



Programa de Trasplante Hepático en Uruguay: Análisis y Resultados

Tte. 1°(M) A.Ettlin, Tte. 1°(M) A.Rando, Cap.(M) M.Harguindeguy, Cap.(M) A.Leites, Eq.Cap.(M) S.Gerona, Tte. 1°(M) J.Castelli, Cap.(M) S.González, Sra. M.Viñoly, Sra. A.Xavier, Alf.(M) P.Scalone, Tte. 2°(M) M.Valverde, Sr. J. Menendez, Tte. 2°(M) C.Cavalcante, Cbo. 2° P.Martínez, Cbo. 2° L.Were, Sdo. 1° C.Ferreira, Eq. Tte. 2°(QF) O.Noceti, Sdo. 1° L.Figueroa

<https://doi.org/10.35954/SM2011.30.1.3>

**Premio Anual Año 2010. D.N.S.FF.AA.
Primer Premio - Área Medicina**

Resumen

El trasplante hepático es la única opción para el tratamiento de estadios avanzados de hepatopatías crónicas, hepatitis fulminante y casos seleccionados de tumores. Se han incrementado las indicaciones y reducido las contraindicaciones, reportando sobrevividas de 90% y 80% al año y 5 años respectivamente.

OBJETIVO: Describir la actividad realizada en el re-inicio del programa de trasplante hepático en Uruguay.

MATERIALES Y MÉTODOS: Se realizó un trabajo descriptivo retrospectivo de los pacientes trasplantados en el período Julio 2009- julio 2010 en la República Oriental del Uruguay.

RESULTADOS: Se trasplantaron 13 pacientes, todos con hepatopatías crónicas donde se insertaron 4 hepatocarcinomas, 3 fueron re-operados. 12 pacientes fueron extubados antes de las primeras 24 horas. La estadía promedio fue 2,5 y 14 días en CTI y sala respectivamente. Las complicaciones postoperatorias inmediatas más frecuentes fueron el edema pulmonar y la insuficiencia renal. La inmunosupresión inicial se realizó con: corticoides, inhibidores de calcineurina y micofenolato mofetilo. Se registraron 5 rechazos. Fallecieron dos pacientes.

CONCLUSIONES: Los resultados en términos de morbilidad y mortalidad son muy satisfactorios, adecuados a un programa que se inicia.

Palabras claves: TRASPLANTE HEPÁTICO
HEPATOPATÍAS
CIRROSIS HEPÁTICA
HEPATOCARCINOMA

INTRODUCCIÓN E HISTORIA

Han pasado más de 4 décadas desde que Thomas Starzl en 1963 (1) y Roy Calne en 1968 (2) realizaran la primera experiencia en trasplantes hepáticos, en Denver (EEUU) y Cambridge (Inglaterra) respectivamente. En sus comienzos los resultados obtenidos no fueron los esperados, fundamentalmente por la elevada mortalidad intra-operatoria y post-operatoria inmediata. Una vez superados los problemas vinculados a la técnica quirúrgica, surgió como nuevo desafío la problemática vinculada al rechazo inmunológico, responsable de la pérdida de los injertos. Se supera esta etapa con la aparición de la ciclosporina en la década de los 80 haciendo posible que en el Consenso Bethesda se deje de

considerar al trasplante hepático como un hecho "experimental", para convertirse en una "modalidad terapéutica válida para las enfermedades hepáticas en estado terminal" (3). La sobrevivida comunicada actualmente en centros de referencia es alrededor de 90% al año y del 80% a los 5 años.

La exigencia de la implementación de un programa de trasplante hepático implica la excelencia en la performance de los centros que la desarrollan en áreas tales como: laboratorio, imagenología, hepatología, anestesia, cirugía, cuidados intensivos, infectología, nutrición, enfermería, etc. La puesta en marcha del programa de trasplante hepático en nuestro país transcurrió en dos etapas. La primera etapa se desarrolló entre los años

1998 y 2001 en el Hospital Central de las FFAA bajo la jefatura del Dr. Edgardo Torterolo (4). La segunda etapa tuvo sus comienzos en el año 2002 cuando se consolida el Servicio de Enfermedades Hepáticas de HCFFAA, donde se conforma un grupo de trabajo multidisciplinario con amplia dedicación al diagnóstico y tratamiento de las enfermedades hepato-bilio-pancreáticas. Este equipo obtuvo progresivamente resultados comparables con los mejores centros del mundo, consolidándose como centro integrado médico quirúrgico de referencia (5). Apostando a la excelencia se obtiene en el año 2008 la Certificación ISO 9001-2000 UNIT y en 2009 el premio Nacional de Calidad en Atención a la Ciudadanía otorgado por la Oficina de Planeamiento y Presupuesto de la Presidencia de la República. Este desarrollo y maduración del equipo, sumado a la capacitación en centros de primer nivel en España, EEUU, Portugal, Francia, Inglaterra y Argentina, con una visión país y con la inclusión de diferentes recursos procedentes de diversas áreas, permitió afrontar el gran desafío del desarrollo de un Programa Nacional de Trasplante Hepático en el Uruguay.

El reinicio del Programa Nacional de Trasplante Hepático en el año 2009, a cargo de la Unidad Bi-Institucional de Enfermedades Hepáticas Complejas, HCFFAA las FFAA - Hospital de Clínicas, se desarrollo en el HCFFAA.

MARCO TEÓRICO

Indicaciones y Contraindicaciones. La bibliografía existente acerca de las indicaciones y contraindicaciones del trasplante hepático es extensa y se resume en las Tablas 1 y 2 (6-11).

Selección y evaluación de los receptores.

En la selección no solo se debe evaluar al paciente candidato al mismo, sino el momento ("timing") óptimo para su realización, buscando que exista un beneficio en la sobrevida o en la calidad de vida. Para ello se utiliza además del criterio clínico general, escores de grado de función hepática y probabilidad de muerte a corto plazo, utilizándose actualmente el MELD/PELD (Model for End-stage Liver Disease, Pediatric End-Stage Liver Disease) (12-15). Luego de evaluado el receptor, se discute en forma interdisciplinaria para ser incluido en lista de espera. Esta se conforma según un ordenamiento por el score de MELD y excepciones, asignado por el Instituto Nacional de Donación y Trasplante de Células,

Tejidos y Órganos (INDT).

