


# UNIVERSIDAD DE MURCIA

## ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

# Protocolo ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) en el Trasplante Hepático de Bajo y Medio Riesgo

**Dª Paola Melgar Requena**

**2021**




**UNIVERSIDAD DE MURCIA**

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

# Protocolo ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) en el Trasplante Hepático de Bajo y Medio Riesgo

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

**Paola Melgar Requena**

Directores de Tesis:

**Dr. Félix Lluís Casajuana**
**Dr. Pablo Ramírez Romero**

Tutor de Tesis:

**Dr. Pablo Ramírez Romero**

**2021**

Gracias por los momentos más felices de mi vida.

Juan y Adriana.

**AGRADECIMIENTOS**

A mi marido y a mi hija, Juan y Adriana. Gracias por entender mis horas de ausencia robadas a vosotros, y a pesar de ello, animarme para que siga con mi trabajo. Sois la luz de mi camino y el motivo que hace que este esfuerzo merezca la pena.

A mis padres, Rafael y Pilar, por haberme dejado ser quien soy, por haberme trasladado los valores de trabajo, esfuerzo, humildad y respeto que tantas veces he visto en vosotros. A mi hermana, Olga, hermana de la que todos los días aprendo el significado de superación y el esfuerzo.

A todos mis compañeros del Servicio de Cirugía General del Hospital General de Alicante porque con ellos me formé desde residente y de los que cada día sigo aprendiendo.

A todos los integrantes de la Unidad de Trasplante Hepático del Hospital General de Alicante. Gracias por trabajar conmigo todos los días y por vuestra entrega incondicional a este proyecto.

A Pedro Sansó por contribuir en mi formación y por tu insistencia en que llevara a cabo este trabajo.

A Cándido Alcázar, por dejarme ser tu madre quirúrgica y a la vez tu amiga. Te has convertido en un gran cirujano del que aprendo todos los días. Gracias por tu ayuda con este trabajo.

A Mariano Franco, compañero y amigo con el que comparto largas horas de trabajo. Gracias por haberme dejado aportar momentos en tu formación.

A Celia Villodre, compañera y amiga, que cada día veo crecer como profesional y que de forma incondicional me brinda su apoyo todos los días.

A Gonzalo Rodríguez, con el que he compartido largas noches e interminables horas de trasplante, del que tanto he aprendido y que ha confiado en mí para seguir luchando por este proyecto. Gracias por tu enorme dedicación a los pacientes trasplantados y gracias por dejarme compartirlo contigo.

A Félix Lluís, compañero incansable, modelo a seguir por tu constancia, educación y elegancia. Gracias por los años compartidos, gracias por educarme como lo has hecho y gracias por permitirme desarrollar este trabajo. Siempre serás un referente para mí.

A Pedro Zapater, por nuestras numerosas horas de estadística compartidas.

A Pablo Ramírez, gran cirujano y académico. Gracias por confiar en mí desde el primer momento y haberme acogido, sin ninguna duda, para llevar a cabo esta tesis en la Universidad de Murcia. Siempre le estaré agradecida.

# ÍNDICE

**INTRODUCCIÓN** . . . . . 1

Historia del Trasplante Hepático . . . . . 1

Trasplante Hepático en España . . . . . 4

Justificación de una Unidad de Trasplante Hepático en Alicante . . . 6

Priorización en Lista de Espera de Trasplante Hepático . . . . 12

Child . . . . . 13

MELD . . . . . 13

Excepciones al MELD . . . . . 15

Otras Escalas de Puntuación . . . . . 21

Rehabilitación Multimodal en Cirugía *(Enhanced Recovery After Surgery – ERAS)* 22

ERAS en Cirugía Mayor Abdominal . . . . . 22

ERAS en Trasplante Hepático . . . . . 25

Ítems Recomendados a Desarrollar en un Protocolo ERAS . . . 28

**HIPÓTESIS** . . . . . 34

**OBJETIVOS** . . . . . 34

**MATERIAL Y MÉTODO** . . . . . 36

Evaluación Preoperatoria de los Pacientes Candidatos a Trasplante Hepático . 36

Comité de Trasplante Hepático . . . . . 36

Unidad Hepática de Digestivo . . . . . 37

Nefrología . . . . . 38

Cardiología . . . . . 41

Neumología . . . . . 43

Reumatología . . . . . 45

Unidad de Enfermedades Infecciosas . . . . . 49

Medicina Preventiva . . . . . 51

Psicología-Psiquiatría . . . . . 52

Anestesia . . . . . 53

Cirugía . . . . . 54

Inclusión en Lista de Trasplante Hepático . . . . . 55

Manejo del Paciente Durante y Después del Trasplante . . . . 57

Alerta de Trasplante . . . . . 57

Cirugía del Donante . . . . . 59

Cirugía del Receptor . . . . . 60

Postoperatorio Inmediato en la Unidad de Críticos . . . . . 64

Manejo del Paciente en la Planta de Cirugía . . . . . 65

Inmunosupresión . . . . . 66

Alta del Paciente . . . . . 68

Seguimiento de los Pacientes . . . . . 69

Protocolo ERAS de Trasplante Hepático en el Hospital General Universitario de Alicante . . . . . 71

Diseño del Estudio . . . . . 74

**RESULTADOS** . . . . . 79

Cohorte de bajo riesgo (MELD ≤ 20) . . . . . 79

Cohorte de medio riesgo (MELD 21-30) . . . . . 84

Cohorte de pacientes fuera de criterios de inclusión . . . . 89

**DISCUSIÓN** . . . . . 101

**CONCLUSIONES** . . . . . 112

**BIBLIOGRAFÍA** . . . . . 114

**ANEXOS** . . . . . 139

# INTRODUCCIÓN

# INTRODUCCIÓN

## Historia del Trasplante Hepático

La historia del trasplante hepático se remonta a 1955 cuando Welch describió por primera vez un implante ectópico en la cavidad abdominal. En 1958 Francis Moore describió el primer trasplante hepático ortotópico en perros[1] y posteriormente Starzl, desarrolló los requerimientos técnicos para el trasplante hepático canino[2]. En este tiempo también se empezaron a desarrollar los estudios sobre inmunosupresión en modelos de ratón con irradiación de células linfoides del donante. Entre 1959 y 1962 se realizaron siete trasplantes renales en humanos irradiados. Posteriormente, Joseph Murray logró la supervivencia de un injerto renal durante 17 meses con un tratamiento diario basado en azatioprina, fármaco que había sido estudiado por Roy Calne en Reino Unido[3].

Estos estudios en perros llevaron a la realización de protocolos clínicos de inmunosupresión, en los que la azatioprina se iniciaba semanas antes del trasplante y se añadía prednisona para los episodios de rechazo. Se desarrolló entonces una terapia antirechazo para pacientes con trasplante renal que conllevó una supervivencia más prolongada[4]. Entre 1962 y 1964 se pusieron en marcha estudios en 50 centros de Estados Unidos y también en Europa.

En 1963, Starzl (**Figura 1**) realizó el primer trasplante hepático en humanos en un paciente de 3 años de edad con una atresia biliar que falleció durante la intervención debido a coagulopatía y sangrado masivo. Posteriormente, en el mismo año realizó tres nuevos trasplantes cuya supervivencia máxima fue de 22 días[5]. Los pacientes fallecieron uno por hemorragia al finalizar la intervención y dos por infecciones en varios órganos que causaron finalmente embolia pulmonar.

A partir de aquí se produce una pausa en los intentos de realizar trasplante hepático, hasta 1967, cuando se desarrollaron soluciones para los problemas encontrados: control de la coagulación, preservación de órganos y manejo de las infecciones. Se diseñó también la globulina antilinfocítica para uso inmunosupresor, junto con la

azatioprina y los corticoides. Asimismo, la aceptación de muerte cerebral condujo a una mayor disponibilidad de órganos donantes.

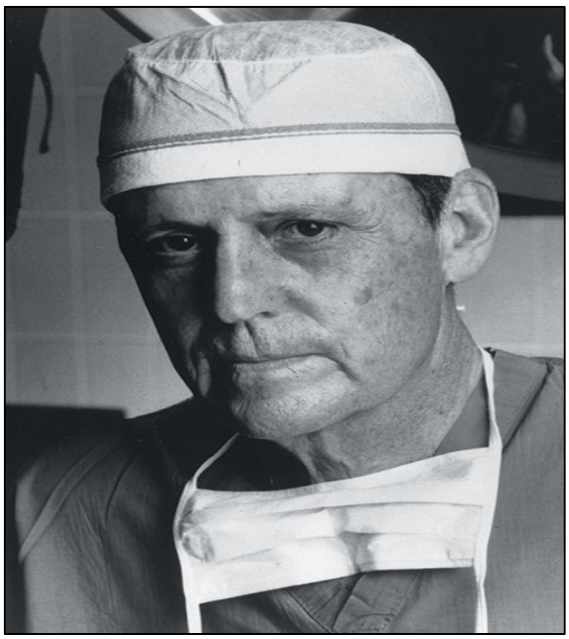


***Figura 1.*** *Dr. Thomas Starzl.*

Los siguientes diez años fueron años de éxitos, tanto en trasplante hepático como de corazón o páncreas. En estos años se abrieron 4 centros hepáticos en Europa: Reino Unido con Roy Calne a la cabeza, Francia con Bismuth, Alemania con Rudolf Pichlmayr, y Países Bajos con Rudi Krom (**Figura 2**).

Uno de los avances importantes fue el desarrollo de un nuevo inmunosupresor, la ciclosporina, mucho más potente que la azatioprina. Fue Roy Calne el primero en usarlo en dos pacientes que recibieron un trasplante hepático[6], aunque los efectos adversos fueron importantes por lo que finalmente se optó por combinarlo igualmente con prednisona. Por esa época Starzl publicó los primeros 11 trasplantes hepáticos con más de un año de supervivencia[7].

En 1983 se desarrolló la primera Conferencia de Consenso para el trasplante hepático en Estados Unidos, en la que también participaron los cuatro centros de referencia de trasplante de Europa. En la conferencia se acordó que el trasplante hepático dejaba de ser un proyecto experimental para convertirse en una realidad clínica. A partir de este

momento se generó un impulso a nivel mundial para la puesta en marcha de numerosos centros trasplantadores.

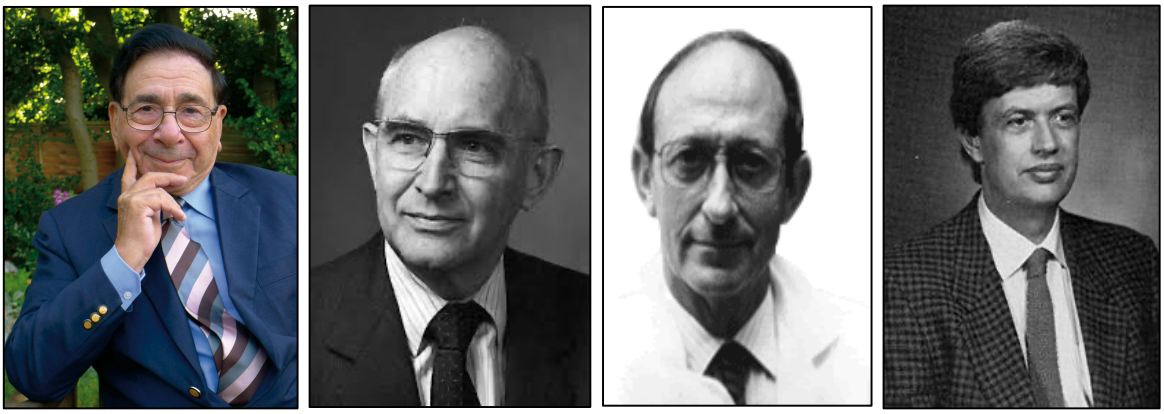


***Figura 2.*** *De izquierda a derecha: Dr. Calne (Reino Unido), Dr. Rudolf Pichlmayr (Alemania), Dr. Bismuth (Francia) y Dr. Rudi Krom (Países Bajos).*

En 1984, en Japón, se descubrió el FK 506 (tacrolimus) como nuevo agente quimioterápico contra el cáncer. En 1987 comenzaron las publicaciones de los estudios de este agente como inmunosupresor in vitro[8] y en ratas[9]. Aunque hubo muchas controversias por posibles efectos secundarios, cada vez fue generalizándose más su uso[10]. Hoy en día, tacrolimus se ha convertido en el inmunosupresor de referencia en los trasplantes.

En Europa, según el Registro Europeo de Trasplante Hepático, se realizaron, entre 1968 y 2001, 46.430 trasplantes hepáticos en 41.522 pacientes de 21 países, en 124 centros de trasplante[11]. Durante este periodo, las indicaciones de trasplante hepático fueron cirrosis, de causa vírica o alcohólica, enfermedades colestásicas (cirrosis biliar primaria), tumor hepático primario (hepatocarcinoma) y hepatitis fulminantes (víricas). La supervivencia de los pacientes a un año fue mejorando poco a poco, desde un 34% antes de 1985 hasta un 83% en 2001. La supervivencia a 5 años fue mejor en los pacientes trasplantados por cirrosis que en los trasplantados por tumor o por hepatitis fulminante. Por supuesto, la edad de los pacientes receptores de un trasplante hepático fue aumentando; los pacientes mayores de 60 años sólo eran un 5% en 1980, y superaron el 20% en 2001. Se observó que la supervivencia del injerto mejoraba cuando se usaba el hígado entero en vez de una división hepática o un hígado reducido y, sobre todo, si el tiempo de isquemia fría era menor de 12 horas. Las causas

de mortalidad fueron diversas: cardiovasculares, pulmonares o renales, recurrencia del cáncer, complicaciones técnicas y rechazo.

Recientemente, el Registro Europeo de Trasplante Hepático publicó los datos desde 1968 hasta 2016[12], con la inclusión de 32 países y 169 centros trasplantadores. Se realizaron más de 7.000 trasplantes hepáticos anuales en Europa, con una supervivencia de 71% a 5 años. La demanda de órganos es superior al índice de donación. Las indicaciones más frecuentes de trasplante son cirrosis –aunque se ha observando un descenso quizá debido al desarrollo de los nuevos antivirales para el tratamiento de la hepatitis C--, hepatocarcinoma y esteatohepatitis no alcohólica, estas últimas en aumento. La edad de los receptores hepáticos ha aumentado progresivamente y un tercio de los pacientes tienen más de 60 años. Ha mejorado la optimización del donante gracias al esfuerzo de las unidades de críticos y la preservación del órgano debido al desarrollo de nuevas soluciones de preservación. Han aumentado la pérdida de injertos, las complicaciones técnicas, el fallo primario del injerto y las infecciones.

**Trasplante Hepático en España**

La introducción del trasplante hepático en España supuso un reto técnico para poner a punto la intervención quirúrgica, crear una estructura para la donación de órganos, y formar grupos de trabajo multidisciplinares implicados en un ambiente no favorable al trasplante[13]. El primer trasplante hepático se realizó en 1984, por el Dr. Margarit y el Dr. Jaurrieta, en el Hospital de Bellvitge de Barcelona[14] (**Figura 3**). En este año se realizaron en España 14 trasplantes hepáticos[15].

El número de trasplantes fue incrementándose poco a poco desde 1984 hasta mantenerse estable a partir de 2002 en unos 1.000 trasplantes al año. Desde entonces y hasta finales de 2012 se habían realizado en España 20.423 trasplantes hepáticos en 25 centros de adultos y 5 infantiles[16].

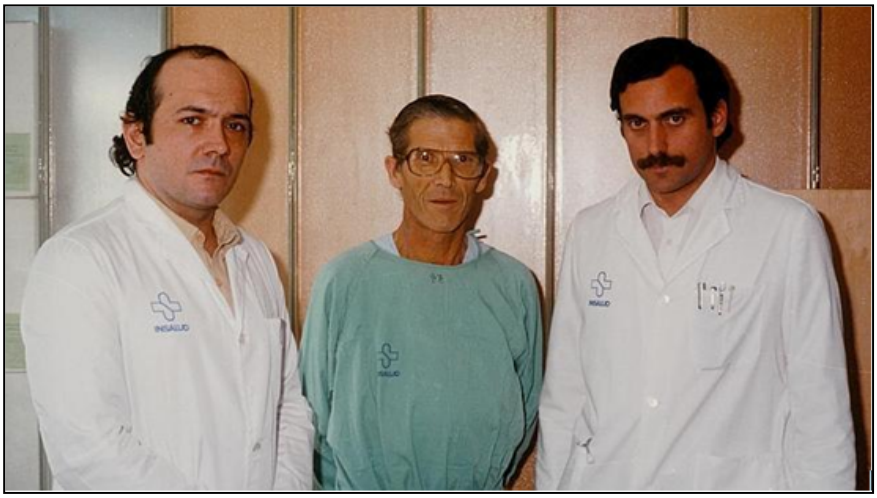


***Figura 3.*** *De izquierda a derecha: Dr. Jaurrieta y Dr. Margarit con el primer trasplantado hepático en España.*

Esto significa una tasa de 22,9 trasplantes hepáticos por millón de habitante. Casi el 91% de los trasplantes se realizó de forma electiva mientras que el resto lo fue como urgencia 0. La proporción de urgencia 0 fue mayor en la primera década del trasplante en España y se mantuvo estable desde 1995. Destaca la progresiva disminución de donantes menores de 35 años, un aumento de los mayores de 55 años, y de los donantes con muerte encefálica por accidente cerebrovascular en detrimento de aquellos con muerte encefálica debido a traumatismos craneoencefálicos.

Igualmente, la mediana de edad de los receptores ha ido aumentando desde 47 años en los inicios del trasplante, en 1984, hasta 55 años en 2012. En cuanto a la enfermedad de base para el trasplante hepático, la más frecuente ha sido la cirrosis hepática sin hepatocarcinoma, luego el hepatocarcinoma en cirrosis, la enfermedad colestásica, la hepatitis fulminante y las enfermedades metabólicas. La supervivencia a 1 año de los pacientes ha ido aumentando desde 1984, cuando era de un 77,8%, hasta alcanzar un 88% en 2012. La supervivencia fue menor en pacientes mayores de 60 años (78,5%). La muerte durante la primera semana se debe a factores perioperatorios y fallo primario del injerto. Durante el primer año, a infecciones o factores extrahepáticos. Más adelante, destacan la recidiva de la enfermedad de base y los tumores *de novo*.

España tiene una de las tasas de donación más altas por millón de habitantes a nivel internacional[17,18]. La supervivencia global y del injerto varía según la indicación del

trasplante pero se mantiene dentro de lo observado en otros registros[19], y es menor en pacientes trasplantados hepáticos por VHC[20]. La edad más avanzada de donante y receptor conllevan una supervivencia peor, en consonancia con la literatura[21,22].

**Justificación de una Unidad de Trasplante Hepático en Alicante**

En 1997 se realizaron 70 trasplante hepáticos en la Comunidad Valenciana, todos ellos en el Hospital La Fe de Valencia. El Dr. Miguel Pérez-Mateo, por entonces jefe del Servicio de Medicina Interna del Hospital General Universitario de Alicante (HGUA), y el Dr. Rafael Díaz Bonmatí, gerente del Hospital, plantearon a la Conselleria de Sanidad la posibilidad de contribuir al programa. El 25 de septiembre de 1997 se firmó el "Proyecto de Colaboración entre la Unidad de Trasplante Hepático del Hospital Universitario La Fe y la Unidad Hepática del HGUA". El punto 7 decía *"La Unidad de Trasplante Hepático del Hospital La Fe valoraría positivamente que se iniciase, en el futuro, un programa de trasplante hepático en el HGUA, siempre y cuando el Hospital La Fe haya superado un número aproximado de entre 80-90 trasplantes hepáticos por año"*. Pues bien, el Hospital La Fe hizo 100-110 trasplantes hepáticos anuales entre 1999 y 2005. La provincia de Alicante generaba anualmente 60 hígados válidos para trasplante, el índice de donación más alto de España. Se daban las condiciones ideales para atender las necesidades de una población de 2 millones de habitantes en Alicante.

La Organización Nacional de Trasplantes (ONT) recomendaba que hubiera una unidad de trasplante hepático por cada 2 millones de población (**Figura 4**). En total, había 24 unidades de trasplante hepático. Había disparidades, motivadas por la concentración de unidades en grandes núcleos de población y dispersión de unidades en algunas regiones con poca población, consecuencia de la distribución de competencias en sanidad. La Comunidad Valenciana, con una población de 4,2 millones, contaba con una unidad de trasplante hepático, una proporción inferior al rango establecido.

En junio de 2005, coincidiendo con relevo en la gerencia del HGUA, --que pasó a ocupar el Dr. Luis Rosado-- el conseller de Sanidad, D. Vicente Rambla adelantó que "*el HGUA tiene previsto ampliar su cartera de servicios con la acreditación de una*

*Unidad de Trasplantes Hepáticos que se sumará a las de riñón, córnea y médula autógena que ya se realizan en este hospital".*

CENTROS DE TRASPLANTE HEPÁTICO ADULTOS




| Comunidad | Nº Centros | Población (millones) |
|---|---|---|
| Andalucía | 4 | 7,4 |
| Aragón | 1 | 1,2 |
| Asturias | 1 | 1,1 |
| Canarias | 1 | 1,7 |
| Cantabria | 1 | 0,5 |
| Castilla León | 1 | 2,5 |
| Cataluña | 3 | 6,3 |
| Com. Valenciana | 1 | 4,2 |
| Galicia | 3 | 2,7 |
| Madrid | 5 | 5,4 |
| Murcia | 1 | 1,2 |
| Navarra | 1 | 0,6 |
| País Vasco | 1 | 2,1 |

Recomendación:

**1 centro / 2 millones**

ONT

Organización Nacional de Trasplantes

***Figura 4.*** *Centros de trasplante hepático por comunidades autónomas en 2005 y la población por millón de habitante atendida.*

Según datos de la ONT de 2007, España realizaba 24,6 trasplante hepáticos por millón de población, lo que situaba al país en el primer puesto a nivel mundial. Sin embargo, el beneficio era dispar y la Comunidad Valenciana quedaba por debajo de ese promedio. La Comunidad Valenciana tenía una lista de espera de 177 días frente a 124 días de la media nacional.

En 2008, los enfermos hepáticos alegaban que *"debían realizar un viaje de 180 km para ser atendidos en Valencia"*, exigían a Sanidad la unidad que había anunciado hacía 3 años y denunciaban la paralización del proyecto. Efectivamente, los pacientes del sur de la provincia de Alicante debían desplazarse aún más distancia en un viaje de ida y vuelta a Valencia (**Figura 5**). Los injertos hepáticos y los equipos también debían emplear más tiempo. La accesibilidad era desigual, las consultas de La Fe estaban saturadas, existía un agravio comparativo y falta de equidad.

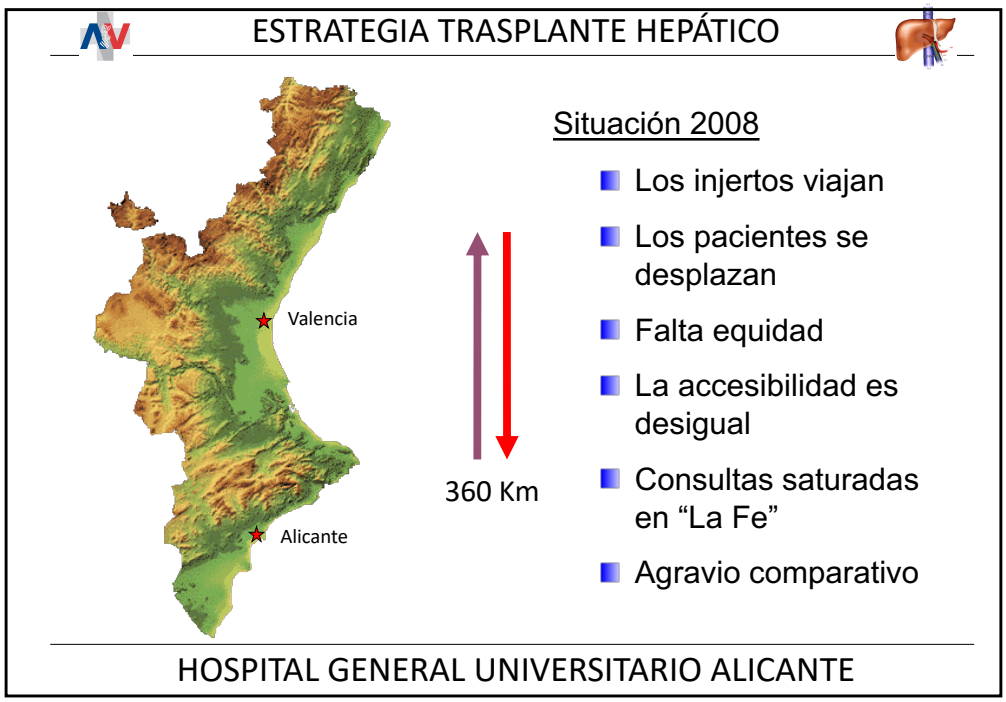



***Figura 5.*** *Situación en 2008 de los pacientes de Alicante para la realización de un trasplante hepático.*

La prensa de Alicante se hizo eco del problema. *"Entre 20 y 30 pacientes de la provincia deben desplazarse cada año a Valencia por esa intervención, cuya demora media es de 6 meses"* decía el periódico Información en 2009. Artículos de opinión y comunicados de la Asociación de Enfermos y Trasplantados Hepáticos de la Comunidad Valenciana, con su presidente local de Alicante D. José Antonio Lluch al frente, exigían en 2010 la puesta en marcha de una unidad de trasplante hepático en Alicante. Desde la oposición, el partido político Compromís se adelantó a pedir *"en Les Corts una unidad de trasplantes hepáticos en Alicante"*, y recordó que en 2005 *"el entonces conseller de Sanidad, Vicente Rambla, se comprometió a mejorar la calidad de atención sanitaria a los ciudadanos afectados"*.

En 2011 la prensa informaba que *"Sanidad deja en el aire la unidad de trasplante hepático"* y que *"La Generalitat retrasa la acreditación, aunque el HGUA cumple todos los requisitos"*. Otro reportaje añadía que *"enfermos que viven en la Vega Baja piden ser atendidos en Murcia para no tener que viajar a Valencia"*. El sindicato Comisiones Obreras dirigió una petición al Síndic de Greuges motivada por *"retrasos en la creación de Unidad para Trasplantes Hepáticos en el HGUA"*. El sindicato Unión General de Trabajadores intervino para manifestar que *"espera que el nuevo conseller de Sanidad,*

*Luís Rosado, consiga de una vez para Alicante la esperada unidad de trasplante"*. Finalmente, el Síndic de Greuges tramitó un documento a la Conselleria de Sanidad: *"Por cuanto antecede y de conformidad con lo previsto en el Art. 20 de la ley de la Generalitat 11/1988, de 26 de diciembre, reguladora de esta Institución, SUGIERO a la Conselleria de Sanidad que realice un esfuerzo organizativo y presupuestario que permita poner en funcionamiento, a la mayor brevedad posible, la Unidad de Trasplante Hepático del HGUA*".

El 23 de diciembre 2011, la Generalitat concedió por fin al HGUA la autorización sanitaria para poner en marcha una unidad de trasplante hepático de referencia para toda la provincia, tal como publicó el Diario Oficial de la Comunidad Valenciana el 24 de enero de 2012.

El 1 de agosto de 2012, la Agència Valenciana de Salut remitió el documento titulado "Protocolo de Implantación del Programa de Trasplante Hepático en el HGUA". Los titulares de prensa informaron que el 21 de septiembre de 2012, *"el Hospital General realiza el primer trasplante de hígado en la provincia"*. El HGUA (**Figura 6**) realizó 20 trasplantes en los primeros siete meses de funcionamiento. La televisión autonómica Canal 9 se hizo eco de la satisfacción de los pacientes por la proximidad del centro trasplantador y la corta estancia hospitalaria después del trasplante, de tan sólo 4 días. Lejos de disminuir, se constató un aumento de trasplantes hepáticos en la Comunidad Valenciana (**Figura 7**).

Durante varios años, el programa de Alicante se mantuvo con donaciones procedentes de 3 hospitales (San Juan, Elche, y HGUA). Posteriormente se añadieron Elda, Alcoi, Orihuela, y Vinalopó al programa de Alicante. No fue hasta marzo de 2018 cuando finalmente se incorporaron los hospitales de Denia y la Marina Baixa. Según datos de la ONT en 2016, el tiempo de lista de espera había descendido en Valencia hasta 112 días, y Alicante contabilizaba 78 días. La media nacional se situaba entonces en 134 días.

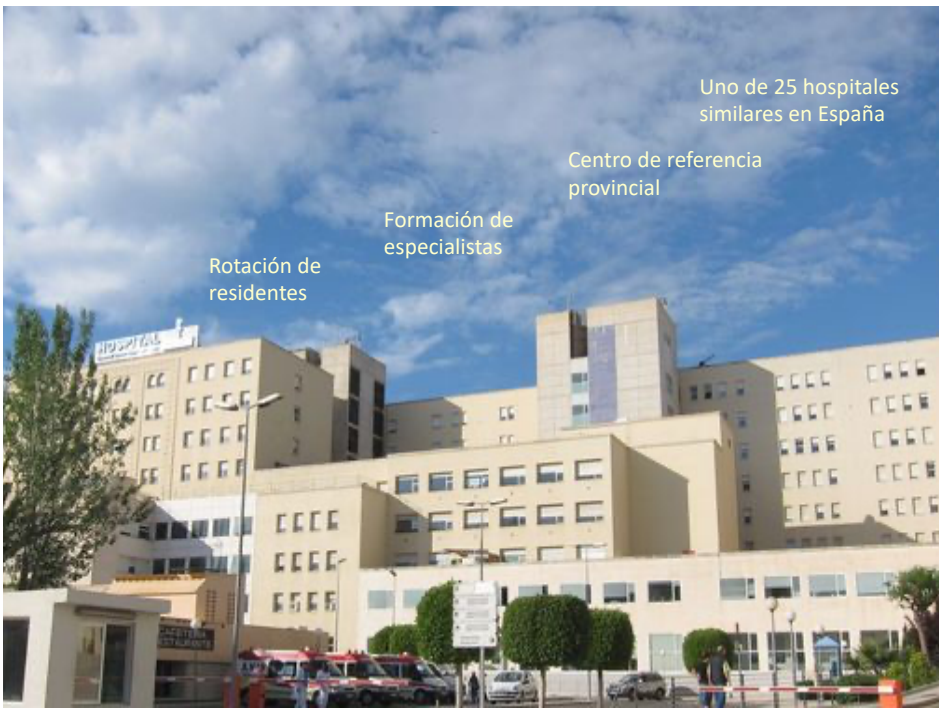



***Figura 6.*** *Hospital General Universitario de Alicante.*

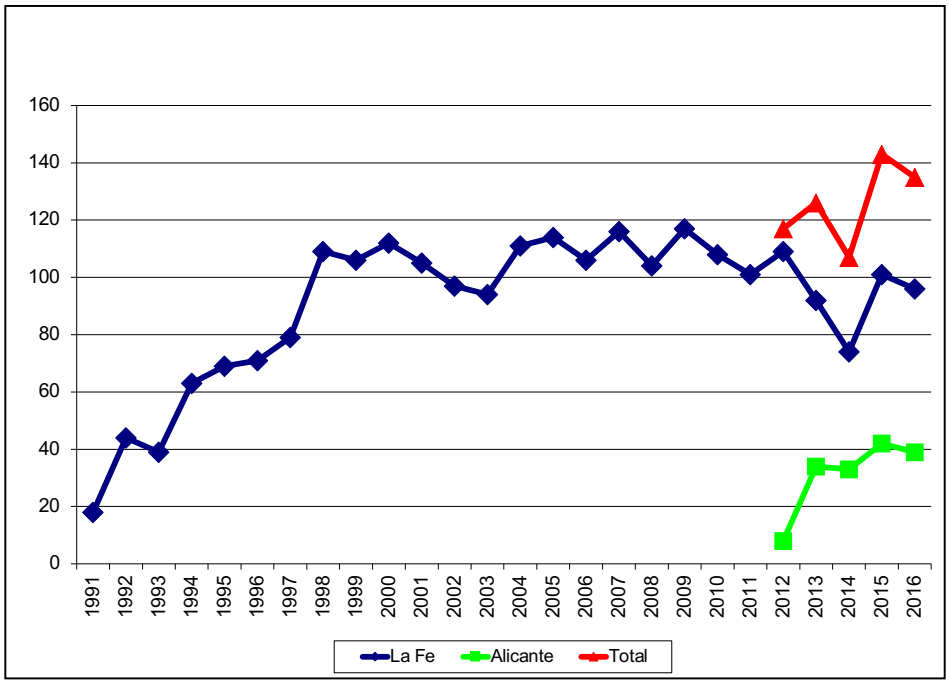



***Figura 7.*** *Aumento de trasplantes hepáticos realizados en la Comunidad Valenciana desde el inicio del programa de trasplante hepático en Alicante.*

El pasado 20 de septiembre de 2020 se cumplieron 8 años de la realización del primer trasplante de hígado en Alicante (**Figura 8**). Desde entonces, se han realizado 300 procedimientos y los resultados avalan la decisión de añadir esta nueva unidad a los recursos ya existentes para atender a pacientes con enfermedad hepática terminal.




***Figura 8.*** *Conmemoración del primer año del inicio de programa de trasplante hepático en el Hospital General Universitario de Alicante. De izquierda a derecha: Dr. Lluís, Dr. Charco, Dr. Jaurrieta, Dr. Calne, Dr. Heaton y Dr. Rodríguez.*

## Priorización en Lista de Espera de Trasplante Hepático

El trasplante hepático se ha convertido en un tratamiento ampliamente aceptado para pacientes con enfermedad crónica grave, algunas enfermedades malignas como el hepatocarcinoma dentro de los criterios de Milán, hepatitis fulminante y algunas enfermedades metabólicas[23]. Debido a la falta de órganos para abastecer las necesidades de trasplante y a la alta tasa de mortalidad en lista de espera de los receptores --que se correlaciona con la gravedad de la enfermedad hepática--., muchos

centros buscaron el mejor método para la priorización de enfermos[24]. Aunque son varios los métodos que han visto la luz, los más usados son Child y MELD.

Child

La clasificación Child-Turcotte (CTC) se utilizó como método clínico para la valoración del riesgo preoperatorio de pacientes cirróticos con varices esofágicas, candidatos a cirugía de derivación portosistémica[25]. Inicialmente se usaron 5 variables para obtener esta puntuación: ascitis, encefalopatía, estado nutricional, bilirrubina sérica y albúmina. Los pacientes se dividieron en tres grupos según la puntuación (A, B y C).

En 1973 Pugh et al.[26] hicieron una modificación de la clasificación; añadieron como variable el tiempo de protrombina y dejaron a un lado el estado nutricional del paciente. Cada variable obtuvo una puntuación de 1 a 3 con un rango de puntuación final entre 5 y 15. La clasificación Child-Turcotte-Pugh (CTP) suponía bajo coste económico y permitía la comparación entre poblaciones. Los pacientes se categorizaban en: A- buena función hepática; B- función hepática moderada y C- disfunción hepática avanzada. Posteriormente, otro estudio realizado por Infante-Rivard et al.[27] corroboraría las conclusiones de Child-Pugh, la alta sensibilidad y especificidad del marcador, el bajo costo y la fácil aplicabilidad.

Dadas las buenas expectativas de esta clasificación, finalmente UNOS (*United Network for Organ Sharing*) la adoptó en Estados Unidos para candidatos en lista de espera de trasplante hepático, de forma que se pudiera priorizar a los receptores y mejorar el uso de los posibles órganos donantes.

Con el tiempo se constató que esta clasificación tenía varias limitaciones. Encefalopatía y ascitis son variables dependientes del observador y, por lo tanto, subjetivas. Por otra parte, la disfunción renal, que conlleva una alta mortalidad en pacientes cirróticos avanzados[28], tampoco puntuaba en la clasificación. Además, al contar sólo con tres categorías de gravedad, el tiempo en lista de espera se alargaba para muchos pacientes. Por otro lado, los enfermos con hepatocarcinoma no tenían prioridad, lo que llevó a que muchos pacientes entraran en progresión tumoral y finalmente salieran de la lista de espera.

MELD

En el año 1998, UNOS comenzó la búsqueda de un sistema para priorizar a los pacientes en lista de trasplante hepático que fuera más objetivo y nació el sistema MELD (*Model for End Stage Liver Disease*). El MELD fue desarrollado por Malinchoc et al.[29] en una serie de pacientes cirróticos para predecir la supervivencia al efectuar una derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS). Inicialmente, la fórmula MELD incluía índice sérico de bilirrubina total, índice internacional normalizado (INR), creatinina y causa de enfermedad hepática. Posteriormente, se optó por retirar de la fórmula la causa de la enfermedad hepática subyacente ya que no era una variable que determinara la supervivencia de los pacientes. El grupo de Malinchoc validó la aplicación del sistema MELD para predecir la supervivencia en pacientes cirróticos sin TIPS[30] y, simultáneamente, se publicó un estudio europeo que confirmaba la capacidad pronóstica del MELD a corto y medio plazo[31]. Una de las mayores ventajas del MELD fue la incorporación de la creatinina ya que la disfunción renal en los pacientes cirróticos aumenta la mortalidad. La fórmula para obtener el MELD es la siguiente: 9,6 $\log_e$ (creatinina mg/dL) + 3,8 $\log_e$ (bilirrubina mg/dL) + 11,2 $\log_e$ (INR) + 6.4.

Tras la introducción del sistema MELD como priorización en lista de espera de trasplante en Estados Unidos, un estudio confirmó un descenso de 12% en el número de candidatos listados para trasplante y una reducción de 3,5% en la mortalidad en lista de espera[32]. En 2005, Merion et al.[33] analizaron el beneficio de la realización de un trasplante hepático en comparación con el riesgo de mantenerse en lista de espera. El beneficio en la supervivencia varió según el MELD de los pacientes. Los pacientes con MELD entre 6 y 11 tenían una mortalidad en lista de espera menor que con el trasplante. Sucedió lo mismo con los pacientes con MELD entre 12 y 14. En cambio, aquellos con MELD>18 presentaron un beneficio importante en la supervivencia con el trasplante hepático en comparación con su permanencia en lista de espera. Aún así, otros estudios mantenían que el MELD es un pobre predictor en cuanto a la supervivencia postrasplante excepto en valores muy altos, MELD>35[34]. De hecho, la supervivencia tras el trasplante depende de otros muchos factores, entre los que se encuentran las condiciones del donante y del receptor y los problemas técnicos, y estos últimos son desconocidos en el momento de la inclusión en lista de espera.

Para buscar la mejor forma de la asignación del órgano basándose en el MELD, algunos trabajos afirmaron que el sodio (Na) sérico era un predictor de mortalidad y que incluyéndolo en el MELD, podría mejorar la precisión[35,36]. Otros estudios[37,38] demostraron que la hiponatremia estaba íntimamente asociada con el riesgo de mortalidad en lista de espera, independiente de la puntuación MELD. Los puntos de corte para el Na serían <120 mEq/L y >135 mEq/L. Habría una relación inversamente lineal entre el valor del Na en suero y el riesgo de mortalidad. En estas condiciones, se desarrolló la siguiente fórmula para calcular el MELD-Na: 0,025 × MELD × (140-Na) +140.

Más tarde se validó el MELD-Na en una amplia cohorte de pacientes con cirrosis hepática por virus de la hepatitis B en China; mostró mejor predicción de mortalidad que el sistema MELD[39]. En Taiwán se desarrolló un modelo alternativo al MELD-Na para predecir mortalidad a 3 meses en enfermedad hepática terminal, conocido como MESO[40], pero su uso fue limitado. El Reino Unido incorporó una fórmula que incluía el Na para la distribución de órganos --Modelo de Disfunción Hepática Terminal del Reino Unido (UKLED)[41]--, que mostró mejor valor predictivo que MELD y MELD-Na[42]. Una puntuación mayor de 49 con este sistema predice una probabilidad del 9% de mortalidad a 1 año y sería el mínimo criterio para ser listado en el Reino Unido.

En 2005, se celebró en España una jornada de Consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático[43], en la que se acordaron cuatro puntos fundamentales para la inclusión de pacientes en lista de espera de trasplante:

- Debe haber una puntuación mínima para acceder a la lista de espera.
- Sólo deben incluirse en lista de espera los pacientes con una puntuación Child-Pugh >7 y MELD >10.
- Se recomienda la incorporación en el Registro Español de Trasplante Hepático la clasificación Child-Pugh (cualitativa y numérica), el MELD y el sodio sérico.
- No deberían trasplantarse pacientes en situación terminal, intubados o con fallo multiorgánico.

Nuestra unidad de trasplante hepático prioriza a los candidatos a la lista de espera de trasplante mediante el MELD y el MELD-Na, que se registran en la base de datos.

Estas escalas no reflejan el riesgo de mortalidad en pacientes con hepatocarcinoma, enfermedades metabólicas (porfiria, hiperoxaluria), complicaciones de la cirrosis (ascitis refractaria o encefalopatía hepática) o síndrome hepatopulmonar. Por eso se han desarrollado excepciones al MELD.

Excepciones al MELD

Hay pacientes que están más graves de lo que demuestra realmente su puntuación MELD. Por ejemplo, pacientes con complicaciones derivadas de su hipertensión portal o aquellos que presentan una creatinina baja, no real, debido a la pérdida de masa muscular. Desde hace tiempo se ha implementado un sistema de puntuación adicional que otorgue a estos pacientes una prioridad mayor de la que tienen simplemente por MELD.

Existen excepciones muy estandarizadas y adoptadas en general por todos los grupos de trasplante como son el hepatocarcinoma, el síndrome hepatopulmonar o el síndrome portopulmonar; y otras excepciones no tan estandarizadas en las que el equipo de trasplante tendrá que valorar cada caso de forma independiente para poder otorgarlas (ej, ascitis, encefalopatía hepática, hemorragia digestiva).

*Carcinoma Hepatocelular (CHC)*

El CHC es el tumor hepático primario más frecuente (**Figura 9**). Más de 90% se diagnostica en pacientes con cirrosis, y supone alrededor de 25% de las indicaciones de trasplante hepático. Presenta unas características radiológicas muy específicas y unos criterios diagnósticos basados en estos hallazgos, que han sido avalados por las sociedades científicas para el estudio de enfermedades hepáticas en Estados Unidos, Europa y España[44,45,46].

Nuestro programa de trasplante utiliza los criterios de Milán para la inclusión en lista de pacientes con CHC. Los criterios de Milán fueron definidos por Mazzaferro en 1996[47]: tumores únicos menores de 5 cm; en caso de ser multifocales, deben ser 3 o menos nódulos, todos ellos con un tamaño menor de 3 cm.; se deben excluir los pacientes con enfermedad extrahepática y los tumores multicéntricos. Los criterios de San

Francisco[48] estiman que tanto el número de nódulos como el tamaño pueden ser mayores de cara a un trasplante sin comprometer la supervivencia global. En todo caso, la ampliación de los criterios debe siempre ser valorada en el comité de trasplante.

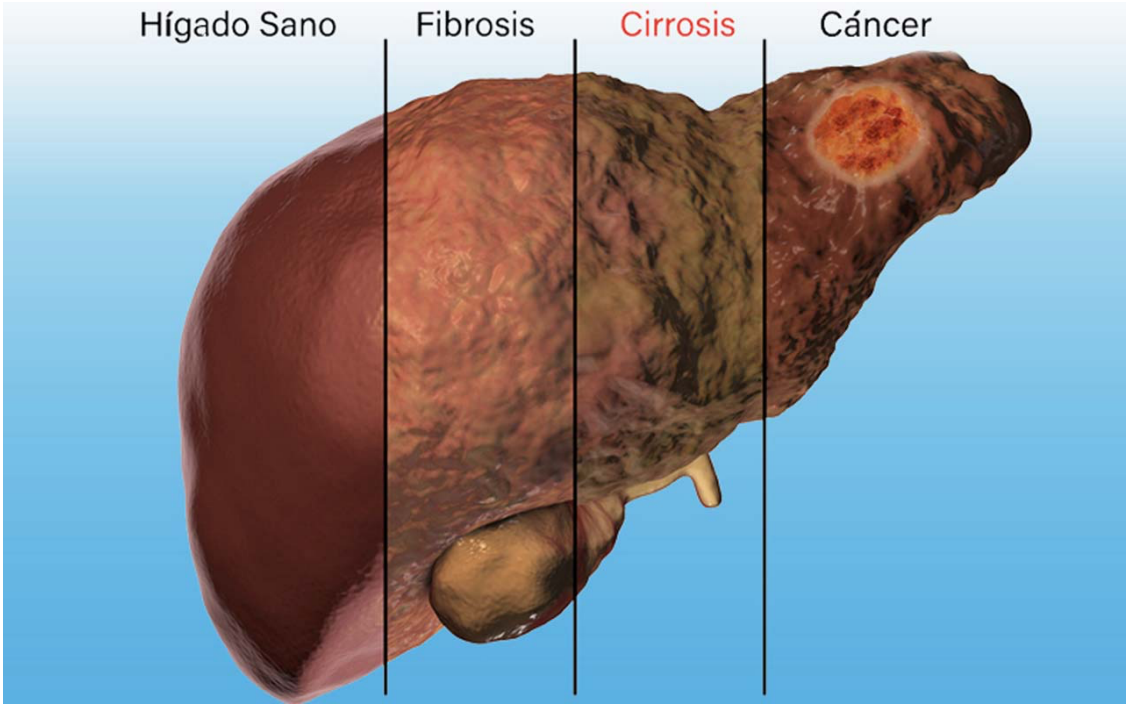



***Figura 9.*** *Progresión de enfermedad hepática hasta la aparición de hepatocarcinoma.*

La Sociedad Española de Trasplante hepático (SETH), en la conferencia de consenso de 2008, estableció los siguientes criterios para un CHC de alto riesgo candidato a priorización en lista:

- Un nódulo único mayor de 3 cm
- Más de un nódulo: 2-3
- Alfa-feto-proteína > 200
- Fracaso de tratamiento adyuvante en pacientes con nódulos inferiores a 3 cm

En España, los grupos de trasplante han adoptado diferentes formas de priorización consensuadas entre centros, de acuerdo a los criterios de la SETH y según la lista de espera de cada centro. Nuestro grupo, por acuerdo del comité de trasplante, decidió adoptar los criterios de priorización de la comunidad autónoma de Andalucía y

reevaluar la estrategia según los resultados del programa, la evolución de la lista de espera y disponibilidad de los donantes:

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

Los pacientes se presentan en el comité, donde se decide la inclusión en lista de espera y la necesidad de tratamiento o no mientras permanece en ella. En general, si es de bajo riesgo y no se prevé más de 6 meses en lista, no se realiza ningún tratamiento. Para el resto de pacientes, se decidirá el tratamiento más adecuado con el asesoramiento del Radiólogo. Los incluidos en lista se reevalúan cada 3 meses con técnicas de imagen para actualizar los datos y modificar la prioridad en lista si es necesario.

*Ascitis Refractaria*

La ascitis es refractaria si no se puede movilizar o recidiva de forma precoz a pesar del tratamiento médico con diuréticos o restricción de sodio en la dieta (**Figura 10**). Existe una ascitis resistente al tratamiento diurético, que no responde a pesar de dosis plenas de diuréticos, y ascitis intratable cuando no se puede administrar la dosis adecuada de diuréticos por la aparición de complicaciones (insuficiencia renal, encefalopatía hepática, hiponatremia e hiperpotasemia).

El pronóstico de la ascitis refractaria es dramático, como lo demuestra un estudio realizado en España[49]. En 263 pacientes con seguimiento a 3 años, 11% desarrollaron ascitis refractaria. La supervivencia al año fue 32%. Por lo tanto, y ante el pésimo pronóstico, estos pacientes deben considerarse candidatos a trasplante si no tienen contraindicación.

