61±11,85	55,51±9,43	ns
	Sexo receptor (Hombres)	59,6%	75,8%	0,036
	VHC	33,3%	29,5%	ns
	HCC	29,8%	26,3%	ns
	CMV	35,1%	27,4%	ns
	Rechazo	21,1%	10,5%	ns
	Trombosis arteria hepática (TAH)	14%	2,1%	0,004
FACTORES DEL DONANTE	Edad del donante	60,16±15,26	56,10±15,56	ns
	Causa muerte (ACV)	79,6%	75,3%	ns
FACTORES DE LA CIRUGÍA	Tº Isquemia	364,06±92,61	312,4±70,83	0,01
	Líquido de preservación (UW/Celsior)	52%/48%	42,6%/ 57,4%	ns

Tabla 2: análisis univariante de los factores asociados a la presencia de complicación biliar

VARIABLE	P	OR	IC -95%
Sexo receptor (varón)	0,04	0,408	0,17-0,95
Edad receptor	0,54	0,98	0,94-1,03
Trombosis arteria hepática (TAH)	0,033	11,36	1,22-105,68
Tº isquemia	0,004	1,008	1,003-1,013

Tabla 3: Análisis multivariante de los factores asociados a la presencia de complicación biliar

Estenosis de la anastomosis biliar

En el análisis univariante de los factores relacionados con estenosis de la anastomosis biliar, los que se han relacionado con la presencia de este tipo de complicación han sido el sexo femenino del receptor (57,1% vs.42,9%); p= 0,032; OR 2,28 IC95% (1,06-4,87), la presencia de rechazo agudo (23,8% vs. 9,9%) p=0,029; OR 2,84; IC95% (1,08-7,46) y el tiempo de isquemia (361,69±94,31 vs. 314,65±70,41) p= 0,003; IC95% (16,39-77,67)

El resto de factores estudiados, no presenta relación estadísticamente significativa con la presencia de estenosis de la anastomosis biliar. (Tabla 4)

		Estenosis anastomosis	No complicación biliar	P
FACTORES DEL RECEPTOR	Edad receptor	53,4 ±12,03	55,43 ±9,41	ns
	Sexo receptor (varón)	57,1%	75,2%	0,032
	VHC	35,7%	27,7%	ns
	HCC	26,2%	26,7%	ns
	CMV	31%	28,7%	ns
	Rechazo	23,8%	9,9%	0,029
	Trombosis arteria hepática (TAH)	2,4%	3%	ns
FACTORES DEL DONANTE	Edad donante	59,63 ±16,19	56,17±15,57	ns
	Causa muerte (acv)	82,9%	72,6%	ns
FACTORES DE LA IQ	T° isquemia	361,69±94,31	314,65±70,41	0,003
	Líquido de preservación (UW/Celsior)	53,8%/46,2%	43,1%/ 56,9%	ns

Tabla 4: análisis univariante de los factores asociados a la presencia de estenosis anastomótica.

En el análisis multivariable, ajustado por edad, solo el tiempo de isquemia y el rechazo agudo demostraron ser variables independientes asociadas a la presencia de estenosis de la anastomosis biliar. (Tabla 5)

VARIABLE	P	OR	IC -95%
Sexo receptor (varón)	0,106	0,47	0,19-1,17
Edad receptor	0,259	0,97	0,93- 1,02
Rechazo	0,022	3,76	1,2-11,7
T° isquemia	0,006	1,008	1,002-1,013

Tabla 5: Análisis multivariante de los factores asociados a estenosis anastomótica.

En el grupo de pacientes que presentó complicación de la anastomosis biliar no hubo mas mortalidad que en la población general (19% vs. 25,7%); p=0,5

Estenosis biliar no anastomótica

En el análisis univariante se han relacionado con la presencia de estenosis no anastomótica: la trombosis de la arteria hepática (66,7% vs. 2,8%); OR: 69,5; p= 0,00; IC 95% (12,67-382,53) y la edad del donante (65,14±7,96 vs. 56,17±15,5) p= 0,025; IC 95% (1,37-16,57). El resto de factores, no se asocian de manera estadísticamente significativa con el desarrollo de estenosis no anastomótica. (Tabla 6)

Las variables cuyo análisis univariante ha mostrado una asociación significativa para el desarrollo de estenosis no anastomótica, han sido utilizadas para la realización de un análisis multivariante, ajustado por edad y sexo, resultando únicamente la trombosis de la arteria hepática factor de riesgo independiente para el desarrollo de estenosis no anastomótica. (Tabla 7)

La presencia de ENA se relacionó con mayor mortalidad (77,7% vs 22,3 %); p= 0,008; OR: 8,6; IC 95% (12,67-382,53).