Selección del donante

Los donantes fueron evaluados y asignados por el INDT a los cuales se les realizó la ablación del hígado por parte del equipo quirúrgico de trasplante hepático en distintos centros hospitalarios de Montevideo. Se registró la edad, sexo y causa de muerte de los donantes. Se considera de gran impacto en la sobrevida tanto del receptor como del injerto, todo lo concerniente a la procuración orgánica. Esto incluye la selección y mantenimiento del donante, y la preservación del hígado. Se han utilizado hasta el momento donantes cadavéricos (con diagnóstico de muerte cerebral), seleccionando los donantes ideales. Tabla 3.

Actividad de enfermería durante el trasplante

Los integrantes del equipo técnico de enfermería (Nurses, Auxiliares de Enfermería y Ayudantes de Anestesia) deben tener un alto grado de compromiso con el programa y el adecuado entrenamiento. La actividad de la Licenciada en Enfermería coordinadora del Programa se inicia desde el preoperatorio con la evaluación del paciente, la participación en el seguimiento de los pacientes en lista de espera y de gestión necesaria para generar el nexo entre el paciente, su familia y el resto del equipo. En el intraoperatorio la participación activa en el operativo de trasplante y en la propia cirugía es fundamental. Durante los cuidados postoperatorios es imprescindible un cuidado estricto por parte de enfermería. También está involucrada en la comunicación adecuada con el paciente para facilitar una adhesión al tratamiento inmunosupresor.

Anestesia

La anestesia para el trasplante hepático tiene una alta complejidad ya que involucra el conocimiento y manejo de todos los sistemas fisiológicos mayores, que se ven sometidos a cambios importantes y bruscos en el transcurso de la cirugía (16,17). Los protocolos anestésicos son múltiples y variados en los diferentes centros de trasplante hepático, por lo que se ha elaborado uno propio adaptado a la realidad sanitaria nacional y al programa (18-20).

Se puede esquematizar el acto anestésico en 3 etapas: la hepatectomía del hígado enfermo que se caracteriza por el sangrado; la fase an-hepática fase de clampeo

portal y la fase neo-hepática ó de reperfusión en que se producen los cambios hemodinámicas y metabólicos más dramáticos (hipotensión, hiperpotasemia, acidosis)

Técnica quirúrgica

El trasplante hepático conlleva la realización de tres actos quirúrgicos:

- La cirugía del donante para la obtención del injerto (Ablación) (21)
- La preparación del injerto para su implante (trabajo de banco)
- La cirugía del receptor (hepatectomía e implante) (22,23)

Con respecto a la ablación, fueron pioneros los trabajos de Starzl (22). En esta técnica básicamente se realiza una disección extensa de la aorta supra-celíaca, aorta infra-renal, vena cava inferior, vena mesentérica superior o inferior. Luego de la heparinización del donante se canula la aorta infrarenal (aporte de solución de preservación a través de arteria hepática) y la vena mesentérica superior (aporte de la solución de preservación por vía portal). Se han utilizado diversas soluciones de preservación: Euro-Colins (1960) Winsconsin (1986), HTK, etc (24-27). En la cirugía de ablación, la perfusión hepática comienza con la ligadura de la aorta supracelíaca, el prelavado se realiza con solución de lactato Ringer a 4° C, y a continuación con 5 litros de solución HTK por vía arterial y otros 5 litros de esta solución por vía portal. Luego de completada la perfusión se seccionan: el diafragma, la vena cava suprahepática, la vena cava infrahepática, la aorta supracelíaca, la aorta próximo a la salida de la mesentérica superior, la vena mesentérica superior en el mesenterio, el páncreas (dependiendo si va a ser utilizado o no). De este modo el injerto hepático queda libre de fijaciones y es extraído del abdomen. Se prepara para su transporte en bolsa estéril con líquido de preservación frío a 4 ° C con hielo picado. Además se extraen del donante arterias y venas ilíacas por si fuera necesario realizar injertos vasculares de prolongación.

Con respecto a la cirugía de banco, ésta se realiza en simultáneo a la hepatectomía del receptor y prepara el injerto para su implante. Consiste en la extracción de restos del diafragma y todo el tejido celulo-linfático que rodea a las estructuras vasculo-biliares. Durante esta cirugía se debe ser meticuloso en la ligadura de los

pequeños vasos para evitar el sangrado tras la reperfusión. Si existen variaciones anatómicas, fundamentalmente arteriales, es éste el momento de definir las y resolverlas.

La cirugía del receptor consta de dos etapas bien definidas la hepatectomía del órgano enfermo y el implante del injerto. Se han descrito algunas modificaciones a la técnica original del trasplante hepático ortotópico según los distintos grupos de trabajo. Básicamente se describe la técnica clásica de resección en bloque sin preservación de la vena cava y la técnica de preservación de la vena cava retrohepática conocida con el nombre de Piggy-Back. (Figura 1). Ésta última tiene la ventaja de no interrumpir el flujo de la vena cava y de esta manera lograr una mayor estabilidad hemodinámica durante la cirugía.

La hepatectomía comienza con la disección del hilio hepático que puede ser especialmente laboriosa por la hipertensión portal y las adherencias. Se ligan y seccionan los elementos de la vía biliar y las ramas de la arteria hepática, disecando ampliamente la vena porta en su sector pedicular manteniendo su flujo sanguíneo. Luego se liberan los amarres del hígado, ligamentos falciforme, triangular izquierdo y derecho, para exponer ampliamente los bordes derecho e izquierdo de la vena cava. Se disecan la venas suprahepáticas derecha, media e izquierda. Luego se disecan y ligan todas las ramas retrohepáticas que existen en número variable hasta llegar a dejar el hígado solo "colgado" de las venas suprahepáticas. Se prosigue con la ligadura y sección de la vena porta en su bifurcación y el clampeo de las venas suprahepáticas y se extirpa el hígado enfermo. Se inicia en la fase anhepática del trasplante donde el objetivo quirúrgico primordial es lograr una adecuada hemostasis para proceder con las anastomosis del injerto.