Sin embargo, debido al sistema de priorización MELD, muchos pacientes con ascitis refractaria y MELD bajo no se priorizan de forma adecuada. Existen estudios que demuestran una supervivencia mermada[50] y que, a igualdad de puntuación MELD, los

pacientes con ascitis moderada presentan mayor mortalidad[51].



***Figura 10.*** *Ascitis refractaria en un paciente con hepatopatía crónica e hipertensión portal.*

*Encefalopatía Hepática*

Es una complicación reversible con tratamiento específico[52,53] pero en ocasiones genera una discapacidad cognitiva permanente[54,55] (**Figura 11**). Se asocia a malos resultados y un costo económico elevado[56]. Tiene una mortalidad de 50% al año[57]. Los pacientes con encefalopatía y cirrosis en lista de trasplante hepático fallecen si no acceden a un órgano[58,59].

Además, el sistema MELD no refleja la gravedad de la encefalopatía en los enfermos con indicación de trasplante[60,61]. En 2016, Lucidi et al. publicaron un estudio de cohortes retrospectivo donde observaron que la encefalopatía hepática se asoció a un aumento de la mortalidad a los 6 meses tanto en pacientes con MELD >15 como <15. Concluyeron que habría que considerar añadir 7 puntos al MELD en pacientes con encefalopatía documentada y candidatos a trasplante hepático[62]. En resumen:

- La encefalopatía hepática empeora el pronóstico a corto plazo con independencia del MELD.
- Una puntuación basada en el MELD + 7 predice la mortalidad en 6 meses de

forma óptima.

- Si no se tiene en consideración la encefalopatía hepática, un tercio de los pacientes se clasificarán incorrectamente sólo con el MELD.

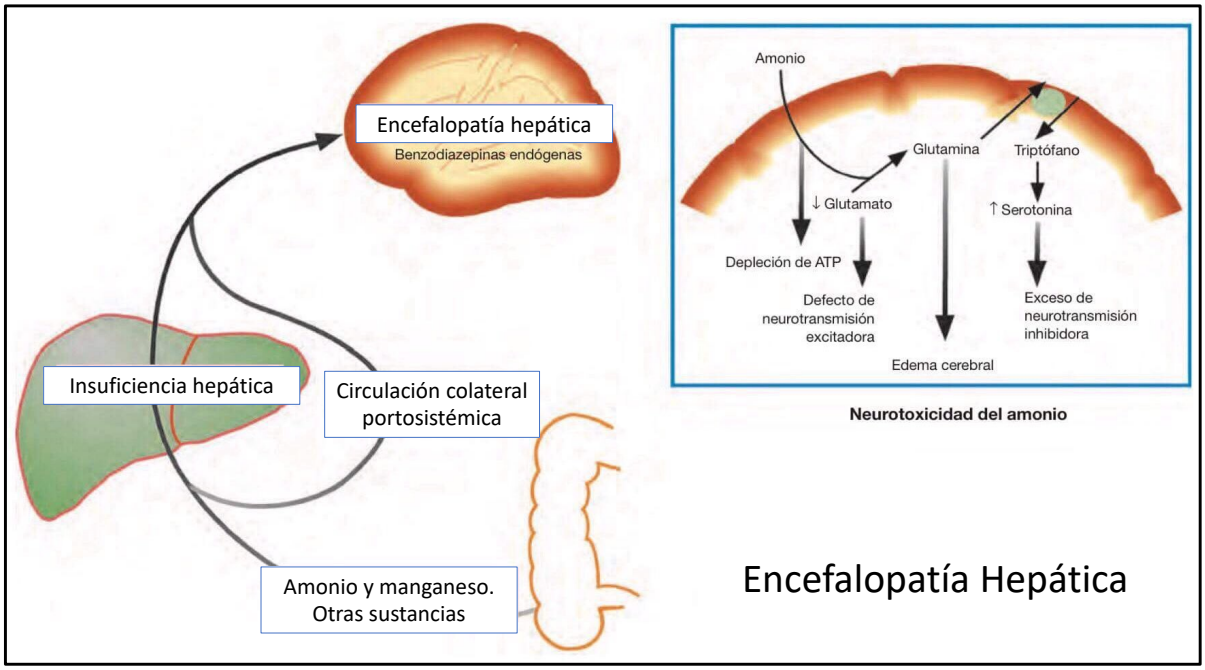



***Figura 11.*** *Encefalopatía hepática, fisiopatología. Adaptado de Introducción a la medicina clínica, fisiopatología y semiología. Elsevier 2010; II (15): 127-130.*

*Síndrome Hepato-Pulmonar (SHP)*

El SHP tiene mal pronóstico, con una mediana de supervivencia de 10,6 meses, muy relacionada con la hipoxemia progresiva (**Figura 12**). Se describe que un paciente con $PaO_2$ <60 mmHg tiene una probabilidad de supervivencia de 25% a los 6 meses. Tanto el grado de hipoxemia como la gravedad de la cirrosis influyen en la mortalidad[63,64]. Otros factores de mal pronóstico son PaO2 <50 mmHg en aire ambiente, y saturación de oxígeno de 85% con oxígeno al 100%.

Gupta et al.[65] e Iyer et al.[66] demostraron que añadir puntos al MELD a los pacientes con $PaO_2$ <50 mmHg, logra disminuir la mortalidad en lista de espera, una mejor atención en las unidades de críticos, mejor supervivencia tras el trasplante hepático, y resolución del SHP. Sin embargo, es cierto que cuanto más grave es la hipoxemia

arterial previa al trasplante hepático, la recuperación postrasplante es mucho peor en cuanto a resolución de la hipoxemia y aparición de morbilidad[67,68].

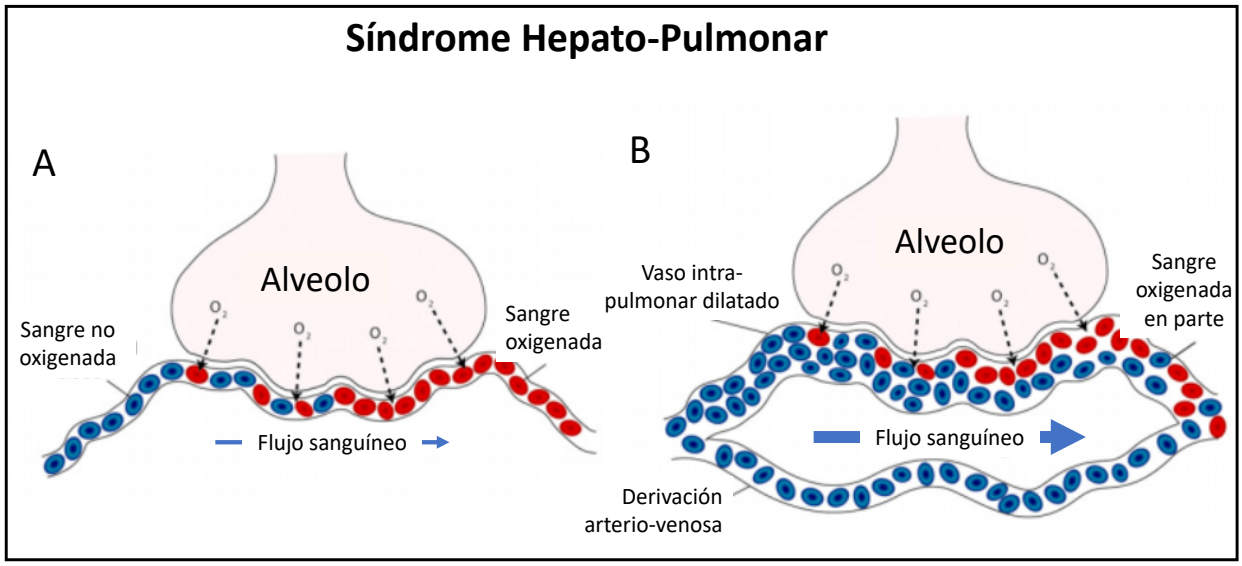



***Figura 12.*** *Síndrome hepato pulmonar: A) situación basal; B) derivación (bypass) veno-venosa, aumento de flujo perialveolar, retorno de sangre parcialmente oxigenada. Adaptado de: J Gastroenterol Hepatol 2013; 28(2): 213-219.*

El SHP no se asocia necesariamente con una insuficiencia hepática avanzada, por lo que son pacientes que pueden tener una puntuación MELD baja sin indicación de trasplante. Por eso, se ha propuesto diferentes estrategias para priorizar con puntos adicionales a estos pacientes cuando la $PaO_2$ <60 mmHg --que corresponde a una saturación de oxígeno alrededor del 90%-- consigue una tasa de supervivencia similar a los pacientes sin SHP.

Nuestro grupo aceptó la propuesta de la Clínica Mayo[69] para la excepción al MELD en los pacientes con SHP:

- $PaO_2$ 59-56 mmHg: 22 MELD
- $PaO_2$ 55-51 mmHg: 24 MELD
- $PaO_2$ <50 mmHg: 26 MELD

Otras Escalas de Puntuación

Los donantes con criterios expandidos se utilizan para aumentar la cantidad de donantes y disminuir el tiempo en lista de espera de los candidatos. La supervivencia después del trasplante depende tanto de factores del receptor como del donante y, en muchas ocasiones, los cirujanos se ven en la tesitura de decidir la aceptación de un donante de riesgo para un receptor de riesgo.

Feng et al.[70] desarrollaron el índice de riesgo del donante (DRI), en el que ocho factores podrían predecir el fracaso o no del injerto después del trasplante. Estos factores son: edad, altura, donantes en asistolia, raza negra, muerte por accidente cerebrovascular, donantes de otras regiones, tiempo de isquemia fría y la realización de una división hepática. Otros estudios[71] buscaron factores predictores de supervivencia en el postrasplante y desarrollaron un modelo en el que la edad del receptor, la edad del donante, creatinina del receptor, bilirrubina total, tiempo de protrombina, el retrasplante y el tiempo de isquemia fría y caliente fueron los factores a tener en cuenta para determinar la supervivencia.

Rana et al.[72] iniciaron un nuevo estudio para desarrollar un método para predecir resultados de supervivencia postrasplante (SOFT) a 3 meses. El SOFT combina tanto factores del donante como del receptor, aunque pesan más los del receptor y su valor no se correlaciona con el MELD. Según sus resultados los pacientes con MELD entre 17 y 19 deberían recibir un trasplante con un SOFT de bajo riesgo. Aquellos trasplantes con un SOFT >40, serán inútiles ya que la mortalidad esperada será mayor que la mortalidad prevista por el MELD. Su estudio concluyó que este sistema podría usarse para mejorar el emparejamiento donante-receptor.

El índice de balance de riesgo (BAR) fue desarrollado por Dutkowski et al.[73] como predictor de supervivencia postrasplante. Esta fórmula incluye 6 parámetros del donante y del receptor como predictores: MELD, isquemia fría, edad del receptor, edad del donante, retrasplante y soporte vital en el momento del trasplante. Se calculó en un rango de 0-27 puntos, y refleja un incremento exponencial en la mortalidad a 3 meses. Según el estudio, el BAR discrimina mejor en supervivencia y mortalidad global en el valor de corte de 18. Este modelo tiene solo una desventaja y es que no tiene en

cuenta la esteatosis hepática que en realidad se considera un factor muy importante en muchos estudios[74,75]. Por ello desarrollaron un nuevo trabajo en el que concluyeron que la macroesteatosis <30% puede usarse sin mucho riesgo ajustado al BAR de 18, mientras que si es >30% se deben usar con precaución y ajustado a un BAR <9[76].

**Rehabilitación Multimodal en Cirugía** *(Enhanced Recovery After Surgery - ERAS)*

Los protocolos de rehabilitación multimodal después de cirugía son el resultado de una búsqueda para optimizar el cuidado del paciente de forma preoperatoria, perioperatoria y postoperatoria mediante una guía de cuidados. Esto conlleva una menor repercusión de los efectos fisiológicos de la cirugía[77]. Estos protocolos precisan un trabajo multidisciplinar del personal de Cirugía, Anestesia, Medicina intensiva y Enfermería. El objetivo principal sería acortar la estancia hospitalaria sin aumentar la morbilidad ni el reingreso, y acelerar el retorno del paciente a sus actividades habituales.

ERAS en Cirugía Mayor Abdominal

El mayor desarrollo de estos protocolos se ha realizado en la cirugía colorrectal, donde ha permitido reducir la morbilidad y la estancia hospitalaria, con la consiguiente reincorporación rápida del paciente a su actividad habitual. Kehlet et al.[78] fue pionero en desarrollar un protocolo de cuidados en la cirugía colónica (**Figura 13**). Muchos estudios y revisiones sistemáticas avalan los protocolos ERAS en cuanto a seguridad y eficacia en la cirugía colorrectal[79,80]. También en la cirugía citorreductora combinada con la quimioterapia intraperitoneal con hipertermia, el protocolo ERAS ha conseguido buenos resultados, como lo demuestra el estudio de Cascales-Campos et al.[81]. Del mismo modo, estos protocolos se han desarrollado en cirugía vascular[82] y urológica[83] con buenos resultados (**Figura 14**).

Un aspecto importante de los protocolos ERAS es el grado de cumplimiento. Un estudio realizado en Ámsterdam observó que de los 13 ítems desarrollados en su protocolo sólo se cumplían 7[84]. Un estudio multicéntrico valoraba 17 ítems y observó que el grado de cumplimiento entre centros era muy variable[85]. Aún así, evaluar el grado de cumplimento en la literatura es difícil porque estos protocolos sufren

modificaciones en algunos centros de tal forma que los ítems en cada protocolo son heterogéneos[86].

Otro factor a tener en cuenta es la edad del paciente. Los pacientes más ancianos son los que tienen más riesgo postoperatorio por las comorbilidades asociadas. Pero a pesar de que algunos estudios publicados excluyen a estos pacientes, otros muchos demuestran que la cirugía laparoscópica en pacientes mayores tiene éxito[87]. Scharfenberg et al.[88] y Bardram et al.[89] demuestran que la aplicación del protocolo ERAS en pacientes de edad avanzada o con comorbilidades es seguro sin perjuicio de los resultados. Por otro lado, existe una clara ventaja económica en la aplicación del protocolo ERAS en la cirugía colorrectal[90].

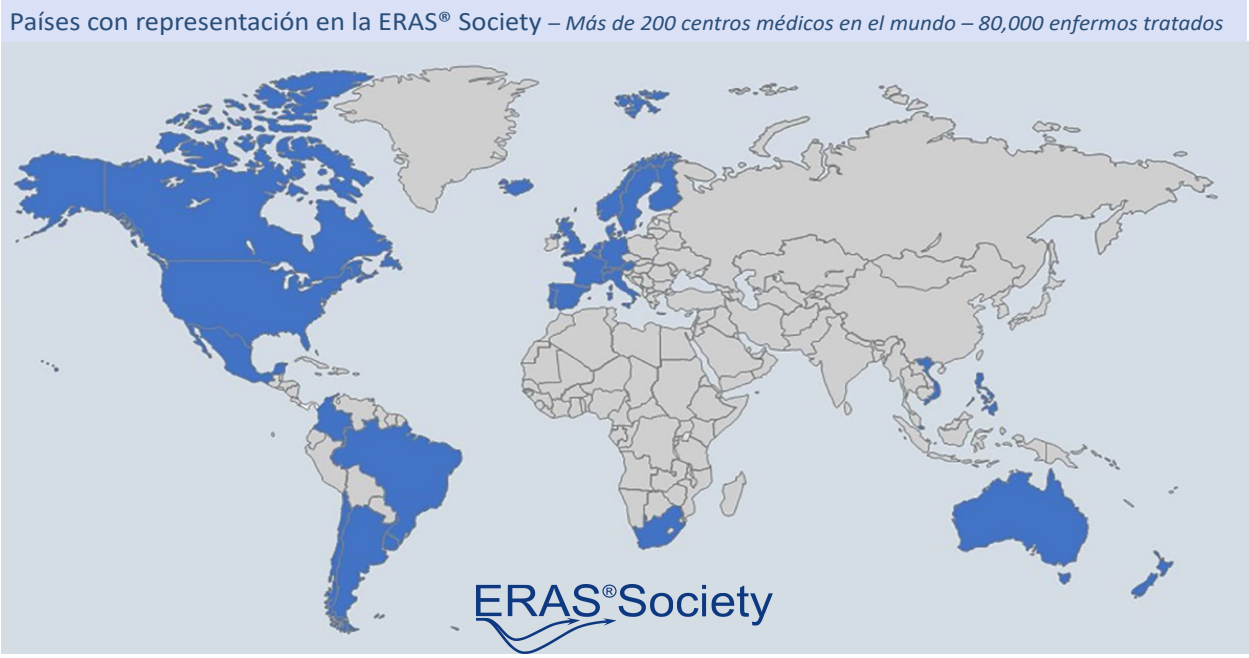



***Figura 13.*** *Países con programa ERAS en azul.*

Una revisión sistemática de Coolsen et al.[91] en duodenopancreatectomía cefálica mostró que la aplicación del protocolo ERAS disminuía la morbilidad en relación a los cuidados tradicionales, y la mortalidad se mantuvo estable. En la cirugía pancreática el uso de drenajes es útil debido al riesgo de fuga pancreática o biliar, así como al riesgo de hemorragia. Por lo tanto, el ítem de "no uso de drenajes abdominales" estaría más discutido[92]. En 2012, las recomendaciones de la Sociedad ERAS[93] recogen las

variables a tener en cuenta en un protocolo ERAS para duodenopancreatectomía cefálica.

En cirugía hepática, algunos estudios comparan la cirugía tradicional con un protocolo ERAS[94]; muchos concluyen que es seguro y factible aplicarlo en cirugía hepática. Así lo demuestra la revisión sistemática realizada por Hall et al.[95]. El estudio de Schultz et al.[96] concluye que es factible el alta dos días después de una cirugía hepática laparoscópica y 4-5 días después de una resección hepática abierta. El estudio de Wong-Lun-Hing et al.[97] analiza una revisión retrospectiva de la aplicación de estos protocolos en 11 centros hepatobiliares europeos, y comprueba que ningún centro cumplió con todos los ítems del protocolo. Es relevante que se cumplieron los objetivos pre y perioperatorios mientras que hubo un escaso cumplimiento de los postoperatorios.

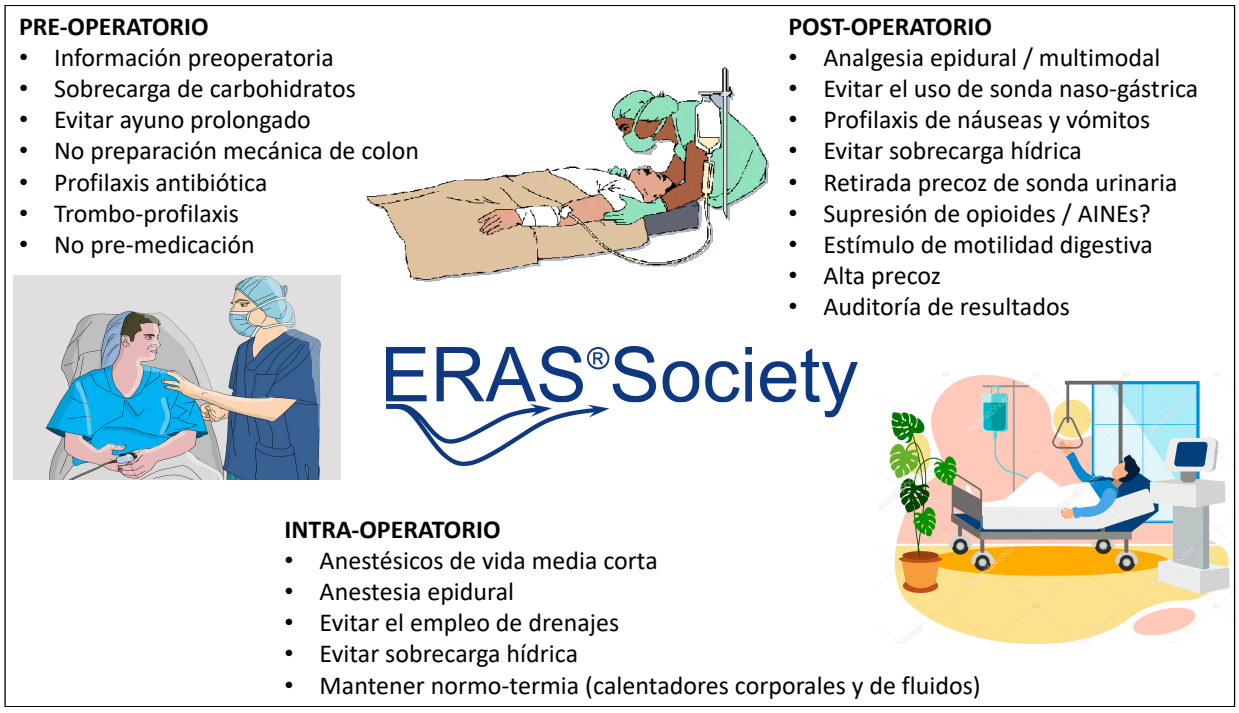



***Figura 14.*** *Principales ítems a desarrollar en un protocolo ERAS.*

Es decir, elementos tan importantes como la ingesta oral precoz, la retirada de la sonda vesical y la movilización tuvieron poca implementación. Varias recomendaciones nacieron de este estudio, entre ellas, que el desarrollo de estos protocolos requiere una colaboración multidisciplinar; que la administración de ansiolíticos en el preoperatorio

no debe ser rutinaria; que debe abandonarse tanto el uso de drenajes abdominales como el uso de la sonda nasogástrica; que la movilización del paciente debe ser lo más precoz posible; y que debe procederse al alta cuando el paciente recobre su funcionalidad. Finalmente, en 2016 se publicaron las recomendaciones de la sociedad ERAS para la cirugía hepática (**Figura 15**).

ERAS en Trasplante Hepático

Los inicios de los protocolos ERAS en el trasplante hepático se centraron principalmente en la extubación temprana de los pacientes tras el trasplante hepático. Se remonta al año 1997 con la denominación de "vía rápida" (fast-track). Mandell et al.[98] publicaron un trabajo sobre la extubación inmediata tras el procedimiento. Su estudio venía avalado por las investigaciones en el mismo sentido realizadas en cirugías mayores como la esofaguectomía o la cirugía aórtica abdominal en pacientes seleccionados de bajo riesgo. Demostraban que un protocolo diseñado y estructurado que facilitara la extubación temprana ofrecía resultados muy favorables para los pacientes. Los criterios para extubación temprana en trasplantes hepáticos de Mandell fueron muy estrictos: pacientes <50 años, sin morbilidad asociada y sin encefalopatía, <10 unidades de trasfusión de concentrados de hematíes durante la cirugía, buena función hepática, no soporte vasoactivo al finalizar la cirugía, y un gradiente alveolo arterial de oxígeno <150 mmHg. Los resultados del estudio pusieron en evidencia que la extubación inmediata era segura y conllevaba una menor estancia en la unidad de cuidados intensivos.

En 2001, Biancofiore et al.[99] analizaron la extubación precoz en 168 pacientes trasplantados hepáticos no seleccionados. Definieron extubación muy temprana aquella que se realizara dentro de las 3 horas siguientes a la finalización del trasplante y una vez el paciente estuviera en la unidad de críticos. Según su análisis, estas condiciones permitirían evaluar las funciones fisiológicas del paciente fuera de la manipulación quirúrgica. No encontraron diferencias significativas en cuanto a edad y los resultados no se vieron afectados por la situación preoperatoria o intraoperatoria. Concluyeron que los resultados del estudio avalaban la extubación precoz como un método seguro, además de disminuir la estancia hospitalaria y el coste económico. En 2002, de nuevo Mandell et al.[100] realizaron un estudio en 147 trasplantados hepáticos y

demostraron que la extubación precoz en quirófano permite que los pacientes puedan ser trasladados a la planta quirúrgica sin necesidad de pasar por la unidad de críticos. Tuvieron una tasa de reintubación del 1,8%, muy lejos del 13,8% de Biancofiore et al.[99]. De esta forma se redujo un 13% el costo del trasplante a expensas de su menor estancia en UCI.

Estos estudios individuales en cohortes pequeñas desembocaron en la realización de un estudio multicéntrico en 2007 con la participación de cinco centros de trasplante de Estados Unidos y dos de Europa[101]. Se estudiaron 391 pacientes trasplantados hepáticos y se registraron las complicaciones aparecidas dentro de las 72 horas postrasplante. Contabilizaron un 7,7% de efectos adversos, frente al 15% sin vía rápida[102]. La mayoría fueron debidos a leve insuficiencia respiratoria que se corrigió aumentando el aporte de oxígeno, y a complicaciones derivadas de la cirugía como la hemorragia postoperatoria. Las variables asociadas a efectos adversos fueron la trasfusión sanguínea, la técnica de *piggy-back* y el uso de bypass veno-venoso, aunque constataron que estas variables pudieron estar influenciadas por otros aspectos perioperatorios no estudiados.

En 2012, la Clínica Mayo de Florida comparó la vía rápida en 523 pacientes que no precisaron unidad de críticos con 357 pacientes que ingresaron en UCI[103]. Este estudio definió vía rápida o *fast-track* cuando el paciente es extubado al finalizar el trasplante hepático, permanece en una unidad de despertar durante 2-3 horas, y pasa a planta quirúrgica sin necesidad de traslado a UCI. La decisión del traslado a despertar y luego a la planta fue tomada en conjunto por cirujanos y anestesistas sobre todo atendiendo a la segunda fase del trasplante hepático y tras la reperfusión del órgano. Factores como la estabilidad hemodinámica, la ausencia de sangrado y de complicaciones vasculares intraoperatorias, o la ausencia de una disfunción hepática temprana, fueron los que determinaron la aplicación de la vía rápida.

Este concepto de vía rápida suponía que debía haber una unidad de despertar disponible durante 24 horas, una proporción de enfermería 1:1 en planta de cirugía durante las primeras 24 horas, y una integración de la unidad de cuidados críticos en la actividad del trasplante hepático. El resultado de este estudio mostró que los pacientes del grupo de la vía rápida tuvieron significativamente menos necesidad de trasfusión de

hemoderivados y menos estancia hospitalaria. La mortalidad a 30 días fue similar en ambos grupos, mientras que la supervivencia del injerto a un año y la supervivencia global fueron mayores en el grupo de la vía rápida. Todo esto llevó a una disminución del gasto económico relacionado con la estancia en críticos.

La evolución de la medicina, la incorporación de equipos de trabajo multidisciplinares, el desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas y anestésicas, así como la aparición de nuevas medicaciones inmunosupresoras han hecho que el trasplante hepático se convierta en una intervención que, aún siendo compleja, puede equipararse a las grandes cirugías abdominales o cardiacas en términos del manejo pre, intra y postoperatorio. No podemos pasar por alto que los pacientes con enfermedad hepática candidatos a trasplante hepático son complejos, con un estado preoperatorio mermado, con una cirugía que puede llegar a tener grandes riesgos, y con los que hay que tener un manejo perioperatorio muy equilibrado. Es por ello que el desarrollo y puesta en marcha de un protocolo ERAS para el trasplante hepático sigue siendo lento y dificultoso. Sobre todo, es difícil cambiar las prácticas establecidas y arraigadas durante muchos años en los centros trasplantadores más antiguos.

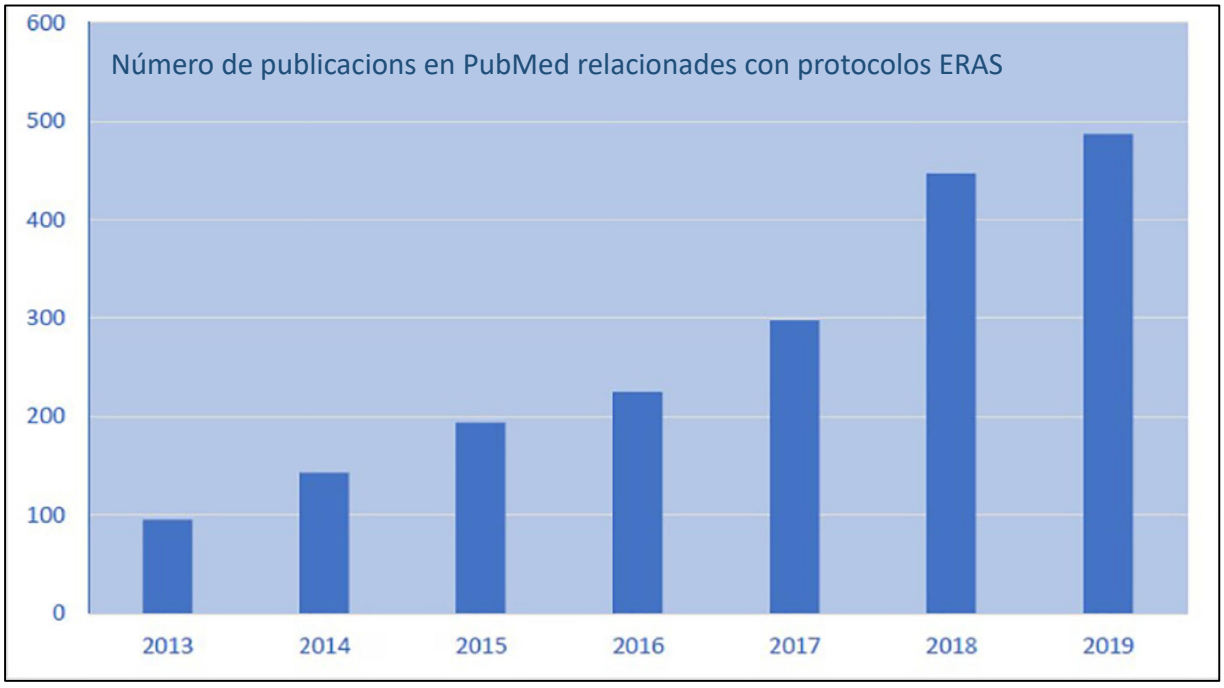



***Figura 15.*** *Publicaciones en literatura sobre protocolos ERAS.*

Muy poca evidencia existe en la literatura sobre la aplicación de ERAS en el trasplante hepático. Recientemente, en 2018, Brustia et al.[104] publicaron sus resultados en un grupo reducido de pacientes. Observaron una reducción del 47% en la estancia hospitalaria gracias a fomentar la retirada temprana de drenajes y sonda urinaria, la ingesta oral precoz y la movilización activa de los pacientes. No observaron diferencias en cuanto a reingreso y morbilidad postrasplante. Xu et al.[105] publicaron recientemente sus resultados obtenidos en una cohorte pequeña de pacientes. Concluyeron que la aplicación fue factible y segura, con reducción de la estancia en unidad de críticos y hospitalaria, sin aumentar el índice de complicaciones postrasplante.

Ítems Recomendados a Desarrollar en un Protocolo ERAS

Los protocolos ERAS están establecidos en algunas cirugías mayores como colorrectal, hepatobiliar y pancreática. Los ítems avalados por la Sociedad ERAS, son los siguientes:

*Consentimiento Informado Preoperatorio*

Debe estar presente en todas las cirugías. Se trata de ofrecer al paciente información sobre el proceso anestésico y quirúrgico. Debe explicarse de forma detallada las expectativas que debe tener en el postoperatorio y la necesidad de su colaboración en cuanto a una buena alimentación, rápida movilización y activación de la fisioterapia respiratoria para reducir las complicaciones después de la cirugía[93].

*Nutrición Perioperatoria*

Es un factor importante ya que la presencia de malnutrición puede conllevar el aumento de la morbilidad después de una cirugía[106]. Los pacientes en esta situación deben ser optimizados con suplementos orales o nutrición enteral. Según la guías de nutrición[107] en los pacientes con pérdida de peso entre 10-15% en los 6 meses previos, con un índice de masa corporal <18 o una albúmina < 30 g/L, se debe retrasar la cirugía y conseguir una nutrición adecuada en los 5-7 días previos.

*Inmunonutrición Oral Perioperatoria*

Existen estudios que revelan que se obtienen buenos resultados si se administra de forma pre y postoperatoria en la cirugía gastrointestinal mayor[108]. Una revisión sistemática de la literatura acerca de la administración de suplementos de arginina en la dieta, sugiere que es beneficioso para los pacientes ya que reduce las complicaciones infecciosas postoperatorias[109]. Pero hay pocas evidencias acerca de la inmunonutrición relacionada con el protocolo ERAS.

*Ayuno Preoperatorio y la Carga de Carbohidratos Preoperatorios*

Son ítems bien estudiados y desarrollados en la cirugía colorrectal. El ayuno no más allá de 2 horas para líquidos y de 6 horas para sólidos es una recomendación avalada en la cirugía digestiva[110]. Igualmente, la administración de carbohidratos en el preoperatorio está muy establecida en la cirugía colorrectal[111]. Es difícil la aplicación del ayuno en el trasplante hepático ya que es una cirugía imprevista, no programada en el tiempo, por lo que muchas veces los pacientes llegan a quirófano con el estómago lleno que lleva a realizar inducciones anestésicas rápidas para evitar problemas de aspiración de alimentos.

*Medicación Preanestésica*

La literatura muestra que los pacientes que reciben algún tipo de ansiolítico mantienen una alteración psicomotriz que retrasa que pueda comer, beber y movilizarse con normalidad posteriormente[112]. A pesar de ello, los ansiolíticos de acción corta pueden ayudar en el día de la cirugía para ciertos momentos de estrés, como en la colocación del catéter epidural, si no afectan en gran medida la función cognitiva[113]. Se deben evitar los ansiolíticos de acción larga.

*Normotermia*

Está recomendado mantener una temperatura >36ºC durante la cirugía para evitar complicaciones cardiovasculares. La hipotermia aumenta el riesgo de pérdidas

sanguíneas y, por tanto, la necesidad de trasfusión[114]. Las mantas de agua circulante ofrecen el mejor servicio para el control de la hipotermia.

*Manejo de Fluidos*

Es importante mantener la volemia y evitar la administración de gran volumen de fluidos de forma individualizada. El mantenimiento de una presión venosa central baja reduce la pérdida de sangre y la necesidad de trasfusión de hemoderivados.

*Profilaxis Antitrombótica*

La enfermedad neoplásica en combinación con la cirugía abdominal aumenta el riesgo de complicaciones tromboembólicas. La heparina de bajo peso molecular, administrada diariamente, es eficaz en la prevención[115]. La colocación de un catéter epidural obliga a administrar la dosis 12 horas antes de la cirugía y retirar el catéter 12 horas después de la última dosis para evitar los riesgos de hematomas epidurales. Se debe mantener 4 semanas después del alta hospitalaria[116]. Por otra parte, se puede añadir el uso de medias de compresión neumática en pacientes con riesgo moderado o elevado de presentar un tromboembolismo.

*Profilaxis Antibiótica y Limpieza de la Piel*

La profilaxis antibiótica tiene un respaldo importante en la literatura en las cirugías abdominales mayores[117]. La profilaxis debe administrarse antes de la incisión quirúrgica, durante la hora previa[117] y repetirse cada 3-4 horas si los antibióticos son de vida media corta. Mantener el antibiótico durante 2-5 días después de cirugía hepatobilio pancreática no modifica la aparición de infecciones sistémicas[118]. El antibiótico de elección será aquel recomendado en las guías hospitalarias de cada centro. En cuanto a la limpieza de la piel, recientemente se ha publicado un estudio que demuestra que el uso de clorhexidina alcohólica al 2% es mejor que el uso de povidona yodada para evitar la infección del sitio quirúrgico[119].

*Incisión Quirúrgica*

Existen varios tipos de acceso a la cavidad abdominal en la cirugía hepatobiliar: incisión de “Mercedes”, subcostal bilateral (Chevron), e incisión en “J”. Cualquiera de ellas ofrece buena exposición del campo quirúrgico y no difieren en cuanto a morbilidad asociada.

*Analgesia Epidural*

La analgesia epidural mejora el control del dolor comparada con los opioides intravenosos y reduce el íleo paralítico en la cirugía abdominal abierta[120,121]. En la duodenopancreatectomía cefálica, la analgesia epidural torácica provoca ocasionalmente inestabilidad hemodinámica[122]. En la cirugía colorrectal no se ha observado diferencias en las fugas anastomóticas[123]. Como alternativa, se recomienda el uso de catéteres de analgesia en la incisión quirúrgica.

*Sonda Nasogástrica*

La literatura desaconseja el uso de la sonda nasogástrica en la cirugía abdominal electiva. Se ha asociado a atelectasias y neumonías[124,125]. Lo mismo ocurre en la cirugía hepato biliar[126]. Los estudios en cirugía hepática desaconsejan el uso de sonda nasogástrica[127].

*Drenajes Abdominales*

El drenaje abdominal es necesario en la cirugía pancreática. La retirada del mismo de forma temprana en los pacientes con bajo riesgo de desarrollar una fuga pancreática conlleva disminución de complicaciones abdominales y pulmonares[128]. En la cirugía hepática algunos estudios también revelan que la utilización de los mismos disminuye el desarrollo de colecciones subhepáticas o formación de biomas. En cualquier caso, la utilización de los mismos más allá del tiempo necesario conlleva un retraso en la movilización del paciente.

*Sonda Vesical*

El estudio de Zaouter et al[129]. pone en evidencia que el mantenimiento de la sonda vesical conlleva un aumento de infecciones en el tracto urinario y prolonga la estancia hospitalaria. La retirada temprana de la sonda urinaria, en el día 1 del postoperatorio, no conlleva un aumento de recolocación.

*Ingesta Oral Temprana*

La ingesta oral precoz tras una cirugía abdominal mayor, es segura[106] y no aumenta la morbilidad postoperatoria[130]. Es adecuado que el intestino recobre su motilidad lo antes posible y evitar el íleo paralítico. La nutrición enteral o parenteral debe reservarse para los casos de malnutrición o cuando se presenten complicaciones mayores.

*Movilización Temprana*

Los pacientes con encamación prolongada presentan mayor riesgo de atrofia muscular y tromboembolismo, incluso en ausencia de complicaciones[131]. Se debe insistir en la deambulación activa y pedir la colaboración del paciente. Por otra parte, el uso de drenajes o el mantenimiento de la sonda vesical más allá del tiempo necesario conlleva un retraso en la movilización activa del paciente.

# HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

## HIPÓTESIS

La aplicación de un protocolo de recuperación multimodal después de cirugía (en inglés, *Enhanced Recovery After Surgery*, ERAS) logra resultados similares a los mejores que se pueden obtener después de un trasplante hepático en pacientes de riesgo bajo y medio.

## OBJETIVOS

### Principal

Determinar la morbi-mortalidad durante el primer año tras aplicar un protocolo ERAS a todos los pacientes que se intervienen de un trasplante hepático de bajo y medio riesgo.

### Secundarios

- Evaluar la viabilidad y seguridad de la aplicación de un protocolo ERAS en una cirugía mayor como el trasplante hepático.
- Cuantificar la estancia hospitalaria al aplicar un protocolo ERAS en el trasplante hepático.
- Determinar la tasa de reingresos y sus causas.
- Estimar la probabilidad de supervivencia a 5 años.
- Comparar los resultados obtenidos tras la aplicación del protocolo ERAS con valores de referencia.
- Examinar los resultados de la aplicación del protocolo a los pacientes fuera de los criterios de bajo y medio riesgo.

# MATERIAL Y MÉTODO

# MATERIAL Y MÉTODO

## EVALUACIÓN PREOPERATORIA DE LOS PACIENTES CANDIDATOS A TRASPLANTE HEPÁTICO

### Comité de Trasplante Hepático

Los pacientes posibles candidatos a trasplante hepático son remitidos desde los diferentes hospitales de la provincia de Alicante a la unidad de trasplante hepático del Hospital General Universitario de Alicante y se presentan en el comité de trasplante que se celebra semanalmente y que está compuesto por un equipo multidisciplinar formado por los servicios de Digestivo, Cirugía, Anestesia, Medicina Intensiva, Radiología, Nefrología, Cardiología, Neumología, Unidad de Enfermedades Infecciosas, Farmacia Hospitalaria, Psiquiatría y Psicología (**Figura 16**). En cada sesión del comité de trasplante se tratan los siguientes temas:

- Presentación de nuevos pacientes posibles candidatos a trasplante hepático. El comité valora en este momento si el paciente cumple los requisitos necesarios para su inclusión en el programa de trasplante o, por el contrario, presenta contraindicaciones (edad, comorbilidad, incumplimiento de la abstinencia para alcohol o drogas, etc.) para poder realizarle el procedimiento, con lo que el paciente es devuelto a su hospital de referencia para el seguimiento. Una vez establecida la aprobación del comité para la inclusión del paciente en el programa, puede comenzar la evaluación pre-trasplante que realiza la Unidad Hepática del servicio de Digestivo.
- Actualización de datos analíticos de los pacientes que están incluidos en la lista de espera de trasplante.
- Revisión de los pacientes que se encuentran en lista de espera de trasplante en caso de que hayan precisado ingreso o presentado algún tipo de descompensación.
- Actualización del MELD de los pacientes incluidos en la lista de trasplante al menos cada 3 meses.
- Presentación de los pacientes con diagnóstico de hepatocarcinoma que han sido

- sometidos a algún tipo de tratamiento previo, mientras se encuentran en la lista de espera. Evaluación y respuesta del tratamiento realizado.
- Presentación de protocolos de actuación o actualización de los previos existentes.
- Revisión de los casos de morbilidad y mortalidad.

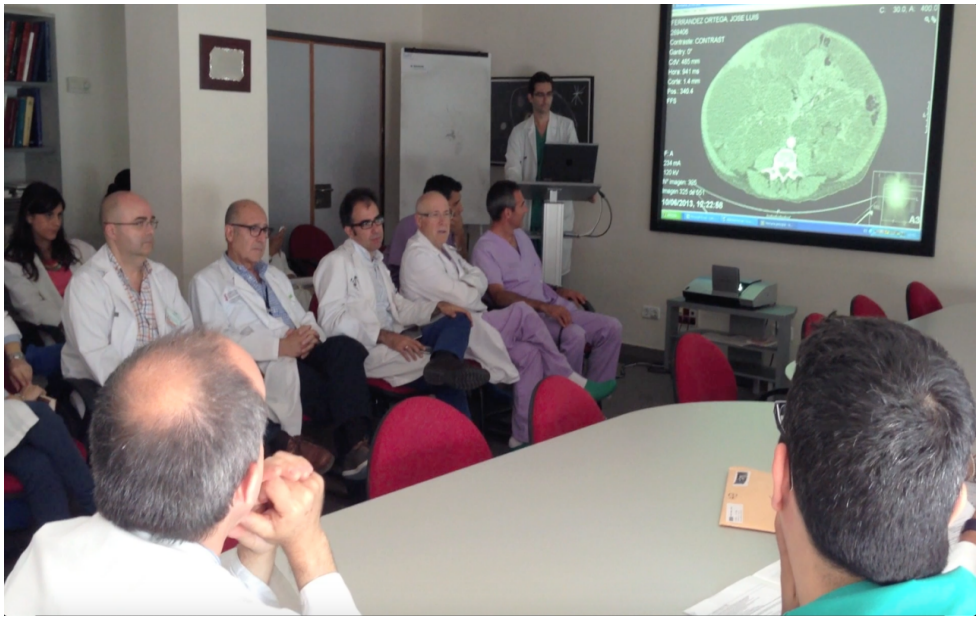


***Figura 16.*** *Comité semanal de la Unidad de Trasplante Hepático del Hospital General Universitario de Alicante.*

**Unidad Hepática de Digestivo**

A todos los pacientes candidatos a la lista de espera de trasplante hepático se les hace diferentes pruebas diagnósticas coordinadas todas desde la Unidad Hepática de Digestivo de nuestro hospital. Todas estas pruebas son recogidas en una hoja de datos diseñada para tal fin (**Anexo 1**).

En primer lugar, se realiza una anamnesis detallada del paciente, así como una exploración física exhaustiva. En segundo lugar, se procede a la extracción de una muestra de sangre de donde se obtiene las determinaciones analíticas precisas y necesarias para el diagnóstico del paciente (**Tabla 1**), valoración de función hepática y renal, serología, metabolismo óseo y hormonal. En función de la patología de base del

paciente o sospecha diagnóstica, se obtienen otras determinaciones analíticas. A los

**Tabla 1.** Determinaciones de laboratorio pretrasplante

| ETIOLOGÍA | DETERMINACIONES DE LABORATORIO |
|---|---|
| TODAS | • Hemograma + Bioquímica (glucosa, urea, creatinina, sodio, potasio, proteínas totales, cloro, bicarbonato, calcio, magnesio, fósforo, AST, ALT, GGT, FA, BT, BD,Pcr)<br>• Proteinograma<br>• Coagulación<br>• Alfa-feto proteína<br>• Grupo sanguíneo<br>• Serología (Leishmania, CMV, Epstein Barr, Sífilis, Parotiditis, Parvovirus B19, Rubeola, Sarampión, Varicella Zoster, Toxoplasma, VHS 1+2 Ig G, VIH 1+2 AC)<br>• Serología sAc, HBcAc, anti-HVC, VHA-IgG)<br>• Bioquímica orina<br>• Autoinmunidad (ANA, AMA, ASMA, ANCA, MPO, PR3)<br>• Inmunoquímica (IgG, IgA, IgM, C3, C4)<br>• Quantiferón<br>• Hormonas (TSH)<br>• Metabolismo óseo (FA ósea, PTH, 25 (OH) vitamina D, Beta-crossLaps (B-CTX-1)) |
| ALCOHOL | Perfil férrico |
| VHC | Carga viral VHC + Genotipo |
| VHB | Serología VHB y VHD. Carga viral VHB |
| CRIPTOGENÉTICA | Perfil férrico + Cobre/Ceruloplasmina + Alfa-1-antitripsina + DNA VHB + RNA VHC |
| WILSON | Cobre/Ceruloplasmina |
| HEMOCROMATOSIS | Perfil férrico + Mutación gen hemocromatosis |

*CMV: citomegalovirus; VHS: virus herpes simple; VIH: virus inmunodeficiencia humana; VHB: virus hepatitis B; VHC: virus hepatitis C; VHD: virus hepatitis delta.*

pacientes con cirrosis por alcohol se les hace determinaciones de etilglucurónido en orina para desenmascarar el consumo de alcohol no reconocido el primer día que el paciente es valorado en la consulta y posteriormente a demanda.

Los pacientes que no cumplen el periodo de abstinencia se remiten a la Unidad de Conductas Adictivas para seguimiento. En tercer lugar, se realizan las pruebas complementarias radiológicas necesarias (**Tabla 2**), así como la evaluación de los candidatos por los diferentes servicios implicados en el trasplante hepático.

### Nefrología

La insuficiencia renal es un proceso más o menos frecuente en los pacientes cirróticos sobre todo si la enfermedad hepática se encuentra en una fase avanzada[132]. Con frecuencia estos pacientes cirróticos presentan descompensaciones por ascitis, hemorragias digestivas y peritonitis bacterianas espontáneas que obligan al ingreso del

**Tabla 2.** Pruebas complementarias.

| PRUEBAS COMPLEMENTARIAS | VALORACIÓN POR DIFERENTES SERVICIOS |
|---|---|
| • RX Tórax + Rx columna lumbar y dorsal lateral | • Cardiología |
| • ECG | • Neumología (pruebas funcionales respiratorias) |
| • TAC toracoabdominal | • Nefrología |
| • Gastroscopia + Colonoscopia | • Unidad de Enfermedades infecciosas (si Mantoux +, Leishmania +, Treponema +, VIH +) |
| • Densitometría | • Reumatología |
| • RMN Cerebral (si encefalopatía hepática, >60 años, retrasplante) | • Psiquiatría |
| • Gammagrafía Renal (si FG<45) | • Medicina Preventiva (vacunación) |
| | • Alergia (si alergia a Betalactámicos o Sulfamidas) |
| | • Banco de sangre |

*RMN: resonancia magnética nuclear. Valoración de diferentes servicios.*

paciente, y es en estos casos cuando la insuficiencia renal puede agravarse[133,134,135] (**Figura 17**). El conocer previamente esta patología nos ayuda a saber cuáles serán las medidas necesarias para minimizar el fallo renal en el postrasplante inmediato o si el paciente tiene necesidad de incluirse en el programa de doble trasplante hepático y renal.