		Estenosis no anastomótica	No complicación biliar	p
FACTORES DEL RECEPTOR	Edad receptor	58±7,50	55,4±9,41	ns
	Sexo receptor (varón)	75%	75,2%	ns
	VHC	44,4%	30,1%	ns
	HCC	44,4%	26,6%	ns
	CMV	37,5%	28,7%	ns
	Rechazo	25%	9,9%	ns
	Trombosis arteria hepática (TAH)	66,7%	2,8%	0,000
FACTORES DEL DONANTE	Edad donante	65,14±7,9	56,17±15,5	0,025
	Causa muerte (ACV)	100%	72,6%	ns
FACTORES DE LA CIRUGÍA	Tº isquemia	384,16±112,13	314,65±70,41	<u>ns</u>
	Líquido de preservación (UW/Celsior)	42,9%/57,1%	43,1%/56,9%	<u>ns</u>

Tabla 6: Análisis univariante de los factores asociados a estenosis no anastomótica

VARIABLE	P	OR	IC -95%
Sexo receptor	0,65	0,57	0,52- 6,33
Edad receptor	0,65	0,97	0,88-1,08
Trombosis arteria hepática (TAH)	0,000	61,78	7,62-500,51
Edad donante	0,162	1,05	0,97-1,13

Tabla 7: Análisis multivariante de los factores asociados a estenosis no anastomótica

8. DISCUSIÓN

Existe un claro consenso en que las complicaciones biliares han sido y continúan siendo las complicaciones más frecuentes registradas tras el trasplante hepático, constituyendo una causa de morbilidad y de mortalidad a largo plazo.

En nuestra serie, al igual que en otras, las complicaciones biliares fueron muy frecuentes y la estenosis de la anastomosis biliar fue el hallazgo más común. En lo que respecta a los factores relacionados con la aparición de estas complicaciones, son varios los que hemos encontrado asociados como la presencia de trombosis de la arteria hepática, el tiempo de isquemia y el sexo femenino del receptor, este último podría estar en relación con un incremento en el grado de dificultad técnica.

Sin embargo, como ya ha quedado descrito en la introducción, dentro de complicaciones biliares se engloban fundamentalmente dos entidades que son muy diferentes tanto en su etiopatogenia como en su pronóstico y tratamiento. Por lo que pensamos que el análisis de los factores de riesgo de estas complicaciones debe hacerse por separado.

En lo que respecta a las estenosis de la anastomosis biliar, que supone las dos terceras partes de las complicaciones biliares, en nuestra serie se asocia a factores como el tiempo de isquemia, y la presencia de rechazo agudo.

El tiempo de isquemia constituye un factor de riesgo que ya ha sido recogido en la literatura²⁰⁻²², y que probablemente esté en relación con alteraciones en la microvasculatura de la vía biliar que, no dejando secuelas a otros niveles, dificultaría el proceso de cicatrización de la anastomosis. Los tiempos de isquemia en nuestra serie no son largos si los comparamos con los de países en que las distancias que tienen que recorrer los órganos son mayores. Sin embargo es posible que el cambio en el perfil del donante producido en los últimos años haga que estos injertos sean más susceptibles a las lesiones de preservación.

Aunque no está descrito en otras series, la mayor incidencia de rechazo en este grupo se podría explicar porque son pacientes que presentan alteraciones en el perfil hepático (debido a sus complicaciones biliares), y por tanto son sometidos a más estudios diagnósticos, entre ellos biopsia hepática. La mayor realización de biopsia conlleva un incremento en el diagnóstico de rechazo subclínico. En este sentido es bien conocido

que los centros que realizan biopsias por protocolo tienen una mayor incidencia de rechazo agudo.