El implante conlleva la realización de cuatro anastomosis:

- Anastomosis suprahepático cava (técnica Piggy-Back)
- Anastomosis portal
- Anastomosis arterial
- Anastomosis biliar

Una vez realizada las dos primeras anastomosis, se de-clampea la vena porta y se perfunde el injerto, comenzando la fase neohepática, culminando el tiempo de

isquemia fría, pero sufriendo una isquemia caliente hasta el restablecimiento de la circulación arterial. Se identifican y solucionan los puntos sangrantes no detectados en el trabajo de banco. Luego se procede a realizar la anastomosis arterial con técnica microquirúrgica, con magnificación de la visión, siendo una de las complicaciones más graves del postoperatorio inmediato la trombosis arterial. Por último se realiza la reconstrucción biliar, siendo la técnica habitual la anastomosis término-terminal mediante cierre primario, o con tubo de Kehr, o endoprótesis; ó la anastomosis hepático-yeyunales en asa de Y de Roux. La cirugía culmina verificando una adecuada hemostasis, bilistasis, la colocación de 2 o 3 drenajes peritoneales y el cierre de la pared.

Postoperatorio. El postoperatorio inmediato transcurre en la Unidad de Cuidados Intensivos, siendo un desafío para los intensivistas por la complejidad de la enfermedad de base, su estado nutricional, las características del acto anestésico quirúrgico. Los objetivos del postoperatorio inmediato son la estabilización de los sistemas fisiológicos mayores, destete precoz de la ventilación mecánica, manejo de la inmunosupresión, profilaxis antibiótica, y monitoreo para el diagnóstico y tratamiento precoz de las complicaciones, para lo cual es imprescindible el trabajo en equipo multidisciplinario en la asistencia del paciente en esta etapa crítica.

OBJETIVOS

1. Describir la estrategia utilizada en los primeros 13 trasplantes de esta etapa del Programa en Uruguay en las siguientes disciplinas: indicaciones del trasplante y selección de receptores, selección del donante, técnica anestésica, técnica quirúrgica, actividad de enfermería durante el trasplante, manejo postoperatorio e inmunosupresión y seguimiento social.

2. Describir los resultados en términos de morbilidad (anestésica, quirúrgica y médica), estadía hospitalaria, estadía en CTI, tiempo de asistencia ventilatoria mecánica y mortalidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un trabajo descriptivo retrospectivo de 13 pacientes trasplantados en el período Julio 2009-julio 2010 en el HCFFAA por el equipo de la Unidad Bi-Institucional de Enfermedades Hepáticas Complejas. Se recolectaron los datos de las historias clínicas y volcaron manualmente en una planilla diseñada a tal fin.

Se analizaron distintas variables respecto a: indicaciones del trasplante, las características del donante, cirugía de banco, cirugía en el receptor, técnica de implante, anestesia, postoperatorio, inmunosupresión, complicaciones y mortalidad.

En relación a los receptores se analizaron las siguientes variables: edad, sexo, etiología de la enfermedad hepática y score de MELD.

Desde el punto de vista infectológico, todos los pacientes fueron evaluados en la valoración pre trasplante de acuerdo a protocolos internacionales adaptados a nuestra población. El día del trasplante, al momento del ingreso del receptor, se realizó valoración basal y cultivos, así como se preserva suero para seroteca. En todos los pacientes se realizó antibioticoterapia profiláctica que se inició en el preoperatorio inmediato, adecuando la elección del plan según los cultivos obtenidos en la evolución pre trasplante y/o exposición a antibióticos en los últimos tres meses.

Se realizó la preservación del injerto profundiendo solución de HTK y refrigeración a 4°C. Se registró el tiempo de isquemia fría tomado como el tiempo desde el inicio de la perfusión hasta el momento del declampeo portal. Todas las cirugías de Banco y la cirugía de los receptores se realizaron en el HCFFAA y se analizan en este trabajo.

La anestesia fue estandarizada en base al protocolo anestésico elaborado en nuestra Unidad de Trasplante Hepático, la monitorización básica fue completa (según los criterios de la Sociedad Americana de Anestesia, incluyendo el registro continuo de la temperatura corporal central). La monitorización invasiva incluyó la medida de presión arterial, venosa central y arterial pulmonar continua, así como presión capilar pulmonar y gasto cardiaco intermitentes. Se contó con un infusor rápido de líquidos calefaccionados, recuperador sanguíneo y sistemas de acondicionamiento térmico (colchón térmico de agua a 38° C y cobertor térmico con sistema de aire caliente forzado en miembros superiores y sector superior del tórax. De las variables anestésicas se evaluó: la reposición con hemoderivados, el tiempo de extubación (en sala de operaciones, menor de 12 hs, mayor de 12 hs.)

De la hepatectomía, se describe el tipo de técnica empleada, la presencia de trombosis portal, la cuantificación de la pérdida sanguínea.

Del implante se analiza la técnica efectuada de reconstrucción venosa, arterial y biliar.

Con respecto al tratamiento de inmunosupresión el mismo fue individualizado, la fase inicial se optó por un protocolo de triple terapia basado en corticoides, inhibidores de calcineurina y micofenolato mofetilo. En pacientes portadores de insuficiencia renal, retrasplante, o riesgo elevado de rechazo se realizó terapia de inducción con anticuerpos monoclonales (anti CD25) o policlonales (timoglobulina a 1 mg/kg/día), y pudiendo elegirse dentro del esquema basal inhibidores de Mtor (everolimus). En la fase de mantenimiento el objetivo fue llegar a los niveles de tacrolimus y ciclosporina en sangre esperados con el descenso progresivo de los corticoides. En el tratamiento del rechazo luego de diagnosticado por la biopsia hepática ante la sospecha clínica, se realiza bolos de metilprednisolona a dosis de 500 mg por 3 días, y si no hubiera respuesta pasamos a tratamiento con anticuerpos poli o monoclonales (OKT3). De utilizarse tratamiento policlonal (timoglobulina) o monoclonal con OKT3 o mismatch Donante/Receptor para el citomegalovirus, se realiza profilaxis con Ganciclovir endovenoso, y posterior cobertura con valganciclovir oral.