Filtrado Glomerular

El filtrado glomerular es difícil de valorar debido a que en muchas ocasiones estos pacientes presentan cierto grado de desnutrición, así como variaciones en su volumen debido a la presencia de ascitis y edemas periféricos, y por lo tanto no existe un método totalmente eficaz para estimarlo[136]. Los datos publicados también son limitados en cuanto a la existencia de marcadores que nos ayuden a predecir la recuperación renal después de un trasplante[137] por lo que nuestro grupo usa cada una de las siguientes medidas:

- Función renal residual: es el aclaramiento de urea y creatinina y requiere la recogida de orina de 24 horas con determinación de urea y creatinina en

orina.[138]

- Aclaramiento de creatinina estimado mediante la fórmula CKD-EPI, que viene dada por el laboratorio[139].
- Aclaramiento de creatinina mediante MDR6, que incluye la albúmina como factor de corrección.
- Determinación de Cistatina C[140].

Patología Glomerular Asociada

Una parte de los pacientes con enfermedad hepática presenta patología glomerular crónica, sobre todo nefropatía IgA[141], asociada a hepatopatía alcohólica[142,143] y glomerulonefritis membranoproliferativa, asociada a VHC[144]. También es frecuente en estos pacientes que presenten nefroesclerosis o nefropatía diabética, ya que un número no despreciable de pacientes presenta comorbilidades cardiovasculares asociadas. A todos los pacientes se les realiza en el estudio nefrológico:

- Sedimento urinario.
- Determinación de proteinuria en orina.
- En pacientes con VHB, VHC o hepatitis autoinmune, además, se solicita la determinación de crioglobulinas C3, C4 y CH50.

También a todos se les solicita una ecografía renal o TAC abdominal para valorar la morfología renal.

Biopsia Renal

Se efectúa biopsia renal si el filtrado glomerular <45 ml/min, la proteinuria >1000 mg/g de creatinina, y si hay microhematuria persistente. Cada paciente es valorado individualmente y se decide la realización de la biopsia renal siempre que las condiciones del paciente lo permitan.

Indicaciones de Doble Trasplante Hepático y Renal

La indicación de realizar un doble trasplante hepático y renal[145] es difícil de adoptar

pese a que existen guías de grupos de trabajo. Al final, se trata de una decisión individualizada en cada paciente, tomada por el equipo multidisciplinar en base a las pruebas realizadas.

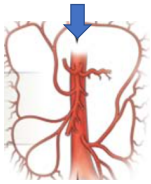
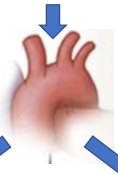
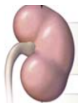
| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| Resistencia vascular intra-hepática | + |  | ++ | |
| Hipertensión portal | + | | +++ | |
| Vasodilatación arterial esplácnica | + |  | +++ | Traslocación bacteriana |
| Volumen sanguíneo arterial efectivo (VSAE) | - | | --- | |
| Gasto cardíaco | + |  | + | |
| Volumen plasmático | + | | +++ insuficiente | Retención de sodio y agua y formación de ascitis |
| |  | |  | Mayor activación de los sistemas vasoconstrictores. Deterioro del gasto cardíaco |
| | Restauración del VSAE | | Fallo renal | |

***Figura 17.*** *Síndrome hepatorrenal. Adaptado de Renal Failure in Cirrhosis. N Engl J Med 2009. 316: 1279-1290.*

En nuestro grupo se han adoptado las siguientes indicaciones:

- Enfermedad renal crónica terminal que requiera diálisis.
- Enfermedad renal crónica (FG <30 ml/min medido por MDRD6, proteinuria >3 g/día, y relación proteinuria en orina de 24 horas/creatinina >3).
- Fracaso renal agudo mantenido que requiera diálisis durante 6 o más semanas.
- Fracaso renal agudo (FG <25 ml/min durante 6 semanas, medido por MDRD6) que no requiera diálisis.
- Fracaso renal agudo en los pacientes que durante un espacio de tiempo pueden alternar las dos categorías anteriores.
- Enfermedades metabólicas.

**Cardiología**

Las complicaciones cardiovasculares en los pacientes que reciben un trasplante hepático son una de las principales causas de morbimortalidad en el periodo peritrasplante. En el periodo intraoperatorio, los cambios agudos en las condiciones de precarga y postcarga, así como la liberación de toxinas y citoquinas asociadas a la reperfusión tienen una gran influencia en la función cardiaca. Por lo tanto, es necesario la identificación de cardiopatías subclínicas o condiciones de riesgo en el paciente que puedan influir en los resultados del procedimiento[146].

Las condiciones previas cardiológicas de estos pacientes pueden ser de dos tipos. En primer lugar, hay que tener en cuenta las condiciones específicas de los cirróticos, como la miocardiopatía cirrótica, la hipertensión portopulmonar o el síndrome hepatopulmonar. En segundo lugar, hay que tener en cuenta factores generales, como factores de riesgo, que pueden presentar y la posible comorbilidad cardiológica subyacente. En los últimos años se han publicado recomendaciones sobre la evaluación cardiovascular previa al trasplante hepático[147,148] con el objetivo de unificar los protocolos de evaluación entre los distintos centros, optimizar la selección de los candidatos y mejorar los resultados globales del procedimiento.

Inicialmente se realiza una cuidadosa recogida de los antecedentes cardiovasculares y factores de riesgo asociados para garantizar su estabilidad y adecuado control. El protocolo incluye realizar por lo menos un electrocardiograma y un ecocardiograma para determinar los posibles signos de hipertensión pulmonar. A esto se añade la realización de un test de suero salino agitado en condiciones basales y con maniobra de Valsalva para descartar la presencia de un cortocircuito intrapulmonar o intracardiaco de derecha–izquierda que podría generar hipoxemia en el periodo peritrasplante. En los pacientes que tienen más de dos factores de riesgo cardiovascular o enfermedad cardiovascular previa, se realiza un ecocardiograma de estrés con dobutamina. En caso de que sea positiva, se realiza una coronariografía para valorar de forma individual la revascularización de la arteria coronaria afecta. Se efectúa un cateterismo cardiaco derecho en los pacientes con una presión sistólica pulmonar estimada por ecocardiografía que sea superior a 35 mmHg para descartar la presencia de hipertensión portopulmonar.

En caso de confirmación de esta enfermedad, se inicia tratamiento con vasodilatadores pulmonares y se re-evalúa al paciente a los 3-6 meses mediante un nuevo cateterismo derecho (**Anexo 2**).

**Neumología**

Las causas de disnea en los pacientes cirróticos pueden ser de dos tipos[149]: 1) las asociadas a factores de riesgo como la miocardiopatía dilatada, EPOC, tabaquismo, cardiopatía isquémica, etc.; y 2) las asociadas a hipertensión portal como el derrame pleural (hidrotórax), síndrome hepatopulmonar, hipertensión portopulmonar o miocardiopatía del cirrótico.

Derrame Pleural (Hidrotórax)

Condiciona hipoxemia y produce alteraciones en la espirometría (disfunción ventilatoria restrictiva). Además, incrementa el riesgo perioperatorio pero sin tener consecuencias a largo plazo[150]. Se debe realizar toracocentesis evacuadora previa y posterior al trasplante si no se corrige con medicación y si produce alteraciones en la oxigenación.

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)

Afecta a pacientes fumadores o exfumadores y se aprecia en la espirometría una disfunción ventilatoria obstructiva (FEV1<70%). Se recomienda realizar TAC torácico para descartar complicaciones. Condiciona hipoxemia y aumenta el riesgo perioperatorio, con consecuencias a largo plazo. Los marcadores pronósticos son: disnea clase 2-3 de la Medical Research Council (MRC), presencia de *cor pulmonale* crónico, FVC y/o FEV1 <35% y $pCO_2$ >50 mmHg.[151] Ante la presencia de EPOC se debe pautar tratamiento broncodilatador inhalado, fundamentalmente con betadrenérgicos de acción larga y anticolinérgicos de acción prolongada.

Síndrome Hepatopulmonar (SHP)

El SHP está presente entre 4-25% de los candidatos a trasplante hepático. Se define como una diferencia alveolo-arterial de oxígeno mayor de 20 mmHg con aire ambiente y el paciente en decúbito supino, y por la identificación de un shunt derecha-izquierda

debido a la presencia de dilataciones vasculares intrapulmonares. Condiciona una hipoxemia progresiva y la espirometría suele ser normal. La cuantificación del shunt derecha-izquierda se puede realizar de varias formas:

- Test de hiperoxia: consiste en la medición de los gases en sangre arterial del paciente mientras respira aire ambiente y luego se miden los gases en sangre después de que respire oxígeno al 100% durante 10 minutos. Resulta positivo cuando la $PaO_2$ se mantiene menor de 150 mmHg, lo que confirma la presencia del shunt.
- Ecocardiografía: se caracteriza por la aparición tardía de microburbujas en la aurícula izquierda pasados más de 3-6 ciclos cardiacos de la opacificación de la aurícula derecha tras la inyección venosa periférica de suero salino agitado.
- Medicina nuclear: tras la inyección venosa periférica de macroagregados de albúmina marcados con tecnecio$^{99m}$. Se hace un rastreo corporal con la gammacámara y se cuantifica el shunt según la rapidez de aparición del trazador en territorios sistémicos. Es positivo cuando el índice del shunt es mayor o igual al 6%.

El SHP se clasifica en tres niveles según el grado de hipoxemia detectado en las gasometrías realizadas en sedestación basal:

- Leve, para PaO2 >80 mmHg.
- Moderada, para PaO2 entre 60 y 80 mmHg.
- Grave, si PaO2 <60mmHg.

Las anormalidades leves no lastran los resultados del trasplante hepático, pero la presencia de un SHP grave ($PaO_2$ <50 mmHg y un shunt mayor del 20%) aumenta la mortalidad perioperatoria y precisa de una priorización en lista de espera de trasplante. Estas alteraciones son reversibles después del trasplante[152,153,154].

Hipertensión Portopulmonar (HTPP)

La HTPP tiene una incidencia variable entre el 2 y 4% en los pacientes con hepatopatía crónica y es obligado hacer un cribado con ecocardiografía. Si se detectan cifras de presión sistólica en la arteria pulmonar por encima de 50 mmHg, es necesaria la

confirmación mediante un cateterismo cardiaco derecho[155]. Para su diagnóstico se requiere la presencia de una presión media de arteria pulmonar (PmAP) >25 mmHg en reposo con una presión capilar pulmonar de enclavamiento <15 mmHg y un incremento de las resistencias vasculares pulmonares por encima de 3 unidades Wood[156] (UW).

La HTPP presenta un peor pronóstico que la hipertensión arterial pulmonar idiopática. Este proceso, a diferencia del SHP, no es reversible tras el TH y, si bien la hipertensión leve no tiene influencia pronóstica, la hipertensión moderada o grave es una contraindicación absoluta salvo que se controle con terapia específica. El tratamiento farmacológico específico dependerá de la gravedad de la hipertensión pulmonar, de la necesidad inmediata de inclusión del paciente en lista activa de trasplante y del perfil de seguridad de los fármacos a emplear. Por encima de una PmAP de 35 mmHg y una resistencia vascular pulmonar (RVP) >3 UW, está contraindicado el trasplante hepático. Hay que iniciar una valoración pormenorizada del paciente, iniciar tratamiento vasodilatador específico y valorar la respuesta.

El tratamiento de la HTPP[157] se basa en oxigenoterapia (si $PO_2$ <60 mmHg) y diuréticos, a lo que se añade paracentesis evacuadoras en caso de ascitis. La anticoagulación, los beta bloqueantes y los calcioantagonistas están contraindicados en la HTPP. Los nitratos se deben usar de forma cuidadosa ya que se toleran mal en la cirrosis avanzada. Los fármacos específicos para la HTPP se deben prescribir de forma individualizada, y conocer bien sus efectos secundarios, ya que producen una vasodilatación periférica. Se deben usar de forma cautelosa y con monitorización estrecha. Una vez incluido el paciente en lista de espera para TH, se debe realizar ecocardiografía transtorácica cada 6-12 meses y previa al trasplante. Si detecta cambios hemodinámicos, hay que ajustar el tratamiento y posponer el trasplante.

**Reumatología**

Los pacientes con trasplante hepático presentan una alta incidencia de osteoporosis y osteopenia (85%) y 65% desarrolla fracturas óseas tras el trasplante (**Figura 18**). Las causas son el tratamiento con corticoides y otros factores de riesgos previos y posteriores al trasplante (baja masa ósea, enfermedad hepática previa, hipogonadismo, alcohol, tabaco, déficit de vitamina D, inmovilización, edad).

Respecto a la influencia en el metabolismo óseo de los fármacos inmunosupresores empleados en el periodo postrasplante, se sabe que los corticoides disminuyen la formación ósea por inhibición de proliferación de osteoblastos, aumentan la resorción por aumento de la osteoclastogénesis, aumentan la PTH y disminuyen la secreción de andrógenos y estrógenos. La ciclosporina puede aumentar la renovación ósea. Respecto a tacrolimus, la evidencia no es concluyente. Micofenolato, azatioprina y rapamicina parecen no afectar a la masa ósea[158].

Actualmente la incidencia de fracturas en el postrasplante está disminuyendo por varios factores: reducción de la dosis y duración de corticoides (se estima que lo reciben en una media de 4 meses postrasplante, según datos de práctica clínica en HGUA), tratamiento más temprano de la osteoporosis y mejora de la nutrición pre y postrasplante. Tras la instauración de un protocolo de prevención de fracturas, la tasa disminuye a 3.5%[159].

Se ha descrito una pérdida ósea rápida en los primeros 6 meses y un aumento de fracturas tanto en pacientes con osteoporosis previa como en pacientes con densitometría normal. La osteoporosis y las fracturas osteoporóticas representan complicaciones serias en los pacientes trasplantados[160]. Suponen un aumento de la morbilidad y mortalidad. Ocasionan una pérdida de calidad de vida y de autonomía y un aumento de la discapacidad y del gasto sanitario.

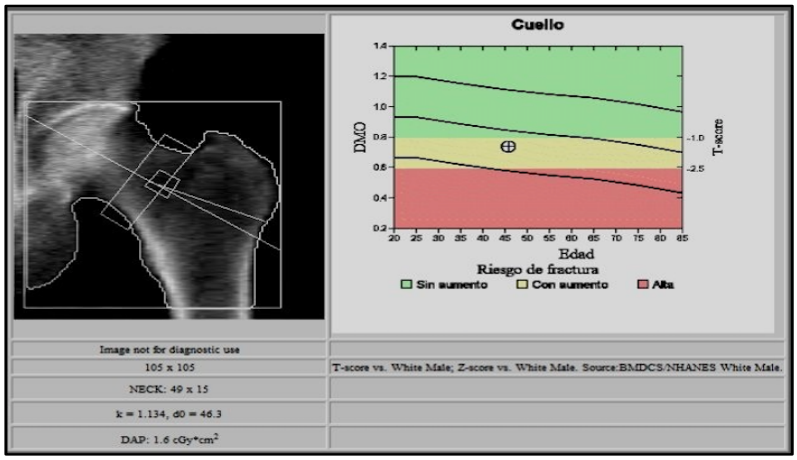



***Figura 18.*** *Densitometría ósea pretrasplante.*

Los bifosfonatos han mostrado, en esta población, una disminución de la pérdida ósea acelerada y un aumento de la masa ósea lumbar, así como una disminución del número de fracturas[161,162]. Debido a la rápida pérdida ósea, muchos expertos recomiendan iniciar el tratamiento con bifosfonatos antes del trasplante independientemente de la masa ósea previa. La duración puede ser de un año, si no hay pérdida de masa ósea o fracturas, por lo que el coste y el riesgo de efectos secundarios no es alto.

Se realiza anamnesis dirigida para detección de factores de riesgo de osteoporosis y de caídas mediante entrevista estructurada. Exploración física, con especial interés en una posible disminución de la talla basal, presencia de osteosarcopenia, hipercifosis, dolor con la puño percusión de apófisis espinosas y evaluación de la marcha y calzado. Test "Get Up and Go" o “levántate y anda”: se le indica al paciente que se levante (inicio prueba y de cronometraje), camine 3 metros y vuelva a sentarse en la silla inicial (fin de cronometraje). Interpretación: es normal si es capaz de realizar la prueba en menos de 20 segundos. Si lo realiza empleando ≥ 20 segundos, existe un aumento del riesgo de caídas.

Pruebas complementarias solicitadas al ingreso por parte de la Unidad Hepática de Digestivo:

- Metabolismo óseo: creatinina, filtrado glomerular, cistatina C, Ca, PTH, 25-OH-vitamina D, fosfatasa alcalina ósea (FAo), βCTX-1. Perfil tiroideo. Proteinograma.
- Se calcula la función renal estimada por diferentes fórmulas: CKD-EPI creatinine, CKD-EPI cystatin C, CKD-EPI creatinine-cystatin C, MDRD-4, MDRD-6.
- Rx raquis: Rx ósea de columna torácica (proyección lateral) y de columna lumbar (proyección lateral).
- Densitometría femoral y de columna lumbar.
- Cálculo de FRAX® (Fracture Risk Assessment), aplicado a población española[163] y mediante el cual se calcula el riesgo de fractura mayor osteoporótica y de cadera a 10 años. Es otro dato más a tener en cuenta en la valoración del riesgo, ya que la presencia de hepatopatía crónica está

contemplada como ítem y puntúa como causa de osteoporosis secundaria. Para clasificar a los pacientes como alto riesgo mediante el FRAX® para fractura principal, se sugiere utilizar el umbral ≥10% sin DMO o ≥7,5% con DMO; y riesgo elevado de fractura de cadera con FRAX® ≥3%.

En cuanto a las estrategias a seguir en estos pacientes:

- Medidas de prevención primaria y secundaria de fracturas, recomendar un estilo de vida saludable, lo que incluye dieta equilibrada y ejercicio físico regular, evitar el tabaco y el consumo de alcohol e implementar medidas para la prevención de caídas.
- En caso de objetivar déficit de vitamina D, iniciar suplementación durante el ingreso (1 ampolla de hidroferol 0,266 mg al día durante 1-4 días, según el grado de déficit).
- Si presenta baja ingesta de calcio y vitamina D en la dieta, se añade (además de hidroferol) suplementos con calcio + vitamina D a diario, que se mantendrán al alta.
- Si se observan fracturas (disminución de la altura del cuerpo vertebral >20%) en las radiografías de raquis, independientemente de la densidad mineral ósea, se inicia tratamiento anti-reabsortivo.
- En caso de osteopenia, el paciente se beneficia de inicio de tratamiento anti-reabsortivo.
- Como fármaco de elección, si no existe contraindicación, zoledronato[164,165] 5 mg iv anual. En caso de insuficiencia renal que limite el uso de los fármacos anteriores, tratamiento con denosumab[166] 60 mg, subcutáneo cada 6 meses. Como fármaco osteoformador, se dispone de teriparatida.
- Se recoge consentimiento informado (verbal) del paciente antes de la administración de los tratamientos. En el caso de mujeres en edad fértil, se debe asegurar la utilización de un método anticonceptivo eficaz, ya que tanto el tratamiento con bifosfonatos como con denosumab pueden ser teratogénicos.

Reevaluación anual:

- Se cita al paciente para revisión en un año (Consultas Externas de Reumatología, HGUA). En ese momento se reevaluará al paciente mediante nuevas radiografías de raquis (dorsal lateral y lumbar lateral), densitometría y analítica de sangre que incluya metabolismo óseo.
- Existe especial interés científico en evaluar si la administración de zolendronato iv evita la pérdida de masa ósea lumbar y femoral, así como la incidencia de fracturas en pacientes con trasplante hepático. La actitud a seguir tras un año de la primera dosis de zolendronato es:

    - Si DMO estable y prednisona <5 mg/día: se retira el bifosfonato.
    - Si DMO ≤2.5 y prednisona >5 mg/día: continuar con bifosfonatos.
    - Valorar otros factores de riesgo.

Reevaluación a 5 años:

- Reevaluación de la incidencia de fracturas a los 5 años tras el inicio del tratamiento anti osteoporótico.

**Unidad de Enfermedades Infecciosas**

Los objetivos de la valoración de los pacientes candidatos a trasplante hepático por la unidad de Enfermedades Infecciosas están bien definidos en diferentes estudios publicados[167] y consensuados por los diferentes grupos de trabajo y son los siguientes:

- Diagnóstico y tratamiento de las infecciones activas
- Identificación de factores de riesgo para desarrollo de infecciones postrasplante
- Prevención, durante el tiempo en lista de espera, de infecciones postrasplante
- Participación, junto con el resto de miembros del comité de trasplante, en la decisión sobre la aceptación o exclusión de un candidato a trasplante

<u>Diagnóstico y Tratamiento de las Infecciones Activas e Identificación de Factores de Riesgo para Desarrollo de Infecciones Postrasplante</u>

Se realiza una historia clínica detallada con especial atención a infecciones previas, exposición a agentes infecciosos, antecedentes epidemiológicos (viajes, animales, hábitos dietéticos, etc.) así como tratamientos inmunosupresores previos. Se debe realizar también una exploración física orientada a la detección de enfermedades activas o latentes. En cuanto a las pruebas diagnósticas complementarias se realiza:

- Infección tuberculosis latente: prueba de intradermorreacción a la tuberculina (PPD) que se repite a las 2-3 semanas en caso de ser negativa. Si el PPD es negativo, se determina el Quantiferón.
- Rx tórax: evidencia de secuelas de tuberculosis.
- Cultivos orientados ante la sospecha de una infección activa.
- Estudios serológicos: VIH; virus de hepatitis A, B, Delta y C; Varicela Zoster; Herpes simple; Epstein Bar; Rubeola; Sarampión; Citomegalovirus; Toxoplasma gondii; Treponema pallidum; Leishmania y los procedentes de Latinoamérica, enfermedad de Chagas.

En cuanto a pruebas diagnósticas en el pretrasplante inmediato se realizan cultivos de vigilancia en pacientes con sospecha de colonización o en caso de endemia:

- *Stafilococo aureus meticilín-resistente (SAMR):* frotis nasal.
- *Acinetobacter baumanii*: frotis rectal.
- Enterobacterias productoras de beta-lactamasa de espectro extendido (BLEE): frotis rectal y nasal.
- Cultivos de escaras o heridas.

<u>Infecciones Latentes y Colonización</u>

Las recomendaciones para profilaxis y tratamiento de los pacientes con infecciones latentes o colonizados están descritas en diversos estudios.[168] Si el paciente presenta una infección latente tuberculosa, se realiza una Rx de tórax para descartar infección activa y tres cultivos de esputo en medio Lowënstein. La quimioprofilaxis de esta enfermedad se hace analizando individualmente el riesgo de tuberculosis vs toxicidad hepática. Se realiza con Isoniacida 300 mg/día asociado a vitamina B6 durante 9 meses. No contraindica la realización del trasplante hepático.

En caso de colonización por bacterias multiresistentes y hongos:

- *Estafilococo aureus meticilín resistente*: mupirocina nasal cada 8-12 horas durante 5-7 días.
- *Acinetobacter baumanii o Enterobacterias productoras de beta-lactamasas de espectro extendido:* medidas higiénicas estrictas en la manipulación del paciente y limpieza ambiental.
- *Cándida*: solo tratar cuando existe colonización vesical en pacientes sondados.
- *Aspergillus* en esputo: hay que descartar afectación pulmonar con prueba radiológica y hacer 3 cultivos seriados que en caso de ser positivos se trata con voriconazol o anfotericina B.

**Medicina Preventiva**

El servicio de Medicina Preventiva se encarga de la vacunación de los pacientes candidatos al trasplante hepático. Los diferentes estudios publicados abogan y recomiendan la administración de las vacunas en el pre trasplante y en las fases más iniciales de la enfermedad hepática porque la respuesta inmunológica es mayor[169]. Se recomienda su administración ya que las vacunas son seguras y tienen un potencial beneficio en desarrollar inmunidad. De forma universal los pacientes se vacunan de:

- Gripe anual.
- Neumococo: una dosis y cada 5 años.
- Difteria y tétanos: una dosis única en pacientes <65 años, con la última dosis administrada >2 años previamente.

En función de la serología del paciente:

- Varicela-Zóster: se realiza con virus atenuados y es aconsejable la exclusión de la lista de espera de trasplante por un periodo mínimo de 14 días. Contraindicada en el postrasplante.
- Rubeola, sarampión y paperas: son virus atenuados por lo que hay que completarlas previo al trasplante.
- Hepatitis B: se recomienda dosis altas de vacuna y evaluación del título de

HBsAc al mes y 3 meses. Si no responde, se administra 3 o 4 series adicionales.
- Hepatitis A: evaluación de la respuesta serológica al mes y 3 meses y administración de una dosis de recuerdo en ausencia de respuesta.

**Psicología-Psiquiatría**

La evaluación psicológica-psiquiátrica tiene como objetivo fundamental detectar factores predictivos psicosociales que interfieran en la eficacia del tratamiento, y valorar la capacidad de adaptación y adhesión al tratamiento. Otros objetivos son detectar la presencia de psicopatología activa que pueda ser incompatible con el trasplante, establecer la competencia del paciente para dar el consentimiento informado e implicarse en su autocuidado.

Los pacientes son derivados a la consulta de Psiquiatría y, tras una primera valoración, se remiten a la consulta de Psicología Clínica, con el fin de realizar una entrevista complementaria a la psiquiátrica, así como una batería de pruebas de valoración psicológica. La valoración que realiza tanto el psiquiatra como el psicólogo consta de una serie de entrevistas protocolizadas basadas en los estudios publicados[170] y en la que destacan los siguientes aspectos:

- Datos personales: etiología de la enfermedad, comorbilidad y tratamiento actual.
- Historia de la enfermedad hepática, impacto que la enfermedad ha provocado en el paciente y su repercusión personal y familiar, así como las razones para recibir un trasplante hepático.
- Antecedentes de trastornos mentales y del comportamiento.
- Historia personal en cuanto a relaciones sociales, estilo de vida y actividad laboral.
- Evaluación de la vulnerabilidad, como la respuesta a factores de vida estresantes.
- Actitud ante el cumplimiento de las pautas médicas, como tratamientos previos.
- Historia de consumo de alcohol u otros tóxicos.
- Exploración de síntomas psicopatológicos actuales y exploración cognitiva.
- Fantasías sobre el trasplante. Curiosidades e interrogantes sobre el donante.
- Apoyo social del paciente después del trasplante.

- Revisión y adecuación de los tratamientos psicofarmacológicos si los hubiere.
- Valoración del estilo de vida: convivencia actual, relaciones sociales y problemas sociales, económicos o de otro tipo.

Se considera contraindicación para el trasplante de forma absoluta la esquizofrenia u otro trastorno psicótico en fase aguda, los trastornos activos por abuso de sustancias como alcohol o drogas, personalidad antisocial, retraso mental severo, trastornos afectivos graves no estabilizados o no tratados, la ideación suicida presente o intentos activos de autolisis en los últimos 12 meses, y el rechazo al trasplante. Como contraindicaciones relativas se consideran el trastorno grave de personalidad, familia inestable y trastorno del humor moderado.

Finalmente, y una vez realizada la evaluación, el paciente firma un documento denominado “Compromiso de cumplimiento terapéutico” (**Anexo 3**) donde se compromete a cumplir con los tratamientos proporcionados para la mejora de su salud, a acudir a las visitas médicas establecidas en su seguimiento y a mantener la abstinencia de las sustancias tóxicas y nocivas para su salud.

**Anestesia**

Los pacientes candidatos a trasplante hepático son valorados por un anestesista perteneciente al equipo de trasplante una vez terminada la valoración de las diferentes especialidades, de tal manera que en el momento de su visita el anestesista dispone de todas las pruebas diagnósticas realizadas. Se obtienen los datos de historia clínica, alergias, antecedentes personales y datos antropomórficos. En la exploración del paciente se toma la tensión arterial, frecuencia cardiaca y saturación de oxígeno. Se realiza una exploración de la vía aérea para intentar determinar la dificultad de intubación con la clasificación de Mallampati, la distancia tiromentoniana y la apertura bucal (**Anexo 4**).

Se revisa la analítica del paciente, con especial hincapié en la revisión del sistema renal, sistema endocrino y las posibles alteraciones de la coagulación. Se revisa tanto el ECG en busca de patología cardiaca asociada al paciente cirrótico como la historia y pruebas complementarias realizadas en el estudio cardiológico. El paciente dispone de

una radiografía de tórax de evaluación preoperatoria, así como de una tomografía de tórax, fundamental en la evaluación de atelectasias o derrames pleurales asociados que dificulten la ventilación tanto de forma intraoperatoria como en la extubación precoz. Además, dispone de las pruebas funcionales respiratorias realizadas en el servicio de Neumología. Una vez revisadas las pruebas, finalizada la entrevista y explicados los riesgos anestésicos debido a su patología, el paciente firma el consentimiento informado para la anestesia del procedimiento.

**Cirugía**

Cirugía es el último servicio que valora al paciente previo a su inclusión en lista de espera de trasplante hepático. El paciente acude a la entrevista con Cirugía siempre acompañado de un familiar, amigo muy cercano o persona encargada de su cuidado, y que pueda hacerse cargo de su situación en el postoperatorio inmediato. La entrevista consta de una primera parte donde se realiza una anamnesis detallada del paciente, inicio de su enfermedad, tratamientos activos, intervenciones quirúrgicas previas, antecedentes de abuso de alcohol, tóxicos o drogas y revisión por sistemas de patologías asociadas que debamos tener en cuenta en el postoperatorio inmediato.

En segundo lugar, se procede a la exploración física, con especial atención a la presencia de organomegalias, ascitis, edemas de miembros inferiores, presencia de pulsos distales en miembros inferiores y exploración de orificios herniarios. También se recoge la tensión arterial, frecuencia cardiaca, peso y talla y se calcula el índice de masa corporal del paciente (IMC) (**Anexo 5**).

En tercer lugar, se recogen los datos analíticos más recientes como hemograma, bioquímica hepática, proteinograma, alfa feto proteína, coagulación, grupo sanguíneo y serología. Se calcula en este momento el MELD y el MELD-Na del paciente. También se revisa la tomografía toracoabdominal, con especial atención en la búsqueda de variaciones anatómicas, en mayor medida vasculares, que puedan orientar si el paciente precisará de injertos vasculares. Se revisa la circulación colateral y la presencia o no de lesiones hepáticas como hepatocarcinoma, su extensión y su respuesta a los tratamientos recibidos previamente.

En cuarto y último lugar, se habla con el paciente de los puntos más importantes relacionados con la inclusión en la lista de espera de trasplante:

- Distribución de órganos, sistema MELD y tiempos en lista de espera.
- Evaluación del donante y factores de riesgo del mismo con posibilidad de patologías y serologías no conocidas previamente y que puedan transmitirse al receptor.
- Criterios expandidos de donantes, posible uso de segmentos hepáticos, bipartición, donante vivo, etc.
- Se informa al paciente en qué consiste la cirugía del trasplante.
- Posibles complicaciones quirúrgicas postrasplante.
- Curso postoperatorio. Se explica al paciente y familia el protocolo de recuperación mejorada (ERAS) diseñada por el equipo y el alta precoz si es posible, y se recoge su compromiso a aceptarlo y adoptarlo siguiendo todas las indicaciones que se le vayan ofertando.
- Se informa del protocolo para pacientes con hepatocarcinoma y la posibilidad de no realizar el trasplante en caso de enfermedad extendida.
- Derecho a rehusar al trasplante en cualquier situación sin penalización.
- Se firma el consentimiento informado para el trasplante y se le entrega una copia (**Anexo 6**).

Una vez concluida la entrevista, se procede a listar al paciente y se envía notificación a coordinación de trasplante del hospital y a la Organización Nacional de Trasplantes (ONT).

**Inclusión en Lista de Trasplante Hepático**

El paciente se prioriza en lista de espera según MELD (*Model for End Stage Liver Disease*)[171]. Para que no aumente la mortalidad en lista de espera se crean las excepciones al MELD, de tal manera que el paciente pueda beneficiarse de puntos adicionales en el MELD que acorten su estancia en lista de espera. En nuestro grupo, las excepciones al MELD admitidas son las siguientes:

Hepatocarcinoma (CHC)

Para la inclusión en lista de trasplante de los pacientes con CHC, nuestro grupo utiliza los criterios de Milán[172]. Aquellos que exceden de estos criterios son valorados en el comité de trasplante para la realización de las diferentes técnicas de las que dispone el servicio de Radiología y conseguir una infra estadificación, que si se mantiene estable en el tiempo permita acceder a la lista de espera de trasplante.

A pesar de que existen muchas fórmulas diferentes para priorizar el CHC, nosotros adoptamos la priorización diseñada en la Comunidad Autónoma de Andalucía[173]:

- 15 puntos de entrada o la puntuación MELD del paciente si es superior.
- Hepatocarcinoma de bajo riesgo, que son los tumores únicos <3 cm, a los que se les añade 1 punto cada 3 meses en lista de espera.
- Hepatocarcinoma de alto riesgo, que son los tumores únicos >3 cm, los que tienen 2-3 nódulos, alfa-fetoproteína >200, o fracaso en el tratamiento del tumor. En este caso se añade 1 punto cada mes en lista de espera.

Ascitis Refractaria

En los pacientes con ascitis refractaria el MELD no refleja la gravedad del paciente. La literatura describe peor pronóstico y menor supervivencia[50,51]. En nuestro grupo decidimos priorizar a aquellos pacientes con ascitis refractaria o complicada que:

- Requieren 3 o más paracentesis en los últimos 2 meses.
- Han tenido dos o más peritonitis bacterianas espontáneas.
- Tienen hidrotórax que requiere dos o más toracocentesis.
- No responden al tratamiento con 400 mg de espironolactona y 160 mg de furosemida.

En caso de que cumplan alguno de estos criterios, nuestro grupo acuerda que si MELD <21 se añadirán 5 puntos al MELD y 3 puntos al MELD-Na. Se elegirá la puntuación más alta para ordenar la lista de espera. Esta excepción al MELD se introdujo en nuestro grupo en mayo de 2017 por lo que sólo afecta a unos pocos de los pacientes

incluidos en la tesis.

Encefalopatía Hepática

La encefalopatía hepática es otra complicación frecuente que desarrollan los pacientes con cirrosis hepática. El sistema MELD no refleja la gravedad de estos pacientes, y la presencia de esta complicación empeora su calidad de vida y conlleva una menor supervivencia[59]. Nuestro grupo decidió añadir a estos pacientes 7 puntos al MELD siempre que la encefalopatía esté bien documentada. Esta actitud se adoptó a partir de junio de 2017 por lo que afecta a un grupo reducido de los pacientes de nuestro estudio.

Síndrome hepatopulmonar

La presencia de un síndrome hepatopulmonar tiene mal pronóstico en cuanto a supervivencia sin la realización de un trasplante hepático. De hecho, este síndrome no se asocia con la presencia de enfermedad hepática avanzada por lo que estos pacientes tienen puntuaciones MELD bajas. Por ello se aceptó en nuestro comité de trasplante las recomendaciones de la Clínica Mayo[69] para la excepción del MELD en estos pacientes:

- $PaO_2$ 56-59 mmHg, otorgar 22 de MELD
- $PaO_2$ 55-51 mmHg, otorgar 24 de MELD
- $PaO_2$ < 50 mmHg, otorgar 26 de MELD

## MANEJO DEL PACIENTE DURANTE Y DESPUÉS DEL TRASPLANTE

### Alerta de Trasplante

Cuando se produce la alerta de donante, el equipo de Cirugía es avisado a través del servicio de coordinación de trasplantes del Hospital General Universitario de Alicante. Se revisa la causa de la muerte, tiempo de ingreso en la unidad de críticos, antecedentes médicos y quirúrgicos, presencia de fiebre, cultivos realizados durante el ingreso por si presenta infección activa concomitante y tratamiento realizado,

analíticas, gasometría, serologías, radiología de tórax y ecografía abdominal o tomografía toraco-abdominal si se ha hecho. Se revisa si el donante ha presentado parada cardio-respiratoria en algún momento y su duración, y si precisa soporte vasoactivo para conseguir estabilidad hemodinámica. Se comprueba el grupo sanguíneo, así como el peso y la talla del donante en busca del receptor adecuado. Una vez comprobados los datos, se trasmite la decisión al equipo de coordinación de trasplante y a la Organización Nacional de Trasplantes.

El equipo de coordinación de trasplantes se encarga de llamar al receptor para su ingreso en el hospital y de la coordinación de los tiempos quirúrgicos de los diferentes equipos extractores que intervienen en el proceso de la donación (**Figura 19**). Cuando el receptor llega al hospital, es recibido por uno de los médicos de la Unidad Hepática, quien se encarga de la exploración del paciente, de la extracción de una analítica con hemograma, bioquímica, coagulación y sedimento de orina, y de la realización de una radiografía de tórax. Así mismo, a los pacientes con diagnóstico de cirrosis por alcohol se les hace determinación de alcoholemia en sangre, que deberá estar por debajo de los límites de detección para proceder al trasplante.




***Figura 19.*** *Diagrama del proceso de donación y trasplante.*

En el caso de pacientes con ascitis refractaria también se realiza la toma de una muestra mediante paracentesis guiada con ecografía para análisis de células y descartar posibles infecciones activas. Si todas las pruebas están dentro de los límites normales, se comunica a Cirugía y Anestesia la validez del receptor. En caso de que sea un receptor con diagnóstico de hepatocarcinoma que a pesar de haber realizado un infra-estadiaje exista duda de que pueda presentar extensión de la enfermedad, se avisa un segundo receptor y se prepara de la misma manera que el anterior.

**Cirugía del Donante**

La técnica quirúrgica que utilizamos en la cirugía del donante es la clásica de extracción multiorgánica: laparotomía, exploración hepática y de cavidad abdominal, y esternotomía si el órgano es válido. Posteriormente se disecan las estructuras vasculares y la vía biliar, se procede a canulación y perfusión de los órganos con líquido de preservación y, por último, se procede a extracción hepática.

La esternotomía facilita la exposición del campo quirúrgico y también el acceso a la cava inferior suprahepática para su sección al inicio de la perfusión. Se diseca y canula la aorta por encima de la bifurcación femoral. Se inserta una cánula en la vena mesentérica inferior y se aloja en el inicio de la porta. Se infunde el líquido de preservación (4 litros por la aorta y 2 litros por la vena mesentérica inferior). El líquido de preservación utilizado en nuestra serie fue Celsior® en los 60 primeros donantes y posteriormente Custodiol®. La vena cava inferior también se diseca por encima de su bifurcación y se ocluye al inicio de la perfusión. Una vez comprobada la buena perfusión del órgano y finalizada su administración, se procede a la extracción hepática. Posteriormente el órgano es empaquetado en un baño frío de la misma solución y se transporta hasta el quirófano donde se realiza la cirugía de banco.

Para los donantes en asistolia, nuestro grupo acepta donantes a corazón parado Maastricht tipo III. En los doce pacientes de nuestra serie que se han usado este tipo de donantes, la técnica para la extracción del órgano ha sido la técnica super-rápida ya que entonces aún no disponíamos de la máquina de mantenimiento tipo ECMO. La técnica super-rápida consiste en --una vez fallecido el paciente y tras esperar cinco minutos, -- realización de una incisión xifo-púbica, búsqueda rápida de la aorta infra-

renal para su canulación, apertura rápida del tórax para el drenaje venoso a nivel de la aurícula, e inicio de la perfusión de los órganos. Posteriormente se procede a la extracción hepática.

**Cirugía del Receptor**

Anestesia

Una vez confirmada la validez del órgano, el receptor pasa a quirófano donde el equipo de anestesia se encarga de la inducción anestésica y de la colocación de una vía central y otra de alto flujo a nivel yugular, así como de la colocación de dos vías arteriales radial y femoral. El paciente se sitúa sobre una manta de agua para conservación de la normotermia. El mantenimiento de la anestesia se describe ampliamente en el artículo de Rodríguez-Laiz[174]. Se utiliza propofol (1,5-2,0 mg/Kg), rocuronio (1 mg/Kg) y fentanilo (5 µg/Kg) en el momento de la inducción y sevofluorane para el mantenimiento.

Antes de la incisión quirúrgica, se realiza hemodilución aguda normovolémica con extracción de sangre siempre que la analítica del ingreso muestre una hemoglobina de al menos 9 g/dL. Esta técnica, ampliamente descrita en la literatura[175,176,177], se usa en trasplante hepático, cirugía hepática mayor[178] y cirugía cardiaca[179]. Todos estos trabajos coinciden en que disminuye la necesidad de trasfusión sanguínea y mejora la estancia hospitalaria. En nuestro caso, la cantidad máxima de sangre extraída ha sido 3 unidades y se detiene en caso de que la saturación de oxígeno caiga por debajo del 70%. Las unidades extraídas se mantienen dentro de quirófano a temperatura ambiente y la sangre se devuelve al paciente a demanda, según la estabilidad hemodinámina, o al inicio de la reconstrucción biliar. También utilizamos el recuperador de sangre para aquellos pacientes que no tienen diagnóstico de malignidad o infección concomitante. La sangre obtenida con estas dos técnicas se describe en Resultados, separada de la trasfusión de glóbulos rojos.

El manejo hemodinámico por parte de anestesia se basa en la medición del índice cardiaco. En los 100 primeros pacientes esta medición se obtuvo utilizando un catéter en la arteria pulmonar, tipo Swan-Ganz, y en el resto de pacientes el sistema de

monitorización PiCCO (Pulsion Medical System, Munich, Alemania)[180]. Después de la extracción de la sangre, se expande el volumen con Plasmalyte® hasta conseguir una presión de oclusión de la arteria pulmonar entre 10-15 mmHg, un índice telediastólico general (GEDI) entre 680-800 mL/$m^2$ y una variación del volumen sistólico (VS) por debajo del 10%. La presión arterial media se mantiene en 65 mmHg y se utiliza noradrenalina a demanda y bolos de terlipresina en los pacientes con ascitis. La restricción de líquidos es una parte importante del manejo de nuestros pacientes durante el acto anestésico, encaminada a evitar la dilución de los factores de coagulación por la administración de fluidos, y la reposición se lleva a cabo con albúmina y Plasmalyte®. Se administra concentrado de hematíes siempre que la hemoglobina sea menor de 7 g/dL y/o cuando la saturación de oxígeno sea menor de 70%.

La alteración de la coagulación que presenta un gran porcentaje de pacientes no se corrige previo al trasplante, sino que se monitoriza durante el proceso quirúrgico mediante tromboelastometría (ROTEM). La detección de las posibles causas de coagulopatía permite reponer exclusivamente lo que se precise, y minimiza el consumo en las reservas de banco sangre. El uso de esta técnica está ampliamente aceptado en la literatura[181,182].

Al final de la cirugía, el paciente es extubado en quirófano siempre que las condiciones lo permitan. En nuestra serie se ha conseguido la extubación en quirófano en el 99% de los pacientes. Esto supone una reducción de las complicaciones relacionadas con la ventilación mecánica, permite el inicio de una ingesta oral rápida y disminución del gasto de recursos[183,184]. Los pacientes con contraindicación para la extubación son aquellos que llegan al quirófano intubados previamente, los afectos de fallo hepático fulminante avanzado, y los que presentan inestabilidad hemodinámica importante o han sufrido un síndrome post-reperfusión grave.

Cirugía

Antes de la incisión quirúrgica, se realiza profilaxis antibiótica con amoxicilina-clavulánico 2 gr iv. En pacientes con estancia prolongada previa o colonizados por *Pseudomona,* se administra piperacilina-tazobactam 4/0,5 gr iv. La dosis de antibiótico

se repite cada 4-6 horas según duración de la cirugía y se mantiene cada 8 horas durante 48 horas. Se mantiene durante 5 días si durante la cirugía ha habido complicaciones vasculares, del tracto gastrointestinal, o biliares, y se hacen cultivos de vigilancia.

Habitualmente utilizamos dos tipos de incisión quirúrgica, subcostal bilateral (Chevron), o en J, de acuerdo a la morfología del paciente. En la apertura del peritoneo abdominal, y previo a completar la incisión quirúrgica, se recoge toda la ascitis de la cavidad abdominal y se cuantifica cantidad y aspecto. A todos nuestros pacientes se les realiza una derivación portocava temporal ya que ayuda a mantener la estabilidad hemodinámica y a disminuir la ingurgitación intestinal[185,186].

Una vez completada la hepatectomía, comienza el implante del nuevo órgano a nivel de la reconstrucción vascular suprahepática. En nuestra serie, hemos utilizado la técnica de preservación de cava o "*piggy back*" en todos excepto en 3 pacientes por problemas técnicos (**Figura 20**).

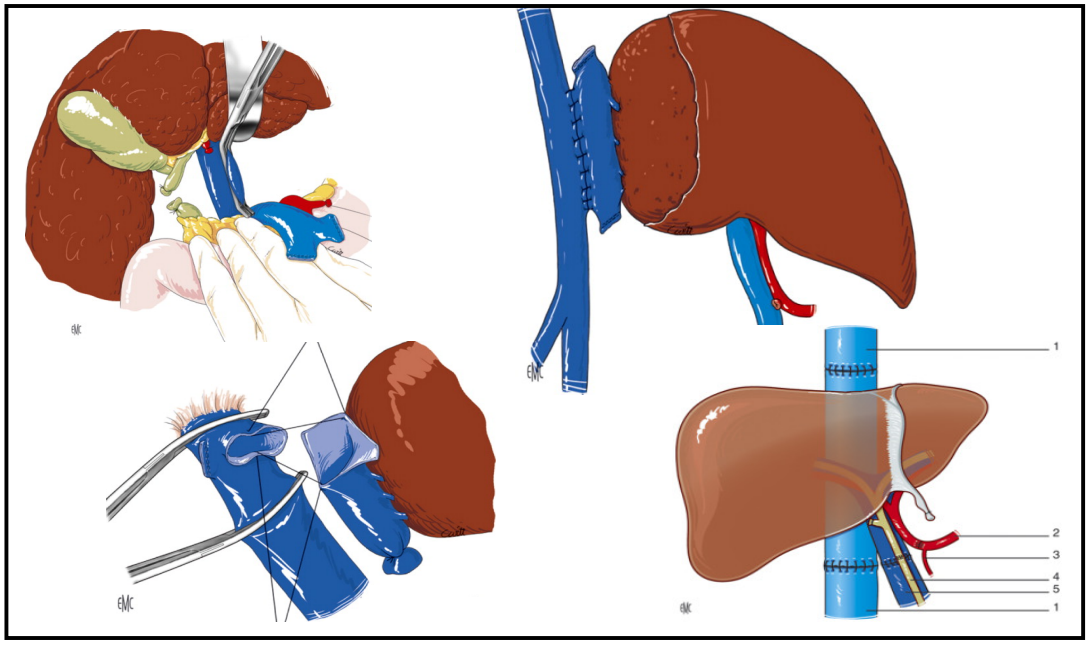



***Figura 20.*** *Técnica porto-cava, piggy-back, anastomosis suprahepáticas, resección de vena cava.*

La reconstrucción de las venas suprahepáticas se ha realizado con una boca común de las tres venas hepáticas en 148 pacientes, en 27 pacientes se ha usado la vena

hepática media e izquierda junto con una prolongación de la cava común, en 7 pacientes se ha realizado anastomosis latero-lateral cava-cava por dificultades anatómicas del paciente, y en los 3 pacientes que no re realizó preservación de cava se realizó doble anastomosis de la cava. Utilizamos una sutura de polipropileno de 4/0. Antes de terminar esta sutura, se realiza un nuevo lavado del órgano a través de la porta con 500 mL de Plasmalyte®.