En nuestro centro el 89,6% de las complicaciones de la anastomosis biliar se han tratado con la colocación de una prótesis mediante CPRE. En la mayoría de los casos este tratamiento ha resultado definitivo y solo en un 10,4% de los pacientes se ha tenido que recurrir a un tratamiento quirúrgico. Esos datos concuerdan con lo reflejado en la literatura demostrando el desarrollo que ha experimentado el tratamiento endoscópico en los últimos años.⁵ Sin embargo no hay que olvidar que el tratamiento de las complicaciones biliares debe ser individualizado. Hay que tener en cuenta el momento del diagnóstico, la función hepática, el estado general del paciente, y la disponibilidad y experiencia del centro en las diferentes opciones terapéuticas. Al igual que lo descrito en la literatura, la EA no se asoció a una mayor mortalidad

En cuanto a las estenosis no anastomóticas representan un 15,8% de las complicaciones en nuestra serie. Al igual que en otras series se asoció fundamentalmente a la presencia de trombosis de la arteria hepática. .

La trombosis arterial se considera la complicación vascular más frecuente, habiéndose asociado a complicaciones biliares y más especialmente a estenosis no anastomótica.⁸

Durante el trasplante toda vasculatura colateral del árbol biliar del donante es seccionada, quedando la arteria hepática y sus ramificaciones como la única fuente de aporte sanguíneo al segmento de la vía biliar del donante, mientras que el segmento del receptor queda nutrido por sus vasos nativos. Resulta obvio pensar que cualquier problema vascular arterial terminará por producir complicaciones biliares.

En nuestra serie, de todos los pacientes que desarrollaron ENA, un 66,6 % presento trombosis arterial. En el resto la presencia de ENA, esté probablemente relacionada con otros factores como un tiempo de isquemia prolongado, daño por isquemia reperfusión, factores inmunológicos etc. En este sentido es interesante mencionar que la presencia de esta complicación ha sido relacionada con la edad del donante en numerosos estudios¹⁰⁻¹¹. En nuestro estudio la edad del donante se asoció con un mayor riesgo de ENA. No obstante al realizar el análisis multivariante no resultó ser un factor de riesgo independiente. Es posible que la edad del donante, en cierto modo, este asociada también a la presencia de trombosis de la arteria hepática y por eso en el análisis

multivariante no resulte como una variable independiente. Probablemente se requieran un mayor número de casos de ENA sin la presencia de trombosis arterial, para valorar el efecto de la edad del donante.

Aunque el tratamiento no está estandarizado, todos los autores coinciden en la importancia de un diagnóstico y tratamiento temprano. Las opciones radiológicas, endoscópicas e incluso, en algún caso, la conversión a hepaticoyeyunostomía serían de primera elección en el caso de ENA focales, que son infrecuentes.

Todos los pacientes de nuestra serie que presentaron esta complicación fueron incluidos en lista de espera para realizar un nuevo trasplante. En dos de ellos (22,3%) se consiguió realizar el procedimiento satisfactoriamente. No obstante los 7 restantes (77,7%) fallecen en lista de espera.

Una gran parte de ENA son de tipo difuso. En este caso, aunque existe controversia sobre cuál es el mejor manejo inicial, algunos autores proponen la terapéutica endoscópica o radiológica de entrada, no obstante la mayoría de autores creen conveniente el retrasplante como primera opción, de forma preferente, debido a la alta mortalidad de este tipo de complicación. La manipulación previa solo contribuiría a incrementar las complicaciones sépticas, sin alterar la necesidad de retrasplante.⁵⁻⁶