En cuanto a las variables analizadas en el post-operatorio fueron estadía en CTI, el tiempo de asistencia respiratoria mecánica, la aparición de complicaciones como edema pulmonar, insuficiencia renal, trombosis de arteria hepática y vena porta, la estadía hospitalaria, la necesidad de reoperaciones, tasa de rechazos e eventos infecciosos (28).

En el post operatorio se realizó a todos los pacientes en forma protocolizada la detección precoz de antígeno pp65 de CMV en forma semanal el primer mes, bimensual durante los siguientes tres meses y mensual hasta el sexto mes. De ser positiva se instauró el tratamiento pertinente. En nuestra población los receptores son positivos para CMV en más de un 80-90% (muy por arriba de las descritas para otras poblaciones), esto los marca en un grupo de bajo riesgo. De hecho y gracias a ello elegimos un control del CMV con estrategias de bajo costo y seguimiento con antigenemias para tratar solo a los pacientes que presenten reactivación, síndrome o enfermedad a CMV.

En pacientes portadores de cirrosis por virus C también se solicitó carga viral en forma rutinaria pretrasplante.

Se analizó la mortalidad de la serie describiendo sus causas.

Se evaluó también la mejoría en la calidad de vida pre con respecto a postrasplante, en base a entrevistas y aplicación de un cuestionario con temas preseleccionados, considerando el bienestar físico, mental y social, tal y como lo percibe cada individuo y su familia. Valorando diferentes áreas como salud, pareja, trabajo, vivienda, situación socio económica, autoestima, uso del tiempo libre, y reintegro a la vida social.

RESULTADOS

De los 13 pacientes trasplantados correspondían 9 al sexo masculino y 4 al femenino. La edad promedio fue 49 años (de 33 años a 60 años) Figura 2. Las patologías de los pacientes fueron variadas (Figura 3): 4 pacientes con cirrosis por alcohol (OH), 3 por Cirrosis Biliares Primarias (CBP), 2 por virus C (VHC), 1 Colangitis Esclerosante Primaria (CEP), 1 por Hemocromatosis, 1 por Enfermedad de Wilson y una cirrosis Auto-inmune.

Dentro de esta serie se asociaron cuatro hepatocarcinomas (HCC), tres fueron de diagnóstico preoperatorio dentro de los criterios de Milán. Uno fue un hallazgo intraoperatorio. Los HCC se insertaron en cirrosis por virus C, hemocromatosis, enfermedad de Wilson y autoinmune.

El Índice MELD de los pacientes al momento del trasplante fue de 19,5 (entre 4-27) Figura 4.

Con respecto a los donantes correspondieron 11 al sexo masculino y 2 al sexo femenino, la edad promedio fue de 29 años (de 14 años a 59 años). Las causas de muerte cerebral fueron: 11 traumatismos encefalocraneanos y 2 accidentes vasculares encefálicos.

La ablación fue multiorgánica en todos los casos, en conjunto con ablación renal en todos los casos, pancreática en 6 casos y cardiopulmonar en 1 caso. Se rechazaron 21 donantes, 5 por paro cardíaco en vía pública, 5 por shock y sépsis, 5 por presentar hipernatremia mantenida, 2 pacientes del interior del país por exceso en el tiempo de cálculo de isquemia, 1 por alcoholista y 2 por no tener receptor (grupo sanguíneo y tamaño), y un caso que fue simultáneo con un operativo de trasplante en curso no contando con la infraestructura, material y personal suficiente para afrontar dos trasplantes

a la vez. La perfusión se realizó con HTK en la totalidad de los casos, infundiendo 5 litros por arteria y 5 litros por vena porta.

El trabajo de banco del injerto fue realizado en simultáneo con la hepatectomía del receptor en el block quirúrgico del HCFFAA en todos los casos. Se realizó reconstrucción vascular arterial en 3 casos, 2 fueron arterias hepáticas derechas que provenían de la arteria mesentérica superior y 1 caso que presentaba arteria hepática izquierda.

Con respecto a la hepatectomía todos los hígados eran cirróticos con hipertensión portal. Tres pacientes presentaban cirugías hepáticas previas: derivación biliodigestiva hepático-yeyunostomía, colectomía subtotal y colecistectomía, los cuales presentaban mayor grado de adherencias. Un paciente era portador de un quiste hidático concomitante. Dos pacientes presentaron trombosis portal, una sospechada en el preoperatorio y uno se presentó como hallazgo intraoperatorio, los dos casos se resolvieron con la trombectomía.

Se realizó la técnica de preservación de cava "PIGGY BACK" en 12 pacientes y técnica clásica "CAVA-CAVA" en 1 paciente. Todas las anastomosis de vena cava al confluente cavo-suprahepático se realizaron con polipropileno 3/0, las anastomosis portales se realizaron término-terminal con polipropileno 5/0. Las anastomosis arteriales fueron realizadas en forma término-terminal con parche gastroduodenal en 12 de los 13 pacientes y otra directamente a la arteria hepática propia. Se suturaron con polipropileno 6/0.

Con respecto a la vía biliar se realizaron 12 anastomosis colédoco-coledocianas término-terminal con poliglucanato 6/0, 4 de ellas con drenaje de Kehr y 8 con colocación de endoprótesis biliar plástica. Se realizó una Hepático-Yeyunostomía tipo Y de Roux.