A continuación, se inicia la reconstrucción de la porta previo cierre de la derivación portocava. La anastomosis portal (**Figura 21)** se realiza con sutura de polipropileno 6/0 dejando un nudo aéreo para facilitar la distensión venosa con la reperfusión y evitar estrechamientos de la sutura. Se reperfunde el injerto y a continuación se reconstruye la arteria hepática mediante un parche de Carrel, tanto en la arteria del donante como en la del receptor, y se sutura con polipropileno de 7/0. En los donantes mayores de 70 años y en los pacientes que reciben un órgano de un donante en asistolia, se realiza reconstrucción de la arteria primero y posteriormente de la porta, y se hace reperfusión simultánea.

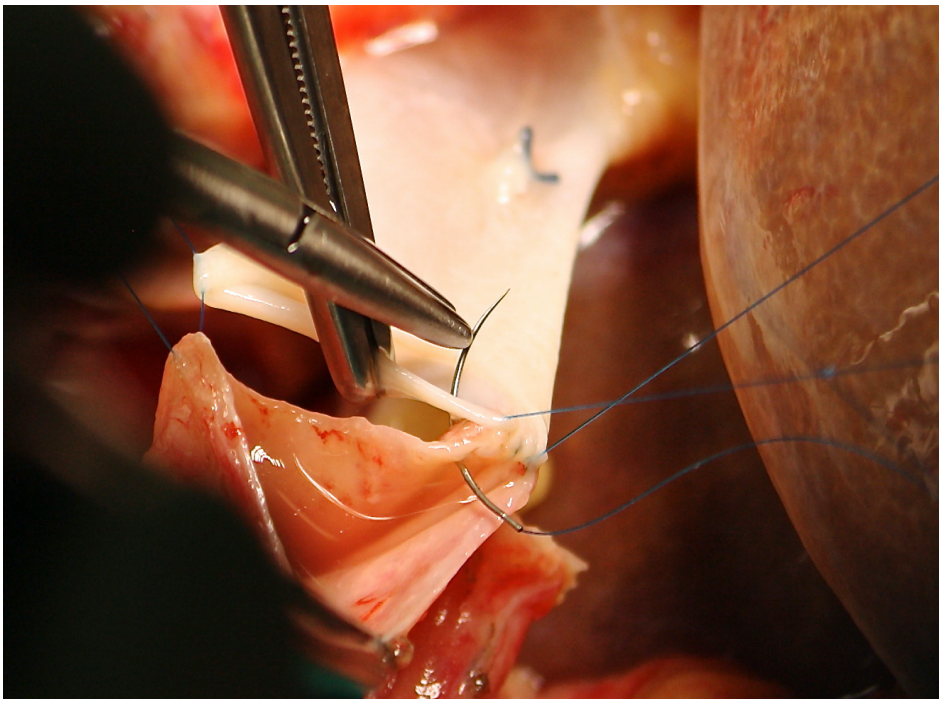


***Figura 21.*** *Anastomosis portal*

En último momento, y tras comprobar la hemostasia del campo quirúrgico, se realiza la reconstrucción biliar con anastomosis colédoco/hepático del donante con colédoco/hepático del receptor mediante sutura continua o continua posterior y puntos sueltos en cara anterior con polidioxanona (PDS) 6/0. La anastomosis ha sido termino terminal en 181 pacientes, dos pacientes precisaron la colocación de un tubo de Kehr por disparidad entre los conductos biliares, y dos pacientes necesitaron reconstrucción con un asa intestinal en Y de Roux por presentar colangitis esclerosante que obligó a la resección de la vía biliar del receptor.

En todos los trasplantes se mide el flujo venoso portal en cinco ocasiones: previa a realizar la porto-cava, una vez realizada la porto-cava y antes de cerrarla de nuevo, cuando se ha reconstruido la porta, y al finalizar la cirugía previamente al cierre de la incisión quirúrgica (**Figura 22**). De igual forma, se obtiene el flujo de la arteria hepática una vez reconstruida y antes de finalizar la cirugía.

Por último, se realiza una biopsia del injerto hepático y se envía a Anatomía Patológica para examen diferido. Sólo en los 20 primeros pacientes se dejaron drenajes abdominales. En los 165 pacientes restantes no se dejó drenaje y a ningún paciente se le colocó sonda nasogástrica.

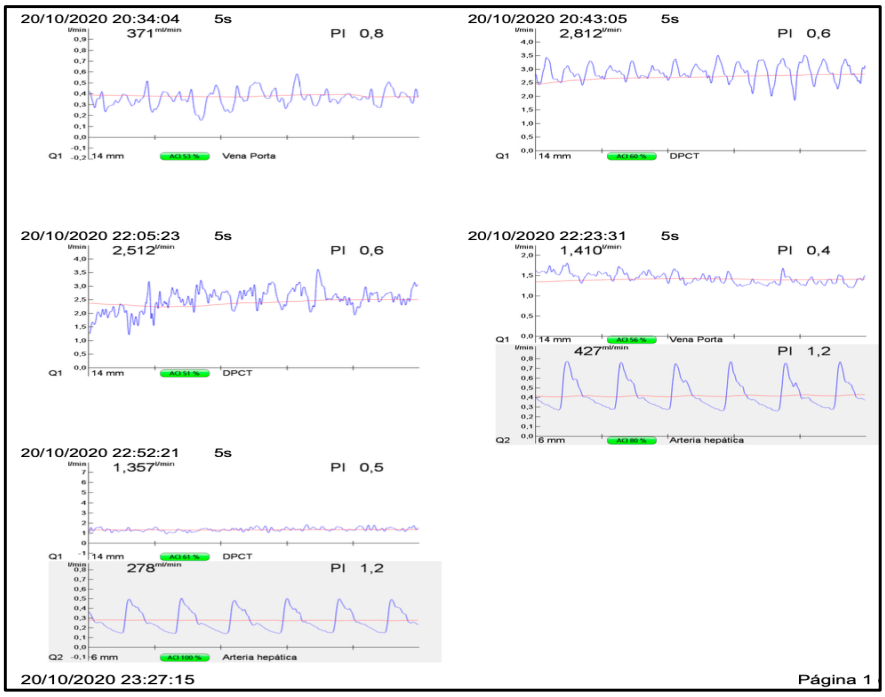



***Figura 22.*** *Registro del flujo portal y arterial durante el trasplante.*

**Postoperatorio Inmediato en la Unidad de Críticos**

Una vez finalizada la intervención, el paciente se traslada a la unidad de cuidados intensivos médicos (UCI) o a la unidad de cuidados quirúrgicos (Reanimación). Los médicos de estas unidades forman parte del equipo multidisciplinar de trasplante, son conocedores del manejo estrecho de estos pacientes, y están atentos a detectar las complicaciones inmediatas que puedan presentar como hemorragia, disfunción del injerto o problemas relacionados con la comorbilidad del paciente. Se realiza una valoración del nivel de conciencia, se procede a la conexión de las dos vías arteriales para monitorización de la presión arterial, se monitoriza el índice cardiaco y las resistencias venosas periféricas mediante el sistema PiCCO, que permite estimar si el paciente precisa de la reposición de volumen. Se realiza medición continua de la saturación de oxígeno, mantenimiento de la temperatura corporal adecuada y medición horaria de la diuresis.

Inmediatamente tras la llegada, se realiza la primera analítica para determinar el funcionamiento hepático con hemograma, bioquímica hepática y coagulación, así como gasometría arterial para valoración del equilibrio ácido base. Esta analítica se repite cada 5-6 horas durante las primeras 24 horas y a demanda cuando es necesario. Se realiza también radiografía de tórax y ECG.

El control del dolor se realiza con paracetamol y metamizol alternos, obviando los mórficos. No se administra medicación anti-emética ni se realiza profilaxis antitrombótica salvo en aquellos pacientes en los que se detecta trombosis de la arteria hepática. Los pacientes se mantienen con medias de compresión neumáticas durante toda la estancia en la unidad. Tampoco se realiza trasfusión de hemoderivados salvo que el tromboelastograma detecte falta de factores de la coagulación o una fibrinólisis importante.

Dentro de las primeras 8 horas tras el trasplante se realiza una ecografía Doppler hepática para valoración del flujo portal, arterial y de las venas suprahepáticas, así como para valorar la presencia de colecciones que puedan sugerir sangrado activo. En caso de que la ecografía sea dudosa, se procede a realizar angio-TAC o arteriografía. Si todas las pruebas son correctas, el paciente inicia la tolerancia oral, generalmente

con el desayuno. El alta del paciente a la planta no sigue un protocolo definido; se realiza una vez obtenidos los resultados de analíticas y pruebas complementarias y por consenso entre el equipo de la unidad de críticos, el equipo quirúrgico y el equipo de hepatología.

**Manejo del paciente en la Planta de Cirugía**

El paciente es recibido en la planta por el personal de enfermería y auxiliares, con experiencia en el manejo postoperatorio del trasplante hepático y en coordinación constante con el equipo médico. El paciente llega a la planta sin la vía de alto flujo ni las vías arteriales. Tras el registro de las constantes vitales y la retirada de la sonda urinaria, si todavía la lleva, el paciente inicia deambulación activa que en la mayoría de los casos suele ser el mismo día de la cirugía. Se continua con la dieta basal iniciada en la unidad de críticos. Únicamente se mantiene la vía central yugular que permite la administración de la medicación intravenosa y la toma regular de muestras sanguíneas.

El protocolo de analgesia postoperatoria en planta consiste en acetaminofén 650 mg vía oral cada 4 horas, alternado con metamizol 575 mg vía oral a demanda del paciente según su percepción del dolor. Muy pocos pacientes han precisado de la administración de estos fármacos de forma intravenosa. El personal de enfermería y auxiliares se encargan de la toma y registro por turno tanto de la tensión arterial, pulsaciones, saturación de oxígeno y medición de diuresis, como del peso diario y de la extracción sanguínea. Se efectúan determinaciones diarias de analíticas que constan de hemograma, bioquímica y coagulación (hasta que esta última se encuentra en rango normal) y niveles de inmunosupresión.

Todos los días el equipo médico formado por cirujanos, hepatólogos y farmacéutico, pasa visita al enfermo en dos ocasiones. A primera hora de la mañana, para la exploración clínica del enfermo, revisión de constantes y diuresis, y a las 13 horas, cuando se dispone del resultado de la analítica y los niveles de inmunosupresión. Se toman de forma conjunta las decisiones. A este equipo se unen los médicos de las diferentes especialidades en caso necesario (nefrólogos, unidad de enfermedades infecciosas, cardiología, etc.).

**Inmunosupresión**

La inmunosupresión es fundamental dentro del trasplante hepático ya que ayuda a minimizar la pérdida de injertos por rechazo agudo o crónico y a aumentar la supervivencia del injerto. Es cierto que los regímenes de inmunosupresión varían entre los diferentes centros trasplantadores. También hay que tener en cuenta que la dosis administrada de inmunosupresión debe ser aquella que permita alcanzar un nivel óptimo y evitar la toxicidad, o que la dosis sea insuficiente y permita el rechazo agudo o crónico. Para llegar a alcanzar este nivel óptimo, es muy útil la evaluación farmacocinética que realiza el servicio de Farmacia.

La medición de los niveles de los fármacos inmunosupresores es uno de los puntos clave en el desarrollo de nuestro protocolo ERAS, ya que nos permite obtener unos niveles estrictamente ajustados de forma individual. El paciente puede ser dado de alta en un breve lapso de tiempo, con gran seguridad en el tratamiento inmunosupresor. En nuestro centro, la medición de niveles y una estrategia de predicción nos facilita alcanzar un intervalo terapéutico adecuado tanto de fármacos anticalcineurínicos (tacrolimus y ciclosporina), grupo m-TOR (everolimus y sirolimus) como micofenolato. El nivel terapéutico depende del inmunosupresor utilizado, de la capacidad de absorción intestinal y de la presencia de factores concomitantes como la insuficiencia renal. Nuestro grupo de trasplante adoptó desde el inicio del programa la triple terapia de inmunosupresión con tacrolimus, micofenolato y corticoides. Para los pacientes con insuficiencia renal o comorbilidades asociadas que puedan predisponer a presentar agravamiento de su insuficiencia renal en el postoperatorio inmediato, como es la hipertensión arterial o la diabetes mellitus, usamos la inducción de la inmunosupresión con basiliximab.

Se administra 500 mg de metilprednisolona durante la cirugía del trasplante, una vez acabadas las anastomosis vasculares y cuando no hay evidencia de sangrado. Posteriormente, se inicia una pauta descendente cada 24 horas de forma que el paciente puede ir a casa con prednisona oral. También en la mañana del trasplante se inicia la toma de micofenolato oral 1000 mg cada 12 horas. El tacrolimus también se inicia el día del trasplante ajustando la dosis entre 0,10-0,15 mg/Kg para obtener un nivel de 8 ng/mL.

Para la monitorización de tacrolimus se ha implementado en nuestro centro un sistema de monitorización intensiva en el que se obtienen muestras de sangre después de la dosis inicial, a las 2, 3, 5 y 12 horas, y a las 24 horas (**Figura 23**). Esta curva ofrece una visión del fármaco que orienta su perfil de absorción y metabolización hepática. Diariamente y hasta el alta, se obtiene determinación valle del fármaco que permite el ajuste diario. Las muestras de sangre se analizan usando un autoanalizador (tecnología QMS, plataforma Indiko – ThermoFisher) y con la ayuda de un software llamado NONMEM® V7.3. La dosis de tacrolimus para alcanzar un nivel estable en estado estacionario se calcula utilizando una metodología de estimación bayesiana que se basa en parámetros farmacocinéticos individuales y adaptados a cada paciente según el hematocrito registrado en la analítica, su función renal y pruebas bioquímicas de la función hepática. Tras el alta, se realiza determinación del valle de tacrolimus cada vez que el paciente acude a la consulta externa de trasplante.

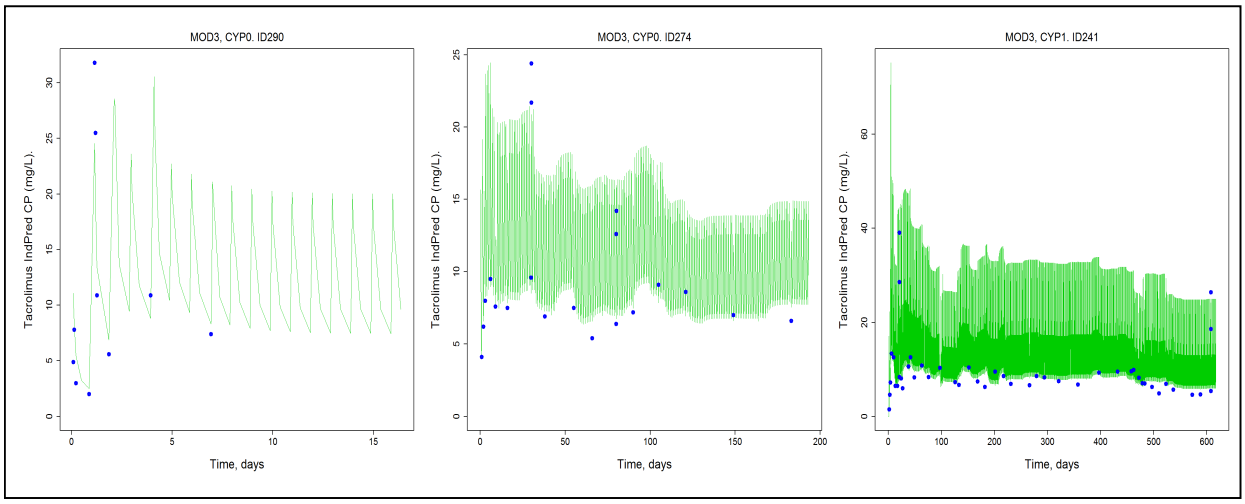



***Figura 23.*** *Gráficas de la monitorización y ajuste de tacrolimus.*

Los pacientes que inician la inmunosupresión con basiliximab reciben la primera dosis de 20 mg dentro de las primeras 4 horas tras la administración de los 500 mg de corticoides intravenosos intraoperatorios. La dosis del fármaco se repite en el cuarto día postrasplante si la función renal permanece alterada y la bioquímica hepática se mantiene estable. Si la función renal lo permite, se inicia tacrolimus entre el segundo o tercer día postrasplante para obtener niveles entre 6-7 ng/mL y se obvia la segunda dosis de basiliximab.

**Alta del Paciente**

Para considerar el alta del paciente se tienen en cuenta los criterios descritos por Brustia et al.[187]:

- El paciente debe tener una ingesta oral adecuada.
- Tener una movilización activa e independiente.
- Control del dolor únicamente con analgesia oral.
- El injerto debe presentar buen funcionamiento con disminución de las enzimas hepáticas (AST y ALT) y corrección de la coagulación.
- Es preciso una buena adherencia al tratamiento inmunosupresor sin evidencia de presentar signos de toxicidad o efectos adversos del mismo.
- La ecografía Doppler de control debe estar dentro de los límites normales.
- El equipo multidisciplinar de trasplante hepático debe estar de acuerdo en el alta del paciente.

En el momento del alta, se le entrega y explica al paciente los siguientes documentos:

- Informe de alta: se informa del procedimiento realizado y las recomendaciones, así como las citas con los diferentes especialistas.
- Hoja de “Recomendaciones al alta tras el trasplante hepático” donde se explica las recomendaciones básicas en cuanto a las actividades de la vida diaria que puede realizar el paciente, recomendaciones sobre alimentos prohibidos o no, y por último el listado de teléfonos donde puede contactar con la unidad de trasplante en el caso de tener alguna duda.
- Las recetas necesarias para obtener la medicación indispensable.
- Hoja detallada con los medicamentos a tomar y horarios.

**Seguimiento de los Pacientes**

Los pacientes son seguidos en la consulta de trasplante donde son visitados por un equipo formado por un hepatólogo, un cirujano y el farmacéutico. Durante el primer mes postoperatorio, los pacientes acuden a esta consulta dos veces por semana, con analítica y niveles de inmunosupresión realizados en el mismo día. El segundo mes, el

paciente acude a la consulta cada 15 días y al tercer mes, una vez al mes. Así progresivamente, hasta que el paciente acude una vez al año a revisión.
Es fundamental en los pacientes con diagnóstico previo de hepatocarcinoma hacer un seguimiento estrecho en busca de recidiva o diseminación de la enfermedad (**Tabla 3**).

**Tabla 3.** Seguimiento de pacientes trasplantados por hepatocarcinoma.

| CHC bajo riesgo | CHC alto riesgo: >3 cm, invasión vascular, 2 o más nódulos |
|---|---|
| | TAC cada 3 meses durante 1 año |
| TAC cada 6 meses el primer año | TAC cada 6 meses el segundo y tercer año |
| TAC anual hasta el tercer año | TAC anual hasta el quito año |
| Alfa-feto proteína cada dos meses | Alfa-feto proteína cada dos meses |

*TAC: tomografía axial computerizada. CHC: hepatocarcinoma*

En cuanto a la medición y modificación de la inmunosupresión a lo largo del tiempo (**Tabla 4**), se intenta mantener un nivel estable algo más elevado durante las primeras semanas y más ajustado a la baja a partir del segundo mes postrasplante. Por otra parte, es necesario hacer un seguimiento estrecho tanto de la tensión arterial, diabetes mellitus, dislipemias como de la aparición de osteopenia u osteoporosis que son frecuentes en el postrasplante (**Tabla 5**).

**Tabla 4.** Seguimiento y ajuste de inmunosupresión en el tiempo.

| | Semana 1 | Semana 2 | Semana 3-4 | 2º-6º mes | 6º-12º mes | >1 año |
|---|---|---|---|---|---|---|
| TACROLIMUS niveles (ng/mL) | 8-10 | 8-10 | 8-10 | 5-10 | 5-10 | 5 |
| CICLOSPORINA (ng/mL) | 300-400 | 250-350 | 200-300 | 150-250 | 150-250 | 50-100 |
| CORTICOIDES dosis diaria (mg) | 500-160-120-80-40-20 | • 20 mg 4 días<br>• 15 mg 4 días<br>• 10 mg hasta el tercer mes<br>• 5 mg hasta el sexto mes | | | | |
| MICOFENOLATO dosis diaria (g) | 2 | 2 | 2 | 1-1,5 | 1-500 mg | 0 |
| SIROLIMUS niveles (ng/mL) | 5-15 | 5-15 | 5-15 | 5-10 | 5-10 | 5-10 |
| EVEROLIMUS niveles (ng/mL) | 3-8 | 3-8 | 3-8 | 3-8 | 3-8 | 3-8 |

**Tabla 5.** Seguimiento de masa ósea, diabetes, hipertensión e hiperlipidemia.

| PATOLOGÍA | CONTROL | TRATAMIENTO |
|---|---|---|
| MASA ÓSEA: Pérdida acelerada 1º-4º mes con recuperación posterior. Riesgo aumentado si osteopenia (1.5-2.5) y osteoporosis (2.5) o fracturas patológicas en RX/DMT preTH | Osteopenia:<br>- DENSITOMETRÍA anual<br>- Rx columna dorso-lumbar<br>- TSH<br>- Niveles vit D<br>Normal: DENSITOMETRIA cada 2-3 años | Osteopenia:<br>- Ejercicio+vit D +Ca (objetivo vit D 30ng/ml)<br>- Natecal D (1250mg/400UI)/24h<br>- Mastical D (1500mg/400UI)/24h<br>Osteoporosis/fracturas: remitir a Reuma para bifosfonatos (alendronato 70mg /semana) |
| DIABETES MELLITUS | HBA1c<7%<br>DM + screening anual retinopatía<br>Control otros factores de riesgo | Dieta<br>Función renal normal:<br>- metformina 500-850 mg/8-12h (max 3g/24h en tres tomas)<br>Insuficiencia Renal:<br>- sulfonilureas: glipizida 2-15 mg/24h en dos o más dosis antes de las comidas (Amaryl 2 mg y 4 mg Daonil 5 mg) |
| HTA | OBJETIVO: TA 130/80<br>Subir a dosis máxima del fármaco antes de asociar el siguiente.<br>Si TA de difícil control remitir a nefrología | Bloqueantes canales Ca: amlodipino 5-10mg/24h, nicardipino 20-40 mg/8 h<br>Betabloqueantes: atenolol 50-100 mg/24h<br>Si DM, IR o proteinuria:<br>- IECAs (enalapril 5-20 mg/24h, captopril 25-50mg/24h max 75 mg/12h)<br>- antagonistas del receptor de la angiotensina II (losartan 50-100 mg/24h) (VIGILAR $K^+$)<br>Si TA no controlada asociar diuréticos (evitar tiazidas/diuréticos de asa) |
| HIPERLIPIDEMIA<br>Más frecuente con CyA y sirolimus | VIGILAR triglicéridos, colesterol y LDL | Si LDL>100 mg/dL<br>- Dieta<br>- Estatinas (empezar a dosis bajas, por la noche): pravastatina 10-40mg, fluvastatina 20-80 mg. Asociar ezetimiba 10 mg si mal control<br>HIPERTRIGLICERIDEMIA:<br>- gemfibrozilo 900 mg/24h-600 mg/12h mg o fenofibrato 160 mg/24h |

## Protocolo ERAS de Trasplante Hepático en el Hospital General Universitario de Alicante

Desde el inicio del programa de trasplante hepático en nuestro centro, se decidió la aplicación del protocolo ERAS a todos nuestros pacientes incluidos en lista de espera para trasplante que pudieran entenderlo y aceptarlo. Por supuesto, aquellos pacientes que presentaron encefalopatía hepática por causa de su cirrosis o una hepatitis fulminante, no cumplieron todos los ítems del protocolo.

En la creación de nuestro protocolo ERAS decidimos seguir todas las recomendaciones diseñadas y publicadas en los años previos a la puesta en marcha de nuestro programa de trasplante. Hasta entonces estos protocolos se habían desarrollado para cirugías como la rectal, por la ERAS Society[111] y para la cirugía de colon, trabajo realizado también por la ERAS Society[110]. Posteriormente, y basándose en estas recomendaciones para el colon, aparecieron trabajos a favor de la aplicación del protocolo ERAS en la cirugía hepatobilio-pancreática[95] y alguna revisión sistemática del ERAS en pancreáticoduodenectomías[188]. Finalmente, también la ERAS Society

desarrolló las guías a seguir en el cuidado pre y postoperatorio de los pacientes sometidos a duodenopancreatectomías[93] y unos años más tarde publicó las guías para la aplicación del protocolo ERAS en la cirugía hepática[189], trabajo basado en una búsqueda exhaustiva en la literatura de estudios randomizados, metanálisis y estudios de cohortes prospectivos y que clasifica cada ítem con un nivel de evidencia que se designado como alto, moderado, bajo o muy bajo. Finalmente, construimos nuestro protocolo ERAS seleccionando los siguientes ítems (**Figura 24**):

1- **Entrevista pretrasplante**: se explican las bases del protocolo de recuperación, complicaciones relacionadas con el trasplante, inmunosupresión; incentivación y compromiso del paciente para colaborar en el desarrollo del programa.
2- **Consentimiento informado**: se entrega al paciente una copia del consentimiento del trasplante.
3- **Prevención de la hipotermia intraoperatoria**: se administran fluidos intravenosos calientes y se coloca al paciente sobre una manta de agua para conseguir una temperatura constante de 37ºC.
4- **Profilaxis antibiótica**: cuando el paciente esté en quirófano y previa a la incisión quirúrgica; la profilaxis se mantiene 48 horas.
5- **Restricción de fluidos** durante el procedimiento de trasplante: encaminada a evitar la dilución de factores de la coagulación.
6- **Hemodilución aguda normovolémica**: siempre que la hemoglobina esté por encima de 9 g/dL; se obtiene hasta 3 unidades de sangre si se mantiene estabilidad hemodinámica.
7- **Tromboelastografía**: al inicio de la cirugía y a demanda mientras se lleva a cabo la cirugía; sólo se administran los factores que el tromboelastograma detecta como deficitarios.
8- **Derivación porto-cava temporal**: ayuda al mantenimiento de la estabilidad hemodinámica y a una mejor perfusión renal
9- **Reconstrucción biliar ducto-ducto sin tubo de Kehr**: se realiza siempre a no ser que la anatomía de la vía biliar lo desaconseje.
10- **No drenaje abdominal**: no resuelven los sangrados activos y se coagulan con facilidad; la evidencia de la literatura no es concluyente.
11- **No sonda nasogástrica**: puede favorecer la aparición de complicaciones pulmonares.

12-**Extubación en quirófano**: siempre que los parámetros respiratorios lo permitan.

13-**No uso de antieméticos** de forma rutinaria.

14-**Ingesta oral inmediata**: se inicia en la unidad de críticos.

15-**Deambulación el mismo día de la cirugía**: al llegar a planta.

16-**Analgesia oral**: no se administrará analgesia intravenosa.

17-**No uso de mórficos** en el postoperatorio.

18-**No se administra profilaxis antitrombótica**: salvo si existe evidencia de trombosis arterial.

19-**Retirada de sonda vesical** al salir de unidad de críticos: la permanencia de la misma favorece la aparición de infecciones.

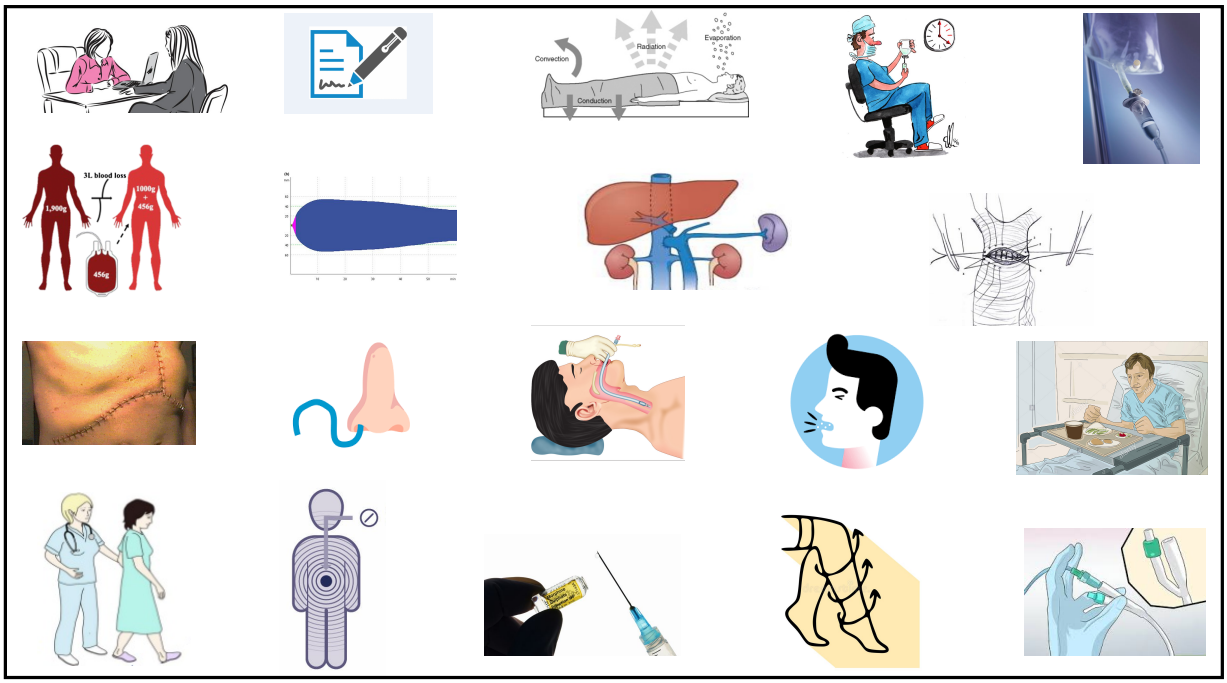



***Figura 24.*** *Representación del Protocolo ERAS del Hospital General Universitario de Alicante.*

## DISEÑO DEL ESTUDIO

### Selección de las Cohortes

Se diseñó un estudio observacional prospectivo que incluyó a todos los pacientes trasplantados hepáticos en el Hospital General Universitario de Alicante desde

septiembre de 2012 hasta agosto de 2017. Los pacientes del estudio se extrajeron de la base de datos prospectiva que mantiene la unidad de trasplante del Hospital General Universitario de Alicante.

Para la inclusión de los pacientes en las cohortes utilizamos los criterios de exclusión definidos por Müller et al.[190] donde se recogen y analizan los resultados de 17 centros con gran volumen de trasplante hepático europeos y americanos, y en el que se establecen los puntos de referencia (benchmark) de los mejores resultados que se deben obtener en el trasplante hepático. Por lo tanto, nuestros criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Pacientes con fallo hepático fulminante.
- Pacientes en ventilación mecánica en el momento del trasplante.
- Pacientes que recibieron un injerto de un donante en asistolia.
- Pacientes que presentaban trombosis portal en el momento del trasplante.
- Pacientes con una puntuación de balance de riesgo (BAR)>9 (ver más abajo).
- Pacientes con retrasplante o injertos parciales.
- Pacientes con antecedente de cirugía abdominal mayor previa (cirugía hepatobiliar o colorrectal mayor).

Para la evaluación de emparejamiento entre donante y receptor, se usó la puntuación del balance de riesgo (BAR) descrita por Dutkowski et al[73]. Para el cálculo de esta puntuación se incluyen seis datos que afectan tanto al receptor como al donante y son los siguientes: edad del donante, edad del receptor, MELD del receptor, retrasplante, necesidad de ventilación mecánica en el momento del trasplante y el tiempo de isquemia fría.

Por lo tanto, se incluyeron en el estudio todos los pacientes trasplantados que recibieron un donante en muerte encefálica y que además tuvieran un BAR ≤9. La puntuación MELD que tenía el paciente en el momento del trasplante se usó para estratificar las cohortes en cohorte de bajo riesgo, aquellos que tenían un MELD ≤20, y cohorte de medio riesgo, los pacientes con MELD 21-30. Creamos una cohorte con el resto de pacientes excluidos del estudio por las diferentes causas explicadas anteriormente. Con ello obtuvimos una cohorte que denominamos “pacientes fuera de

criterios de inclusión" y que contiene los 65 pacientes restantes. Finalmente, decidimos comparar los resultados globales de estos pacientes con la cohorte de bajo riesgo y también comparamos los resultados dividiéndolos por grupos cada uno de los cuales cumplían un criterio de exclusión. En el grupo de exclusión denominado BAR >9 se incluyeron los pacientes trasplantados por hepatitis fulminante ya que todos ellos tenían un BAR muy elevado.

**Recogida de Datos**

La base de datos se mantiene recogiendo los datos clínicos y quirúrgicos de cada trasplante relativos tanto al donante como al receptor en el mismo día del trasplante. El médico de la Unidad Hepática que recibe al receptor se encarga de la recogida de los datos clínicos del receptor. El equipo quirúrgico por su parte, recoge los datos relativos al donante y al proceso quirúrgico del receptor (**Anexo 7**).

Los datos extraídos de dicha base de datos para nuestro estudio fueron los siguientes: datos demográficos (edad del donante y del receptor, MELD, BAR, Child), enfermedad hepática subyacente, datos del curso peri y postoperatorio (ascitis, plaquetas, creatinina, tiempo de isquemia fría, duración del trasplante, concentrados de hematíes usados del banco, número de bolsas extraídas de hemodilución aguda normovolémica, sangre obtenida del recuperador de células, número de pacientes que precisaron terapia renal, estancia en unidad de críticos y estancia hospitalaria).

De igual manera se recogieron los datos de morbilidad y mortalidad. Las complicaciones se distribuyeron atendiendo a la clasificación de Clavien-Dindo[191] para los procesos quirúrgicos. Esta clasificación nació en 1992[192] con el objetivo de mejorar la calidad de la atención al paciente. La definición de complicación y su gravedad es difícil por la disparidad de criterios entre grupos de trabajo. La clasificación estratificó las complicaciones según la necesidad del tratamiento y definió cuatro categorías de gravedad. Más tarde se adaptó en la colecistectomía laparoscópica versus abierta[193] y el trasplante de órganos[194]. En 2004[191] se centró en el grado de invasividad necesario para tratar una complicación y en diferenciar las complicaciones que se pueden tratar en la planta de las que necesitan una unidad de críticos. Se establecieron cinco grados de complicaciones.

Además, se registraron las complicaciones presentadas por los pacientes al alta, al mes, a los tres meses, a los seis meses y a los doce meses. Con ello pudimos calcular el índice integral de complicaciones CCI, propuesto por Slankamenac et al.[195] durante el primer año. El denominado *Comprehensive Complication Index* (CCI) pretende evitar la tendencia de recoger solamente la complicación más grave y, dejar a un lado las menores. Este modelo recoge todas las complicaciones aparecidas en el postoperatorio y, mediante una fórmula matemática, establece una puntuación de 0 a 100. Además, permite contabilizar las complicaciones a lo largo del tiempo y ofrece un análisis de lineal de la morbilidad.

Por otra parte, recogimos de forma separada las trombosis arteriales tanto parciales como completas, los problemas biliares (fuga biliar, estenosis de anastomosis, etc.) y la pérdida del injerto hepático. Todas estas complicaciones también fueron graduadas en la clasificación de Clavien-Dindo y añadidas al CCI. Analizamos también, tanto las causas de readmisión de los pacientes dentro del primer mes postrasplante como la duración del reingreso. Se registró la mortalidad de estos pacientes y la probabilidad de supervivencia a 1 y 5 años.

**Análisis de Datos**

El análisis de datos de nuestro estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital General Universitario de Alicante. Utilizamos la estadística descriptiva para el análisis de todos los datos intra y postoperatorios. Se expusieron las variables cuantitativas mediante mediana y rango intercuartil (IQR) y las variables categóricas mediante frecuencia absoluta y relativa. Las diferencias estadísticas entre los grupos se determinaron mediante la prueba del chi-cuadrado para las variables categóricas y la prueba U de Mann-Whitney para los datos cuantitativos. Se utilizó el análisis de Kaplan-Meier para la supervivencia global, entendiendo ésta como el periodo entre el trasplante hepático y la fecha de la muerte o el final del seguimiento. Consideramos como significancia estadística una $p < 0,5$ y usamos la corrección de Bonferroni cuando se trataba de hacer comparaciones múltiples. Los análisis se realizaron utilizando el software R (R Core Team 2014. R: Un lenguaje y un entorno para la computación estadística. R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria. URL http://.R-project.org/).

# RESULTADOS

## RESULTADOS

Una vez establecidos los criterios de inclusión del estudio, extrajimos de nuestra base de datos prospectiva los pacientes trasplantados hepáticos en el periodo establecido desde septiembre de 2012 hasta agosto de 2017. Fueron 181 pacientes en los que se realizó 185 trasplantes. Un total de 116 pacientes cumplieron los criterios para poder participar en el estudio (**Fig. 25**). De estos, 101 pertenecían a la cohorte de bajo riesgo y 15 a la cohorte de medio riesgo. Los 65 pacientes restantes, formaron un grupo de pacientes excluidos por diferentes motivos, que se han analizado de forma independiente, al que denominamos grupo fuera de criterios de inclusión. La distribución de cada uno de estos grupos es diferente en cada año (**Fig. 27**).

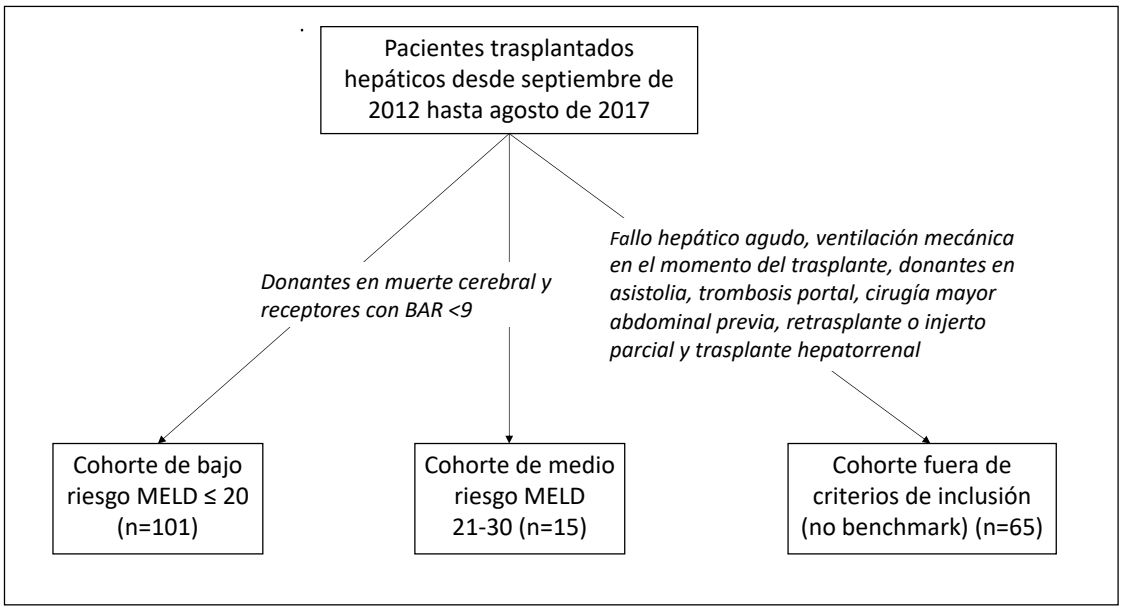



***Figura 25.*** *Número total de pacientes que recibieron un trasplante hepático. Criterios de inclusión en las cohortes de bajo y medio riesgo y criterios usados para determinar la exclusión.*

### Cohorte de Bajo Riesgo (MELD ≤ 20)

Grado de Cumplimiento del Protocolo ERAS

Todos los pacientes cumplieron el protocolo ERAS en el 100% de los casos para los ítems: consentimiento informado del trasplante hepático y protocolo, profilaxis antibiótica previa a la incisión quirúrgica, normotermia durante el procedimiento del

trasplante, restricción de fluidos intraoperatorios, realización de tromboelastografía al inicio del trasplante y durante el procedimiento a criterio de anestesia y realización de portocava temporal (**Fig. 26**). En el 98% la reconstrucción biliar fue ducto-ducto y sin tubo de Kehr. En el 86% no se dejó drenaje abdominal y en el 99% la extubación del paciente se realizó en quirófano. Ningún paciente precisó de sonda nasogástrica y en 93% tampoco se precisó drogas anti-eméticas. La ingesta oral comenzó en la UCI en el 94% de los pacientes y el 81% inició deambulación el mismo día de la cirugía. No hubo profilaxis antitrombótica en el 96% de los casos. El 100% utilizó analgesia oral postoperatoria y 95% no precisó analgesia intravenosa.

No hubo ninguna readmisión en la UCI y tampoco necesidad de administración de opioides. La retirada de la sonda vesical se realizó previamente al salir de la UCI en el 100% de los casos y el alta hospitalaria se consiguió durante la primera semana postrasplante en el 86% de los pacientes.

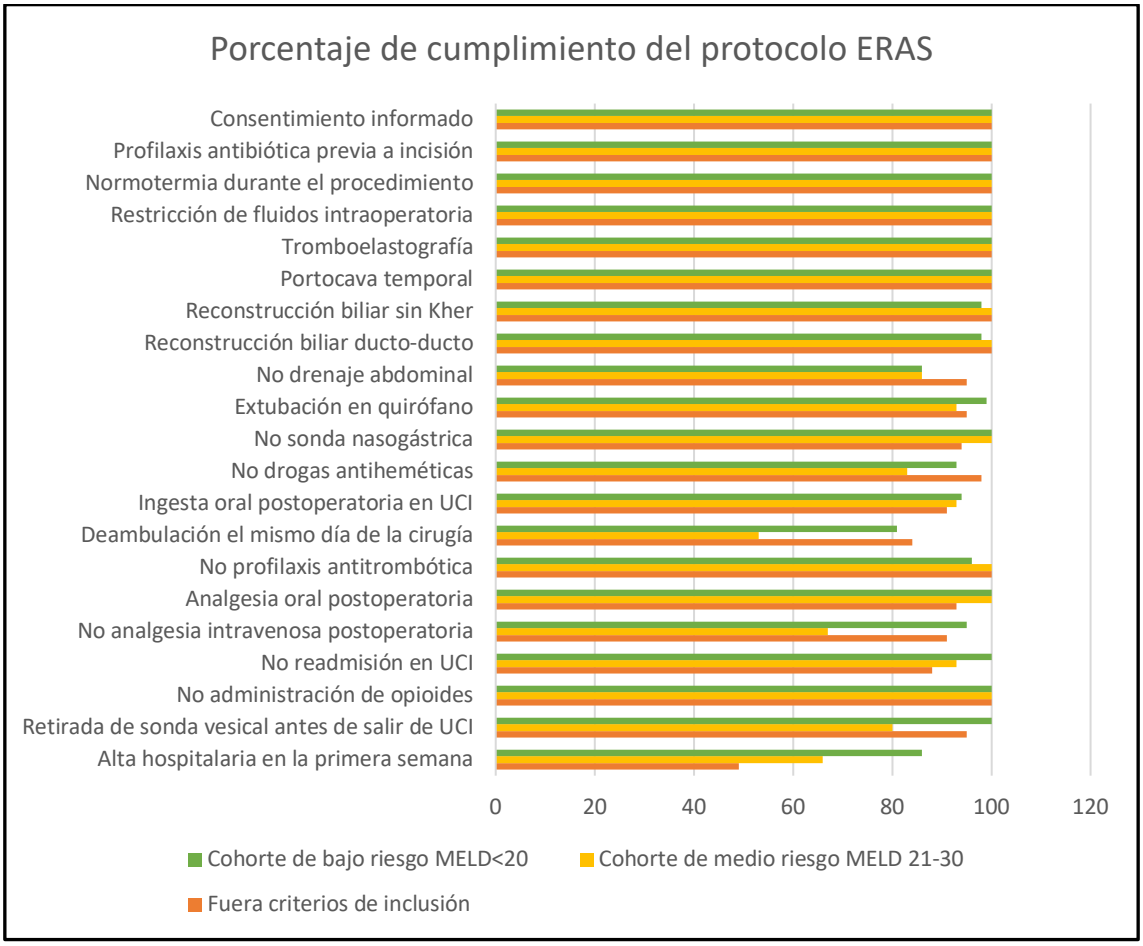



***Figura 26.*** *Grado de cumplimiento de los diferentes ítems en cada una de las cohortes*

Características Demográficas y Clínicas

La cohorte de bajo riesgo representó el 56% (n=101) de los pacientes trasplantados en este periodo de tiempo. La mediana de edad de los receptores (**Tabla 6**) fue 58 años (IQR 53-65) y de los donantes 64 años (IQR 49-73). El MELD de los pacientes tuvo una mediana de 12 (IQR 9-16), el BAR una mediana de 4 (IQR 2-7) y el Child una mediana de 8 (IQR 6-10).

La mayoría de pacientes presentaba hepatocarcinoma (68%) y cirrosis por alcohol (63%). En menor proporción, hepatitis C (38%) y hepatitis B (8%). Con frecuencia estos pacientes presentan enfermedad hepática de diferentes etiologías asociadas; de ahí que la suma de todas las etiologías sea >100% (**Tabla 6**).

**Tabla 6**. Características demográficas y clínicas de pacientes de bajo y medio riesgo y pacientes fuera de criterios de inclusión.

| | Cohorte de bajo riesgo MELD ≤ 20 | Cohorte de medio riesgo MELD 21-30 | *P** | Fuera de criterios de inclusión | *P** |
|---|---|---|---|---|---|
| **Demográficos** | | | | | |
| Casos, n (% del total) | 101 (56) | 15 (8) | | 65 (36) | |
| Edad receptor, mediana (IQR) | 58 (53-65) | 56 (54-57) | *0,32* | 57 (51-63) | *0,01¶* |
| Edad donante, mediana (IQR) | 64 (49-73) | 59 (51-76) | *0,98* | 60 (48-75) | *0,827* |
| MELD, mediana (IQR) | 12 (9-16) | 22 (22-23) | *<0,001¶* | 17 (12-24) | *<0,001¶* |
| BAR, mediana (IQR) | 4 (2-7) | 7 (7-7) | *<0,001¶* | 8 (3-10) | *<0,001¶* |
| Child, mediana (IQR) | 8 (6-10) | 10 (10-11) | *0,001¶* | 9 (7-10) | *0,005¶* |
| **Enfermedad hepática, n (%) †** | | | | | |
| Carcinoma hepatocelular | 70 (69) | 6 (40) | *0,053* | 23 (35) | *<0,001¶* |
| Hepatitis C | 38 (38) | 6 (40) | *>0,99* | 16 (25) | *0,010¶* |
| Cirrosis alcohólica | 63 (62) | 13 (87) | *0,13* | 26 (40) | *0,011¶* |
| Hepatitis B | 8 (8) | 0 (0) | *0,55* | 4 (6) | *0,770* |
| Hepatitis fulminante | | | | 9 (14) | |
| Otras | | | | 4 (6) | |

*MELD: model for end-stage liver disease. BAR: balance de riesgo. IQR: rango intercuartil. (†) El total de las enfermedades suman más del 100% porque algunos pacientes tienen más de una causa de enfermedad hepática. (*) vs bajo riesgo; (¶) nivel significativo después de la corrección de Bonferroni: < 0,025.*

Curso Perioperatorio y Postoperatorio

En el día del trasplante se recogieron los datos de cantidad de ascitis, recuento de plaquetas y creatinina sérica, que pueden dar idea de la gravedad de los pacientes (**Tabla 8**). En esta cohorte de bajo riesgo la cantidad de ascitis tuvo una mediana de 0 mL (IQR 0-300), la cuantificación de plaquetas fue de 87 x $10^3$/µL (IQR 61-126), y la creatinina sérica 0,9 mg/dL (IQR 0,76-1,1). La isquemia fría de los órganos obtenidos tuvo una mediana de 4 horas (3-5) y la duración de la cirugía del trasplante hepático una mediana de 5 horas (IQR 4,5-5,6). Las necesidades de sangre se cubrieron con concentrados del banco de sangre, mediana de 0 unidades (IQR 0-0), sangre autóloga 2 unidades (IQR 0-2) y sangre del recuperador 0 mL (IQR 0-170). Sólo un paciente precisó de terapia de remplazo renal (0,99%).