9. CONCLUSIONES

1. Las complicaciones biliares tienen una alta incidencia en nuestra serie, siendo la estenosis de la anastomosis la complicación biliar más frecuente.
2. La presencia de rechazo agudo y el tiempo de isquemia fueron factores de riesgo asociados a complicaciones de la anastomosis biliar.
3. La presencia de trombosis arterial fue el único factor de riesgo asociado de forma independiente a la aparición de estenosis biliar no anastomótica.
4. La gran mayoría de las complicaciones de la anastomosis biliar se solucionan con tratamiento endoscópico.
5. La indicación de retrasplante fue necesaria en todos los casos de estenosis no anastomótica. Sin embargo un alto porcentaje de pacientes fallecen en lista de espera por lo que es importante reconocer de forma precoz esta complicación.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Starzl TE, Marchro TL, Volkauilla KN et al. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet.*1963; 117: 659-76.
2. Busuttill RW, Shaked A, Millis JM et al. One thousand liver transplants. The lessons learned. *Ann Surg.* 1994; 219: 490-99.
3. Bismuth H, Farges O, Castaing D, Samuel D et al. Evaluation of results of liver transplantation: experience base don a series of 1052 transplantations. *Presse Med.* 1995; 24: 1106-14.
4. Sociedad Española de Trasplante Hepático. Documento de consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático. *Cir Esp.* 2008;83:20-300
5. Lladó L, Fabregat J, Ramos E, Baliellas C et al. Complicaciones biliares tras el trasplante hepático. *Cir Esp.* 2012;90 (1): 4-10.
6. Seehofer D, Eurich D, Veltzke-Schlieker W, Neuhaus P. Biliary complications after liver transplantation: Old problems and new challenges. *Americal Journal of Trasplantation.* 2013; 13: 253-265.
7. Grief F, Bronsther OL, Van Thiel DH, Cassavilla A, Iwatsuki S, Tzakis A, et al. The incience, timing and management of biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. *Ann Surg.* 1994; 219:40-5.
8. Guichelaar MM, Benson JT, Malinchoc M, Krom RA,Wiesner RH, Charlton MR. Risk factors for and clinical course of non-anastomotic biliary strictures after liver transplantation. *Am J Transpl.* 2003;3: 885-90.
9. Busquets J, Castellote J, Torras J, Fabregat J, Ramos E, Llado´ L, et al. Liver transplantation across Rh blood group barriers increases the risk of biliry complications. *J Gastrointestinal Surg.* 2007;11:458-63.
10. Welling TH, Heidt DG, Engleshe MJ, Magee JC, Sung RS, Campbell DA, et al. Biliary complications following liver transplantation in the model for end-stage liver disease era: effect of donor, recipient, and technical factors. *Liver Transpl.* 2008;14:7380.
11. Scotte M, Dousset B, Calmus Y, Conti F, Houssin D, Chapuis Y. The influence of cold ischemia time on biliary complications following liver transplantation. *J Hepatol.* 1994;21:340-6.
12. Verdonk RC, Buis CI, Porte RJ, Van der Jagt E, Limburg AJ, Van der Berg AP, et al. Anastomotic biliary strictures after liver transplantation: causes and consequences. *Liver Transpl.* 2006;12:726-35.

13. Gastaca M. Biliary complications after orthotopic liver transplantation: a review of incidence and risk factors. *T Proceedings*. 2012; 44:1545-1549.
14. Kok T, Van der Sluis A, Klein JP, Van der Jagt EJ, Peeters PM, Sloof MJ, et al. Ultrasound and cholangiography for the diagnosis of biliary complications after orthotopic liver transplantation: a comparative study. *J Clin Ultrasound*. 1996;24:103-15.
15. Johnston TD, Reddy KS, Khan TT, Ranjan D. ERCP in the management of early versus late biliary leaks after liver transplantation. *Int Surg*. 2006;91:301-5.
16. Nishida S, Nakamura N, Kadono J, Komokata T, Sakata R, Madariaga JR, et al. Intrahepatic biliary strictures after liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2006;13:511-6.
17. Lee HW, Suh KS, Shin WY, Cho EH, Yi NJ, Lee JM, et al. Classification and prognosis of intrahepatic biliary stricture after liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2007;13:1736-42.
18. Buis CI, Hoekstra H, Verdonk RC, Porte RJ. Causes and consequences of ischemic-type biliary lesions after liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg*. 2006;13: 517-24.
19. Verdonk RC, Buis CI, Van der Jagt E, Gouw AS, Limburg AJ, Sloof MJ, et al. Nonanastomotic biliary strictures after liver transplantation. Part 2: Management, outcome, and risks factors disease progression. *Liver Transplantation*. 2007;13:725-32.
20. Berm J, Hyuck C, Choi GS, Chun J, Jung G, Kim S-J, et al. Prolonged cold ischemic time is a risk factor for biliary strictures in duct-to-duct biliary reconstruction in living donor liver transplantation. *Transplantation* 2008; 86: 1536-1342.
21. Sánchez-Urdazpal L, Gores G, Mard E, Maus T, Wahlstrom E, Moore S. Ischemic-type biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Hepatology*. 1992; 16: 49-53.
22. Tekin K, Imber C, Atli M, Gunson B, Bramhall S, Mayer D. A simple scoring system to evaluate the effects of cold ischemia on marginal liver donors. *Transplantation*. 2004; 77: 411-416.