El Tiempo de Isquemia Fría fue de 7 hs (5:30 hs - 9 hs) El tiempo total incluida la hepatectomía y el implante fue de un promedio de 8 hs. (5 hs – 11 hs).

Anestesia. La duración de la anestesia y cirugía osciló entre 7 y 12 horas. El sangrado quirúrgico tuvo una gran variabilidad, con un mínimo de 1050 ml, y un máximo de 28000 ml. El volumen de sangre desplasmatizada homóloga repuesta varió de 0 ml a 3850 ml (destacándose que la mayoría de los pacientes recibieron menos de 2 lt.). El plasma transfundido osciló entre 800 y 5400 ml.

Tabla 4. Se ilustra el sangrado estimado (ml), la reposición (ml), y diuresis (ml/h). En negrita se señalan los máximos y mínimos de sangrado y reposición y en los dos últimos renglones: la media± desvío estándar y la mediana.

La complicación intraoperatoria más destacada fue el sangrado masivo de un paciente que se logró sostener estable gracias al uso del sistema de infusión rápido y calentador de sueros (LEVEL 1® - Smith) con capacidad de infundir 1 litro por minuto de hematocomponentes a 37°C. Todos los sangrados inesperados (de 1-2 litros en pocos minutos) se resolvieron favorablemente mediante este sistema. No se registró hipotermia a pesar de la reposición. El síndrome de reperfusión se presentó sólo en 1 de los 13 pacientes, el mismo requirió de la administración de Atropina y Adrenalina. El paciente evolucionó sin complicaciones posteriores. No se registraron otras complicaciones intraoperatorias.

Las complicaciones posoperatorias más frecuentes fueron el edema pulmonar y la insuficiencia renal. El edema pulmonar fue constatado en 7 de los 13 pacientes, a pesar de la conducta de restricción de volumen aplicada. Esta complicación fue siempre tratada con oxigenoterapia bajo máscara excepto en un caso que requirió asistencia ventilatoria no invasiva con presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) durante algunas horas y presentó una evolución favorable. La insuficiencia renal leve a moderada ocurrió en 5 de los 13 pacientes y revirtió en el postoperatorio sin necesidad de sustitución de la función renal. La totalidad de las complicaciones posoperatorias en la Unidad de Terapia Intensiva se resumen en la Tabla 5. Doce pacientes fueron extubados antes de las primeras 24 horas. Ocho pacientes fueron extubados luego del despertar anestésico en block quirúrgico. Cuatro pacientes se extubaron precozmente en CTI (antes de las 24 horas). Uno de ellos (con antecedentes de convulsiones) debió re-intubarse por una crisis convulsiva con sopor post-crítico prolongado. La reiteración de la crisis en CTI, obligó a que permaneciera intubado durante 18 horas. Un paciente no pudo ser extubado por una falla primaria del injerto y falleció al tercer día del postoperatorio.

Se reoperaron 3 pacientes: un paciente por presentar una obstrucción biliar por mal posicionamiento del tubo de drenaje de Kehr, otro por sangrado y el otro por trombosis portal.

Mortalidad. Fallecieron 2 pacientes que representan el 15 % de nuestra serie. Uno presentó no función primaria del injerto, reintervenido por sangrado que falleció a las 36 hs en lista de espera de retrasplante y el otro paciente falleció por sepsis, requiriendo reintervención por trombosis portal como epifenómeno de la infección.

El promedio de internación hospitalaria fue de 16,5 días (7 días a 30 días) con una estadía en CTI de 2,5 días (1 días a 9 días) y en sala de 14 días (7 días a 30 días).

En la evolución alejada postrasplante un paciente presentó una acodadura de la arteria hepática con caída del flujo sanguíneo significativa, que requirió la colocación de stent metálico por radiología intervencionista, con buena evolución.

Se re-operó un paciente a los 4 meses del trasplante en un contexto de rechazo de moderado a severo, por estenosis crítica de la arteria hepática del injerto postanastomótica en que fracasó el intento de colocación de stent por vía de radiología intervencionista. A dicho paciente se le reseco el sector anastomótico y se confeccionó la anastomosis arterial, con buena evolución postoperatoria.

Con respecto a la incidencia de rechazo y otras complicaciones médicas ellas se describen en la Tabla 6. Cinco pacientes presentaron episodios de rechazo (uno de ellos en dos oportunidades). Cuatro pacientes presentaron infecciones catalogadas como graves y uno de ellos falleció a causa de una sepsis a *Klebsiella Neumoniae* multirresistente.

Un paciente reactivó el virus de la hepatitis C. Todos los receptores presentaban anticuerpos a CMV positivos en el preoperatorio, uno presentó una reactivación del mismo y otro una hepatitis por CMV.

Con respecto a la evaluación de calidad de vida se objetivó una franca mejoría de las restricciones en cuanto a salud física. En el área laboral un 60% de los pacientes se reincorporaron al medio laboral, con la consecuente satisfacción personal, volviéndose nuevamente la percepción de responsabilidad, y utilidad. En lo socioafectivo ha habido un incremento de la sensibilidad, valoración de su tiempo libre y de deseo de realizar actividades. Alguno de ellos presentó episodios de depresión o tristeza reactivos a lo vivido y a temores de poder perder el injerto.

DISCUSIÓN

Los órganos aceptados para trasplantar fueron menos de los previstos de acuerdo a la tasa de donación multiorgánica de Uruguay que es de 19,7 donantes por millón de habitantes (datos del INDT). Ello pudo deberse a que se están utilizando solamente órganos óptimos para disminuir el riesgo funcional del injerto. Otro punto a considerar son las características de los donantes rechazados (21 órganos) había 5 con hipernatremia, 2 del interior del país donde no se pudo concretar un operativo que asegurara tiempos de isquemia seguros, 1 que no tuvo compatibilidad de tamaño y grupo y por último otro que fue simultáneo a un operativo en curso y requería de un segundo equipo de trasplante. Estos 9 órganos fueron rechazados por causa potencialmente corregibles, que se aspiran a solucionar en el futuro con una adecuada comunicación y manejo en terapia intensiva y con la mejora de la coordinación del operativo. La escasez de donantes cadavéricos nos plantea el desafío de comenzar a trabajar con donante vivo para ampliar el pool de trasplantes en el futuro.