La estancia pos trasplante en UCI fue 13 horas (IQR 10-21). La estancia hospitalaria pos trasplante de los pacientes de bajo riesgo fue de 4 días (IQR 3-5). (**Tabla 8**). La concentración sanguínea valle de tacrolimus alcanzó un nivel de 8 ng/mL en el tercer día pos trasplante y el 80% de los pacientes de la cohorte alcanzó la concentración valle de tacrolimus entre 5 ng/mL y 12 ng/mL (**Figs. 28 y 29**).

Morbilidad

Los pacientes que presentaron al menos una complicación fueron 75 (74%) y más de una complicación 50 (49%). Se observó que 62 pacientes tuvieron una complicación moderada (≤ grado II) y 45 pacientes una complicación severa (≥ grado III), según la clasificación de Clavien-Dindo (**Tabla 9**). Las complicaciones biliares aparecieron en 16 pacientes (16%) y todas ellas se presentaron después del alta hospitalaria.

La trombosis de la arteria hepática estuvo presente en 5 pacientes y todas se detectaron en el curso intraoperatorio o en postoperatorio inmediato. Se trataron vía endovascular con la colaboración del servicio de Radiología Intervencionista. Un paciente se recuperó sin incidentes y no se produjeron complicaciones biliares durante el seguimiento. Un segundo paciente desarrolló estenosis biliar dos meses después; se colocó un stent biliar endoscópicamente y el paciente se recuperó por completo ocho meses después. Un tercer paciente desarrolló estenosis biliar múltiple que requirió

colocación de stent en varias ocasiones y posteriormente se incluyó en lista para un nuevo trasplante. Un cuarto paciente falleció el día 2 postrasplante debido a mal funcionamiento o fallo primario del injerto (paciente # 3 en la **Tabla 7**). Un quinto paciente fue reoperado por hemoperitoneo después de la realización de fibrinólisis endovascular; luego presentó una peritonitis por *E. coli*, se produjo un fallo multiorgánico y el paciente falleció el día 26 posterior al trasplante (paciente # 4 en la **Tabla 7**). En el grupo de pacientes de bajo riesgo sólo hubo una pérdida del injerto.

El CCI al alta tuvo una mediana de 0 (IQR 0-20,9), al mes fue de 20,9 (IQR 0-33,5), a los 3 meses de 20,9 (IQR 0-39,5), a los 6 meses de 29,6 (IQR 0-44,7) y a los 12 meses de 29,6 (IQR 8,7-44,9) (**Tabla 3**). La readmisión de los pacientes dentro del primer mes fue del 33% (**Tabla 9**). Es decir, uno de cada 3 pacientes tuvo que reingresar. Las causas de la readmisión se pueden observar en la **Tabla 12**. La predominante fue rechazo agudo, seguida por infección debida a CMV, evisceración y infección del tracto urinario. La mediana de estancia hospitalaria en el reingreso fue 7 días (**Tabla 9**), si bien la estancia global de los pacientes permaneció en una mediana de 4 días.

Mortalidad

En esta cohorte de bajo riesgo diez pacientes fallecieron (10%) durante el primer año de seguimiento (**Tabla 7**). Durante el primer mes fallecieron 8 pacientes. De éstos, cinco pacientes presentaban comorbilidad asociada y no relacionada con su función hepática. Uno de los pacientes que presentaba un foramen oval falleció por neumonía postoperatoria y fallo del ventrículo derecho. Otro paciente falleció por recurrencia y extensión de su hepatocarcinoma primario hepático; y otro por metástasis pulmonares de hepatocarcinoma.

Por lo tanto, la mortalidad a los 30 días de los pacientes readmitidos dentro de los 10 días del alta hospitalaria fue del 3,8% en nuestra cohorte de bajo riesgo. La probabilidad de supervivencia (**Tabla 9**) al año del trasplante fue 0,89 (IQR 0,83-0,95) mientras que a los 5 años fue 0,77 (IQR 0,68-0,86) (**Figura 30**).

**Tabla 7.** Mortalidad a 30 días en la cohorte de bajo riesgo.

| Año TH | Paciente # | Edad | Comorbilidad no hepática | Causas de muerte | Días después de TH |
|---|---|---|---|---|---|
| **2014** | 1 | 46 | Foramen oval | Post-op neumonía, fallo ventrículo derecho | 3 |
| | 2 | 46 | Ninguno | Fallo hepático primario, re-TH, shock cardiogénico y distributivo | 3 |
| | 3 | 60 | Trombocitosis esencial | Malfunción vs fallo hepático | 2 |
| | 4 | 54 | Parálisis diafragmática derecha | Trombosis parcial AH, hemoperitoneo, ascitis contaminada, sepsis, SDRA | 26 |
| **2015** | 5 | 59 | Enfermedad coronaria, stents coronarios | Muerte súbita en domicilio | 26* |
| | 6 | 56 | Aneurisma aórtico abdominal | Aspiración pulmonar | 14† |
| | 7 | 49 | Drenaje venoso pulmonar anómalo | Disfunción ventrículo derecho por sobrecarga | 7 |
| **2016** | 8 | 69 | Ninguno | Hemoperitoneo, sepsis, fallo multiorgánico | 24 |

*SDRA: síndrome de distrés respiratorio del adulto. Cuatro de los seis pacientes que murieron antes del alta hospitalaria no tenían comorbilidad. Dos pacientes sin comorbilidad murieron después de ser readmitidos: (*) El paciente #5 reingresó en el 7º día postoperatorio por fuga biliar, se colocó stent biliar y fue alta a los 17 días; (†) El paciente #6 reingresó al 7º día postoperatorio por fuga pancreática, se colocó stent en el conducto de Wirsung y el paciente quedó asintomático.*

## Cohorte de Medio Riesgo (MELD 21-30)

### Grado de Cumplimiento del Protocolo ERAS

Todos los pacientes cumplieron el protocolo ERAS en el 100% de los casos para los ítems: consentimiento informado del trasplante hepático y protocolo, profilaxis antibiótica previa a la incisión quirúrgica, normotermia durante el procedimiento del trasplante, restricción de fluidos intraoperatorios, realización de tromboelastografía al inicio del trasplante y durante el procedimiento a criterio de anestesia, portocava temporal y reconstrucción biliar ducto-ducto sin tubo de Kehr (**Fig. 26**). En 86% no se dejó drenaje abdominal y en 93% la extubación del paciente se realizó en quirófano. Ningún paciente precisó de la colocación de la sonda nasogástrica y 83% tampoco precisó mediación anti-emética. La ingesta oral comenzó en la UCI en 93% de los pacientes y 53% inició la deambulación el mismo día de la cirugía. No hubo profilaxis antitrombótica en 100% de los casos. En 100% alcanzó analgesia por vía oral postoperatoria y 67% no precisó analgesia intravenosa. No hubo readmisión en la UCI

en 93% de los pacientes y no hubo necesidad de administración de opioides en 100%. La retirada de la sonda vesical se realizó previamente al salir de la UCI en 80% de los casos y el alta hospitalaria se consiguió durante la primera semana pos trasplante en 66% de los pacientes.

Características Demográficas y Clínicas

Esta cohorte representó un 8% (n=15) de los pacientes trasplantados en el periodo de tiempo de estudio. La distribución de pacientes durante los cinco años de estudio se puede observar en la **Figura 27**. La mediana de edad de los receptores (**Tabla 6**) fue 56 años (IQR 54-57), de los donantes 59 años (IQR 51-76). El MELD si situó en una mediana de 22 (IQR 22-23), el BAR de 7 (IQR 7-7) y el Child de 10 (IQR 10-11). Como era de esperar, los valores de MELD, BAR y Child fueron significativamente más altos en comparación con los de la cohorte de bajo riesgo. Predominó la cirrosis por alcohol en 13 pacientes (87%); hepatocarcinoma y hepatitis C en 6 pacientes (40%).

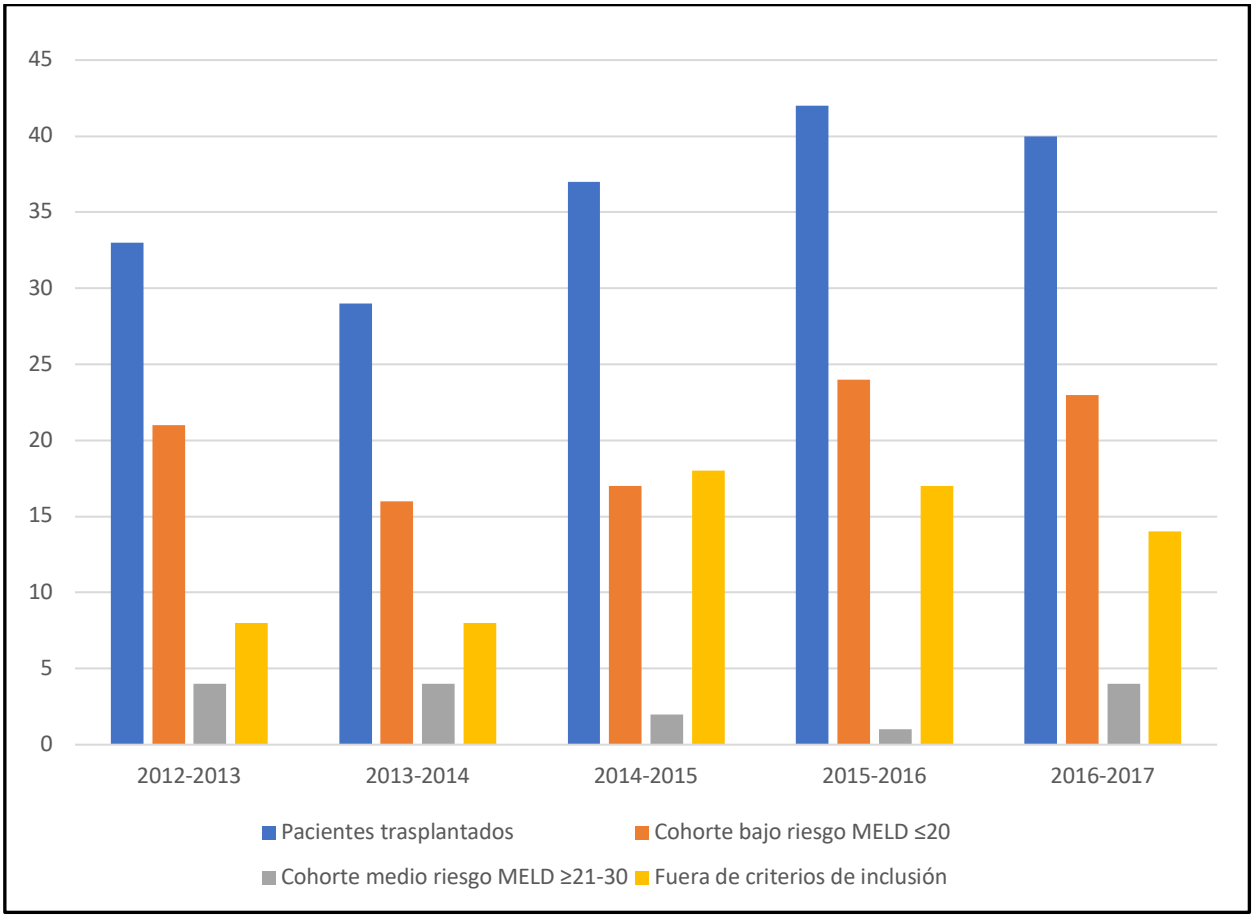



***Figura 27**. El 56% de los pacientes trasplantados durante los 5 años del periodo de estudio pertenecían a la cohorte de bajo riesgo (MELD≤20), aunque el porcentaje fue diferente en cada año (desde septiembre de 2012 a agosto de 2017).*

Curso Perioperatorio y Postoperatorio

En esta cohorte de medio riesgo la cantidad de ascitis fue 500 mL (IQR 0-4250), el número de plaquetas 69 x $10^3$/µL (IQR 52-84), y la creatinina sérica 0,8 mg/dL (IQR 0,56-1,12), valores menores que en la cohorte de bajo riesgo, pero sin alcanzar significación estadística (**Tabla 8**). La isquemia fría fue 3 horas (IQR 3-4), y la duración del trasplante hepático 5 horas (IQR 4,5-5,5), ambos valores menores que en la cohorte de bajo riesgo, pero sin significancia estadística. Concentrados requeridos del banco de sangre, 0 unidades (IQR 0-1), sangre autóloga 1 unidad (IQR 0-2) y sangre del recuperador 240 mL (IQR 0-465). Ninguno de estos valores alcanzó significación estadística en comparación con la cohorte de bajo riesgo. Ningún paciente precisó hemodiálisis o hemofiltración (0%).

La estancia pos trasplante en UCI fue de 20 (IQR 11-32), algo más elevada que en la cohorte de bajo riesgo, pero sin significación estadística. La estancia hospitalaria pos trasplante fue 5 días (IQR 4-10,5), con significancia estadística en comparación con la cohorte de bajo riesgo (p = 0,011) (Tabla 8). La concentración sanguínea valle de tacrolimus alcanzó 7,3 ng/mL en el tercer día pos trasplante y más del 60% de los pacientes alcanzó la concentración valle de tacrolimus entre 5 ng/mL y 12 ng/mL (**Figuras 28 y 29**).

Morbilidad

Los resultados de las complicaciones en la cohorte de medio riesgo se muestran en la Tabla 9. Los pacientes que tuvieron al menos una complicación fueron 14 (93%) y más de una complicación 10 (67%). Las complicaciones moderadas o ≤ grado II según la clasificación de Clavien-Dindo se presentaron en 13 pacientes (87%); las complicaciones severas o ≥ grado III, en 8 pacientes (53%). Las complicaciones en la cohorte de medio riesgo fueron más frecuentes que en la de bajo riesgo, pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Las complicaciones biliares representaron un 27% y no hubo ninguna trombosis de la arteria hepática. Sólo dos pacientes presentaron pérdida del injerto (13%), sin significación estadística respecto a la cohorte de bajo riesgo (**Tabla 9**).

**Tabla 8.** Resultados del curso peri y postoperatorio de las cohortes de bajo y medio riesgo y pacientes fuera de criterios de inclusión.

| | Cohorte de bajo riesgo MELD ≤ 20 | Cohorte de medio riesgo MELD 21-30 | *P** | Fuera de criterios de inclusión | *P** |
|---|---|---|---|---|---|
| **Curso peri y postoperatorio** | | | | | |
| Ascitis en cirugía, mL (IQR) | 0 (0-300) | 500 (0-4250) | *0,095* | 500 (0-3700) | *<0,001¶* |
| Plaquetas × $10^3$/µL, mediana (IQR) | 87 (61-126) | 69 (52-84) | *0,029* | 88 (55-147) | *0,926* |
| Creatinina sérica mg/dL, mediana (IQR) | 0,9 (0,76-1,1) | 0,8 (0,56-1,12) | *0,275* | 0,89 (0,76-1,22) | *0,681* |
| Isquemia fría, h, mediana (IQR) | 4 (3-5) | 3 (3-4) | *0,13* | 5 (4-6) | *0,002¶* |
| Duración TH, h, mediana (IQR) | 5 (4,5-5,6) | 5 (4,5-5,5) | *0,48* | 5,5 (4,9-6,6) | *0,860* |
| Concentrados hematíes, n, mediana (IQR) | 0 (0-0) | 0 (0-1) | *0,075* | 0 (0-0) | *0,037* |
| Sangre autóloga, unidades, mediana (IQR) | 2 (0-2) | 1 (0-2) | *0,074* | 1 (0-2) | *0,037* |
| Sangre de recuperador, mL, mediana (IQR) | 0 (0-170) | 240 (0-465) | *0,498* | 200 (0-520) | *0,105* |
| Remplazo renal, n (% de total de casos) | 1 (0,99) | 0 (0) | *>0,99* | 12 (18,5) | *<0,001¶* |
| Estancia en UCI, h, mediana (IQR) | 13 (10-21) | 20 (11-32) | *0,11* | 18 (12-37) | *<0,001¶* |
| Estancia hospital, días, mediana (IQR) | 4 (3-5) | 5 (4-10,5) | *0,011¶* | 5 (4-11) | *<0,001¶* |

*IQR: rango intercuartil. TH: trasplante hepático. UCI: unidad de cuidados intensivos. (*) vs bajo riesgo; (¶) nivel de significancia después de la corrección de Bonferroni: < 0,025.*

La mediana del CCI en el momento del alta fue 0 (IQR 0-20.9), igual que en la cohorte de bajo riesgo. La mediana al mes fue 20,9 (IQR 0-21,7) y a los 3 meses de 30,8 (IQR 20,9-59,1). A los 6 meses y 12 meses fue 37,2 (IQR 20,9-61,6) coincidente en ambos periodos. Tres pacientes (20%) reingresaron durante el primer mes tras el trasplante, con una estancia media de 4 días (**Tabla 9**). Las causas de reingreso precoz se muestran en la Tabla 12; se trata de una estenosis de la cava suprahepática, una disfunción renal transitoria, y un paciente con diarrea. No hubo ninguna diferencia significativa con respecto a la cohorte de bajo riesgo.

Mortalidad

Dos pacientes (13%) fallecieron durante el primer año de seguimiento. Un paciente presentó un fallo del injerto y falleció después de un nuevo trasplante. El segundo paciente falleció a los ocho meses por una perforación de colon, peritonitis terciaria y colangiopatía. La probabilidad de supervivencia al año fue 0,86 (IQR 0,70-

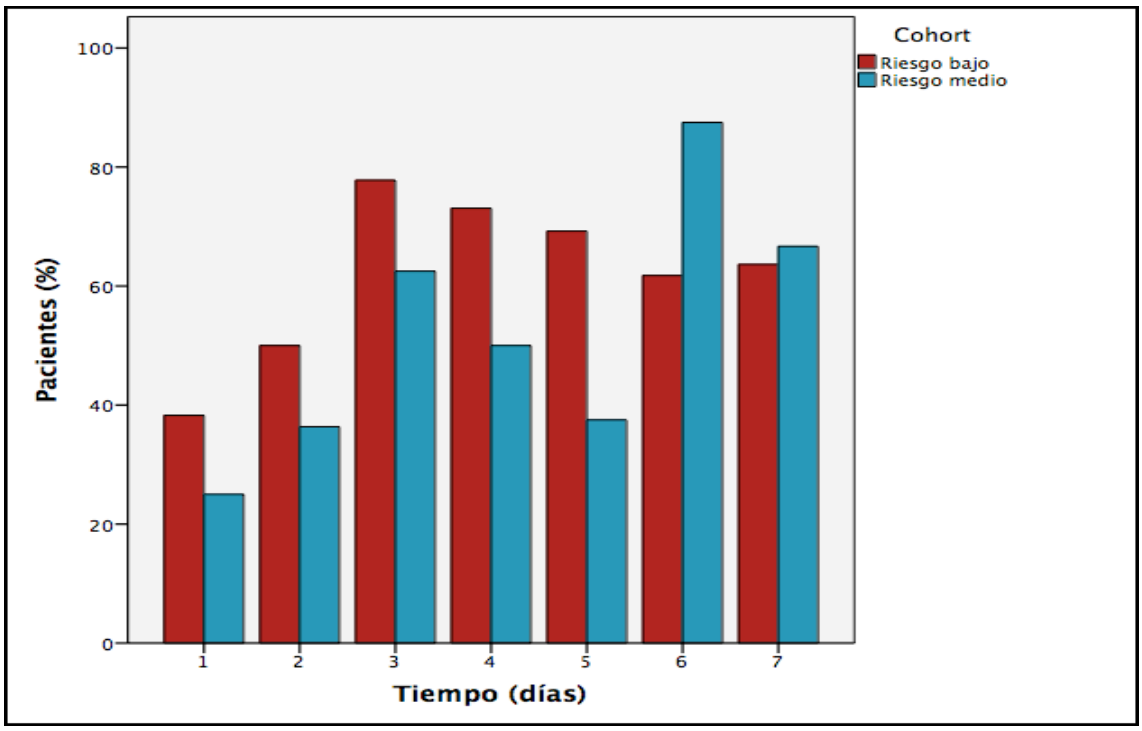



***Figura 28.*** *Porcentaje de pacientes que alcanzaron la concentración valle de tacrolimus en sangre entre 5 y 12 ng/mL. El tiempo está representado en días después del trasplante hepático o después de iniciar la administración de tacrolimus en pacientes que recibieron inducción con basiliximab.*

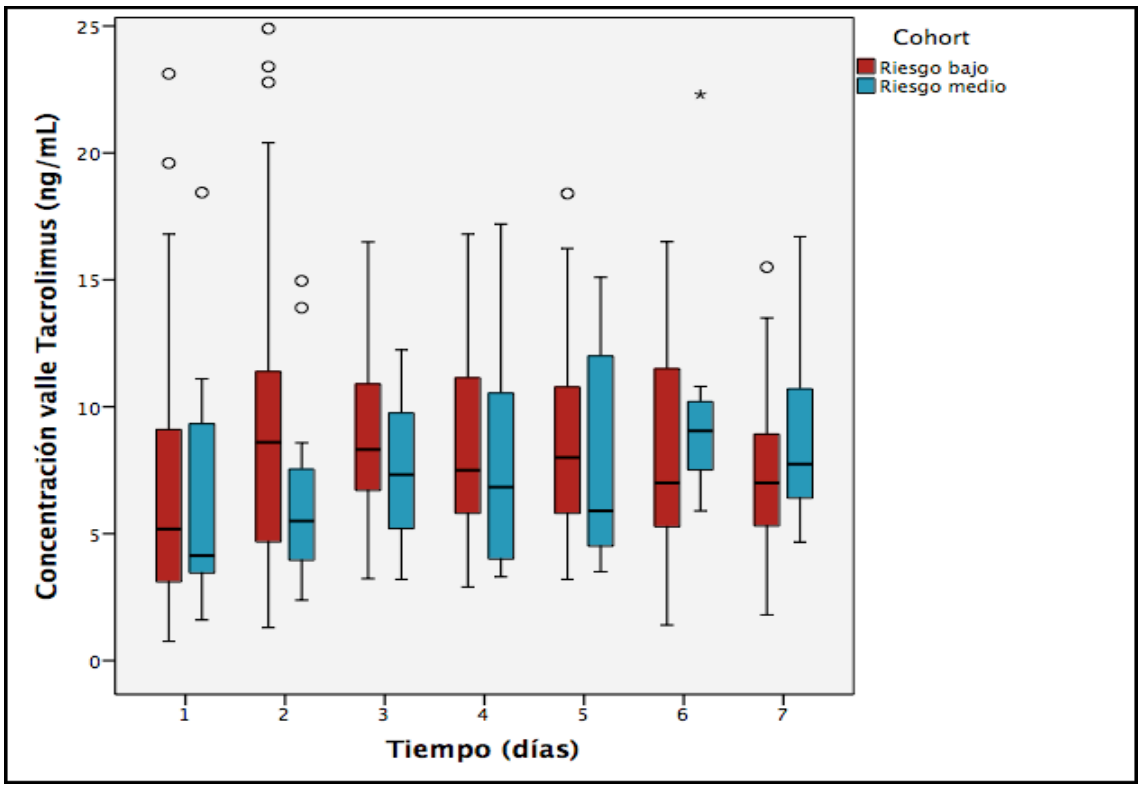



***Figura 29.*** *Mediana de concentración valle de tacrolimus (ng/mL) con rango intercuartílico (recuadros) e intervalos de confianza del 95% (barras).*

1,00) y a cinco años de 0,66 (IQR 0,42-1,00), sin diferencias significativas respecto a la cohorte de bajo riesgo (**Tabla 9**), (**Figura 30**).

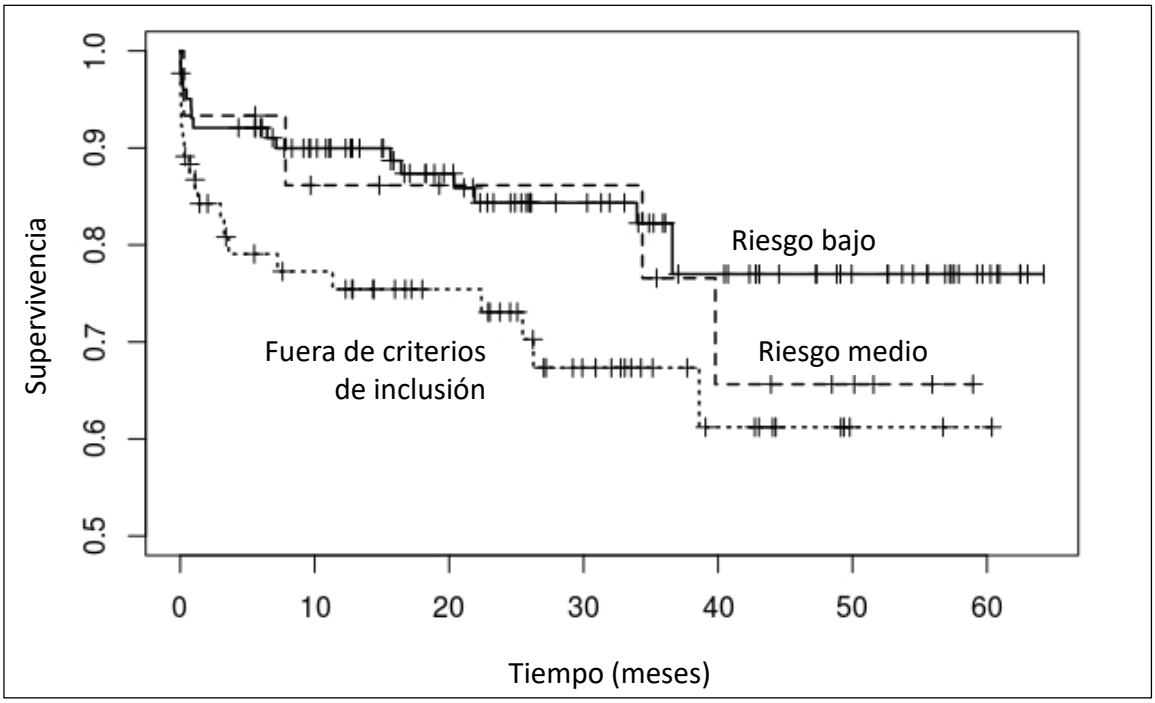



***Figura 30.*** *Supervivencia a 5 años de la cohorte de bajo riesgo, medio riesgo y fuera de criterios de inclusión.*

**Cohorte de Pacientes Fuera de Criterios de Inclusión.**

Grado de Cumplimiento del Protocolo ERAS

Todos los pacientes cumplieron el protocolo ERAS en el 100% de los casos para los ítems: consentimiento informado del trasplante hepático y protocolo, profilaxis antibiótica previa a la incisión quirúrgica, normotermia durante el procedimiento del trasplante, restricción de fluidos intraoperatorios, realización de tromboelastografía al inicio del trasplante y durante el procedimiento a criterio de anestesia, portocava temporal, reconstrucción biliar ducto-ducto sin tubo de Kehr (**Figura 26**). En 95% de los pacientes no se dejó drenaje abdominal y en 95% la extubación del paciente se realizó en quirófano. En 94% no se colocó sonda nasogástrica y en 98% tampoco se usó medicación anti-emética. La ingesta oral comenzó en la UCI en 91% de los pacientes y 84% inició deambulación el mismo día de la cirugía. No hubo profilaxis antitrombótica

en 100% de los pacientes. En 93% se alcanzó analgesia oral postoperatoria y 91% no precisó analgesia intravenosa. No hubo readmisión en la UCI en 88% y no hubo necesidad de administración de opioides en 100%. La retirada de la sonda vesical se realizó previamente al salir de la UCI en 95% y el alta hospitalaria se consiguió durante la primera semana pos trasplante en 49% de los pacientes.

**Tabla 9.** Resultados de morbimortalidad en las cohortes de bajo y medio riesgo y en los pacientes fuera de criterios de inclusión.

| | Cohorte de bajo riesgo MELD ≤ 20 | Cohorte de medio riesgo MELD 21-30 | *p** | Fuera de criterios de inclusión | *p** |
|---|---|---|---|---|---|
| **Morbilidad y mortalidad** | | | | | |
| **Complicaciones a 1 año de seguimiento, n (% de total de casos)** | | | | | |
| Al menos una complicación | 75 (74) | 14 (93) | *0,18* | 55(85) | *0,021¶* |
| >1 complicación | 50 (49) | 10 (67) | *0,35* | 35 (54) | *0,107* |
| Complicación moderada (< grado II) | 62 (61) | 13 (87) | *0,082* | 37 (57) | *0,854* |
| Complicación severa (>grado III) | 45 (44) | 8 (53) | *0,74* | 45 (69) | *0,004¶* |
| Complicaciones biliares | 16 (16) | 4 (27) | *0,29* | 18 (28) | *0,665* |
| Trombosis de la arteria hepática | 5 (5) | 0 (0) | *>0,99* | 4 (6) | *0,584* |
| Pérdida del injerto | 1 (1) | 2 (13) | *0,050* | 3 (5) | *0,198* |
| Mortalidad | 10 (10) | 2 (13) | *0,62* | 14 (22) | *0,003¶* |
| **Índice de morbilidad post-TH, CCI, mediana (IQR)** | | | | | |
| Al alta | 0 (0-20,9) | 0 (0-20,9) | *0,45* | 29,6 (0-49,9) | *<0,001¶* |
| A 1 mes | 20,9 (0-33,5) | 20,9 (0-21,7) | *0,84* | 33,5 (4,3-47-3) | *0,001¶* |
| A 3 meses | 20,9 (0-39,5) | 30,8 (20,9-59,1) | *0,15* | 33,5 (8,7-47,4) | *0,004¶* |
| A 6 meses | 29,6 (0-44,7) | 37,2 (20,9-61,6) | *0,093* | 33,7 (20,9-50,2) | *0,008¶* |
| A 12 meses | 29,6 (8,7-44,9) | 37,2 (20,9-61,6) | *0,12* | 36,2 (20,9-54,3) | *0,016¶* |
| **Readmisión < 1 mes** | | | | | |
| N (%) | 33 (33) | 3 (20) | *0,39* | 20 (31) | *<0,865* |
| Estancia hospitalaria, días, mediana (IQR) | 7 (2,75-9,25) | 4 (4-5,5) | *0,82* | 4 (2-8,5) | *0,082* |
| **Probabilidad de supervivencia (Método Kaplan-Meier)** | | | | | |
| Probabilidad supervivencia 1 año (95% CI) | 0,89 (0,83-0,95) | 0,86 (0,70-1,00) | *0,67* | 0,75 (0,65-0,87) | *0,01¶* |
| Probabilidad supervivencia 5 años (95% CI) | 0,77 (0,68-0,86) | 0,66 (0,42-1,00) | *0,36* | 0,61 (0,47-0,80) | *0,02¶* |

*IQR: rango intercuartil. TH: trasplante hepático. CCI: índice global de complicaciones. (*) vs bajo riesgo; (¶) nivel de significancia después de la corrección de Bonferroni: < 0,025.*

Características Demográficas y Clínicas

El total de pacientes en esta cohorte fueron 65 (36%). La edad mediana del receptor y del donante fue 57 (IQR 51-63) y 60 años (IQR 48-75), respectivamente (**Tabla 6**). El MELD fue 17 (IQR 12-24) y el BAR 8 (IQR 3-10), ambos valores estadísticamente significativos (p <0,001) en comparación con la cohorte de bajo riesgo. El Child fue 9 (IQR 7-10) con una diferencia estadísticamente significativa (p <0,005) en comparación con la cohorte de bajo riesgo (**Tabla 6**). El porcentaje de pacientes con cirrosis por alcohol, hepatitis C y carcinoma hepatocelular, fue menor que en la cohorte de bajo riesgo, todos ellos con valores estadísticamente significativos. Fue similar en cuanto a cirrosis por virus de la hepatitis B (6%), y contó, obviamente, con hepatitis fulminantes, 9 pacientes (14%). La distribución de estos pacientes en cada uno de los años del estudio fue diferente (**Figura 27**).

La Tabla 10 muestra las características demográficas y clínicas de estos pacientes distribuidos por grupos según la causa de exclusión. El grupo denominado BAR >9 presentó un MELD y BAR más alto que el grupo de bajo riesgo con significación estadística (p <0,001). En el resto de los grupos, la diferencia con respecto a la cohorte de bajo riesgo no llegó a alcanzar la significación estadística.

Curso Perioperatorio y Postoperatorio

La ascitis fue 500 mL (IQR 0-3700), el número de plaquetas 88 x $10^3$/µL (IQR 55-147) y la creatinina sérica 0,89 mg/dL (IQR 0,76-1,22). De estos parámetros solo la cantidad de ascitis fue mayor (p <0,001) comparado con la cohorte de bajo riesgo. La isquemia fría fue 5 horas (IQR 5-6), mayor que en la cohorte de bajo riesgo (p <0,002), y la duración de la cirugía 5,5 horas (IQR 4,9-6,6) (**Tabla 8**). No se usó ningún concentrado de hematíes del banco de sangre al igual que sucedió en el grupo de bajo riesgo. La sangre autóloga fue 1 unidad (IQR 0-2), y la sangre del recuperador 200 mL (IQR 0-520), sin diferencias con respecto a la cohorte de bajo riesgo. Precisaron de alguna terapia de sustitución renal 18,5% de los pacientes, dato que fue estadísticamente significativo en comparación de la cohorte de bajo riesgo (**Tabla 8**).

**Tabla 10**. Características demográficas y clínicas de los pacientes fuera de criterios de inclusión.

| | Trombosis portal | *P** | BAR>9 | *P** | Donante asistolia | *P** | Cirugía abdominal previa | *P** | Tx hepático y renal | *P** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Demográficos** | | | | | | | | | | |
| Casos, n, (% total casos) | 27 (15) | | 17 (9) | | 12 (7) | | 5 (4) | | 4 (2) | |
| Edad receptor años, mediana (IQR) | 59 (51-64) | *0,902* | 52 (40-62) | 0,01 | 59 (52-64) | *0,996* | 54 (52-62) | *0,516* | 61 (54-67) | *0,530* |
| Edad donante años, mediana (IQR) | 68 (51-79) | *0,190* | 69 (48-75) | 0,827 | 50 (36-59) | *0,004¶* | 77 (72-82) | *0,065* | 46 (38-56) | *0,075* |
| MELD, mediana (IQR) | 14 (14-14) | *0,490* | 30 (27-36) | <0,001¶ | 12 (10-17) | *0,657* | 16 (8-18) | *0,622* | 18 (17-20) | *0,020* |
| BAR, mediana (IQR) | 4 (2-9) | 0,133 | 14 (10-17) | <0,001¶ | 4 (2-7) | 0,630 | 4 (2-7) | 0,613 | 8 (7-8) | 0,027 |
| **Enfermedad hepática, n (%)†** | | | | | | | | | | |
| Carcinoma hepatocelular | 15(56) | *0,251* | 1 (6) | <0,001¶ | 6 (50) | *0,203* | 2 (40) | *0,325* | 1 (25) | *0,099* |
| Hepatitis C | 7 (26) | *0,364* | 1 (6) | 0,010 | 5 (42) | *0,764* | 2 (40) | *1* | 2 (50) | *0,634* |
| Cirrosis alcohólica | 14 (52) | *0,378* | 5 (29) | 0,011 | 6 (50) | *0,533* | 1 (20) | *0,079* | 1 (25) | *0,297* |
| Hepatitis B | 1 (4) | *0,683* | 1 (6) | 0,770 | 2 (17) | *0,287* | | *1* | | *1* |
| Hepatitis fulminante | | | 9 (53) | | | | | | | |
| Otros | | | 4 (24) | | | | | | 2 (50) | |

MELD: model for end-stage liver disease. BAR: balance de riesgo. IQR: rango intercuartil. (†) El total suma más del 100% porque algunos pacientes tienen más de una enfermedad. (*) vs bajo riesgo; (¶) nivel de significancia después de la corrección de Bonferroni: < 0,01

La estancia en la unidad de cuidados intensivos aumentó hasta 18 horas (IQR 12-37) y la estancia hospitalaria a 5 días (IQR 4-11), ambos valores fueron mayores y estadísticamente significativos con respecto a la cohorte de bajo riesgo (**Tabla 8**).

La **Tabla 11** muestra los datos del curso perioperatorio y postoperatorio de esta cohorte agrupados según las respectivas causas de exclusión. El grupo de BAR >9 presentó diferencias estadísticamente significativas, en comparación con el grupo de bajo riesgo, en la ascitis en el momento del trasplante (p <0,001), el tiempo de isquemia fría (p <0,002), el tiempo de estancia en UCI (p <0,001), y la estancia hospitalaria (p <0,001). En el grupo con trombosis portal, alcanzó significación estadística la cantidad de ascitis al trasplante (p <0,003) y la duración de la cirugía (p <0,001), ambos mayores que en el grupo de bajo riesgo. Por último, en el grupo de trasplante hepático y renal simultáneo, sólo hubo diferencia significativa en la necesidad de concentrados de hematíes del banco de sangre (p <0,001).

Morbilidad

Un total de 55 pacientes (85%) presentó al menos una complicación, una proporción mayor (p <0,021) que en la cohorte de bajo riesgo (**Tabla 9**). Tuvieron más de una complicación, 35 pacientes (54%). Según la clasificación de Clavien-Dindo, 37 pacientes tuvieron una complicación moderada (≤ grado II) y 45 pacientes una complicación severa (≥ grado III), esta última estadísticamente significativa (p <0,004) con respecto a la cohorte de bajo riesgo.

Presentaron complicaciones biliares 18 pacientes (28%), trombosis de la arteria hepática 4 pacientes (6%), y pérdidas del injerto 3 pacientes (5%). Ninguno de estas complicaciones mostró diferencias estadísticamente significativas respecto a la cohorte de bajo riesgo (**Tabla 9**). El CCI al alta fue 29,6 (IQR 0-49,9), al mes 33,5 (IQR 4,3-47,3), a los 3 meses de 33,5 (IQR 8,7-47,4), a los 6 meses de 33,7 (IQR 20,9-50,2) y a los 12 meses de 36,2 (IQR 20,9-54,3). Todos estos valores, excepto a los 12 meses, fueron más altos que en la cohorte de bajo riesgo, con significación estadística. La readmisión de los pacientes dentro del primer mes fue del 31% (20 pacientes) (**Tabla 9**). Las causas de la readmisión se pueden observar en la **Tabla 5**. La

**Tabla 11.** Resultados del curso peri y postoperatorio de los pacientes fuera de criterios de inclusión.

| | Trombosis portal | *p** | BAR>9 | *p** | Donante asistolia | *p** | Cirugía abdominal previa | *p** | Tx hepático y renal | *p** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Curso peri y postoperatorio** | | | | | | | | | | |
| Ascitis, mL (IQR) | 600 (0-3700) | *0,003¶* | 1375 (500-4050) | *<0,001¶* | 0 (0-2000) | *0,818* | 0 (0-500) | *0,882* | 200 (150-1100) | *0,251* |
| Plaquetas x $10^3$/µL, mediana (IQR) | 67 (52-116) | *0,126* | 85(49-214) | *0,765* | 103 (89-142) | *0,154* | 172 (88-185) | *0,161* | 86 (72-115) | *0,947* |
| Creatinina sérica mg/dL, mediana (IQR) | 1 (1-1) | *0,630* | 1(0,74-1,6) | *0,268* | 0,8 (0,76-0,87) | *0,125* | 0,9 (0,85-0,9) | *0,633* | 3,2 (2,8-4,1) | *0,001* |
| Isquemia fría, h, mediana (IQR) | 4,8 (3.9-6.2) | *0,100* | 5,5 (4,6-6,1) | *0,002¶* | 6,0 (4,1-5,7) | *0,183* | 4,5 (4,1-4,8) | *0,846* | 6,6 (5,8-6,7) | *0,060* |
| Duración TH, h, mediana (IQR) | 5,6 (5,2-6,9) | *0,001¶* | 5,0 (4,2-5,9) | *0,860* | 5,5 (4,1-6,3) | *0,532* | 5,2 (4,8-5,3) | *0.771* | 6,1 (5,7-6,6) | *0,023* |
| CH unidades, n, mediana (IQR) | 0 (0-0) | *0,480* | 0 (0-2) | *0,037* | 0 (0-0) | *0,794* | 0 (0-0) | *0,439* | 2 (1-2) | *0,001¶* |
| Sangre autóloga, unidades, mediana (IQR) | 1 (0-2) | *0,522* | 1 (0-2) | *0,037* | 1 (0,75-2) | *0,194* | 2 (20) | *0,178* | 1 (0,75-1,25) | *0,323* |
| Sangre recuperador, mL, mediana (IQR) | 0 (0-470) | *0,085* | 500 (260-600) | *0,105* | 0 (0-533) | *0,244* | 0 (0-0) | *0,600* | 460 (105-942) | *0,032* |
| Remplazo renal, n (% de total de casos) | 3 (11) | *0,021* | 6 (35) | *<0,001¶* | 1 (8) | *0,120* | 1 (20) | *0,079* | 1 (25) | *0,067* |
| Estancia UCI, h, mediana (IQR) | 13 (9-29) | *0,802* | 40 (24-126) | *<0,001¶* | 37 (14-61) | *0,029* | 13 (8-32) | *0,864* | 17 (14-21) | *0,398* |
| Estancia hospital, días, mediana (IQR) | 4,5 (4-8) | *0,017* | 18 (7,5-20) | *<0,001¶* | 5 (3-21) | *0,114* | 3 (2,7-3,5) | *0,353* | 9 (5-13) | *0,035* |

IQR: rango intercuartil. TH: trasplante hepático. UCI: unidad de cuidados intensivos. (*) vs bajo riesgo; (¶) nivel de significancia después de la corrección de Bonferroni: < 0,01

predominante fue un biloma en tres pacientes, seguida de estenosis del conducto biliar en dos, e infección por Herpes simple también en dos pacientes. La estancia hospitalaria en el reingreso fue 4 días (IQR 2-8,5) (**Tabla 9**).

**Tabla 12.** Causas de readmisión < 1 mes en cohorte de bajo y medio riesgo, y pacientes fuera de criterios de inclusión

| | Cohorte de bajo riesgo MELD ≤ 20 | Cohorte de medio riesgo MELD 21-30 | Fuera de criterios de inclusión |
|---|---|---|---|
| Rechazo agudo | 9 | | 1 |
| Infección por Citomegalovirus (CMV) | 4 | | 1 |
| Evisceración | 4 | | 1 |
| Infección tracto urinario | 4 | | 1 |
| Biloma | 3 | | 3 |
| Infección de herida | 3 | | |
| Estado confusional agudo | 2 | | 1 |
| Derrame pleural | 1 | | |
| Obstrucción intestinal | 1 | | |
| Prueba diagnóstica | 2 | | |
| Ascitis pancreática | 1 | | |
| Esofagitis herpética | 1 | | 1 |
| Anemia | 1 | | |
| Estenosis cava suprahepática | | 1 | 1 |
| Disfunción renal transitoria | | 1 | |
| Diarrea | | 1 | |
| Hemorragia digestiva baja | | | 1 |
| Hernia umbilical incarcerada | | | 1 |
| Peritonitis bacteriana espontánea | | | 1 |
| Celulitis | | | 1 |
| Fibrilación auricular | | | 1 |
| Estenosis conducto biliar | | | 2 |
| Hipomagnesemia | | | 1 |
| Infección por herpes simple | | | 2 |

Si observamos los resultados de morbilidad divididos por grupos de exclusión (**Tabla 13**), vemos que el grupo de trombosis portal tuvo unos porcentajes similares de complicaciones a un año que el grupo de bajo riesgo, no hubo ninguna trombosis de la arteria hepática, siete pacientes tuvieron complicaciones biliares y sólo hubo una pérdida de injerto, pero sin alcanzar ninguno la significación estadística. El CCI fue discretamente mayor a lo largo del año que en el grupo de bajo riesgo, siendo significativo (p 0,005) el CCI al alta. El reingreso de estos pacientes fue similar, pero con menor estancia hospitalaria en el reingreso que el grupo de bajo riesgo sin llegar a obtener significación estadística.

**Tabla 13.** Resultados de morbimortalidad de los pacientes fuera de criterios de inclusión.

| | Trombosis portal | *P** | BAR>9 | *P** | Donante asistolia | *P** | Cirugía abdominal previa | *P** | Tx hepático y renal | *P** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Morbilidad y Mortalidad** | | | | | | | | | | |
| Complicaciones 1 año, n, (% total) | | | | | | | | | | |
| Al menos 1 complicación | 19 (70) | *0,625* | 17 (100) | *0,021* | 10 (38) | *0,728* | 5 (100) | *0,590* | 4 (100) | *0,570* |
| >1 complicación | 10 (37) | *0,283* | 12 (71) | *0,107* | 6 (50) | *1* | 3 (60) | *1* | 4 (100) | *0,118* |
| Complicación (<grado II) | 14 (52) | *0,378* | 11 (65) | *0,854* | 7 (58) | *0,764* | 1 (20) | *0,014* | 4 (100) | *1* |
| Complicación (>grado III) | 13 (48) | *0,829* | 14 (82) | *0,004¶* | 9 (75) | *0,066* | 5 (100) | *0,002¶* | 4 (100) | *0,044* |
| Complicaciones biliares | 7 (26) | *0,261* | 2 (11,8) | *0,665* | 5 (42) | *0,045* | 2 (40) | *0,013* | 2 (50) | *0,135* |
| Trombosis de la arteria hepática | 0 (0) | *0,062* | 1 (5,9) | *0,584* | 1 (8) | *0,459* | 2 (40) | *0,032* | 0 (0) | *0,636* |
| Pérdida del injerto | 1 (4) | *0,124* | 1 (5,9) | *0,198* | 1 (8) | *0,173* | 0 (0) | *0,628* | 0 (0) | *0,724* |
| Mortalidad | 5 (18) | *0,171* | 6 (35,3) | *0,003¶* | 0 (0) | *0,594* | 1 (20) | *0,083* | 2 (50) | *0,054* |
| **Índice de morbilidad post-TH, CCI, mediana (IQR)** | | | | | | | | | | |
| Al alta | 20,9 (0,31,6) | *0,005¶* | 47,3 (29,6-100) | *<0,001¶* | 19,8 (0-48,5) | *0,044* | 33,7 (0-54,1) | *0,058* | 39,7 (22,2-52,2) | *0,023* |
| A 1 mes | 29,6 (0-38,4) | *0,165* | 47,3 (29,6-100) | *<0,001¶* | 32,9 (0-48,5) | *0,177* | 58 (33,7-64,0) | *0,045* | 49,5 (53,3-59,6) | *0,012* |
| A 3 meses | 29,6 (0-41,0) | *0,715* | 47,7 (29,6-100) | *<0.001¶* | 37,9 (24,8-49,7) | *0,109* | 61,6 (33,7-72,4) | *0,093* | 60,0 (53,3-70,1) | *0,017* |
| A 6 meses | 33,5 (0,5-47,5) | *0,734* | 47,7 (39,5-100) | *0,001¶* | 37,9 (24,8-54,7) | *0,234* | 65,1(33,7-72,4) | *0,041* | 79,9 (53,3-100) | *0,020* |
| A 12 meses | 36,2 (4,4-56,1) | *0,358* | 47,7 (39,5-100) | *0,001¶* | 37,9 (24,8-54,7) | *0,317* | 72,4(33,7-100) | *0,039* | 79,9 (53,3-100) | *0,023* |
| **Readmisión <1 mes** | | | | | | | | | | |
| N (%) | 9 (33) | *0,963* | 2 (12) | *<0,001¶* | 3 (25) | *0,095* | 2 (20) | *0,033* | 4 (100) | *0,014* |
| Estancia hospital, días, mediana (IQR) | 5 (3-7) | *0,457* | 1(1-1) | *0,082* | 2 (1,5-2,5) | *0,295* | 14 (12,5-15,5) | *0,084* | 7,5 (6-8,5) | *0,225* |
| **Probabilidad de supervivencia (Método Kaplan-Meier)** | | | | | | | | | | |
| Probabilidad supervivencia 1 año (95% CI) | 0,81 (0,68-0,98) | *0,2* | 0,65 (0,46-0,92) | *0,03* | 1 | *0,3* | 0,60 (0,29-1,00) | *0,03* | 0,50 (0,19-1) | *0,02* |
| Probabilidad supervivencia 5 años (95% CI) | 0,76 (0,61-0,95) | *0,4* | 0,65 (0,46-0,92) | *0,003¶* | 1 | *0,8* | 0,60-0,29-1,00) | *0,04* | O,50 (0,19-1) | *0,07* |

IQR: rango intercuartil. TH: trasplante hepático. CCI: índice global de complicaciones. (*) vs bajo riesgo; (¶) nivel de significancia después de la corrección de Bonferroni: < 0,01.