La solución de preservación HTK no ha dado inconvenientes por el momento. Un único receptor presentó disfunción primaria del injerto, siendo la misma multifactorial, por lo que no se le puede atribuir esta causa.

Las indicaciones para trasplante fueron comparables a las de otros programas, destacándose que hubieron 4 hepatocarcinomas, que por otra parte es esperable en los pacientes con hepatopatía crónica de larga evolución.

El MELD promedio impresiona ser bajo. Sin embargo hay que tener en cuenta que los 4 pacientes con hepatocarcinoma impactaron como MELD bajos por su hepatopatía; pero en realidad dicho score sube a 22 en cada uno de ellos por la vía de la excepción.

Con la técnica Piggyback se logró compensación hemodinámica muy buena en todos los pacientes evitando la necesidad de uso de bypass veno venoso en aquellos pacientes con mayor riesgo cardiovascular y renal.

Si bien la trombosis portal fue considerada a nivel mundial como una contraindicación relativa para el trasplante, nos adherimos a los criterios de la mayoría de los programas actuales. Los dos pacientes con trombosis portal fueron resueltos satisfactoriamente.

En los primeros 4 pacientes se utilizó tubo de Kehr para el manejo de la anastomosis de la vía biliar. Posteriormente se cambió esta conducta y se comenzó a dejar en forma rutinaria endoprótesis biliares plásticas. Ello facilitó el manejo de la vía biliar intra y postoperatorio de los pacientes, evitando la morbilidad de los drenajes externos y de su retiro.

El tiempo de isquemia fría (factor de gran importancia para la función del injerto) fue bajo; ello puede verse influido por la accesibilidad geográfica que existe en nuestro país y a la coordinación del operativo entre el equipo que realiza la ablación de órgano y el que lleva a cabo la cirugía en el receptor. La mayor parte de las veces, ambos procedimientos fueron realizados de forma secuencial: durante la última parte de la ablación se comenzó la cirugía del receptor.

Las estrategias para disminución del sangrado fueron establecidas en el protocolo anestésico; ellas fueron la utilización de antifibrinolíticos de rutina (Ácido Tranexámico) y estrategias hemodinámicas (mantenimiento de la presión venosa central baja para evitar la congestión del hígado). Creemos que las mismas, así como la técnica quirúrgica, pudieron haber influido en el escaso sangrado de nuestra serie. Los volúmenes de sangrado mencionados, el uso de recuperador celular (Cell Saver) y la presencia permanente de hemoterapeuta en sala de operaciones nos facilitó el manejo de la coagulopatía y el uso de la mínima cantidad necesaria de hematocomponentes.

Para el mantenimiento adecuado de la estabilidad hemodinámica, consideramos indispensable el uso del infusor rápido de fluidos que permitió administrar grandes volúmenes de sangre, coloides y/o cristaloides en los momentos más críticos de la cirugía.

Las medidas de acondicionamiento térmico (colchón de agua a 38° C y calentadores de aire forzado) asociadas a los métodos de infusión de fluidos calefaccionados, lograron mantener una adecuada temperatura del paciente. Esto se considera indispensable para proceder a la aplicación de los protocolos de extubación temprana. La aplicación de esta política pudo lograrse satisfactoriamente (sin necesidad de reintubaciones) a pesar de

ser un programa que se encuentra en sus inicios. Ello podría estar relacionado a la protocolización y selección estricta que se realizó de los pacientes candidatos a extubarse en sala de operaciones y a los cuidados especializados en terapia intensiva. La extubación temprana es la tendencia que siguen los programas de trasplante de más experiencia a nivel mundial porque ello disminuye la incidencia de complicaciones respiratorias, está en CTI y baja los costos (29,30).

La estadía en CTI fue breve (10 de los 13 pacientes permanecieron menos de 5 días).

La complicación postoperatoria inmediata más frecuente fue el edema pulmonar. Las causas de esta complicación suelen ser multifactoriales. La utilización de presiones venosas bajas y restricción de volumen, aleja la causa congestiva. El edema de tipo lesional por transfusión o por aumento de la permeabilidad capilar (síndrome post-revascularización) parece ser lo más probable. La segunda complicación más frecuente fue la falla renal postoperatoria. Si bien la restricción de volumen podría influir, la diuresis intra y postoperatoria fue siempre adecuada. Por otra parte varios de los pacientes agudizan la falla renal luego de pasadas varias horas del postoperatorio, ello acerca más a una causa farmacológica (por el tratamiento inmunosupresor).

Cinco de trece pacientes presentaron episodios de rechazo leve a moderado, siendo ésta una incidencia mayor la esperada. Todos fueron corticosensibles. Esto podría evitarse con dosis más elevadas de inmunosupresores; sin embargo entendemos que ello podría exponer al paciente a un riesgo mayor de infecciones. Además las altas dosis de inmunosupresores podrían evitar el reconocimiento del injerto o la generación de patrones de tolerancia.

Además de la evidente mejoría de la supervivencia al año y 5 años, el trasplante hepático determina una importante mejoría en la calidad de vida y a su reinserción al ámbito laboral de los pacientes.

Las instancias de capacitación y de tutorías internacionales posiblemente beneficiaron al programa, disminuyendo sus curvas de aprendizaje en las diferentes áreas de trabajo.

CONCLUSIONES

Analizados los resultados de esta serie inicial concluimos que los mismos en términos de morbilidad (anestésica, quirúrgica y médica) y mortalidad son muy satisfactorios y adecuados a lo esperable para un programa

que se inicia.

Por ello podemos decir que hemos logrado el desarrollo de un Programa Nacional de Trasplante Hepático, con la magnitud que ello implica desde el punto de vista técnico y sanitario en el Uruguay y el ámbito público.