El grupo BAR >9 presentó más complicaciones a un año, pero sólo tuvieron significación estadística las complicaciones > grado III (p 0,004), la trombosis de la arteria hepática fue similar y también hubo una pérdida de injerto. El CCI fue mas alto desde el alta hasta el seguimiento a los 12 meses, todos con significación estadística. También resultó estadísticamente significativo en el grupo BAR >9, el número de pacientes que reingresaron, que fue menor que en la cohorte de bajo riesgo (p <0,001) y también la mediana de la estancia hospitalaria del reingreso, aunque sin llegar a la significación estadística.

Los pacientes con donantes en asistolia tuvieron más complicaciones, grado>III, el porcentaje de complicaciones biliares fue más alto, así como la trombosis de la arteria hepática y la pérdida de injerto, pero estas diferencias no fueron significativas (**Tabla 13**). El CCI fue discretamente más alto que en el grupo de bajo riesgo sin significancia estadística y el reingreso junto con la estancia hospitalaria del reingreso fueron menores, pero sin diferencias significativas.

En el grupo de cirugía abdominal previa sólo alcanzaron la significación estadística las complicaciones ≥ grado III (p <0,002), aunque en general las complicaciones fueron mayores que en el grupo de bajo riesgo, estando acorde con un CCI más alto a lo largo del seguimiento. Estos pacientes tuvieron un porcentaje menor de reingresos, pero la estancia media del reingreso fue mayor, aunque sin diferencia significativa.

En cuanto al grupo de pacientes con trasplante hepático y renal solo se apreciaron diferencias estadísticamente significativas con el grupo de bajo riesgo en la creatinina (p<0,001) que fue más alta en este grupo. En el resto de parámetros no hubo diferencias, aunque se puede apreciar que las complicaciones alcanzaron el 100% sin haber ninguna trombosis de la arteria hepática y ninguna pérdida de injerto (**Tabla 13**). El CCI también fue más alto en el seguimiento, todos los pacientes tuvieron un reingreso y la mediana de estancia se mantuvo igual que en el grupo de bajo riesgo.

Mortalidad

La mortalidad fue de un 22%, mayor que en la cohorte de bajo riesgo (p <0,003) (**Tabla 9**). La probabilidad de supervivencia al año fue 0,75 (IQR 0,65-0,87) y a cinco años

0,61 (IQR 0,47-0,80), con diferencias significativas (p <0,01 y p <0,02 respectivamente) respecto a la cohorte de bajo riesgo (**Figura 30).**

**Tabla 14.** Mortalidad a 1 año en los pacientes fuera de criterios de inclusión.

| Año TH | Paciente # | Edad | Criterio exclusión | Comorbilidad no hepática | Causas de muerte | Días post-TH |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **2012** | 1 | 65 | Trombosis portal | Ninguna | Infección herida *Klebsiella*, PBS | 34* |
| | 2 | 64 | Doble Tx | DM tipo II | Coma hiperglucémico | 38* |
| **2013** | 3 | 49 | Trombosis portal | Ex ADVP heroína y cocaína | Ascitis. IRA. Arritmia cardiaca. Shock séptico abdominal. | 9 |
| | 4 | 51 | Trombosis portal | Ninguna | Disfunción del injerto | 1 |
| **2014** | 5 | 52 | BAR >9 | Ninguna | Acidosis metabólica, hiperK e hiponatremia. Parada cardiaca. | 6 |
| | 6 | 62 | BAR >9 | DM Insulina-dependiente | Hemoperitoneo. IRA. TAH. Neumonia nosocomial | 90 |
| | 7 | 52 | Doble Tx | FA paroxística | Recidiva peritoneal de hepatocarcinoma | 107* |
| **2015** | 8 | 40 | BAR >9 | Ninguna | Disfunción del injerto | 2 |
| | 9 | 54 | Cirugía previa | Hiperoxaluria primaria. Tx renal 2012. | Isquemia mesentérica post tx renal | 330* |
| | 10 | 68 | Trombosis portal | Ninguna | IC por anemia grave. Testigo de Jehova. | 210* |
| **2016** | 11 | 61 | Trombosis portal | DM II. Obesidad y EPOC | PCR con shock refractario. | 1 |
| **2017** | 12 | 19 | BAR >9 | Ninguna | Aspergilosis. Aplasia medular. Neumonía nosocomial | 60* |
| | 13 | 42 | BAR >9 | Ninguno | Shock hemorrágico y distributivo | 2 |
| | 14 | 24 | BAR >9 | Trastorno esquizo-afectivo | Sd. compartimental abdominal. Isquemia arterial de MID. Neumotórax izquierdo. IRA | 19 |

DM: diabetes mellitus. ADVP: adicto a drogas vía parenteral. IRA: insuficiencia renal aguda. TAH: trombosis arteria hepática. IC: Insuficiencia cardiaca. PCR: parada cardiorrespiratoria. FA: fibrilación auricular. Tx: trasplante. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. MID: miembro inferior derecho. (*) pacientes que fueron alta hospitalaria y reingresaron posteriormente.

En cuanto a la mortalidad en los diferentes grupos de exclusión (**Tabla 13**), en todos ellos fue similar al grupo de bajo riesgo; excepto en el grupo BAR >9, que fue superior (35%) (p 0,003). La probabilidad de supervivencia a 1 y 5 años se mantuvo igual en el grupo de la trombosis portal que en el grupo de bajo riesgo, en el grupo BAR>9 hubo significación estadística en la supervivencia a 5 años (p 0,003), en el caso del grupo de donantes en asistolia la supervivencia fue mayor que en el grupo de bajo riesgo, pero sin significación estadística y tanto en el grupo de la cirugía abdominal previa como en

el de doble trasplante, la supervivencia fue menor que en el grupo comparativo, pero sin alcanzar la significación estadística (**Figura 30).**

La mortalidad en los primeros 30 días post-trasplante (**Tabla 14)** en esta cohorte de fuera de criterios de inclusión, afectó a 7 pacientes, ninguno de los cuales fue alta hospitalaria después del trasplante. Dos fallecieron por disfunción del injerto (pacientes #4 y 8). Uno (paciente #3), con antecedentes de adicción a drogas por vía parenteral, presentó ascitis en el postoperatorio inmediato con insuficiencia renal, arritmia cardíaca y sepsis de origen abdominal. El paciente #5 presentó acidosis metabólica con hiperpotasemia e hiponatremia y parada cardíaca. El paciente #11, con antecedentes de diabetes mellitus, obesidad y EPOC, presentó parada cardíaca reanimada con shock refractario. El paciente #13, trasplantado por hepatitis fulminante, presentó shock hemorrágico y distributivo. Por último, el paciente #14 presentó síndrome compartimental abdominal e isquemia arterial de miembro inferior derecho. Los demás pacientes fallecieron más allá de los 30 primeros días postoperatorios por diferentes motivos. Todos ellos fueron dados de alta tras el trasplante y reingresaron con posterioridad excepto el paciente #6 que falleció en el hospital sin llegar a ser dado de alta a los 3 meses pos-trasplante.

# DISCUSIÓN

## DISCUSIÓN

El programa de trasplante hepático del Hospital General Universitario de Alicante (HGUA) comenzó en septiembre de 2012 y desde su inicio se optó por la confección de un protocolo de rehabilitación multimodal (*Enhanced Recovery After Surgery*, ERAS, en inglés), para aplicarlo a todos los pacientes. Es el último programa de trasplante hepático abierto en España, y que por este motivo no se dispone de una cohorte histórica de pacientes que permita hacer un estudio comparativo entre cohortes diferentes y con diferentes protocolos aplicados. Tampoco se ha identificado otro centro que realice trasplante hepático con un protocolo ERAS para poder comparar resultados. Por ello, optamos por mostrar el protocolo ERAS tal y como lo diseñamos y aplicamos a todos los pacientes, y analizar los resultados obtenidos que, lejos de ser los mejores resultados de la literatura, pueden ofrecer una visión diferente.

En cualquier caso, se ha buscado en la literatura aquellos trabajos que pudieran ofrecer datos de referencia en el trasplante hepático, no para establecer una comparación directa con ellos, si no para averiguar si el protocolo ERAS del HGUA puede llegar a alcanzar los buenos resultados logrados en otros centros de excelencia. Es sabido que la evaluación comparativa (benchmarking) es una herramienta basada en la colaboración entre organizaciones para aplicar las mejores prácticas en la atención clínica[196].

En este sentido, se tomó como referencia un estudio multicéntrico internacional, publicado recientemente, que recoge los datos de 17 centros de Europa y América con gran volumen de trasplantes hepáticos[190]. En él se definen los mejores resultados de referencia (benchmark) que se pueden obtener con el trasplante hepático sin aplicar el protocolo ERAS. La mayoría de resultados obtenidos en nuestra serie han sido similares a los reflejados en dicho trabajo.

### Analgesia

Uno de los ítems relevantes del protocolo ERAS del HGUA es el uso de analgésicos en el pos-trasplante. Se detectó una escasa demanda de analgésicos postoperatorios, de tal forma que, durante la estancia en la planta de cirugía, la mediana del consumo diario de analgésicos en los pacientes de bajo riesgo fue de poco menos de una

cápsula de 575 mg de metamizol y media cápsula de 650 mg de acetaminofén. El acetaminofén en altas dosis puede ser hepatotóxico pero en las dosis recomendadas es seguro incluso en los pacientes con enfermedad hepática crónica[197]. En los pacientes trasplantados hepáticos es seguro usarlo con dosis entre 1-3 gr al día[198]. Aún así, el poco consumo de analgésicos de nuestros pacientes no se ha debido a la falta de administración por nuestra parte sino a que el paciente no ha tenido necesidad de tomarlos a pesar de tener prescrita una pauta habitual.

Por otra parte, ninguno de los pacientes precisó de la administración de opioides. El uso de opioides en los receptores de un trasplante hepático no es inocuo. En el primer año después del trasplante, se asocia con aumento de hasta un 50% de muerte y también fallo del injerto hasta 5 años después del trasplante [199]. Los pacientes con consumo crónico de alcohol, tienen más posibilidades de consumir opioides de forma crónica después de la cirugía. Sun et al.[200] identificaron como factores de riesgo para el uso crónico de opioides un año después de la cirugía, el sexo masculino, edad >50 años y un historial de abuso de alcohol o drogas. Quizá la movilidad temprana postrasplante y normalizar cuanto antes los hábitos de vida postrasplante han podido influir positivamente en este resultado.

**Inmunosupresión**

Un pilar fundamental fue el ajuste precoz de fármacos inmunosupresores, en especial tacrolimus, que es el fármaco fundamental de la mayoría de protocolos inmunosupresores de trasplante de órganos sólidos, según demuestran los resultados del ensayo Symphony[201]. Para asegurar un resultado eficaz, precisa obtener un rango determinado para evitar la infradosificación o la sobreexposición. La monitorización del tacrolimus medida como el área bajo la curva entre dosis consecutivas sería lo ideal para el ajuste de la dosis[202,203]. Y el modelo farmacocinético de estimación Bayesiana, la mejor forma de predecir la dosis individualizada[204,205]. La monitorización de tacrolimus, la realiza en nuestro centro el servicio de Farmacia Hospitalaria. Lo hace especialmente en el período inicial después del trasplante, aisladamente para comprobar la exposición global, y cuando está clínicamente indicado. Este protocolo ha permitido personalizar la dosis de tacrolimus que en los últimos años se ha establecido en niveles más bajos, según los resultados de algunos trabajos multicéntricos[206].

**Donación**

La proporción de pacientes trasplantados de bajo riesgo (56%), fue superior a cualquiera de los centros del estudio de referencia. La disponibilidad de donantes puede haber influido en este dato ya que los centros con una tasa de donación baja, es posible que asignen los órganos disponibles a los pacientes que tengan mayor riesgo de mortalidad. España es uno de los países del mundo más privilegiados en cuanto al índice de donación por millón de habitante. Las tasas de donación aumentaron desde un 14,3 donantes por millón en 1989 hasta el 30-35 por millón a partir del año 2000[207]. España desarrolló un método estructurado para la obtención de donantes que se llamó "Modelo Español" de donación[208] y que no sólo fijaba su objetivo en tener coordinadores de trasplantes en todos los hospitales sino también en desarrollar un "marco legal, económico, ético, médico y político adecuados".

Varios países han adoptado este modelo español de donación con éxito. Una región de Italia pasó de 10 donantes por millón de habitantes en 1997 a 40 por millón en 2006[209]. Algunos países latinoamericanos han alcanzado cifras de donación similares a Estados Unidos. Por su parte, la Coordinación de Trasplantes de Alicante puso en marcha el "Modelo Alicante" de donación con el desarrollo un modo de hacer la entrevista con los familiares de un potencial donante. Este modelo ha conseguido que Alicante tenga una disponibilidad de donantes de 45 por millón de habitantes, cifra que se sitúa en el límite superior del estudio al que nos referimos y puede explicar la cifra elevada de trasplantes de bajo riesgo en el presente estudio.

**Morbilidad**

Los valores de MELD y BAR de nuestra cohorte de bajo riesgo son similares a los correspondientes en las cohortes de referencia. Tanto los valores de isquemia fría como la duración de la cirugía del trasplante, se encuentran dentro de los valores de referencia. Destaca, sobre todo, que la necesidad intraoperatoria de trasfusión de concentrados de hematíes de banco de sangre fue menor en nuestro estudio que en todas las cohortes del estudio de referencia, posiblemente relacionado con nuestra práctica habitual de dilución aguda normovolémica, que se lleva a cabo antes de la

incisión, siempre que el paciente mantenga estabilidad hemodinámica y la Hb sea superior a 7 g/dL.

La trombosis de la arteria hepática (TAH) es una situación que puede aparecer de forma intraoperatoria, en el postoperatorio inmediato y también meses después del trasplante. Su incidencia varía entre 2,5-6% en adultos y 15-20% en niños[210]. Las consecuencias son importantes puesto que la literatura refleja un aumento de la morbilidad y de la pérdida del injerto, hasta un 50% de necesidad de retrasplante,[211,212] y un incremento de los costes del trasplante. Se han descrito algunos factores predisponentes[213] para la aparición de TAH, como son edema del injerto, anomalías arteriales y reconstrucción arterial previa al implante,[214] tipo de reconstrucción[215], lesión de la íntima en el donante y arterias con una íntima frágil[213].

La quimioembolización transarterial para el tratamiento del hepatocarcinoma previa al trasplante, también se ha propuesto como factor relacionado con la afectación arterial hepática que puede ser en forma de trombosis o en forma de estenosis de la arteria[216] e incluso con complicaciones relacionadas con la isquemia intraoperatoria[217]. Algunos estudios además abogan que este procedimiento puede producir lesiones en la íntima de la pared de la arteria del receptor que posteriormente generan complicaciones durante el trasplante hepático o en el postrasplante inmediato[218,219]. Según la literatura, una forma de prevenir la TAH es la obtención del flujo de la arteria hepática durante el procedimiento del trasplante[220] y cuando el flujo es menor de 200 mL/min debe subsanarse con la revisión de la anastomosis[221] arterial o realizando una nueva anastomosis a nivel de la aorta. También el uso del parche de Carrel para la anastomosis arterial, sin que la reconstrucción resulte en una arteria redundante, puede ayudar a que no se produzca esta trombosis[215].

El tratamiento de la TAH pasa por distintos niveles según cuándo se produzca o detecte la trombosis. Intraoperatoriamente se debe intentar una nueva reconstrucción arterial incluso con el uso de injertos. En el postoperatorio inmediato, el tratamiento endovascular debe ser la primera opción siempre que se disponga de un equipo de Radiología Intervencionista experto en el procedimiento. Si todo esto no consigue obtener flujo en la arteria hepática, es necesario recurrir al retrasplante hepático[222,223].

Algunos autores defienden el uso de fármacos como ácido acetil salicílico inmediatamente tras el trasplante para prevenir la aparición de la TAH[224].

En nuestro estudio hemos obtenido un 5% de TAH en los pacientes de bajo riesgo y un 0% en los de medio riesgo, datos que están dentro los criterios benchmark del estudio de referencia y dentro de los datos publicados en la literatura[225]. No hemos administrado ácido acetil salicílico ni enoxaparina de forma preventiva. Los pacientes de nuestro estudio que desarrollaron TAH lo hicieron de forma muy prematura o intraoperatoriamente, con lo que fueron tratados quirúrgicamente o endovascularmente por Radiología Intervencionista y no se precisó de la realización de un retrasplante.

Las complicaciones biliares son uno de los problemas principales de los trasplantes hepáticos. Su incidencia oscila entre el 5% y el 25% según las series[226]. La forma de presentación suele ser en forma de fuga biliar, y estenosis biliar anastomótica y no anastomótica[227]. La fuga biliar suele ser generalmente a nivel de la anastomosis o bien en el orificio de inserción del tubo de Kehr tras la retirada del mismo. Con frecuencia estas complicaciones se presentan más allá de un mes de la realización del trasplante.

Las estenosis biliares anastomóticas y no anastomóticas aumentan con el desarrollo de estenosis de arteria hepática[228]. Se han descrito como factores de riesgo la edad avanzada de donante y receptor, la TAH, el tiempo de isquemia fría y caliente, y los donantes en asistolia[229]. Senter-Zapata et al.[230] además, describen como factores predisponentes relacionados con el receptor, un nivel elevado de bilirrubina en el momento del trasplante, el uso de tubo de Kehr, la TAH, la hepaticoyeyunostomía en Y de Roux y el rechazo agudo. Mientras que entre los factores relacionados con el donante estaría la etnia afro-americana, un índice de riesgo del donante > 2, y la donación en asistolia. Las estenosis no anastomóticas que aparecen después de un año tras el trasplante también pueden tener un sustrato inmunológico[231] al igual que la toxicidad descrita para las sales biliares[232]. Estas estenosis son las más graves ya que son refractarias al tratamiento endoscópico o percutáneo y pueden llegar a requerir un retrasplante hepático hasta en el 50% de los casos según los estudios publicados[233].

El uso del tubo de Kehr es una maniobra quirúrgica adoptada por algunos grupos de trasplante que está en discusión, con opiniones a favor[234] y en contra[235]. Entre las

ventajas descritas por el uso de Kehr se encuentra el acceso directo radiológico al árbol biliar, la evaluación del flujo biliar, así como una menor incidencia de estenosis de la anastomosis; entre las desventajas, una no despreciable incidencia de fuga biliar. El tratamiento de las complicaciones biliares se basa en la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica, la colocación de drenajes, o la colangiografía transparieto-hepática.

En nuestro estudio, las complicaciones biliares han oscilado entre el 4% y el 18%, porcentajes similares a los datos publicados. La aplicación del protocolo ERAS, en nuestro caso sin drenaje de Kehr, no parece haber tenido relevancia en la aparición de complicaciones biliares.

Las complicaciones globales de nuestro estudio, representadas por el índice CCI durante el primer año postrasplante, se mantuvieron dentro de los límites de referencia. La mediana del CCI fue 20,9 en el primer y tercer mes después del trasplante en los pacientes de bajo riesgo mientras que, en el estudio de referencia, el benchmark a los 3 meses se estableció en 34,5. En los pacientes de riesgo medio, el CCI a los 3 meses fue de 30,8 mientras que el benchmark quedó establecido en 33,5. Es decir, el protocolo ERAS desarrollado y aplicado a nuestros pacientes ha sido seguro en cuanto a la morbilidad global postrasplante.

**Estancia Hospitalaria y Reingreso**

Nuestros resultados coinciden con algunos trabajos recientes que sugieren que la aplicación de protocolos ERAS en el trasplante hepático puede acortar la duración de la estancia hospitalaria (**Figura 31**). El estudio de Rao et al.[236] mostró que la aplicación del protocolo ERAS redujo la estancia en la UCI de 5 a 2 días y la estancia hospitalaria de 28 a 18 días. El estudio de Brustia et al.[104], efectuado en una cohorte de bajo riesgo, similar a la nuestra, obtuvo una disminución en la estancia hospitalaria del 47%. El estudio de King et al.[237] puso de manifiesto una reducción de la estancia en UCI sin incrementar las complicaciones perioperatorias.



***Figura 31.*** *Uno de nuestros pacientes trasplantados el mismo día del trasplante.*

Nuestro estudio aporta una mediana de estancia hospitalaria en los pacientes de bajo riesgo de 4 días y en los de medio riesgo de 5 días, mientras que la estancia en la UCI no supera la mediana de 20 horas. Un factor que puede haber influido en el alta hospitalaria temprana de los pacientes ha sido la proximidad del domicilio al hospital. Ninguno de los pacientes ha necesitado más de 80 minutos para llegar al hospital desde su domicilio. Esto ha permitido que tanto el paciente como la familia, puedan asegurarse una atención inmediata en caso de ser necesario y evitar el estrés y la incertidumbre de una situación desconocida.

Es cierto que esta reducción de las estancias tras la aplicación del protocolo no debe conllevar el aumento de los reingresos[238]. El porcentaje de reingresos de nuestra cohorte de bajo riesgo se encuentran en el 33%, dato que no proporciona el estudio de referencia,  pero la literatura muestra que la tasa de readmisión tras el trasplante hepático varía desde el 15% al 45%[239].

Según el estudio de Pereira et al.[240], casi la mitad de los pacientes trasplantados precisa la readmisión en los primeros 30 días postrasplante;  como factores de riesgo, menciona nivel de albúmina baja, creatinina elevada y trombosis venosa portal previa al trasplante. Además, uno de los riesgos más evidentes es la presencia de comorbilidad asociada en el paciente que a veces no es posible tratar previamente al trasplante[241]. Las causas de estas readmisiones son infecciones, rechazo y complicaciones biliares la mayoría de las veces. Sin embargo, el alta hospitalaria temprana, menos de 7 días, no está asociada a un reingreso temprano según el

estudio de Yataco et al.[242] y sin embargo, sí que se asoció el reingreso a una estancia hospitalaria prolongada tras el trasplante.




***Figura 32.*** *Algunos de nuestros pacientes el mismo día del trasplante.*

Nuestros pacientes reingresaron por complicaciones leves como el rechazo que precisó la realización de una biopsia hepática, infección por CMV, colección intrabdominal o problemas con las heridas, problemas que aparecen en cualquier paciente quirúrgico complejo. A veces la readmisión tiene el objetivo de satisfacer las necesidades de los pacientes con mayor comodidad y por ello nuestro protocolo incluye la posibilidad de contactar con el equipo de trasplante durante las 24 horas del día y la organización del reingreso si fuera preciso.

**Mortalidad y Supervivencia**

La mortalidad de nuestra serie se produjo de forma temprana en los pacientes de bajo riesgo, dentro del primer mes postrasplante, y apenas aumentó en el primer año. Todos los pacientes tuvieron una evaluación cardiológica exhaustiva. Algunos de los fallecidos eran jóvenes, y el estudio cardiológico ya mostró alguna alteración grave, excepto en un paciente con una doble cava superior que no fue detectada. Aún así, una parte de esta mortalidad se debió a eventos cardiológicos (insuficiencia o disfunción del

ventrículo derecho por sobrecarga). El protocolo ERAS se aplica en todo el manejo intraoperatorio y postoperatorio en la UCI, y la restricción de líquidos es una parte fundamental del mismo; por lo tanto, otros factores añadidos deben explicar esta mortalidad, aunque no hemos podido determinarlos. Por otra parte, cinco de los ocho pacientes que murieron tenían comorbilidades asociadas no relacionadas con su enfermedad hepática, que pueden haber contribuido al fallecimiento. Además, la mortalidad a 30 días de los pacientes reingresados a los 10 días del alta hospitalaria en nuestra cohorte de bajo riesgo fue es del 3,8%, cifra similar al 3,3% que muestra un estudio de reingresos entre los días 6º y 10º del alta después de colectomía, resección pulmonar o bypass de arteria coronaria[243].

Nuestros datos concuerdan con el estudio de Baganate et al.[244] que en su análisis retrospectivo de la base de datos de UNOS observa un 11,6% de mortalidad temprana dentro de las primeras 24-48 horas. Las causas de estas muertes fueron factores técnicos o factores perioperatorios. Otras causas pueden ser debidas a fallo del injerto, enfermedad cardiovascular, hemorragia o infecciones. Más allá de este periodo, las causas de muerte son cardiovasculares, cerebrovasculares, pulmonares y hemorrágicas. También el estudio de Fukazawa et al.[245] concluye que las muertes en las primeras 24 horas se deben a fallo primario del injerto, hemorragia y tromboembolismo pulmonar o cardiaco. Rana et al.[246] coincide en que las causas de mortalidad en las primeras horas postrasplante se deben a fallo técnico, fallo del injerto y fallo cardiovascular. También la disfunción primaria del injerto o fallo del injerto se ha relacionado en la literatura con la trasfusión de concentrados de hematíes en más de 5 unidades[247]. Por otro lado, los pacientes con fallo del injerto que se someten a retrasplante tienen una supervivencia más mermada[248]. Otros estudios de mortalidad temprana relacionan la causa de la muerte con factores relacionados con el donante y el receptor[249,250], de tal forma que una puntuación de BAR<15 es considerada como un factor independiente asociado a una mayor supervivencia a 3 meses y 1 año[251].

Por otra parte, el estudio de Cuervas-Mons et al.[252], mantiene que el 50% de las muertes dentro de los 3 primeros meses se deben a causas infecciosas derivadas de los catéteres, colecciones abdominales o infección de la vía biliar. Esta mortalidad a los 3 meses se sitúa alrededor del 11% según los estudios publicados[253,254].

En cuanto a la supervivencia, el estudio de Daniel et al.[255] muestra supervivencias globales del injerto de 84,5% a 1 año y 74,4% a 5 años, concluyendo que el primer año postrasplante es el periodo con más riesgo de mortalidad. Por su parte, la hepatitis fulminante tiene un riesgo alto de mortalidad reflejada en la literatura[256,254] con supervivencias al año de 72% y de 66,9% a 5 años. Los resultados de nuestro estudio en cuanto a supervivencia coinciden con los publicados en la literatura para los pacientes de bajo y medio riesgo.

No hemos diseñado en nuestro protocolo un cuestionario de satisfacción del paciente, un complemento que nos parece muy interesante. Aún así, la relación profesional que mantenemos con los pacientes genera suficientes comentarios positivos que nos hacen pensar que mantienen un grado de satisfacción elevado, similar a la de otros procesos quirúrgicos importantes (**Figura 32**). Nuestros resultados, lejos de ser excelentes, son una invitación para que otros grupos implementen los protocolos ERAS en sus centros y puedan cambiar sus propios resultados.

Recientemente, el trabajo de esta tesis ha culminado con la publicación de un artículo: Enhanced recovery after low-and medium-risk liver transplantation. A single-center prospective observational cohort study. *International Journal of Surgery*. 2021; 85: 46-54. (**ANEXO 8**).

# CONCLUSIONES

## CONCLUSIONES

1. El porcentaje de cumplimiento de los ítems del protocolo ERAS alcanzó una mediana de 100%, tanto en la cohorte de bajo riesgo como en la cohorte de riesgo medio.
2. La estancia mediana post-trasplante fue inferior a 24 horas en UCI y de hasta 5 días en el hospital para todos los pacientes.
3. El uso combinado de hemodilución aguda normovolémica, recuperador de sangre y tromboelastometría permitió ahorrar sangre de banco.
4. La mayoría de pacientes se extubaron en quirófano al finalizar la cirugía.
5. La morbilidad al mes y al año se mantuvo por debajo de los mejores valores de referencia.
6. La tasa de reingresos estuvo dentro de los límites establecidos para este tipo de cirugía.
7. La mortalidad al año de los pacientes de riesgo bajo y medio fue similar a los mejores valores de referencia. La probabilidad de supervivencia a 5 años se mantuvo estable.
8. Estos datos sugieren que es factible y seguro aplicar un protocolo ERAS a pacientes que van a recibir un trasplante hepático, siempre que se disponga de un equipo multidisciplinar implicado tanto en el manejo pre y postoperatorio como en el seguimiento a largo plazo.

# BIBLIOGRAFÍA

**BIBLIOGRAFÍA**


1. Moore FD, Smith LL, Burnap TK, et al. One-stage homotransplantation of the liver following total hepatectomy in dogs. *Plast Reconstr Surg*. 1959;6(1):103-107. doi:10.1097/00006534-195901000-00041
2. Starlz TE, Kaupp HA, Brock DR, Lazarus RE, Johnson R V. Reconstructive problems in canine liver homotransplantation with special reference to the postoperative role of hepatic venous flow. *Surg Gynecol Obstet*. 1960;111:733-743. doi:10.1097/00006534-196204000-00094
3. Calne RY, Wheeler JR, Hurn BAL. Combined Immunosuppressive Action of Phytohaemagglutinin and Azathioprine (Imuran) on Dogs with Renal Homotransplants. *Br Med J*. 1965:154-155. doi:10.1136/bmj.2.5454.154
4. Starlz TE, Marchioro TL, Waddell WR. the Reversal of Rejection in Human Renal Homografts With Subsequent Development of Homograft Tolerance. *Surg Gynecol Obstet*. 1963;117:385-395.
5. Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the Liver in Humans. *Surg Gynecol Obstet*. 1963;117:659-676.
6. Calne RY, Rolles K, Thiru S, et al. Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 Kidneys, 2 Pancreases, and 2 Livers. *Lancet*. 1979;17(2):1033-1036. doi:10.1016/S0140-6736(79)92440-1
7. Starzl TE, Klintmalm GBG, Porter KA, Iwatsuki S, Schröter GPJ. Liver Transplantation with Use of Cyclosporin a and Prednisone. *N Engl J Med*. 1981;305(5):266-269. doi:10.1056/nejm198107303050507
8. Kino T, Hatanaka H, Miyata S, et al. Fk-506, A Novel Immunosuppressant Isolated From A Streptomyces Ii. Immunosuppressive Effect Of Fk-506 In Vitro. *J Antibiot (Tokyo)*. 1987;40(9):1256-1265. doi:10.7164/antibiotics.40.1256
9. Ochiai T, Nakajima K, Nagata M, et al. Effect of a new immunosuppressive agent, FK 506, on heterotopic cardiac allotransplantation in the rat. *Transplant Proc*. 1987;19(1 Pt 2):1284-1286.
10. Starzl TE, Fung J, Venkataramman R, Todo S, Demetris AJ, Jain A. Fk 506 for Liver, Kidney, and Pancreas Transplantation. *Lancet*. 1989;334(8670):1000-1004. doi:10.1016/S0140-6736(89)91014-3

11. Adam R, McMaster P, O'Grady JG, et al. Evolution of liver transplantation in Europe: Report of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transplant*. 2003;9(12):1231-1243. doi:10.1016/j.lts.2003.09.018
12. Adam R, Karam V, Cailliez V, et al. 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) – 50-year evolution of liver transplantation. *Transpl Int*. 2018;31(12):1293-1317. doi:10.1111/tri.13358
13. Arroyo V, Rimola A. Trasplante hepático en España. Una realidad posible o una quimera. *Gastroenterol Hepatol*. 1984;7(6):293-346.
14. Margarit C, Jaurrieta E, Maestre P. Trasplante hepático ortotópico en un paciente con hepatocarcinoma. *Rev Esp Enferm Apar Dig*. 1984;63(3):234-239.
15. Margarit C, Jaurrieta E, Casais L, et al. Trasplante hepático ortotópico: primer año de experiencia. *Med Clin (Barc)*. 1986;87(10):397-402.
16. Cuervas-Mons V, De La Rosa G, Pardo F, San Juan F, Valdivieso A. Activity and results of liver transplantation in Spain during 1984-2012. Analysis of the Spanish Liver Transplant Registry. *Med Clin (Barc)*. 2015;144(8):337-347. doi:10.1016/j.medcli.2014.07.036
17. Dutkowski P, De Rougemont O, Müllhaupt B, Clavien PA. Current and Future Trends in Liver Transplantation in Europe. *Gastroenterology*. 2010;138(3):802-809.e4. doi:10.1053/j.gastro.2010.01.030
18. Mahillo B, Carmona M, Álvarez M, White S, Noel L, Matesanz R. 2009 global data in organ donation and transplantation: Activities, laws, and organization. *Transplantation*. 2011;92(10):1069-1074. doi:10.1097/TP.0b013e31823360b1
19. Adam R, Karam V, Delvart V, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol*. 2012;57(3):675-688. doi:10.1016/j.jhep.2012.04.015
20. Gane EJ, Portmann BC, Naoumov N V., et al. Long-Term Outcome of Hepatitis C Infection after Liver Transplantation. *N Engl J Med*. 1996;334(13):815-820. doi:10.1056/nejm199603283341302
21. Berenguer M, Prieto M, Juan FS, et al. Contribution of donor age to the recent decrease in patient survival among HCV-infected liver transplant recipients. *Hepatology*. 2002;36(1):202-210. doi:10.1053/jhep.2002.33993
22. Verran DJ, Gurkan A, Dilworth P, et al. Inferior liver allograft survival from cadaveric donors > 50 years of age? *Clin Transplant*. 2001;15(2):106-110. doi:10.1034/j.1399-0012.2001.150205.x

23. Dutkowski P, Linecker M, Deoliveira ML, Müllhaupt B, Clavien PA. Challenges to liver transplantation and strategies to improve outcomes. *Gastroenterology*. 2015;148(2):307-323. doi:10.1053/j.gastro.2014.08.045
24. Freeman RB, Edwards EB. Liver transplant waiting time does not correlate with waiting list mortality: Implications for liver allocation policy. *Liver Transplant*. 2000;6(5):543-552. doi:10.1053/jlts.2000.9744
25. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg*. 1964;1:1-85. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4950264.
26. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973;60(8):646-649. doi:10.1002/bjs.1800600817
27. Infante-Rivard C, Esnaola S, Villeneuve J-P. Clinical and statistical validity of conventional prognostic factors in predicting short-term survival among cirrhotics. *Hepatology*. 1987;7(4):660-664. doi:10.1002/hep.1840070408
28. Fraley DS, Burr R, Bernardini J, Angus D, Kramer DJ, Johnson JP. Impact of acute renal failure on mortality in end-stage liver disease with or without transplantation. *Kidney Int*. 1998;54(2):518-524. doi:10.1046/j.1523-1755.1998.00004.x
29. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, Ter Borg PCJ. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. 2000;31(4):864-871. doi:10.1053/he.2000.5852
30. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33(2):464-470. doi:10.1053/jhep.2001.22172
31. Botta F, Giannini E, Romagnoli P, et al. MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: A European study. *Gut*. 2003;52(1):134-139. doi:10.1136/gut.52.1.134
32. Freeman RB, Wiesner RH, Edwards E, Harper A, Merion R, Wolfe R. Results of the first year of the new liver allocation plan. *Liver Transplant*. 2004;10(1):7-15. doi:10.1002/lt.20024
33. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant*. 2005;5(2):307-313.

doi:10.1111/j.1600-6143.2004.00703.x

34. Jacob M, Copley LP, Lewsey JD, et al. Pretransplant MELD score and post liver transplantation survival in the UK and Ireland. *Liver Transplant*. 2004;10(7):903-907. doi:10.1002/lt.20169
35. Heuman DM, Abou-Assi SG, Habib A, et al. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. *Hepatology*. 2004;40(4):802-810. doi:10.1002/hep.1840400409
36. Biggins SW, Rodriguez HJ, Bacchetti P, Bass NM, Roberts JP, Terrault NA. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Hepatology*. 2005;41(1):32-39. doi:10.1002/hep.20517
37. Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, et al. Evidence-Based Incorporation of Serum Sodium Concentration Into MELD. *Gastroenterology*. 2006;130(6):1652-1660. doi:10.1053/j.gastro.2006.02.010
38. Fernández-Esparrach G, Sánchez-Fueyo A, Ginès P, et al. A prognostic model for predicting survival in cirrhosis with ascites. *J Hepatol*. 2001;34(1):46-52. doi:10.1016/S0168-8278(00)00011-8
39. Wong VWS, Chim AML, Wong GLH, Sung JJY, Chan HLY. Performance of the new MELD-Na score in predicting 3-month and 1-year mortality in chinese patients with chronic hepatitis B. *Liver Transplant*. 2007;13(9):1228-1235. doi:10.1002/lt.21222
40. Huo TI, Wang YW, Yang YY, et al. Model for end-stage liver disease score to serum sodium ratio index as a prognostic predictor and its correlation with portal pressure in patients with liver cirrhosis. *Liver Int*. 2007;27(4):498-506. doi:10.1111/j.1478-3231.2007.01445.x
41. Neuberger J, Gimson A, Davies M, et al. Selection of patients for liver transplantation and allocation of donated livers in the UK. *Gut*. 2008;57(2):252-257. doi:10.1136/gut.2007.131730
42. Barber K, Madden S, Allen J, Collett D, Neuberger J, Gimson A. Elective liver transplant list mortality: Development of a United Kingdom end-stage liver disease score. *Transplantation*. 2011;92(4):469-476. doi:10.1097/TP.0b013e318225db4d
43. Sociedad Española de Trasplante Hepático. Documento de consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31(2):82-91. doi:10.1157/13117010
44. Llovet JM, Ducreux M, Lencioni R, et al. EASL-EORTC Clinical Practice

Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012;56(4):908-943. doi:10.1016/j.jhep.2011.12.001

45. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology*. 2011;53(3):1020-1022. doi:10.1002/hep.24199
46. Forner A, Ayuso C, Isabel Real M, et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. *Med Clin (Barc)*. 2009;132(7):272-287. doi:10.1016/j.medcli.2008.11.024
47. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver Transplantation for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinomas in Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996;334(11):693-699. doi:10.1056/nejm199603143341104
48. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology*. 2001;33(6):1394-1403. doi:10.1053/jhep.2001.24563
49. Planas R, Montoliu S, Ballesté B, et al. Natural History of Patients Hospitalized for Management of Cirrhotic Ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2006;4(11):1385-1394. doi:10.1016/j.cgh.2006.08.007
50. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C, et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol*. 2018;69(2):406-460. doi:10.1016/j.jhep.2018.03.024
51. Somsouk M, Kornfield R, Vittinghoff E, Inadomi JM, Biggins SW. Moderate ascites identifies patients with low model for end-stage liver disease scores awaiting liver transplantation who have a high mortality risk. *Liver Transplant*. 2011;17(2):129-136. doi:10.1002/lt.22218
52. Blei A. Hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(7):1968-1976. doi:10.1016/S0002-9270(01)02527-8
53. Wright G, Jalan R. Management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007;21(1):95-110. doi:10.1016/j.bpg.2006.07.009
54. Bajaj JS, Schubert CM, Heuman DM, et al. Persistence of Cognitive Impairment After Resolution of Overt Hepatic Encephalopathy. *Gastroenterology*. 2010;138(7):2332-2340. doi:10.1053/j.gastro.2010.02.015
55. Campagna F, Montagnese S, Schiff S, et al. Cognitive impairment and electroencephalographic alterations before and after liver transplantation: What is reversible? *Liver Transplant*. 2014;20(8):977-986. doi:10.1002/lt.23909

56. Singh N, Gayowski T, Wagener MM, Marino IR. Outcome of patients with cirrhosis requiring intensive care unit support: Prospective assessment of predictors of mortality. *J Gastroenterol*. 1998;33(1):73-79. doi:10.1007/s005350050047

57. Fichet J, Mercier E, Genée O, et al. Prognosis and 1-year mortality of intensive care unit patients with severe hepatic encephalopathy. *J Crit Care*. 2009;24(3):364-370. doi:10.1016/j.jcrc.2009.01.008

58. García-Martínez R, Simón-Talero M, Córdoba J. Prognostic assessment in patients with hepatic encephalopathy. *Dis Markers*. 2011;31(3):171-179. doi:10.3233/DMA-2011-0840

59. Wong RJ, Gish RG, Ahmed A. Hepatic encephalopathy is associated with significantly increased mortality among patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl*. 2014;20(12):1454-1461. doi:10.1002/lt.23981

60. Yoo H. Relationship of the model for end-stage liver disease (MELD) scale to hepatic encephalopathy, as defined by electroencephalography and neuropsychometric testing, and ascites. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(6):1395-1399. doi:10.1016/s0002-9270(03)00240-5

61. Bajaj JS, Saeian K. MELD score does not discriminate against patients with hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci*. 2005;50(4):753-756. doi:10.1007/s10620-005-2568-y

62. Lucidi C, Ginanni Corradini S, Abraldes JG, et al. Hepatic encephalopathy expands the predictivity of model for end-stage liver disease in liver transplant setting: Evidence by means of 2 independent cohorts. *Liver Transplant*. 2016;22(10):1333-1342. doi:10.1002/lt.24517

63. Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: Impact of liver transplantation. *Hepatology*. 2005;41(5):1122-1129. doi:10.1002/hep.20658

64. Schenk P, Schöniger-Hekele M, Fuhrmann V, Madl C, Silberhumer G, Müller C. Prognostic significance of the hepatopulmonary syndrome in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2003;125(4):1042-1052. doi:10.1016/S0016-5085(03)01207-1

65. Gupta S, Castel H, Rao R V., et al. Improved survival after liver transplantation in patients with hepatopulmonary syndrome. *Am J Transplant*. 2010;10(2):354-363. doi:10.1111/j.1600-6143.2009.02822.x

66. Iyer VN, Swanson KL, Cartin-Ceba R, et al. Hepatopulmonary syndrome: Favorable outcomes in the MELD exception era. *Hepatology*. 2013;57(6):2427-2435. doi:10.1002/hep.26070
67. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary Syndrome — A Liver-Induced Lung Vascular Disorder. *N Engl J Med*. 2008;358(22):2378-2387.
68. Taillé C, Cadranel J, Bellocq A, et al. Liver transplantation for hepatopulmonary syndrome: A ten-year experience in Paris, France. *Transplantation*. 2003;75(9):1482-1489. doi:10.1097/01.TP.0000061612.78954.6C
69. Fallon MB, Mulligan DC, Gish RG, Krowka MJ. Model for end-stage liver disease (MELD) exception for hepatopulmonary syndrome. *Liver Transplant*. 2006;12(S3):S105-S107. doi:10.1002/lt.20971
70. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, et al. Characteristics associated with liver graft failure: The concept of a donor risk index. *Am J Transplant*. 2006;6(4):783-790. doi:10.1111/j.1600-6143.2006.01242.x
71. Ghobrial RM, Gornbein J, Steadman R, et al. Pretransplant model to predict posttransplant survival in liver transplant patients. *Ann Surg*. 2002;236(3):315-323. doi:10.1097/00000658-200209000-00008
72. Rana A, Hardy MA, Halazun KJ, et al. Survival Outcomes Following Liver Transplantation (SOFT) score: A novel method to predict patient survival following liver transplantation. *Am J Transplant*. 2008;8(12):2537-2546. doi:10.1111/j.1600-6143.2008.02400.x
73. Dutkowski P, Oberkofler CE, Slankamenac K, et al. Are there better guidelines for allocation in liver transplantation?: A novel score targeting justice and utility in the model for end-stage liver disease era. *Ann Surg*. 2011;254(5):745-753. doi:10.1097/SLA.0b013e3182365081
74. El-Badry AM, Graf R, Clavien PA. Omega 3 - Omega 6: What is right for the liver? *J Hepatol*. 2007;47(5):718-725. doi:10.1016/j.jhep.2007.08.005
75. Silva MA. Putting objectivity into assessment of steatosis. *Transplantation*. 2009;88(5):620-621. doi:10.1097/TP.0b013e3181b39085
76. Dutkowski P, Schlegel A, Slankamenac K, et al. The use of fatty liver grafts in modern allocation systems: risk assessment by the balance of risk (BAR) score. *Ann Surg*. 2012;256(5):861-869. doi:10.1097/SLA.0b013e318272dea2
77. Donohoe CL, Nguyen M, Cook J, et al. Fast-track protocols in colorectal surgery. *Surgeon*. 2011;9(2):95-103. doi:10.1016/j.surge.2010.07.013

78. Kehlet H, Wilmore DW. Multimodal strategies to improve surgical outcome. *Am J Surg*. 2002;183(6):630-641. doi:10.1016/S0002-9610(02)00866-8
79. Fearon KCH, Ljungqvist O, Von Meyenfeldt M, et al. Enhanced recovery after surgery: A consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection. *Clin Nutr*. 2005;24(3):466-477. doi:10.1016/j.clnu.2005.02.002
80. Wilmore DW, Kehlet H. Management of patients in fast track surgery. *Br Med J*. 2001;322(7284):473-476.
81. Cascales-Campos PA, Sánchez-Fuentes PA, Gil J, et al. Effectiveness and failures of a fast track protocol after cytoreduction and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal surface malignancies. *Surg Oncol*. 2016;25(4):349-354. doi:10.1016/j.suronc.2016.08.001
82. Huber TS, Carlton LM, Harward TRS, et al. Impact of a clinical pathway for elective infrarenal aortic reconstructions. *Ann Surg*. 1998;227(5):691-701. doi:10.1097/00000658-199805000-00009
83. Leibman BD, Dillioglugil O, Abbas F, Tanli S, Kattan MW, Scardino PT. Impact of a clinical pathway for radical retropubic prostatectomy. *Urology*. 1998;52(1):94-99. doi:10.1016/S0090-4295(98)00130-7
84. Polle SW, Wind J, Fuhring JW, Hofland J, Gouma DJ, Bemelman WA. Implementation of a fast-track perioperative care program: What are the difficulties? *Dig Surg*. 2008;24(6):441-449. doi:10.1159/000108327
85. Maessen J, Dejong CHC, Hausel J, et al. A protocol is not enough to implement an enhanced recovery programme for colorectal resection. *Br J Surg*. 2007;94(2):224-231. doi:10.1002/bjs.5468
86. Spanjersberg WR, Reurings J, van Laarhoven CH. Fast track surgery versus conventional recovery strategies for colorectal surgery. In: Spanjersberg WR, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2009. doi:10.1002/14651858.CD007635
87. Steward BT, Stitz RW, Lumley JW. Laparoscopically assisted colorectal surgery in the elderly. *Br J Surg*. 1999;86(7):938-941. doi:10.1046/j.1365-2168.1999.01160.x
88. Scharfenberg M, Raue W, Junghans T, Schwenk W. “Fast-track” rehabilitation after colonic surgery in elderly patients - Is it feasible? *Int J Colorectal Dis*. 2007;22(12):1469-1474. doi:10.1007/s00384-007-0317-8
89. Bardram L, Funch-Jensen P, Kehlet H. Rapid rehabilitation in elderly patients

after laparoscopic colonic resection. *Br J Surg*. 2000;87(11):1540-1545. doi:10.1046/j.1365-2168.2000.01559.x

90. Lemanu DP, Singh PP, Stowers MDJ, Hill AG. A systematic review to assess cost effectiveness of enhanced recovery after surgery programmes in colorectal surgery. *Color Dis*. 2014;16(5):338-346. doi:10.1111/codi.12505
91. Coolsen MME, Van Dam RM, Van Der Wilt AA, Slim K, Lassen K, Dejong CHC. Systematic review and meta-analysis of enhanced recovery after pancreatic surgery with particular emphasis on pancreaticoduodenectomies. *World J Surg*. 2013;37(8):1909-1918. doi:10.1007/s00268-013-2044-3
92. Conlon KC, Labow D, Leung D, et al. Prospective randomized clinical trial of the value of intraperitoneal drainage after pancreatic resection. *Ann Surg*. 2001;234(4):487-494. doi:10.1097/00000658-200110000-00008
93. Lassen K, Coolsen MME, Slim K, et al. Guidelines for perioperative care for pancreaticoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Clin Nutr*. 2012;31(6):817-830. doi:10.1016/j.clnu.2012.08.011
94. Stoot JH, van Dam RM, Busch OR, et al. The effect of a multimodal fast-track programme on outcomes in laparoscopic liver surgery: A multicentre pilot study. *Hpb*. 2009;11(2):140-144. doi:10.1111/j.1477-2574.2009.00025.x
95. Hall TC, Dennison AR, Bilku DK, Metcalfe MS, Garcea G. Enhanced recovery programmes in hepatobiliary and pancreatic surgery: A systematic review. *Ann R Coll Surg Engl*. 2012;94(5):318-326. doi:10.1308/003588412X13171221592410
96. Schultz NA, Larsen PN, Klarskov B, et al. Evaluation of a fast-track programme for patients undergoing liver resection. *Br J Surg*. 2013;100(1):138-143. doi:10.1002/bjs.8996
97. Wong-Lun-Hing EM, Van Dam RM, Heijnen LA, et al. Is current perioperative practice in hepatic surgery based on enhanced recovery after surgery (ERAS) principles? *World J Surg*. 2014;38(5):1127-1140. doi:10.1007/s00268-013-2398-6
98. Mandell MS, Lockrem J, Kelley SD. Immediate tracheal extubation after liver transplantation: Experience of two transplant centers. *Anesth Analg*. 1997;84(2):249-253. doi:10.1097/00000539-199702000-00003
99. Biancofiore G, Romanelli AM, Bindi ML, et al. Very early tracheal extubation without predetermined criteria in a liver transplant recipient population. *Liver Transplant*. 2001;7(9):777-782. doi:10.1053/jlts.2001.23785
100. Mandell M. Reduced use of intensive care after liver transplantation: Influence of

early extubation. *Liver Transplant*. 2002;8(8):676-681. doi:10.1053/jlts.2002.34379

101. Mandell MS, Stoner TJ, Barnett R, et al. A multicenter evaluation of safety of early extubation in liver transplant recipients. *Liver Transplant*. 2007;13(11):1557-1563. doi:10.1002/lt.21263
102. Findlay JY, Jankowski CJ, Vasdev GM, et al. Fast track anesthesia for liver transplantation reduces postoperative ventilation time but not intensive care unit stay. *Liver Transplant*. 2002;8(8):670-675. doi:10.1053/jlts.2002.34678
103. Taner CB, Willingham DL, Bulatao IG, et al. Is a mandatory intensive care unit stay needed after liver transplantation? Feasibility of fast-tracking to the surgical ward after liver transplantation. *Liver Transplant*. 2012;18(3):361-369. doi:10.1002/lt.22459
104. Brustia R, Monsel A, Conti F, et al. Enhanced Recovery in Liver Transplantation: A Feasibility Study. *World J Surg*. 2018. doi:10.1007/s00268-018-4747-y
105. Xu Q, Zhu M, Li Z, et al. Enhanced recovery after surgery protocols in patients undergoing liver transplantation: A retrospective comparative cohort study. *Int J Surg*. 2020;78(April):108-112. doi:10.1016/j.ijsu.2020.03.081
106. Andersen HK, Lewis SJ, Thomas S. Early enteral nutrition within 24h of colorectal surgery versus later commencement of feeding for postoperative complications. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD004080. doi:10.1002/14651858.CD004080.pub2
107. Weimann A, Braga M, Harsanyi L, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Surgery including Organ Transplantation. *Clin Nutr*. 2006;25(2):224-244. doi:10.1016/j.clnu.2006.01.015
108. Wei C, Hua J, Bin C, Klassen K. Impact of lipid emulsion containing fish oil on outcomes of surgical patients: Systematic review of randomized controlled trials from Europe and Asia. *Nutrition*. 2010;26(5):474-481. doi:10.1016/j.nut.2009.09.011
109. Drover JW, Dhaliwal R, Weitzel L, Wischmeyer PE, Ochoa JB, Heyland DK. Perioperative use of arginine-supplemented diets: A systematic review of the evidence. *J Am Coll Surg*. 2011;212(3):385-399.e1. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2010.10.016
110. Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W, et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society

recommendations. *Clin Nutr*. 2012;31(6):783-800. doi:10.1016/j.clnu.2012.08.013

111. Nygren J, Thacker J, Carli F, et al. Guidelines for perioperative care in elective rectal/pelvic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Clin Nutr*. 2012;31(6):801-816. doi:10.1016/j.clnu.2012.08.012
112. Brick N. Premedication for Anxiety in Adult Day Surgery Patients. *AORN J*. 2010;92(1):101-102. doi:10.1016/j.aorn.2010.05.001
113. Walker KJ, Smith AF. Premedication for anxiety in adult day surgery. *Cochrane database Syst Rev*. 2009;(4):CD002192. doi:10.1002/14651858.CD002192.pub2
114. Rajagopalan S, Mascha E, Na J, Sessler DI. The effects of mild perioperative hypothermia on blood loss and transfusion requirement. *Anesthesiology*. 2008;108(1):71-77. doi:10.1097/01.anes.0000296719.73450.52
115. Clagett GP, Anderson FA, Geerts W, et al. Prevention of Venous Thromboembolism. *Chest*. 1998;114(5):531S-560S. doi:10.1378/chest.114.5_Supplement.531S
116. Koch A, Bouges S, Ziegler S, Dinkel H, Daures JP, Victor N. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis after major surgical intervention: update of previous meta-analyses. *Br J Surg*. 1997;84(6):750-759. doi:10.1002/bjs.1800840605
117. Bratzler DW, Houck PM. Antimicrobial prophylaxis for surgery: An advisory statement from the National Surgical Infection Prevention Project. *Am J Surg*. 2005;189(4):395-404. doi:10.1016/j.amjsurg.2005.01.015
118. Togo S, Tanaka K, Matsuo K, et al. Duration of antimicrobial prophylaxis in patients undergoing hepatectomy: A prospective randomized controlled trial using flomoxef. *J Antimicrob Chemother*. 2007;59(5):964-970. doi:10.1093/jac/dkm028
119. Darouiche RO, Wall MJ, Itani KMF, et al. Chlorhexidine–Alcohol versus Povidone–Iodine for Surgical-Site Antisepsis. *N Engl J Med*. 2010;362(1):18-26. doi:10.1056/NEJMoa0810988
120. Block BM, Liu SS, Rowlingson AJ, Cowan AR, Cowan JA, Wu CL. Efficacy of Postoperative Epidural Analgesia: A Meta-analysis. *J Am Med Assoc*. 2003;290(18):2455-2463. doi:10.1001/jama.290.18.2455
121. Jørgensen H, Wetterslev J, Møiniche S, Dahl JB. Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimens for postoperative gastrointestinal paralysis, PONV and pain after abdominal surgery. In: Jørgensen H, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. Chichester, UK: John Wiley & Sons,

Ltd; 2001. doi:10.1002/14651858.CD001893

122. Pratt WB, Steinbrook RA, Maithel SK, Vanounou T, Callery MP, Vollmer CM. Epidural analgesia for pancreatoduodenectomy: A critical appraisal. *J Gastrointest Surg*. 2008;12(7):1207-1220. doi:10.1007/s11605-008-0467-1
123. Holte K, Kehlet H. Epidural analgesia and risk of anastomotic leakage. *Reg Anesth Pain Med*. 2001;26(2):111-117. doi:10.1053/rapm.2001.21241
124. Nelson R, Edwards S, Tse B. Prophylactic nasogastric decompression after abdominal surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(3). doi:10.1002/14651858.CD004929.pub3
125. Cheatham ML, Chapman WC, Key SP, Sawyers JL. A meta-analysis of selective versus routine nasogastric decompression after elective laparotomy. *Ann Surg*. 1995;221(5):469-478. doi:10.1097/00000658-199505000-00004
126. Fisher WE, Hodges SE, Cruz G, et al. Routine nasogastric suction may be unnecessary after a pancreatic resection. *Hpb*. 2011;13(11):792-796. doi:10.1111/j.1477-2574.2011.00359.x
127. Pessaux P, Regimbeau JM, Dondéro F, Plasse M, Mantz J, Belghiti J. Randomized clinical trial evaluating the need for routine nasogastric decompression after elective hepatic resection. *Br J Surg*. 2007;94(3):297-303. doi:10.1002/bjs.5728
128. Bassi C, Molinari E, Malleo G, et al. Early versus late drain removal after standard pancreatic resections: Results of a prospective randomized trial. *Ann Surg*. 2010;252(2):207-214. doi:10.1097/SLA.0b013e3181e61e88
129. Zaouter C, Kaneva P, Carli F. Less urinary tract infection by earlier removal of bladder catheter in surgical patients receiving thoracic epidural analgesia. *Reg Anesth Pain Med*. 2009;34(6):542-548. doi:10.1097/aap.0b013e3181ae9fac
130. Lassen K, Kjæve J, Fetveit T, et al. Allowing normal food at will after major upper gastrointestinal surgery does not increase morbidity: A randomized multicenter trial. *Ann Surg*. 2008;247(5):721-729. doi:10.1097/SLA.0b013e31815cca68
131. Convertino VA. Cardiovascular consequences of bed rest: effect on maximal oxygen uptake. *Med Sci Sports Exerc*. 1997;29(2):191-196. doi:10.1097/00005768-199702000-00005
132. Ginès P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med*. 2009;361(13):1279-1290. doi:10.1056/NEJMra0809139
133. Cárdenas A, Ginès P, Uriz J, et al. Renal failure after upper gastrointestinal

bleeding in cirrhosis: Incidence, clinical course, predictive factors, and short-term prognosis. *Hepatology*. 2001;34(4 I):671-676. doi:10.1053/jhep.2001.27830

134. Hampel H, Bynum GD, Zamora E, El-Serag HB. Risk factors for the development of renal dysfunction in hospitalized patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2001;96(7):2206-2210. doi:10.1016/S0002-9270(01)02521-7
135. Ginès A, Escorsell A, Ginès P, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology*. 1993;105(1):229-236. doi:10.1016/0016-5085(93)90031-7
136. Yoo JJ, Kim SG, Kim YS, et al. Estimation of renal function in patients with liver cirrhosis: Impact of muscle mass and sex. *J Hepatol*. 2019;70(5):847-854. doi:10.1016/j.jhep.2018.12.030
137. Singal AK, Jackson B, Pereira GB, et al. Biomarkers of Renal Injury in Cirrhosis: Association with Acute Kidney Injury and Recovery after Liver Transplantation. *Nephron*. 2018;138(1):1-12. doi:10.1159/000479074
138. Francoz C, Glotz D, Moreau R, Durand F. The evaluation of renal function and disease in patients with cirrhosis. *J Hepatol*. 2010;52(4):605-613. doi:10.1016/j.jhep.2009.11.025
139. Tinti F, Lai S, Umbro I, et al. Chronic Kidney Disease-Epidemiology Formula and Model for End-Stage Liver Disease Score in the Assessment of Renal Function in Candidates for Liver Transplantation. *Transplant Proc*. 2010;42(4):1229-1232. doi:10.1016/j.transproceed.2010.03.129
140. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: A meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2002;40(2):221-226. doi:10.1053/ajkd.2002.34487
141. Pouria S, Barratt J. Secondary IgA Nephropathy. *Semin Nephrol*. 2008;28(1):27-37. doi:10.1016/j.semnephrol.2007.10.004
142. Novak J, Julian BA. Sugars and alcohol: IgA-associated renal diseases in alcoholic cirrhosis. *Kidney Int*. 2011;80(12):1252-1254. doi:10.1038/ki.2011.302
143. Tissandié E, Morelle W, Berthelot L, et al. Both IgA nephropathy and alcoholic cirrhosis feature abnormally glycosylated IgA1 and soluble CD89-IgA and IgG-IgA complexes: Common mechanisms for distinct diseases. *Kidney Int*. 2011;80(12):1352-1363. doi:10.1038/ki.2011.276
144. McGuire BM, Julian BA, Bynon JS, et al. Brief communication: Glomerulonephritis in patients with hepatitis C cirrhosis undergoing liver transplantation. *Ann Intern*

*Med*. 2006;144(10):735-741. doi:10.7326/0003-4819-144-10-200605160-00007

145. Ruiz R, Kunitake H, Wilkinson AH, et al. Long-term analysis of combined liver and kidney transplantation at a single center. *Arch Surg*. 2006;141(8):735-741. doi:10.1001/archsurg.141.8.735
146. Ripoll C, Yotti R, Bermejo J, Bañares R. The heart in liver transplantation. *J Hepatol*. 2011;54(4):810-822. doi:10.1016/j.jhep.2010.11.003
147. Raval Z, Harinstein ME, Skaro AI, et al. Cardiovascular risk assessment of the liver transplant candidate. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(3):223-231. doi:10.1016/j.jacc.2011.03.026
148. Lentine KL, Costa SP, Weir MR, et al. Cardiac Disease Evaluation and Management Among Kidney and Liver Transplantation Candidates. *Circulation*. 2012;126(5):617-663. doi:10.1161/CIR.0b013e31823eb07a
149. Machicao VI, Balakrishnan M, Fallon MB. Pulmonary complications in chronic liver disease. *Hepatology*. 2014;59(4):1627-1637. doi:10.1002/hep.26745
150. Ghayumi SMA, Mehrabi S, Zamirian M, Haseli J, Lankarani KB. Pulmonary complications in cirrhotic candidates for liver transplantation. *Hepat Mon*. 2010;10(2):105-109.
151. Rybak D, Fallon MB, Krowka MJ, et al. Risk factors and impact of chronic obstructive pulmonary disease in candidates for liver transplantation. *Liver Transpl*. 2008;14(9):1357-1365. doi:10.1002/lt.21545
152. Murray KF, Carithers RL. AASLD practice guidelines: Evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology*. 2005;41(6):1407-1432. doi:10.1002/hep.20704
153. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé P, et al. Pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD). *Eur Respir J*. 2004;24(5):861-880. doi:10.1183/09031936.04.00010904
154. Cosardereliogl C, Cosar AM, Gurakar M, Dagher NN, Gurakar A. Hepatopulmonary syndrome and liver transplantation: A recent review of the literature. *J Clin Transl Hepatol*. 2016;4(1):47-53. doi:10.14218/JCTH.2015.00044
155. Kawut SM, Taichman DB, Ahya VN, et al. Hemodynamics and survival of patients with portopulmonary hypertension. *Liver Transplant*. 2005;11(9):1107-1111. doi:10.1002/lt.20459
156. AbuHalimeh B, Krowka MJ, Tonelli AR. Treatment Barriers in Portopulmonary Hypertension. *Hepatology*. 2019;69(1):431-443. doi:10.1002/hep.30197
157. Provencher S, Herve P, Jais X, et al. Deleterious effects of β-blockers on exercise

capacity and hemodynamics in patients with portopulmonary hypertension. *Gastroenterology*. 2006;130(1):120-126. doi:10.1053/j.gastro.2005.10.013

158. Song L, Xie X-B, Peng L-K, Yu S-J, Peng Y-T. Mechanism and Treatment Strategy of Osteoporosis after Transplantation. *Int J Endocrinol*. 2015;2015:1-10. doi:10.1155/2015/280164
159. Premaor MO, Das TK, Debiram I, et al. Fracture incidence after liver transplantation: Results of a 10-year audit. *Qjm*. 2011;104(7):599-606. doi:10.1093/qjmed/hcr025
160. Butin S, Griffoul I, Espitalier F, Salamé E, Mulleman D, Goupille P. High incidence of vertebral osteoporotic fracture within the first year after liver transplantation. *Clin Exp Rheumatol*. 2017;35(6):913-918. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28516878.
161. Kasturi KS, Chennareddygari S, Mummadi RR. Effect of bisphosphonates on bone mineral density in liver transplant patients: A meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. *Transpl Int*. 2010;23(2):200-207. doi:10.1111/j.1432-2277.2009.00976.x
162. Stein EM, Ortiz D, Jin Z, McMahon DJ, Shane E. Prevention of Fractures after Solid Organ Transplantation: A Meta-Analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(11):3457-3465. doi:10.1210/jc.2011-1448
163. Arboleya L, Casado E, Casta S, et al. Recomendaciones de la Sociedad Española de Reumatología sobre osteoporosis. *Reumatol clínica*. 2018;15(4):188-210.
164. Crawford BAL, Kam C, Pavlovic J, et al. Zoledronic Acid Prevents Bone Loss after Liver Transplantation. *Ann Intern Med*. 2006;144(4):239. doi:10.7326/0003-4819-144-4-200602210-00005
165. Shane E, Cohen A, Stein EM, et al. Zoledronic acid versus alendronate for the prevention of bone loss after heart or liver transplantation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012. doi:10.1210/jc.2012-2804
166. Brunova J, Kratochvilova S, Stepankova J. Osteoporosis therapy with denosumab in organ transplant recipients. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9(APR):1-8. doi:10.3389/fendo.2018.00162
167. Ayats-Ardite J, Cisneros-Herreros J P-SL, De la Torre-Cisneros J J. Evaluación de las enfermedades infecciosas en el candidato a un trasplante de órgano sólido. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2002;20(9):448-461. doi:10.1016/S0213-

005X(02)72841-3

168. Avery RK. Prophylactic strategies before solid-organ transplantation. *Curr Opin Infect Dis*. 2004;17(4):353-356. doi:10.1097/01.qco.0000136936.13662.74
169. Chow J, Golan Y. Vaccination of solid-organ transplantation candidates. *Clin Infect Dis*. 2009;49(10):1550-1556. doi:10.1086/644734
170. Pérez San Gregorio MÁ, Rodríguez AM, Rodríguez AG. Problemas psicológicos asociados al trasplante de órganos. *Int J Clin Heal Psychol*. 2005:99-114.
171. Kamath PS, Kim WR. The Model for End-stage Liver Disease (MELD). *Hepatology*. 2007;45(3):797-805. doi:10.1002/hep.21563
172. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver Transplantation for the Treatment of Small Hepatocellular Carcinomas in Patients with Cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996;334(11):693-700. doi:10.1056/NEJM199603143341104
173. Jurado-García J, García-Borruel MM, Rodríguez-Perálvarez ML, et al. Impact of MELD allocation system on waiting list and early post-liver transplant mortality. *PLoS One*. 2016;11(6):1-13. doi:10.1371/journal.pone.0155822
174. Rodríguez-Laiz GP, Zapater P, Melgar P, et al. Bacterial DNA translocation contributes to systemic inflammation and to minor changes in the clinical outcome of liver transplantation. *Sci Rep*. 2019;9(1):1-12. doi:10.1038/s41598-018-36904-0
175. Murray D. Acute normovolemic hemodilution. *Eur Spine J*. 2004;13(SUPPL. 1):72-75. doi:10.1007/s00586-004-0755-8
176. Grant MC, Resar LMS, Frank SM. The efficacy and utility of acute normovolemic hemodilution. *Anesth Analg*. 2015;121(6):1412-1414. doi:10.1213/ANE.0000000000000935
177. Ferraz-Neto B., Silva E., Afonso R., et al. Acute normovolemic intraoperative hemodilution in liver transplantation. *Transplant Proc*. 1999;31(7):3069-3070. doi:10.1016/S0041-1345(99)00676-4
178. Jarnagin WR, Gonen M, Maithel SK, et al. A prospective randomized trial of acute normovolemic hemodilution compared to standard intraoperative management in patients undergoing major hepatic resection. *Ann Surg*. 2008;248(3):360-368. doi:10.1097/SLA.0b013e318184db08
179. Barile L, Fominskiy E, Di Tomasso N, et al. Acute Normovolemic Hemodilution Reduces Allogeneic Red Blood Cell Transfusion in Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Trials. *Anesth Analg*. 2017;124(3):743-752. doi:10.1213/ANE.0000000000001609

180. Della Rocca G, Chiarandini P. Hemodynamic Monitoring During Liver Transplantation. *Int Anesthesiol Clin*. 2017;55(2):121-134. doi:10.1097/AIA.0000000000000144
181. Schmidt AE, Israel AK, Refaai MA. The Utility of Thromboelastography to Guide Blood Product Transfusion. *Am J Clin Pathol*. 2019;152(4):407-422. doi:10.1093/ajcp/aqz074
182. Hawkins RB, Raymond SL, Hartjes T, et al. Review: The Perioperative Use of Thromboelastography for Liver Transplant Patients. *Transplant Proc*. 2018;50(10):3552-3558. doi:10.1016/j.transproceed.2018.07.032
183. Mandell MS, Lockrem J, Kelley SD. Immediate Tracheal Extubation After Liver Transplantation. *Anesth Analg*. 2011;84(2):249-253. doi:10.1213/00000539-199702000-00003
184. Mandell MS, Campsen J, Zimmerman M, Biancofiore G, Tsou M-Y. The clinical value of early extubation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2009;14(3):297-302. doi:10.1097/MOT.0b013e32832b2f6c
185. Addeo P, Locicero A, Faitot F, Bachellier P. Temporary Right Portocaval Shunt During Piggyback Liver Transplantation. *World J Surg*. 2019;43(10):2612-2615. doi:10.1007/s00268-019-05042-7
186. Nacif LS, Zanini LY, Sartori VF, et al. Intraoperative Surgical Portosystemic Shunt in Liver Transplantation: Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Transplant*. 2018;23:721-732. doi:10.12659/AOT.911435
187. Brustia R, Monsel A, Conti F, et al. Enhanced Recovery in Liver Transplantation: A Feasibility Study. *World J Surg*. 2019;43(1):230-241. doi:10.1007/s00268-018-4747-y
188. Robertson N, Gallacher PJ, Peel N, et al. Implementation of an enhanced recovery programme following pancreaticoduodenectomy. *Hpb*. 2012;14(10):700-708. doi:10.1111/j.1477-2574.2012.00521.x
189. Melloul E, Hübner M, Scott M, et al. Guidelines for Perioperative Care for Liver Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society Recommendations. *World J Surg*. 2016;40(10):2425-2440. doi:10.1007/s00268-016-3700-1
190. Muller X, Marcon F, Sapisochin G, et al. Defining Benchmarks in Liver Transplantation: A Multicenter Outcome Analysis Determining Best Achievable Results. *Ann Surg*. 2018;267(3):419-425. doi:10.1097/SLA.0000000000002477
191. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: A

new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004;240(2):205-213. doi:10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae

192. Clavien PA, Sanabria JR, Strasberg SM. Proposed classification of complications of surgery with examples of utility in cholecystectomy. *Surgery*. 1992;111(5):518-526. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1598671.
193. Clavien PA, Sanabria JR, Mentha G, et al. Recent results of elective open cholecystectomy in a North American and a European center: Comparison of complications and risk factors. *Ann Surg*. 1992;216(6):618-626. doi:10.1097/00000658-199212000-00002
194. Clavien PA, Camargo CA, Croxford R, Langer B, Levy GA, Greig PD. Definition and classification of negative outcomes in solid organ transplantation: Application in liver transplantation. *Ann Surg*. 1994;220(2):109-120. doi:10.1097/00000658-199408000-00002
195. Slankamenac K, Graf R, Barkun J, Puhan MA, Clavien PA. The comprehensive complication index: A novel continuous scale to measure surgical morbidity. *Ann Surg*. 2013;258(1):1-7. doi:10.1097/SLA.0b013e318296c732
196. Ettorchi -Tardy A, Levif M, Michel P. Benchmarking: A method for continuous quality improvement in health. *Healthc Policy*. 2012;7(4):101-119. doi:10.12927/hcpol.2012.22872
197. Benson GD. Acetaminophen in chronic liver disease. *Clin Pharmacol Ther*. 1983;33(1):95-101. doi:10.1038/clpt.1983.14
198. Feltracco P, Carollo C, Barbieri S, et al. Pain control after liver transplantation surgery. *Transplant Proc*. 2014;46(7):2300-2307. doi:10.1016/j.transproceed.2014.07.023
199. Randall HB, Alhamad T, Schnitzler MA, et al. Survival implications of opioid use before and after liver transplantation. *Liver Transplant*. 2017;23(3):305-314. doi:10.1002/lt.24714
200. Sun EC, Darnall BD, Baker LC, Mackey S. Incidence of and Risk Factors for Chronic Opioid Use Among Opioid-Naive Patients in the Postoperative Period. *JAMA Intern Med*. 2016;176(9):1286. doi:10.1001/jamainternmed.2016.3298
201. Ekberg H, Tedesco-Silva H, Demirbas A, et al. Reduced Exposure to Calcineurin Inhibitors in Renal Transplantation. *N Engl J Med*. 2007;357(25):2562-2575. doi:10.1056/nejmoa067411
202. Wallemacq P, Armstrong VW, Brunet M, et al. Opportunities to optimize

tacrolimus therapy in solid organ transplantation: Report of the european consensus conference. *Ther Drug Monit*. 2009;31(2):139-152. doi:10.1097/FTD.0b013e318198d092

203. Brunet M, Van Gelder T, Åsberg A, et al. Therapeutic Drug Monitoring of Tacrolimus-Personalized Therapy: Second Consensus Report. *Ther Drug Monit*. 2019;41(3):261-307. doi:10.1097/FTD.0000000000000640
204. Riff C, Debord J, Monchaud C, Marquet P, Woillard JB. Population pharmacokinetic model and Bayesian estimator for 2 tacrolimus formulations in adult liver transplant patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2019;85(8):1740-1750. doi:10.1111/bcp.13960
205. Fukudo M, Yano I, Shinsako K, et al. Prospective evaluation of the Bayesian method for individualizing tacrolimus dose early after living-donor liver transplantation. *J Clin Pharmacol*. 2009;49(7):789-797. doi:10.1177/0091270009333853
206. Ekberg H, Mamelok RD, Pearson TC, Vincenti F, Tedesco-Silva H, Daloze P. The Challenge of Achieving Target Drug Concentrations in Clinical Trials: Experience From the Symphony Study. *Transplantation*. 2009;87(9):1360-1366. doi:10.1097/TP.0b013e3181a23cb2
207. Memoria ONT 2007. 2007.
208. Carmona M, Coll E, Deulofeu R, Et.al. *Coordinación y Trasplantes*.; 2008.
209. Simini B. Tuscany doubles organ-donation rates by following Spanish example. *Lancet*. 2000;355(9202):476. doi:10.1016/S0140-6736(00)82032-2
210. Silva MA, Jambulingam PS, Gunson BK, et al. Hepatic artery thrombosis following orthotopic liver transplantation: A 10-year experience from a single centre in the United Kingdom. *Liver Transplant*. 2006;12(1):146-151. doi:10.1002/lt.20566
211. Stange BJ, Glanemann M, Nuessler NC, Settmacher U, Steinmüller T, Neuhaus P. Hepatic artery thrombosis after adult liver transplantation. *Liver Transplant*. 2003;9(6):612-620. doi:10.1053/jlts.2003.50098
212. Bekker J, Ploem S, De Jong KP. Early hepatic artery thrombosis after liver transplantation: A systematic review of the incidence, outcome and risk factors. *Am J Transplant*. 2009;9(4):746-757. doi:10.1111/j.1600-6143.2008.02541.x
213. Duffy JP, Hong JC, Farmer DG, et al. Vascular Complications of Orthotopic Liver Transplantation: Experience in More than 4,200 Patients. *J Am Coll Surg*. 2009;208(5):896-903. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2008.12.032

214. Mekion R, Burtch G, Ham J, Turcotte J, Campell D. THE HEPATIC ARTERY IN LIVER TRANSPLANTATION. *Transplantation*. 1989;48(3):438-443. doi:10.1097/00007890-198909000-00018
215. Herrero A, Souche R, Joly E, et al. Early Hepatic Artery Thrombosis After Liver Transplantation: What is the Impact of the Arterial Reconstruction Type? *World J Surg*. 2017;41(8):2101-2110. doi:10.1007/s00268-017-3989-4
216. Sneiders D, Houwen T, Pengel LHM, Polak WG, Dor FJMF, Hartog H. Systematic Review and Meta-Analysis of Posttransplant Hepatic Artery and Biliary Complications in Patients Treated with Transarterial Chemoembolization before Liver Transplantation. *Transplantation*. 2018;102(1):88-96. doi:10.1097/TP.0000000000001936
217. Boteon APC da S, Boteon YL, Vinuela EF, et al. The impact of transarterial chemoembolization induced complications on outcomes after liver transplantation: A propensity-matched study. *Clin Transplant*. 2018;32(5). doi:10.1111/ctr.13255
218. Ince V, Ersan V, Karakas S, et al. Does preoperative transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma increase the incidence of hepatic artery thrombosis after living-donor liver transplant? *Exp Clin Transplant*. 2017;15:21-24. doi:10.6002/ect.TOND16.L7
219. Panaro F, Ramos J, Gallix B, et al. Hepatic artery complications following liver transplantation. Does preoperative chemoembolization impact the postoperative course? *Clin Transplant*. 2014;28(5):598-605. doi:10.1111/ctr.12358
220. Marín-Gómez LM, Bernal-Bellido C, Álamo-Martínez JM, et al. Intraoperative hepatic artery blood flow predicts early hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2012;44(7):2078-2081. doi:10.1016/j.transproceed.2012.07.077
221. Lin M, Crawford M, Fisher J, Hitos K, Verran D. Hepatic artery thrombosis and intraoperative hepatic artery flow rates in adult orthotopic liver transplantation. *ANZ J Surg*. 2002;72(11):798-800. doi:10.1046/j.1445-2197.2002.02552.x
222. Grodzicki M, Anysz-Grodzicka A, Remiszewski P, et al. Treatment of early hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2011;43(8):3039-3042. doi:10.1016/j.transproceed.2011.08.028
223. Xue Z, Chen M, Zhang X, et al. Analysis of early hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *ANZ J Surg*. 2018;88(3):172-176. doi:10.1111/ans.13911
224. Shay R, Taber D, Pilch N, et al. Early aspirin therapy may reduce hepatic artery

thrombosis in liver transplantation. *Transplant Proc*. 2013;45(1):330-334. doi:10.1016/j.transproceed.2012.05.075

225. Mourad MM, Liossis C, Gunson BK, et al. Etiology and management of hepatic artery thrombosis after adult liver transplantation. *Liver Transplant*. 2014;20(6):713-723. doi:10.1002/lt.23874
226. Balderramo D, Navasa M, Cardenas A. Manejo actual de las complicaciones biliares tras un trasplante hepático: hincapié en el tratamiento endoscópico. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;34(2):107-115. doi:10.1016/j.gastrohep.2010.05.008
227. Seehofer D, Eurich D, Veltzke-Schlieker W, Neuhaus P. Biliary complications after liver transplantation: Old problems and new challenges. *Am J Transplant*. 2013;13(2):253-265. doi:10.1111/ajt.12034
228. Dacha S, Barad A, Martin J, Levitsky J. Association of hepatic artery stenosis and biliary strictures in liver transplant recipients. *Liver Transplant*. 2011;17(7):849-854. doi:10.1002/lt.22298
229. Akamatsu N, Sugawara Y, Hashimoto D. Biliary reconstruction, its complications and management of biliary complications after adult liver transplantation: A systematic review of the incidence, risk factors and outcome. *Transpl Int*. 2011;24(4):379-392. doi:10.1111/j.1432-2277.2010.01202.x
230. Senter-Zapata M, Khan AS, Subramanian T, et al. Patient and Graft Survival: Biliary Complications after Liver Transplantation. *J Am Coll Surg*. 2018;226(4):484-494. doi:10.1016/j.jamcollsurg.2017.12.039
231. Buis CI, Verdonk RC, Van der Jagt EJ, et al. Nonanastomotic biliary strictures after liver transplantation, part 1: Radiological features and risk factors for early vs. Late presentation. *Liver Transplant*. 2007;13(5):708-718. doi:10.1002/lt.21166
232. op den Dries S, Sutton ME, Lisman T, Porte RJ. Protection of Bile Ducts in Liver Transplantation: Looking Beyond Ischemia. *Transplantation*. 2011;92(4):373-379. doi:10.1097/TP.0b013e318223a384
233. Karimian N, Westerkamp AC, Porte RJ. Biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant*. 2014;19(3):209-216. doi:10.1097/MOT.0000000000000082
234. Weiss S, Schmidt SC, Ulrich F, et al. Biliary reconstruction using a side-to-side choledochocholedochostomy with or without T-tube in deceased donor liver transplantation: A prospective randomized trial. *Ann Surg*. 2009;250(5):766-770. doi:10.1097/SLA.0b013e3181bd920a

235. Shimoda M, Saab S, Morrisey M, et al. A Cost-effectiveness Analysis of Biliary Anastomosis with or Without T-tube after Orthotopic Liver Transplantation. *Am J Transplant*. 2001;1(2):157-161. doi:10.1034/j.1600-6143.2001.10210.x
236. Rao JH, Zhang F, Lu H, et al. Effects of multimodal fast-track surgery on liver transplantation outcomes. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2017;16(4):364-369. doi:10.1016/S1499-3872(17)60020-1
237. King AB, Kensinger CD, Shi Y, et al. Section editor: Tong j. Gan intensive care unit enhanced recovery pathway for patients undergoing orthotopic liver transplants recipients: A prospective, observational study. *Anesth Analg*. 2018;126(5):1495-1503. doi:10.1213/ANE.0000000000002851
238. Visioni A, Shah R, Gabriel E, Attwood K, Kukar M, Nurkin S. Enhanced Recovery After Surgery for Noncolorectal Surgery? A Systematic Review and Meta-analysis of Major Abdominal Surgery. *Ann Surg*. 2018;267(1):57-65. doi:10.1097/SLA.0000000000002267
239. Levy MF, Greene L, Ramsay MAE, et al. Readmission to the intensive care unit after liver transplantation. *Crit Care Med*. 2001;29(1):18-24. doi:10.1097/00003246-200101000-00004
240. Pereira AA, Bhattacharya R, Carithers R, Reyes J, Perkins J. Clinical factors predicting readmission after orthotopic liver transplantation. *Liver Transplant*. 2012;18(9):1037-1045. doi:10.1002/lt.23475
241. Li AHT, Lam NN, Naylor KL, Garg AX, Knoll GA, Joseph Kim S. Early hospital readmissions after transplantation: Burden, causes, and consequences. *Transplantation*. 2016;100(4):713-718. doi:10.1097/TP.0000000000000917
242. Yataco M, Cowell A, David W, Keaveny AP, Taner CB, Patel T. Predictors and impacts of hospital readmissions following liver transplantation. *Ann Hepatol*. 2016;15(3). doi:10.5604/16652681.1198805
243. Gonzalez AA, Abdelsattar ZM, Dimick JB, Dev S, Birkmeyer JD, Ghaferi AA. Time-to-readmission and mortality after high-risk surgery. *Ann Surg*. 2015;262(1):53-59. doi:10.1097/SLA.0000000000000912
244. Baganate F, Beal EW, Tumin D, et al. Early mortality after liver transplantation: Defining the course and the cause. *Surg (United States)*. 2018;164(4):694-704. doi:10.1016/j.surg.2018.04.039
245. Fukazawa K, Pretto EA, Nishida S, Reyes JD, Gologorsky E. Factors associated with mortality within 24 h of liver transplantation: An updated analysis of 65,308

adult liver transplant recipients between 2002 and 2013. *J Clin Anesth*. 2018;44:35-40. doi:10.1016/j.jclinane.2017.10.017

246. Rana A, Kaplan B, Jie T, et al. A critical analysis of early death after adult liver transplants. *Clin Transplant*. 2013;27(4):448-453. doi:10.1111/ctr.12186
247. Azevedo LDLS, Stucchi RSB, Ataíde ECD, Boin IFDF. Assessment of causes of early death after twenty years of liver transplantation. *Transplant Proc*. 2013;45(3):1116-1118. doi:10.1016/j.transproceed.2013.02.015
248. Kemmer N, Secic M, Zacharias V, Kaiser T, Neff GW. Long-term Analysis of Primary Nonfunction in Liver Transplant Recipients. *Transplant Proc*. 2007;39(5):1477-1480. doi:10.1016/j.transproceed.2006.11.012
249. Chung IS, Park M, Ko JS, Gwak MS, Kim GS, Lee SK. Which score system can best predict recipient outcomes after living donor liver transplantation? *Transplant Proc*. 2012;44(2):393-395. doi:10.1016/j.transproceed.2012.01.064
250. Totsuka E, Fung U, Hakamada K, et al. Analysis of clinical variables of donors and recipients with respect to short-term graft outcome in human liver transplantation. *Transplant Proc*. 2004;36(8):2215-2218. doi:10.1016/j.transproceed.2004.08.052
251. Martínez JA, Pacheco S, Bachler JP, et al. Accuracy of the BAR score in the prediction of survival after liver transplantation. *Ann Hepatol*. 2019;18(2):386-392. doi:10.1016/j.aohep.2019.01.002
252. Cuervas-Mons V, Martinez AJ, Dekker A, Starzl TE, David H. Early Death Causes.Pdf. 2010;6(3):495-501.
253. Bilbao I, Armadans L, Lazaro JL, Hidalgo E, Castells L, Margarit C. Predictive factors for early mortality following liver transplantation. *Clin Transplant*. 2003;17(5):401-411. doi:10.1034/j.1399-0012.2003.00068.x
254. Burroughs AK, Sabin CA, Rolles K, et al. 3-month and 12-month mortality after first liver transplant in adults in Europe: Predictive models for outcome. *Lancet*. 2006;367(9506):225-232. doi:10.1016/S0140-6736(06)68033-1
255. Daniel KE, Eickhoff J, Lucey MR. Why do patients die after a liver transplantation? *Clin Transplant*. 2017;31(3). doi:10.1111/ctr.12906
256. Farmer DG, Anselmo DM, Ghobrial RM, et al. Liver transplantation for fulminant hepatic failure: experience with more than 200 patients over a 17-year period. *Ann Surg*. 2003;237(5):666-675; discussion 675-6. doi:10.1097/01.SLA.0000064365.54197.9E

## ANEXO 1

### EVALUACIÓN DEL PACIENTE CANDIDATO A TRASPLANTE HEPÁTICO

ALACANT HOSPITAL GENERAL
DEPARTAMENT DE SALUT

DATOS DEL PACIENTE
(ETIQUETA)

Médico referencia _____
Hospital: _____
**Diagnóstico**: _____

Fecha: ___/___/_____
Médico UHP:_____

**1. DETERMINACIONES DE LABORATORIO.**
- ◘ ANALITICA PRE-TRASPLANTE ORION (SANGRE Y ORINA)
- ◘ Si DM: HbA1c+HC ENDOCRINO Y OFTALMOLOGÍA
- ◘ SEROLOGÍA PRETRASPLANTE ORION
- ◘ TROPONINA Y ProBNP (ASU ORION)
- ◘ QUANTIFERON (ORION)
- ◘ HC BANCO SANGRE (estudio pretrasplante hepático EDTA)

**2. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS Y HOJAS DE CONSULTA:**
- ◘ TAC HEPÁTICO y TORACICO
- ◘ RX TÓRAX+ RX columna lumbar y dorsal lateral
- ◘ ECG
- ◘ PFR (HC NEUMO ORION)
- ◘ GASTROSCOPIA+ COLONO (en su centro, último año)
- ◘ DENSITOMETRIA
- ◘ RMN CEREBRAL (si encefalopatía hepática, mayor de 60 años, candidato a retrasplante)
- ◘ Si FG<45: GAMMAGRAFIA RENAL
- ◘ HC CARDIOLOGÍA (Dra Lozano, ORION)
- ◘ HC UEI (Dra. Merino, si Mantoux+leishmania+, treponema +, VIH+, inmigrantes, ORION)
- ◘ HC PSIQUIATRÍA (ORION)
- ◘ HC PREVENTIVA (ORION)
- ◘ HC REUMA (ORION)
- ◘ HC NEFROLOGIA (ORION)
- ◘ HC ALERGIA (si alergia betalactámicos o sulfamidas)
- ◘ HC OFTALMOLOGIA (si DM, para fondo de ojo)

**3. CIRROSIS ETÍLICA**:
- ◘ PERFIL FÉRRICO
- ◘ RMN CEREBRAL

**4. CIRROSIS POR VHC:**
- ◘ CARGA VIRAL VHC
- ◘ GENOTIPO

**5. CIRROSIS POR VHB:**
- ◘ SEROLOGÍA VHB Y VHD.
- ◘ CARGA VIRAL VHB.

**6. CIRROSIS CRIPTOGENÉTICA**:
- ◘ PERFIL FÉRRICO
- ◘ COBRE/CERULOPLASMINA
- ◘ ALFA-1-ANTITRIPSINA
- ◘ DNA VHB
- ◘ RNA VHC

**7. ENF. WILSON:**
- ◘ COBRE/CERULOPLASMINA

**8. HEMOCROMATOSIS:**
- ◘ PERFIL FÉRRICO.
- ◘ MUTACIÓN GEN HEMOCROMATOSIS (cod. 9730 ORION)

**9. HEPATOCARCINOMA:**
- ◘ TC/RM CEREBRAL
- ◘ TC TORACOABDOMINAL

**OBSERVACIONES:**

**PROFILAXIS:** LAMIVUDINA / TENOFOVIR /ENTECAVIR / γGLOBULINA VHB VALGANCICLOVIR / ISONIACIDA / SEPTRIM 3 MESES/ SEPTRIM 6 MESES

**PAUTA DE INMUNOSUPRESIÓN**: ESTÁNDAR/BASILIXIMAB

**DIABETICO:** NO/SI (HACER HC ENDOCRINO PARA CONTROL)

GRUPO SANGUÍNEO: Rh: AC IRREGULARES:

COOMBS: CMV: VHB:

TOXOPLASMA:

PESO: TALLA: IMC:

DIRECCIÓN: _____

_____

Teléfono 1: _____Teléfono 2: _____Teléfono 3:_____Teléfono 4:_____Teléfono 5:_____

APOYO FAMILIAR: _____

LUGAR DE NACIMIENTO_____

**RESUMEN HISTORIA CLÍNICA**

**ANTECEDENTES PERSONALES:**

TABACO SI/NO Años paquete: Fecha abstinencia:

TRANSFUSIONES: SI/NO CIR ABDOMINAL: SI/NO
Tipo cirugía abdominal:

ALCOHOL SI/NO Gramos/día: Fecha abstinencia:

UDVP: SI/NO Tóxico: Fecha abstinencia:

HTA: SI/NO DM: SI/NO DMID/DMNID
Pauta Insulina:

ALERGIAS:

OTROS ANTECEDENTES:

**ANTECEDENTES HEPATOPATÍA:**

ASCITIS: SI/NO PBE: SI/NO HIDROTORAX: SI/NO

ENCEFALOPATÍA: SI/NO OTROS:

HDA: SI/NO Estudio hemodinámico:
Ligadura con bandas
Beta-bloqueantes/nitratos
TIPS

HCC: SI/NO
Tipo de tratamiento: Fecha:
Respuesta a tratamiento:

Tratamiento VHC (tipo tto, fecha y respuesta):

Tratamiento VHB (tipo tto, fecha y respuesta):

**EXPLORACIÓN FÍSICA**
TA SAT FC
AC
AP
ABDOMEN
MMII

**DIAGNÓSTICO:**

**TRATAMIENTO ACTUAL:**

**CHILD-PUGH A (5-6) B (7-9) C (10-15) MELD: MELD NA:**

| | **1** | **2** | **3** |
|---|---|---|---|
| ASCITIS | No | Media | A tensión |
| ENCEFALOPATÍA | No | II-II | III-IV |
| BRT | <2 | 2-3 | >3 |
| I.Q | >70 | 40-70% | <40 |
| ALBÚMINA | >3,5 | 2,8-3,5 | <2,8 |
| | | | |

| **FECHA** | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Glucosa | | | | | |
| Urea/creat | | | | | |
| FG CDK-EPI | | | | | |
| Na/K | | | | | |
| Ac. Úrico | | | | | |
| Col/TG | | | | | |
| BRT/BRD | | | | | |
| GOT/GPT | | | | | |
| GGT/FA | | | | | |
| PT/alb | | | | | |
| Cistatina | | | | | |
| Leucocitos | | | | | |
| Hb/Hto | | | | | |
| VCM | | | | | |
| Plaquetas | | | | | |
| IQ | | | | | |
| INR | | | | | |
| APTT | | | | | |
| AFP | | | | | |
| **CHILD** | | | | | |
| **MELD** | | | | | |
| **MELD NA** | | | | | |

**OTRAS DETERMINACIONES:**

| | | | |
|---|---|---|---|
| A1-AT | | IgG VHA | |
| Ceruloplasmina | | VHC Ac | |
| LKM | | ARN VHC | |
| ANA | | Carga VHC UI/Ulog | / |
| AMA | | Genotipo VHC/IL28 | / |
| ASMA | | VIH | |
| TSH/T4 | | CMV IgG/IgM | |
| Fe | | VHS IgG/IgM | |
| Sat Fe | | VHZ IgG/IgM | |
| CTFH | | VEB IgG/IgM | |
| Ferritina | | Toxoplasma | |
| HbA1c | | Lues | |
| HBsAg | | **Leishmania** | |
| HBs Ac | | | |
| HBcAc | | Quantiferon | |
| Ig M HBc | | Esputo Ziehl | |
| HBeAc | | Lowenstein | |
| HBeAg | | Tratamiento TBC (fecha) | |
| Anti VHD | | Sedimento orina | |
| Carga viral VHB pre-Tto | | Proteinas orina 24h | |
| Carga viral VHB pre-THO | | Aclaramiento crea | |

**INTERCONSULTAS:**

Cardiología: apto/ no apto
ECG (...../...../.....):
Ecocardiografía (...../...../.....):

Psiquiatría: apto/ no apto (...../...../.....)
Observaciones

Neumología: apto/no apto
Rx tórax (...../...../.....):
PFR (...../...../.....):

Nefrología: trasplante hepático/doble trasplante
Dx:
IS inducción:

Cirugía:(...../...../.....) Médico:
Anestesia: (...../...../.....) Médico:

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS (fecha):**
Gastroscopia (...../...../.....):

Colonoscopia (...../...../.....):

TC hepática/abdominal (...../...../.....):

TAC torácico (...../...../.....):

RMN/TC cerebral (...../...../.....):

DMT ósea: (...../...../.....):.....(DE)

Otras:

☐ Exclusión definitiva. Causa: .....

**ANEXO 2**

| |
|---|
| **PACIENTE:** |
| SIP: |
| Edad: |
| Nº valoración: |
| Procedencia: |
| Dr. Remitente: |

## EVALUACIÓN CARDIACA DEL CANDIDATO A TRASPLANTE HEPÁTICO

### 1. ANTECEDENTES

**1.1.- Factores de riesgo CV:**

**1.2.- *Antecedentes cardiovasculares*:**

- Cardiacos:
- Cerebrovasculares:
- Enfermedad vascular periférica:

**1.3 .- Otros AP relevantes** :

**1.4.- Patología que motiva el trasplante hepático**:

- Complicaciones cirrosis:

- MELD:

### 2. TRATAMIENTO

### 3. SITUACIÓN CLÍNICA

NYHA: Angor:

### 4. EXPLORACIÓN FÍSICA

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

TA ; FC

## 5. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

**5.1.- Analítica** :

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

**5.2.- ECG:**

| Ritmo | FC | Eje | PR (ms) | QRS (ms) | QT(ms) |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | |
| QTc (ms) | Blq rama | HVI | Alt.repol | Isquemia | |
| | | | | | |

CONCLUSIÓN ECG:

**5.3.- Ecocardiograma**:

| DTDVI (mm) | DTSVI (mm) | SIV(mm) | PP(mm) | AI (cm2) | DVD (mm) | TAPSE |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | | |
| GC (L/min) | IC (L/min/m2) | FEVI | S DTI (cm/s) | S´VD (cm/s) | PSAP (mmHg) | E/A |
| | | | | | | |
| E/e | TD mitral (ms) | TRIV (ms) | Masa (g/m2) | Valvulop | Test burbujas* | AD (cm2) |
| | | | | | | |

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

- Conclusiones ecocardiograma:

**5.4.- Rx tórax**.

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

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

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

## 6. DIAGNÓSTICO

## 7. IDONEIDAD DEL PACIENTE PARA EL TRASPLANTE HEPÁTICO

☐ No existe contraindicación cardiaca para el trasplante hepático.