FIGURA 1
Esquema de la técnica de Piggy-Back.

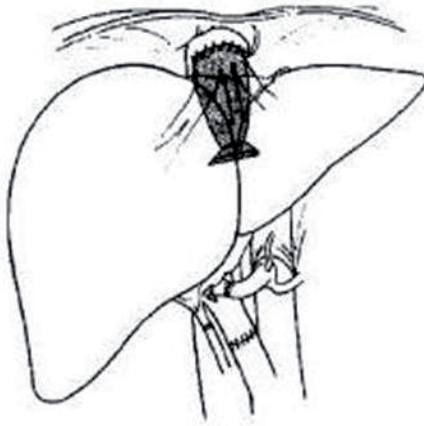


FIGURA 3
Cusaus de la enfermedad hepática en los pacientes trasplantados

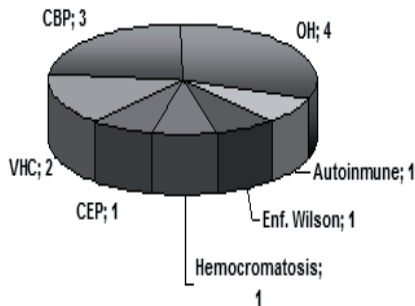


FIGURA 2
Edad de los 13 pacientes receptores.

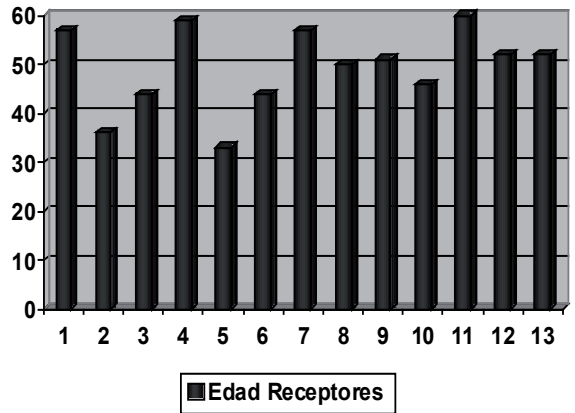


FIGURA 4
El Índice MELD de los pacientes al momento del trasplante fue de 19,5 (14-27)

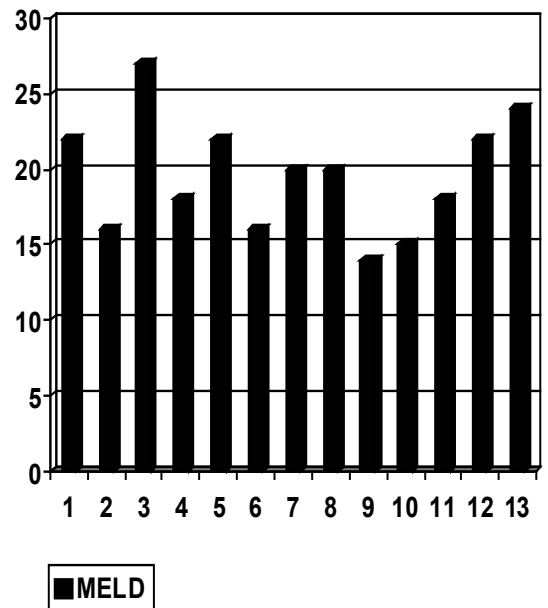


TABLA 1
Indicaciones del trasplante hepático.

INDICACIONES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO.	
Cirrosis hepática	Viral (VHB – VHC)
	Ética
	Autoinmune
	Criptoménica
Hepatopatías colestásicas crónicas	Cirrosis Biliar Primaria (CBP)
	Colangitis Esclerosante Primaria (CEP)
	Cirrosis Biliar Secundaria
Carcinoma Hepatocelular	
Insuficiencia Hepática Aguda Grave (Fallo Hepático Fulminante)	
Trastornos hereditarios y Metabólicos	Hemocromatosis hereditaria
	Enfermedad de Wilson
	Déficit de alfa 1 antitripsina
	Esteatohepatitis no alcohólica
	Polineuropatía Amiloidótica Familiar
	Enfermedad de Caroli
	Enfermedad por depósito de Colágeno tipo I
	Fibrosis Quística (mucoviscidosis)
	Enfermedad Poliquística
	Hiperoxaluria Primaria
Protoporfiria	
Tumores Hepáticos	Primarios: Hepatocarcinoma, carcinoma hepatocelular fibrolamelar, hemangioendoteloma.
	Metástasis de tumores neuroendócrinos
Enfermedades Vasculares Hepáticas	Síndrome de Budd-Chiari
	Enfermedad venooclusiva hepática
Otros	Cirrosis Biliar Secundaria
	Retrasplante
	Misceláneas

VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C

TABLA 2
Contraindicaciones absolutas y relativas del trasplante hepático.

CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS	CONTRAINDICACIONES RELATIVAS
SIDA I	infección por HIV
Enfermedad Cardíaca, pulmonar o neurológica grave	Edad > 70 años
Tumores extrahepáticos no controlados o enfermedad metastásica	Replicación viral activa de VHB
Infección sistémica grave no controlada en el momento del TH	Insuficiencia Renal Crónica
Adicción activa a drogas o alcohol	PBE o colangitis tratadas menos de 48 horas
Problemas sociales o psiquiátricos	Desnutrición severa
Colangiocarcinoma	
Hemangiosarcoma	
Trombosis extensa del eje esplénomesentérico	
Edema cerebral grave o fallo multiorgánico de la IHAG	

IHAG: Insuficiencia Hepática Aguda Grave; TH: Trasplante Hepático; VHB: Virus de la Hepatitis B; VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

TABLA 3. Criterios de selección del donante para la Unidad Bi-Institucional de Trasplante Hepático en Uruguay.

CRITERIOS PARA QUE UN PACIENTE CON MUERTE CEREBRAL PUEDA SER CONSIDERADO PARA DONANTE DE HÍGADO	OBJETIVOS TERAPÉUTICOS DEL PACIENTE CON MUERTE CEREBRAL QUE ES CANDIDATO A DONANTE DE HÍGADO
Isogrupo o grupo compatible < 65 años Peso hasta 30% +/- del receptor Historia de alcoholismo < 60 g/día Muerte cerebral =< 24 horas Estadia en CTI =< 5 días Dopamina dosis < 8 µg/kg/min Creatininemia =< 1,5 mg% Sin episodio de oliguria de más de 3 horas Na < 150 meq/L No hipotensión < 80 mm Hg por mas de 4 horas No hipotermia < 34°C	Frecuencia cardíaca =< 100 cpm PAM => 100 mm Hg PVC 10 - 12 cm H2O PCP 8 - 14 mm Hg Diuresis > 1 mL/Kg/h Temperatura > 35°C Gasometría pH 7.35-7.45 paO2 => 100 mm Hg Hematocrito => 30% o 35% (multiorgánica) Natremia <147 meq/lit.

TABLA 4
Reposición intraoperatoria

SANGRADO (ML)	REPOSICIÓN (ML)						DIURESIS (ML/H)
	CRISTALOIDES	COLOIDES	SDP	PFC	PLAQUETAS	CELL SAVER	
2000	3000	1000	900	5200	300	0	219
28000	9000	1500	3850	5400	500	6800	123
6500	2000	250	2400	3600	600	800	394
5000	8000	0	150	3600	0	3300	242
1800	6000	250	1200	2400	0	0	356
1050	3500	0	600	3000	500	750	200
2300	2800	0	1750	3000	450	600	186
2600	4800	0	500	4400	0	750	380
3000	3500	1000	1500	3200	300	2000	159
1600	8500	700	0	800	0	1040	146
1400	4900	5000	900	3200	0	1200	300
2500	6000	1500	1200	3000	0	0	360
4812±7468	5166±2360	933±1403	1245±1061	3400±1229	220±244	1436±1930	255±98
2400	4850	475	1050	3200	150	775	230,5

SUMMARY

Liver transplant is the only choice for the treatment of advanced stages of chronic liver pathologies, acute hepatitis and selected cases of tumors. Indications have increased, whereas contraindications have decreased, survival percentages of 90% and 80% have been reported after one and five years, respectively.

OBJECTIVE: To describe activities performed when the liver transplant program was re-started in Uruguay.

MATERIALS AND METHODS: A retrospective and descriptive study was carried out with patients who underwent transplant from July 2009 to July 2010 in the Republic of Uruguay.

RESULTS: Thirteen patients underwent liver transplant, all of them had chronic liver pathologies. Four liver carcinomas were inserted, three underwent surgery again. Twelve patients were extubated within the first 24 hours. The average stay was between 2, 5 and 14 days at the

ICU and at the ward, respectively. The most frequent immediate postoperative complications were lung oedema and kidney failure. The initial immuno-suppression was carried out with: corticoids, calcineurin inhibitors and mycophenolate mofetil. Five rejections were registered. Two patients died.

CONCLUSIONS: Morbidity and mortality results are very satisfactory and adequate for the beginning of a program

Key Words: LIVER TRANSPLANT

LIVER PATHOLOGIES

LIVER CIRRHOSIS

LIVER CARCINOMA

BIBLIOGRAFIA

- (1) STARZL TE, MARCHIORO TL, VONKAULLA KN, HERMANN G, BRITAIN RS, WADDELL WR. Homotransplantation of the Liver in Humans. *Surg Gynecol Obstet* 1963; 117: 659-76.
- (2) CALNE RY, WILLIAMS R. Orthotopic liver transplantation: the first 60 patients. *Br Med J* 1977; 1: 471-6.
- (3) NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH. Consensus development conference statement: liver transplantation. *Hepatology* 1984; 4 (1 suppl) : 107S- 110S.
- (4) CASTELLI J, PROSPER E. Análisis descriptivo del postoperatorio inmediato de los trasplantes hepáticos ortotópicos en Uruguay. *Pac Crítico* 2001; 14: 105- 6.
- (5) HARGUINDEGUY M, LEITES A, ETTLIN A. Resultados de una unidad de referencia. Servicio de Enfermedades Hepáticas HCFFAA. 2007; Presentado en el Congreso Uruguayo de Cirugía.
- (6) BERENQUER J, PARRILLA P. Trasplante Hepático. 2ª. ed. Murcia - España : Elsevier, 2007.
- (7) HEPP J, ZAPATA R, BUCKEL E. Trasplante hepático en Chile: Aspectos generales, indicaciones y contraindicaciones. *Rev. Méd. Chile* 2008; 136: 793-804.
- (8) CARITHERS RL, JR. Liver transplantation. *American Association for the Study of Liver Diseases. Liver Transpl* 2000; 6: 122-35.
- (9) DEVLIN J, O'GRADY J. Indications for referral and assessment in adult liver transplantation: a. *Gut* 1999; 45 (6 suppl): V11-VI22 .
- (10) CONSENSUS CONFERENCE. Indications for Liver Transplantation, January 19 and 20. *Liver Transpl* 2006; 12: 998-1011.
- (11) MAZZAFERRO V, REGALIA E, DOCI R, ANDREOLA S, PULVIRENTI A, BOZZETTI F, MONTALTO F, AMMATUNA M, MORABITO A, GENNARI L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in. *N Engl J Med* 1996; 334: 693-9.
- (12) MALINCHOC M, KAMATH PS, GORDON FD, PEINE CJ, RANK J, TER BORG PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic. *Hepatology* 2000; 31: 864-71.
- (13) KAMATH PS, WIESNER RH, MALINCHOC M, KREMERS W, THERNEAU TM, KOSBERG CL, D'AMICO G, DICKSON ER, KIM WR. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33: 464-70.
- (14) WIESNER R, EDWARDS E, FREEMAN R, HARPER A, KIM R, KAMATH P, KREMERS W, LAKE J, HOWARD T, MERION RM, WOLFE RA, KROM R. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003; 124: 91-6.