☐ No contraindicado pero con posibilidad de complicaciones cardiacas.

☐ Existe contraindicación cardiaca para el trasplante hepático.

Recomendaciones por parte de Cardiología:

Fdo. Teresa Lozano-Cardiología.

Alicante, a ___ de _____de_____

## ANEXO 3

### Programa de trasplante hepático del Hospital General Universitario de Alicante

### Compromiso de Cumplimiento terapéutico por parte del paciente en proceso de evaluación para trasplante hepático

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

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

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

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

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

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

**¿Por qué requerimos la abstinencia?**
Existen tres razones principales por las que le pedimos que se abstenga de consumir alcohol, tabaco y drogas.

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

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

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

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

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

En Alicante, a _____de_____de _____

| | | |
|---|---|---|
| Firma del paciente: | Firma de un testigo: | Firma del médico: |
| DNI/ NIE/ Pasaporte: | DNI/ NIE/ Pasaporte: | DNI/ NIE/ Pasaporte: |

## ANEXO 4

GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT

AGÈNCIA VALENCIANA DE SALUT

HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ALICANTE Y CENTRO DE ESPECIALIDADES BABEL

**PEGATINA DEL PACIENTE**

*Servicio de Anestesiología-Reanimación* ***Evaluación Pre-Trasplante Hepático***

**DIAGNÓSTICO**: **PESO:** **TALLA:**

**CHILD PUGH:** **MELD** **ASA** **FECHA DE LA EVALUACIÓN:**

**HÁBITOS TÓXICOS**: RAM S / N Cual? Ex- Fumador S/N a/p. Enolismo S/N g/d.

Otros:

**ANTECEDENTES PATOLÓGICOS**:

**ENFERMEDAD HEPÁTICA:**

Ascitis S / N PBE S / N HDA S / N

Hidrotórax S / N TIPS S / N

**NEUROLÓGICO:** S/ N

Encefalopatía Grado

**HTA**

**CARDIOPATÍA:** S/N

- Hipertensiva/Isquémica / Valvular /Amiloidea/Cirrótica
-
- METS

**INFECCIOSO:** S/N

- Hepatitis A / B / C
- CMV / VIH
- Infección por mulitirresistentes S/N Cual?

**OTROS**

**RESPIRATORIO:** S/N

- EPOC
- Hipertensión pulmonar PAPm
- Síndrome Portopulmonar
- Otros

**ENDOCRINOLOGICO:** S/N

- DM Tto con:Insulina / ADOS
- Otros: Cual?

**RENAL:** S/N

- Insuficiencia renal
- Síndrome hepatorrenal
- Hemodiálisis

**OTROS**

**TRATAMIENTO HABITUAL.**

**INTERVENCIONES PREVIAS**: S/N...

Antecedentes Anestésicos de interés:

**EXPLORACIÓN FÍSICA:** **VÍA AÉREA** Difícil prevista S / N

TA Fc Sat O2 basal de pie: Prótesis dental S / N

| **PRUEBAS COMPLEMENTARIAS** | |
|---|---|
| **ECG:** Normal / patológico. Cual? | **RXTX:** Normal / patológico. Cual? |
| **ECOCARDIO** Normal / patológico. Cual? | **PFR:** Normal / patológico. Cual? |
| **OTROS:** | **GSA BASAL:**<br>pH PO2 PCO2 HCO3 SBE |

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

| **INTERCONSULTAS PENDIENTES** |
|---|
| |

**ESCALAS ÚTILES**

**ENCEFALOPATÍA**

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

**CHILD-PULG:**

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

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

**Índice MELD = 9,6 Ln(Creat)+3,8 Ln(Bili) + 11,2 Ln(INR) + 6,4**

**Facultativo / NºCol**

## ANEXO 5

ALACANT HOSPITAL GENERAL
DEPARTAMENT DE SALUT
Hospital General Universitario de Alicante
Programa de Trasplante Hepático

Nombre:
Apellidos:
Fecha de nacimiento:
NHC:
SIP:

**Evaluación quirúrgica pretrasplante**

Nombre: _____ Edad: _____ Sexo: _____
Fecha de esta evaluación: _____ ABO: _____ MELD_____ Child _____
Hepatólogo/a Dr/a: _____
Diagnóstico principal: _____
Otros diagnósticos:_____
Historia de su enfermedad actual: _____
_____
**Otros datos relevantes:** _____
_____

**Medicación actual:**

_____ _____
_____ _____
_____ _____

**Cirugías previas:**

_____
_____
_____

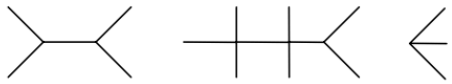
**RAMc ☐ No ☐ Sí:**
**Estatus social / familiar / apoyo (físico / emocional):**
Estado civil: ☐ Casado/a, ☐ Soltero/a, ☐ Separado/a, ☐ Divorciado/a, ☐ Viudo/a
¿Con quien vive? _____
¿Trabaja? ☐Sí ☐No ☐Jubilado ☐No x enfermedad ¿En qué? _____
¿Fuma? ☐Sí ☐No ☐En el pasado (lo dejó: ) # cigarrillos/paquetes _____ # años _____
¿Bebe? ☐Sí ☐No ☐En el pasado (lo dejó: ) Bebida _____ # /día/semana _____
¿Usa drogas? ☐Sí ☐No ☐En el pasado (lo dejó: )¿Tipo?_____
Comentarios adicionales: _____
**Antecedentes médicos familiares:**
Madre: _____ Padre: _____ Hermanos:_____
**Revisión por sistemas:**

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| Cardiovascular | | Neurológico | | Locomotor | |
| Endocrino | | Inmunológico | | Cutáneo-mucoso | |
| Respiratorio | | Hematopoyético | | ORL | |
| Digestivo | | Psiquiátrico | | Otro: | |
| Genitourinario | | Ocular | | | |

Comentarios adicionales:_____
**Examen Físico:**
T.A. _____ Frecuencia cardiaca _____ Peso _____ Altura _____ IMC_____

| | |
|---|---|
| Apariencia general | |
| Cabeza: | |
| Cuello | Adenopatías:☐Sí / No☐ |
| Axilas | Adenopatías:☐Sí / No☐ |
| Cardiovascular | |
| Respiratorio | |
| Neurológico | |
| Abdomen: | |
| Ascitis | ☐ No ☐ Leve ☐ Moderada ☐ A tensión |
| Organomegalias | ☐ Sí ☐ No |
| Hernias | ☐ Sí ☐ No |
| Extremidades | Adenopatías:☐Sí / No☐ |
| Piel | |
| Otros hallazgos | |

**Analítica (fecha):**



AST: _____ F. Alc.: _____ Bili T.:_____ INR:_____
ALT: _____GGTP: _____ Bili D.: _____ Quick: _____%
Proteínas totales: _____ Albúmina: _____ αFP: _____

MDRD4: **MELD:** _____

**Hallazgos radiológicos pertinentes:**

_____
_____
_____

**Plan:**

_____
_____
_____
_____

**Revisamos en detalle con el/la paciente y/o familiares los siguientes aspectos del trasplante:**

- **Distribución de órganos, sistema MELD, lista de espera, tiempos de espera.**
- **Evaluación del donante (edad, causa de muerte, estancia hospitalaria, patologías previas, serologías, analítica, curso hospitalario, etc.)**
- **Factores de riesgo del donante (estilo de vida, posibilidad de patologías y/o serologías no diagnosticadas previamente y que pueden transmitirse al receptor).**
- **Criterios expandidos de donantes: hígados añejos, hepatitis B (core), hepatitis C, hígado graso, etc.**
- **Posible uso de segmentos hepáticos: bipartición, donante vivo, hígado reducido.**
- **En qué consiste la cirugía del trasplante, qué conlleva, evolución normal.**
- **Posibles complicaciones quirúrgicas post-trasplante: trombosis de la arteria hepática, trombosis portal, fuga biliar o estenosis, hemorragia, disfunción del injerto, fallo hepático primario, etc.**
- **Otras posibles complicaciones médicas o psicológicas como infección de herida, neumonía, arritmias, infarto de miocardio, trombosis, fallo multiorgánico, muerte, ansiedad, estrés postraumático, depresión, sentimiento de culpa, etc.**
- **Curso postoperatorio, uso de medicación inmunosupresora y las complicaciones que su uso puede conllevar a largo plazo (incluyendo hipertensión y diabetes).**
- **Prevención del embarazo por las posibles complicaciones relativas a la medicación prescrita.**
- **Protocolo para los pacientes con CHC, con exploración previa al trasplante, y si se descubre extensión del tumor fuera del hígado, se aborta el trasplante y se cierra el abdomen.**
- **Consecuencias adversas del trasplante con la mayor mortalidad en los 3 primeros meses, existiendo buena correlación entre gravedad del estado del paciente previo al trasplante y mortalidad, por lo que las expectativas de pacientes y familiares de cara al trasplante deben ser realistas.**
- **El derecho a rehusar el trasplante en cualquier situación y sin penalización.**
- **Se responde a todas las preguntas formuladas por paciente y familiares.**
- **Se les entrega una copia del consentimiento.**

Fecha: _____ Firma: _____

## ANEXO 6

GENERALITAT VALENCIANA
CONSELLERIA DE SANITAT

ALACANT HOSPITAL GENERAL
DEPARTAMENT DE SALUT

ESPECIALIDAD DE TRASPLANTE

# Consentimiento Informado Trasplante Hepático

### 1. Identificación y descripción del procedimiento

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

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

### 2. Objetivo del procedimiento y beneficios que se esperan alcanzar

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

### 3. Alternativas razonables a dicho procedimiento

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

### 4. Consecuencias previsibles de su realización

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

### 5. Consecuencias previsibles de su no realización

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

### 6. Riesgos frecuentes

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

## ANEXO 7

ALICANTE HOSPITAL GENERAL
DEPARTAMENTO DE SALUD

Hospital General Universitario de Alicante
Programa de Trasplante Hepático

### Datos del receptor y del trasplante

**Trasplante HGUA #**

**Apellidos:** **Nombre:** **Fecha TH:** **Injerto #**
**Edad:** **años** **Sexo:** SEL. **Diagnóstico:**SELECCIONAR **Otro dx:**SELECCIONAR
**NHC** **SIP** **Anestesista:** **Fecha de ingreso:**
**Estado preTH:** SELECCIONAR **Estado mental:** SELECCIONAR **Peso al ingreso (kg):**

**ANALÍTICA PRE-TRASPLANTE**

Leuc: Hgb: Hct: Plaq: Quick: % INR:

Fibrinógeno: Na: BUN: Creat: Prot. T: Albúmina:

AST: ALT: F. Alc.: GGTP: Bili T: Bili D:

**SEROLOGÍA PRE-TRASPLANTE**

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

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

**INJERTO HEPÁTICO**

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

**Detalles de la cirugía:**

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

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

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

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

**EVALUACIÓN DEL INJERTO POR EL CIRUJANO:**

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

**CRONOLOGÍA (formato 24-hr):**

Fecha:
(Receptor)

| | | |
|---|---|---|
| Perfusión en el donante: | 00:00 | |
| Injerto fuera del hielo: | 00:00 | TIF:0minutos |
| Reperfusión: | 00:00 | TIC: 0 minutos |
| Apertura de la Porta: | 00:00 | |
| Apertura de la Arteria: | 00:00 | Reperfusión:simultánea |

Incisión TH: 00:00
Cierre TH: 00:00 Duración Cirugía:0min (0 horas y 0 minutos). Unidad de ingreso:SEL.
Hora:00:00

**PROFILAXIS INMUNOSUPRESORA INICIAL**

☐Esteroides ☐Tacrolimus ☐MMF ☐Basiliximab ☐Ciclosporina ☐Azatioprina ☐Timoglobulina ☐Sirolimus

**INJERTOS VASCULARES:**¿Se ha usado alguno? **SELECCIONAR**

**FLUJOS MEDIDOS:**

| | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| PORTA inicial: | ml/min | DPCT inicial: | ml/min | DPCT final: | ml/min | | |
| PORTA postreperf: | ml/min | AH postreperf: | ml/min | PORTA final: | ml/min | HA final: | ml/min |

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

**COMENTARIOS O PROCEDIMIENTOS ADICIONALES:**

ALICANTE HOSPITAL GENERAL
DEPARTAMENTO DE SALUD

Hospital General Universitario de Alicante
Programa de Trasplante Hepático

## Datos del donante



**RECEPTOR:** ,
**Fecha TH:** **Injerto #**

**DONANTE** **Apellidos:** **Nombre:** **Fecha nacimiento:**

**Hospital: SELECCIONAR**

**Ciudad:** **Alicante** **Si es otra:**

**Provincia: Alicante** **Si es otra:**

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

**Altura:** **cm** **Peso:** **kg**

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

**Grupo sanguíneo: SELECCIONAR** **RH: SELECCIONAR**

**Causa de muerte:** **SELECCIONAR** Si es otra:

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

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

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

**¿DONANTE EN ASISTOLIA?SELECCIONAR**

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

**¿Biopsia? SELECCIONAR** **ESTEATOSIS:** **Macrovesicular: SELECCIONAR** **%**
**Microvesicular: SELECCIONAR** **%**
**Otros hallazgos:**

**DETALLES DE LA EXTRACCIÓN:**

**TÉCNICASELECCIONAR** **PERFUSIÓN SELECCIONAR**

**OTROS ÓRGANOS EXTRAÍDOS:**

☐RIÑONES ☐CORAZÓN ☐PULMONES ☐PÁNCREAS ☐INTESTINO

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

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

(Rev.4/4/19 GPRL)

Exportar

**ANEXO 8**

International Journal of Surgery 85 (2021) 46–54

Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Surgery

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijsu

Prospective Cohort Study

# Enhanced recovery after low- and medium-risk liver transplantation. A single-center prospective observational cohort study

Gonzalo P. Rodríguez-Laiz [a,1], Paola Melgar [a,*,1], Cándido Alcázar-López [a], Mariano Franco-Campello [a], Francisco Martínez-Adsuar [b], José Navarro-Martínez [b], Luís Gómez-Salinas [b], Sonia Pascual [c], Pau Bellot [c], Fernando Carnicer [c], María Rodríguez-Soler [c], José M. Palazón [c], Patricio Mas-Serrano [d], Susana Almanza-López [e], Francisco Jaime-Sánchez [e], Miguel Perdiguero [f], Carlos de Santiago [g], Teresa Lozano [h], Javier Irurzun [i], Enrique Pérez [j], Esperanza Merino [k], Pedro Zapater [l], Félix Lluís [a]

[a] Hepatopancreatobiliary Surgery and Liver Transplantation, General University Hospital of Alicante (HGUA), And Health and Biomedical Research Institute of Alicante (ISABIAL), Alicante, Spain
[b] Anesthesiology and Surgical Critical Care, General University Hospital of Alicante (HGUA), And Health and Biomedical Research Institute of Alicante (ISABIAL), Alicante, Spain
[c] Gastroenterology and Hepatology, General University Hospital of Alicante (HGUA), And Health and Biomedical Research Institute of Alicante (ISABIAL), Alicante, Spain
[d] Pharmacy and Pharmacokinetics, General University Hospital of Alicante (HGUA), And Health and Biomedical Research Institute of Alicante (ISABIAL), Alicante, Spain
[e] Critical Care Medicine, General University Hospital of Alicante (HGUA), And Health and Biomedical Research Institute of Alicante (ISABIAL), Alicante, Spain
[f] Nephrology, General University Hospital of Alicante (HGUA), And Health and Biomedical Research Institute of Alicante (ISABIAL), Alicante, Spain
[g] Transplant Coordination, General University Hospital of Alicante (HGUA), And Health and Biomedical Research Institute of Alicante (ISABIAL), Alicante, Spain
[h] Cardiology, General University Hospital of Alicante (HGUA), And Health and Biomedical Research Institute of Alicante (ISABIAL), Alicante, Spain
[i] Radiology, General University Hospital of Alicante (HGUA), And Health and Biomedical Research Institute of Alicante (ISABIAL), Alicante, Spain
[j] Psychiatry, General University Hospital of Alicante (HGUA), And Health and Biomedical Research Institute of Alicante (ISABIAL), Alicante, Spain
[k] Infectious Diseases, General University Hospital of Alicante (HGUA), And Health and Biomedical Research Institute of Alicante (ISABIAL), Alicante, Spain
[l] Clinical Pharmacology, General University Hospital of Alicante (HGUA), And Health and Biomedical Research Institute of Alicante (ISABIAL), Alicante, Spain

ARTICLE INFO

*Keywords:*
Enhanced recovery after surgery
Liver transplantation
Outcome

ABSTRACT

*Background & aims:* Few studies have fully applied an enhanced recovery after surgery (ERAS) protocol to liver transplantation (LT). Our aim was to assess the effects of a comprehensive ERAS protocol in our cohort of low- and medium-risk LT patients.

*Methods:* The ERAS protocol included pre-, intra-, and post-operative steps. During the five-year study period, 181 LT were performed in our institution. Two cohorts were identified: low risk patients (n = 101) had a laboratory model for end-stage liver disease (MELD) score of 20 points or less at the time of LT, received a liver from a donor after brain death, and had a balance of risk score of 9 points or less; medium-risk patients (n = 15) had identical characteristics except for a higher MELD score (21–30 points). In addition, we analyzed the remaining patients (n = 65) who were transplanted over the same study period separately using the ERAS protocol.

*Results:* The low-risk cohort showed a low need for packed red blood cells transfusion (median: 0 units) and renal replacement therapy (1%), as well as a short length of stay both in the intensive care unit (13 h) and in the hospital (4 days); morbidity during one-year follow-up, and probability of surviving to one year (89.30%) and five years (76.99%) were in line with well-established reference data. Similar findings were observed in the medium-risk cohort.

*Abbreviations:* BAR, balance of risk; CCI®, comprehensive complication index; CMV, cytomegalovirus; ERAS, enhanced recovery after surgery; HCC, hepatocellular carcinoma; ICU, intensive care unit; IQR, interquartile range; LT, liver transplantation; MELD, model for end-stage liver disease; pRBC, packed red blood cells.

* Corresponding author.
*E-mail address:* paomelgar@hotmail.com (P. Melgar).
[1] Gonzalo P. Rodriguez-Laiz and Paola Melgar contributed equally to the study.

https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2020.12.003
Received 23 September 2020; Received in revised form 26 November 2020; Accepted 11 December 2020
Available online 15 December 2020
1743-9191/© 2020 IJS Publishing Group Ltd. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

*Conclusions:* This single-center prospective observational cohort study provides evidence that ERAS is feasible and safe for low- and medium-risk LT.

## 1. Introduction

Liver transplantation (LT) is a multidisciplinary undertaking, involving the coordination of care and utilization of an enormous amount of resources from many medical and surgical specialties and hospital services. The management of the patient, the clinical protocols used and the experience of the team are decisive in determining the success of the procedure. Likewise, both the recipient's disease severity and the donor's characteristics will have an impact on the outcomes.

Many studies show that the implementation of enhanced recovery after surgery (ERAS) protocols can improve postoperative outcomes in various surgical procedures [1]. These usually decrease the length of hospital stay and cost without increasing postsurgical complications. However, their implementation has been slow in major surgical procedures [1].

Recent studies suggest that the application of ERAS protocols in LT can shorten the length of hospital and ICU stay [2–4]. A study in non-selected patients [4] observed that enhanced recovery after LT decreased ICU stay from 4.4 to 2.6 days and reduced the transfusion of blood products, without increasing perioperative complications. Rao et al. [2] noted that enhanced recovery after low-risk LT reduced length of stay in the ICU from 5 days to 2 days, and in the hospital from 28 days to 18 days. A small-scale feasibility study observed a 47% reduction of the length of hospital stay using an enhanced recovery protocol after low-risk LT [3].

The decrease in the length of stay in the ICU and in the hospital should be achieved without increasing postoperative complications or readmissions, and without decreasing graft or patient survival. The application of an ERAS protocol in LT should aim for outcomes similar to the best ones obtained without the use of ERAS.

In September 2012, a new liver transplant program was launched at our hospital in Spain. From the beginning, a decision was made to implement ERAS as an essential part of the program. In the absence of a control group in our program, we chose to compare our results in light of well-established reference data [5], assuming that the centers included in that study did not routinely use ERAS.

The aim of the present study was to assess the effects of the ERAS protocol in our cohort of low- and medium-risk patients. Main outcome measures were the length of stay in hospital and the intensive care unit (ICU), morbidity and mortality during one-year follow-up, readmission rate, and five-year patients' survival.

## 2. Patients and methods

### 2.1. Cohort selection

This is a prospective, observational cohort study conducted in a single center. Patients were selected from a database maintained and audited prospectively during a five-year study period (September 2012 to August 2017) (Fig. 1). The database included all patients who received a LT during the study period. From there, the study cohorts were selected. To define the ERAS study cohorts, exclusion criteria [5] were adopted: acute liver failure, on mechanical ventilation at the time of surgery, receiving a graft from donors after circulatory death, portal vein thrombosis, previous major abdominal surgery (hepato-biliary surgery and extensive colorectal surgery), partial graft implantation or re-transplantation. The donor/recipient match was selected according to the balance of risk (BAR) score [5,6] which includes donor age, recipient Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score, recipient age, re-transplant status, the need for mechanical ventilation and cold ischemia time.

Only patients receiving a liver from a donor after brain death and with a BAR score of 9 points or less were included in the study. Raw MELD score at the time of transplantation was used to stratify patients into low (MELD $\leq$ 20) and medium-risk (MELD 21–30) cohorts. To depict the overall performance of our center, we analyzed all patients outside benchmark criteria who were transplanted over the same study period separately using the ERAS protocol (Fig. 1). Patients were listed with hepatocellular carcinoma (HCC) weighting.

Our ERAS protocol followed all recommendations designed for liver surgery by the ERAS Society [7], except those specific for preoperative nutrition, not applicable to LT. It was based on recent descriptions [2,3]. The main objective of an ERAS protocol is to accelerate recovery after surgery by applying a multimodal and standardized program to all phases of the care process, which includes stress reduction and prevention of complications, as detailed below.

Preoperative evaluation of renal and pulmonary function of candidates for LT is routine, since it enables the identification of alterations that may influence survival. But the alterations in cardiac function may carry a higher risk of mortality in the immediate LT postoperative period. Thus, all LT candidates underwent cardiac evaluation performed by one cardiologist following the AHA/ACCF scientific statement [8].

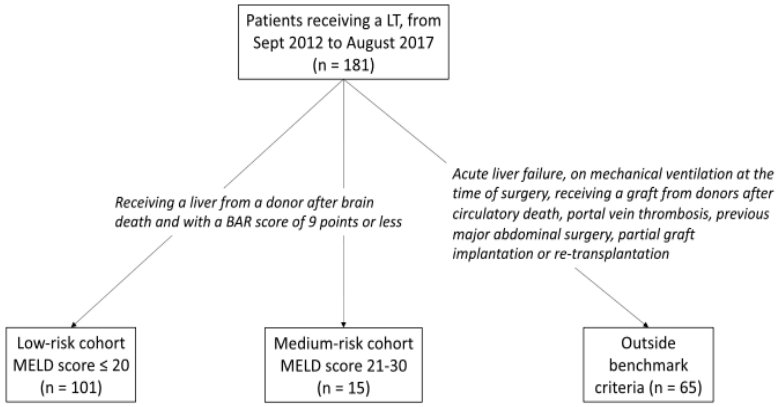



**Fig. 1.** Flow chart showing the total number of patients who received a liver transplant, the inclusion criteria in the low and medium risk cohorts, and the criteria used to determine their exclusion.

### 2.2. Preoperative interview

The preoperative interview was a relevant action in the ERAS protocol. The patient, accompanied by a close relative or a friend, had a preliminary interview with the anesthesia team, followed by a second one with the surgical team. One relevant discussion point, also part of the ERAS protocol, was the need for early ambulation. At the end of the interview, and after discussing other aspects included in the ERAS protocol, the patient was asked to sign an informed consent.

### 2.3. Preoperative management

Neither long-acting anxiolytic drugs nor carbohydrate loading were used before the procedure. Antibiotic prophylaxis (amoxicillin/clavulanate 2 g intravenously [iv]) was administered 1 h before skin incision, and normothermia was maintained during the procedure.

### 2.4. Perioperative management

Intraoperative anesthesia, surgical procedure and immunosuppression have been extensively described elsewhere [9]. Briefly, propofol (1.5–2.0 mg/kg), rocuronium (1 mg/kg) and fentanyl (5 μg/kg) were used to induce general anesthesia, and sevoflurane to maintain it. Routine preoperative hemoextraction (whole blood, 15 mL/kg) was performed when preoperative hemoglobin was at least 9 g/dL. The maximum amount drawn was 3 units, and extraction was stopped when venous oxygen saturation fell below 70%. Blood was stored at room temperature in the operating room and reinfusion was started on demand during the biliary reconstruction. A cell-saver was used in patients who didn't have a diagnosis of malignancy or any intraoperative evidence of contamination or infection. Neither blood drawn nor blood recovered with the use of cell-saver was quantified as red blood cell transfusion.

Hemodynamic management was based on cardiac index measurement using the Swan-Ganz pulmonary artery catheter for the first 100 LT procedures, and thereafter with the PiCCO monitoring system (Pulsion Medical System, Munich, Germany) [10]. Before blood extraction, we measured either pulmonary artery occlusion pressure with the Swan-Ganz catheter, or general end-diastolic index (GEDI) and the variation of stroke volume (SV) with the PiCCO system. After blood extraction, 400 mL of Plasmalyte was administered over 2 min if the cardiac index decreased by 12% in 5 min, pulmonary artery occlusion pressure was less than 15 mmHg, or the SV increased more than 10%. Volume expansion was continued in order to maintain pulmonary artery occlusion pressure between 10 mmHg and 15 mmHg, GEDI between 680 mL/$m^2$ and 800 mL/$m^2$, and variation of SV below 10%. Mean arterial pressure was maintained at 65 mmHg, for which norepinephrine was used as needed. Terlipressin (1 mg) boluses were added in patients with ascites to facilitate the weaning from norepinephrine. Fluid restriction was implemented throughout the surgical procedure. Plasmalyte and 20% albumin was given at a rate of 4 mL/kg-h to cover for unaccounted fluid losses, and red blood transfusion was given for hemoglobin of less than 7 g/dL, and/or venous oxygen saturation of less than 70%.

Coagulation disorders present at the start of the procedure were not corrected. Thromboelastometry (ROTEM) was used throughout the operating time as a guide to correct coagulopathy and help minimize blood loss and blood replacement. No nasogastric tube was left in place, and except for the initial patients, no other tubes or drains were left either. Whenever possible, patients were extubated in the operating room at the end of surgery.

### 2.5. ICU management

Following extubation, patients were transferred to the ICU with continuous monitoring. Abdominal Doppler ultrasonography was performed within the first 12 h after ICU admission. Antiemetic drugs were not routinely given postoperatively. Postoperative oral intake was offered a few hours after surgery, usually at breakfast time. Antithrombotic medication was not administered unless the patient was at risk of thrombosis. Discharge from the ICU was left to the criteria of the critical care specialist, the hepatology team and the surgical team according to their clinical experience, rather than according to a defined clinical protocol.

### 2.6. Surgical ward management

Ambulation was encouraged the same day of surgery. The postoperative analgesia protocol in the surgical ward included oral acetaminophen 650 mg every 4 h, alternating with oral metamizole 575 mg every 4 h. Patients requested analgesics according to their perception of pain, and medications were administered only if needed. Our protocol does not include the administration of intravenous analgesia. In exceptional situations oral analgesia was not effective and the intravenous route was used.

### 2.7. Immunosuppression protocol

Immunosuppression consisted of a regimen based on tacrolimus (Advagraf), mycophenolate mofetil and steroids. An intensive pharmacokinetic monitoring program was implemented from day one of treatment, drawing peripheral blood samples after the first dose including the measurement of trough level: at T0, before the second dose; T2, 2 h post-dose; and T3, 3 h post-dose. Daily trough level was then measured until discharge and during regular visits to the outpatient clinic. Blood samples were immediately assayed using an auto-analyzer (QMS technology, Indiko platform - ThermoFisher). The dose of tacrolimus to achieve a given target steady plasma level of the immunosuppressant was calculated using a Bayesian estimation methodology [11], based on individual pharmacokinetic parameters, and tailored for each patient according to kidney function, etiology of cirrhosis (i.e., hepatitis C virus, alcohol), and biochemical liver function tests post-transplantation. Target trough levels of tacrolimus were 6–8 ng/mL.

### 2.8. Hospital discharge

Similar to Brustia et al. [3] the following criteria for hospital discharge had to be fulfilled: pain control with oral analgesics, independent ambulation, oral tolerance to solid food, good biochemical function of the graft, good compliance with the immunosuppressive regimen, and absence of adverse effects or renal failure. Outpatient follow-up was initially twice a week and attended simultaneously by a hepatologist, surgeon and pharmacist.

### 2.9. Data Collection

Donor and recipient age, raw MELD score before LT, underlying liver disease and comorbidities, cold ischemia time, and postoperative events at discharge and during one-year follow-up (at 1, 3, 6, and 12 months) were recorded. Other included variables were postoperative complications using the Clavien-Dindo grading system and the comprehensive complication index (CCI®) [5].

Aggregated length of stay—merging index length of stay and readmission stay during the first 30 days—was obtained [12]. Readmission within 10 days of discharge was recorded [13]. Failure to rescue was defined as death in a patient with one or more defined complications [14].

### 2.10. Statistical analysis

Analysis of data for the present study was approved by the Ethics Committee of the General University Hospital of Alicante. Descriptive

**Table 1**
Demographic and clinical characteristics of low-, and medium-risk cohorts, and patients outside benchmark criteria.

| | Low-risk cohort MELD ≤20 | Medium-risk cohort MELD 21–30 | *P value** | Outside benchmark criteria | *P value** |
|---|---|---|---|---|---|
| **Demographics** | | | | | |
| Cases, n (% of total cases) | 101 (56) | 15 (8) | | 65 (36) | |
| Recipient age in years, median (IQR) | 58 (53–65) | 56 (54–57) | *0.32* | 57 (51–63) | *0.01*¶ |
| Donor age in years, median (IQR) | 64 (49–73) | 59 (51–76) | *0.98* | 60 (48–75) | *0.827* |
| MELD, median (IQR) | 12 (9–16) | 22 (22–23) | *<0.001*¶ | 17 (12–24) | *<0.001*¶ |
| BAR, median (IQR) | 4 (2–7) | 7 (7–7) | *˚0.001*¶ | 8 (3–10) | *<0.001*¶ |
| Platelet count x $10^3$/μL, median (IQR) | 87 (61–126) | 69 (52–84) | *0.029* | 88 (55–147) | *0.926* |
| Child score, median (IQR) | 8 (6–10) | 10 (10–11) | *0.001*¶ | 9 (7–10) | *0.005*¶ |
| Serum creatinine in mg/dL, median (IQR) | 0.9 (0.76–1.1) | 0.8 (0.56–1.12) | *0.275* | 0.89 (0.76–1.22) | *0.681* |
| **Underlying liver disease, n (%)**† | | | | | |
| Hepatocellular carcinoma | 70 (69) | 6 (40) | *0.053* | 23 (35) | *<0.001*¶ |
| Hepatitis C | 38 (38) | 6 (40) | *>0.99* | 16 (25) | *0.010*¶ |
| Alcoholic cirrhosis | 63 (62) | 13 (87) | *0.13* | 26 (40) | *0.011*¶ |
| Hepatitis B | 8 (8) | 0 (0) | *0.55* | 4 (6) | *0.770* |
| Acute liver failure | | | | 9 (14) | |
| Other | | | | 4 (6) | |

MELD: model for end-stage liver disease. BAR: balance of risk. IQR: interquartile range. (†) Totals add up to more than 100% because some patients had more than one underlying liver disease. (*) vs low risk; (¶) significance level after Bonferroni correction < 0.025.

statistics were used for intra- and postoperative parameters. Quantitative variables are reported as medians and interquartile range (IQR), and categorical variables as absolute and relative frequency. Statistical differences between groups were analyzed using the chi-squared test for categorical data and the Mann-Whitney *U* test for quantitative data. The Kaplan-Meier life-table analysis was used to study overall survival, defined as the timeframe between LT and death or end of follow-up, because precise dates of death or termination of follow-up were known. Data were censored at five years. P values of less than 0.05 were considered to indicate significance. The Bonferroni correction was applied when multiple comparisons were performed. All analyses were carried out using R software (R Core Team 2014. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL http://www.R-project.org/). The work has been reported in line with the STROCSS criteria [15]. The study is registered in www.researchregistry.com/with the unique identification number (UIN) 5999.

## 3. Results

Finally, 116/181 patients transplanted during the five-year study period met the benchmark criteria and were included in the study (Fig. 2).

### 3.1. Low-risk cohort (MELD ≤ 20)

Just over half of the total patients (n = 101/181, 56%) belonged to the low-risk cohort (Fig. 2). Demographic data are shown in Table 1.

#### 3.1.1. Peri- and post-operative course

There was hardly any need for transfusion of packed red blood cells (pRBC) or of postoperative renal replacement therapy (Table 2). Median length of stay was 13 h in the ICU, and 4 days in hospital (Table 2). During the stay in the surgical ward, median daily consumption of analgesia per patient was 517 mg (IQR 270–862) of oral metamizole and 325 mg (IQR 130–650) of oral acetaminophen. None of these medications were given intravenously. Metoclopramide 10 mg iv was given on occasion to seven patients to prevent postoperative nausea and vomiting. Compliance with the ERAS protocol reached 100% in most items, and was between 80 and 100% in eight of them (Fig. 3). By day 3, median tacrolimus trough blood concentration reached 8 ng/mL, and 80% of patients in the low-risk cohort achieved tacrolimus trough

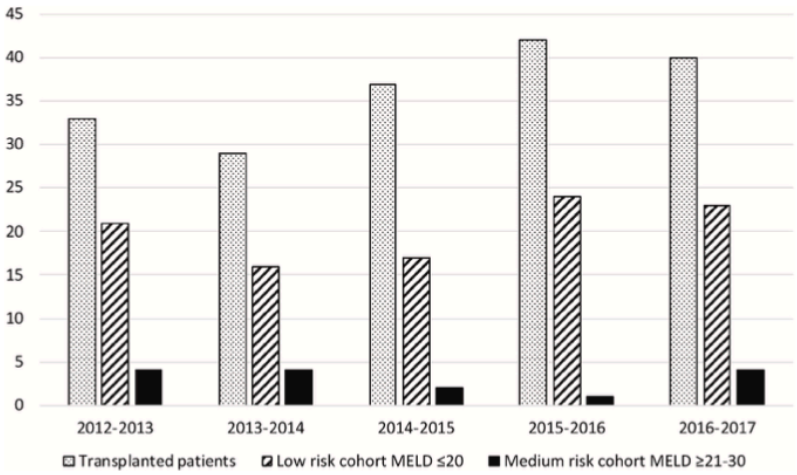



**Fig. 2.** Overall, 56% of the patients operated during the 5-year study period belonged to the low-risk cohort (MELD ≤20), although the percentages were different for each year (from September to August).

**Table 2**
Outcomes in low-, and medium-risk cohorts, and patients outside benchmark criteria.

| | Low-risk cohort MELD ≤20 | Medium-risk cohort MELD 21–30 | *P value** | Outside benchmark criteria | *P value** |
|---|---|---|---|---|---|
| **Peri- and post-operative course** | | | | | |
| Ascites at surgery, mL (IQR) | 0 (0–300) | 500 (0–4250) | *0.095* | 500 (0–3700) | *<0.001*¶ |
| Cold storage preservation, h, median (IQR) | 4 (3–5) | 3 (3–4) | *0.13* | 5 (4–6) | *0.002*¶ |
| Duration of LT, h, median (IQR) | 5 (4.5–5.6) | 5 (4.5–5.5) | *0.48* | 5.5 (4.9–6.6) | *0.860* |
| pRBC units, n, median (IQR) | 0 (0–0) | 0 (0–1) | *0.075* | 0 (0–0) | *0.037* |
| Blood drawn and reinfused, units, median (IQR) | 2 (0–2) | 1 (0–2) | *0.074* | 1 (0–2) | *0.037* |
| RBC recovered with cell-saver, mL, median (IQR) | 0 (0–170) | 240 (0–465) | *0.498* | 200 (0–520) | *0.105* |
| Post-op renal replacement therapy, n (% of total cases) | 1 (0.99) | 0 (0) | *>0.99* | 12 (18.5) | *<0.001*¶ |
| ICU stay, h, median (IQR) | 13 (10–21) | 20 (11–32) | *0.11* | 18 (12–37) | *<0.001*¶ |
| Hospital stay, days, median (IQR) | 4 (3–5) | 5 (4–10.5) | *0.011*¶ | 5 (4–11) | *<0.001*¶ |
| **Morbidity and mortality** | | | | | |
| Complications during 1-year follow-up, n (% of total cases) | | | | | |
| At least 1 complication | 75 (74) | 14 (93) | *0.18* | 55 (85) | *0.021*¶ |
| >1 complication | 50 (49) | 10 (67) | *0.35* | 35 (54) | *0.107* |
| Mild complication (≤grade II) | 62 (61) | 13 (87) | *0.082* | 37 (57) | *0.854* |
| Severe complications (≥grade III) | 45 (44) | 8 (53) | *0.74* | 45 (69) | *0.004*¶ |
| Biliary complications | 16 (16) | 4 (27) | *0.29* | 18 (28) | *0.665* |
| Hepatic artery thrombosis | 5 (5) | 0 (0) | *>0.99* | 4 (6) | *0.584* |
| Graft loss | 1 (1) | 2 (13) | *0.050* | 3 (5) | *0.198* |
| Mortality | 10 (10) | 2 (13) | *0.62* | 14 (22) | *0.003*¶ |
| Post-LT morbidity index, CCI®, median (IQR) | | | | | |
| At discharge | 0 (0–20.9) | 0 (0–20.9) | *0.45* | 29.6 (0–49.9) | *<0.001*¶ |
| At 1 month | 20.9 (0–33.5) | 20.9 (0–21.7) | *0.84* | 33.5 (4.3–47.3) | *0.001*¶ |
| At 3 months | 20.9 (0–39.5) | 30.8 (20.9–59.1) | *0.15* | 33.5 (8.7–47.4) | *0.004*¶ |
| At 6 months | 29.6 (0–44.7) | 37.2 (20.9–61.6) | *0.093* | 33.7 (20.9–50.2) | *0.008*¶ |
| At 12 months | 29.6 (8.7–44.9) | 37.2 (20.9–61.6) | *0.12* | 36.2 (20.9–54.3) | *0.016*¶ |
| Readmission < 1 month | | | | | |
| N (%) | 33 (33) | 3 (20) | *0.39* | 20 (31) | *<0.865* |
| Length of stay, days, median (IQR) | 7 (2.75–9.25) | 4 (4–5.5) | *0.82* | 4 (2–8.5) | *0.082* |
| **Survival probability (Kaplan-Meier method)** | | | | | |
| 1-year survival probability (95% CI) | 0.89 (0.83–0.95) | 0.86 (0.70–1.00) | *0.67* | 0.75 (0.65–0.87) | *0.01*¶ |
| 5-year survival probability (95% CI) | 0.77 (0.68–0.86) | 0.66 (0.42–1.00) | *0.36* | 0.61 (0.47–0.80) | *0.02*¶ |

IQR: interquartile range. LT: liver transplantation. pRBC: packed red blood cells. ICU: intensive care unit. CCI®: complication comprehensive index. (*) vs low risk; (¶) significance level after Bonferroni correction < 0.025.

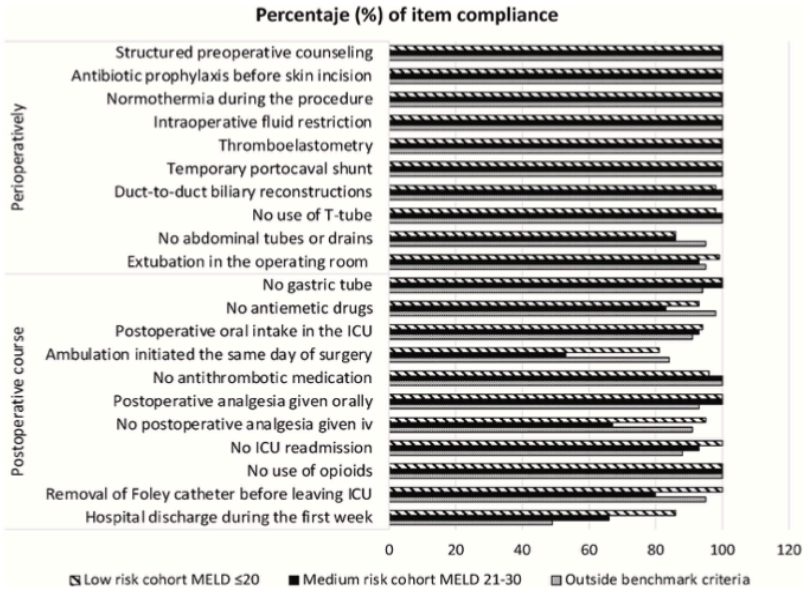



**Fig. 3.** ERAS protocol items compliance in the low- and medium-risk cohorts, and in the outside benchmark criteria group.

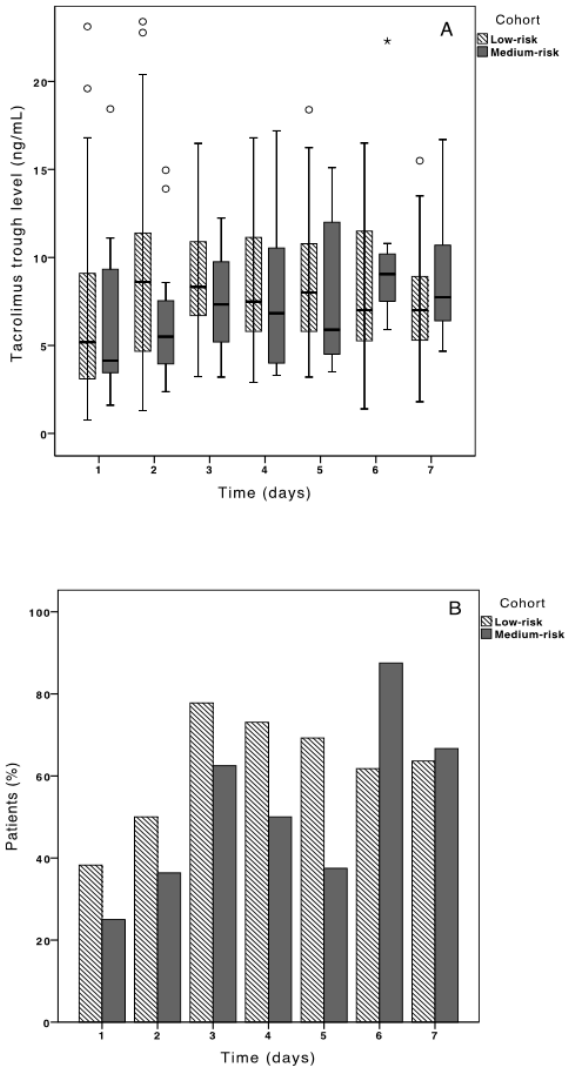



**Fig. 4.** A) Median trough blood concentration of tacrolimus (ng/mL), with interquartile range (boxes) and 95% confidence intervals (bars). B) Percentage of patients with trough concentration of tacrolimus between 5 and 12 ng/mL. Time is represented in days from LT or after starting tacrolimus administration in patients who received basiliximab induction. Note the low proportion of outliers (circles).

concentration between 5 ng/mL and 12 ng/mL (Fig. 4).

### 3.1.2. Morbidity

Post-LT complications in the low-risk cohort are shown in Table 2. All biliary complications occurred after hospital discharge, whereas all hepatic artery thromboses were detected before hospital discharge. All five hepatic artery thromboses were diagnosed on day 1, and they were initially treated using the endovascular route by means of interventional radiology.

Only one graft was lost. Overall median post-LT CCI® was 0 (IQR 0–20.9) at discharge, and increased progressively during the first year. One in three patients was readmitted during the first month after LT, with a median stay of 7 days (Table 2). Aggregated length of stay remained at a median of 4 days (IQR 3–9). The causes of these early readmissions are shown in Table 3.

**Table 3**
Causes of readmission <1 month in low-, and medium-risk cohorts, and patients outside benchmark criteria.

| | Low-risk cohort MELD ≤20 | Medium-risk cohort MELD 21–30 | Outside benchmark criteria |
|---|---|---|---|
| Acute rejection | 9 | | 1 |
| Cytomegalovirus (CMV) infection | 4 | | |
| Wound dehiscence | 4 | | 1 |
| Urinary tract infection | 4 | | |
| Biloma | 3 | | 3 |
| Wound infection | 3 | | |
| Acute confusional state | 2 | | 1 |
| Pleural effusion | 1 | | |
| Intestinal obstruction | 1 | | |
| Need to perform a diagnostic test | 2 | | |
| Pancreatic ascites | 1 | | |
| Herpetic esophagitis | 1 | | |
| Anemia | 1 | | |
| Suprahepatic caval stenosis | | 1 | 1 |
| Transient renal failure | | 1 | |
| Diarrhea | | 1 | |
| Lower gastrointestinal bleeding | | | 1 |
| Strangulated umbilical hernia | | | 1 |
| Secondary bacterial peritonitis | | | 1 |
| Cellulitis | | | 1 |
| Atrial fibrillation | | | 1 |
| Common bile duct stenosis | | | 2 |
| Hypomagnesemia | | | 1 |
| Herpes simplex infection | | | 2 |

### 3.1.3. Mortality

Ten patients died during the first year of follow-up in the low-risk cohort (Table 2). Eight patients died during the first month (Table 4). Five of these eight patients had a comorbidity unrelated to the liver [16–20] and one patient with foramen ovale died of postoperative pneumonia and right ventricle failure. The other two patients died at six and nine months due to recurrence and spread of hepatocellular carcinoma and lung cancer metastases, respectively. Eight of the twenty patients who developed a complication of grade III or more in the Clavien-Dindo classification during the first month after LT died. Thus, the rate of failure to rescue at 30 days was 40% in the low-risk cohort. Twenty-six patients were readmitted within 10 days of hospital discharge, and one of them died seven days later due to pancreatic ascites. Thus, 30-day mortality of patients readmitted within 10 days of hospital discharge was 3.8% in our low-risk cohort. Probability of surviving to one year and to five years (Fig. 5) was in keeping with the expected values (Table 2).

## 3.2. Medium-risk cohort (MELD 21–30)

Only 15 patients met the pre-established criteria for medium risk (Table 1). As expected, both MELD and BAR values were significantly higher when compared to those in the low-risk cohort ($p < 0.001$). In addition, Child score was significantly higher ($p = 0.001$).

### 3.2.1. Peri- and post-operative course

Need for pRBC and post-operative renal replacement therapy were similar to the low-risk cohort (Table 2). Length of stay in the ICU and in the hospital was slightly higher compared to the low-risk cohort, but

**Table 4**
30-day mortality in the low-risk cohort.

| Year of LT | Patient # | Age | Non-liver comorbidities | Causes of death | Days after LT |
|---|---|---|---|---|---|
| 2014 | 1 | 46 | Foramen ovale | Post-op pneumonia, right ventricle failure | 3 |
| | 2 | 46 | None | Primary graft failure, re-LT, cardiogenic and distributive shock | 3 |
| | 3 | 60 | Essential thrombocytosis (14) | Malfunction vs. primary graft failure | 2 |
| | 4 | 54 | Right diaphragmatic paralysis (15) | Partial hepatic artery thrombosis, hemoperitoneum, contaminated ascites, sepsis, ARDS | 26 |
| 2015 | 5 | 59 | Coronary artery disease (16), coronary stents | Sudden death at home | 26* |
| | 6 | 56 | Abdominal aortic aneurysm (17) | Bronchopulmonary aspiration | 14† |
| | 7 | 49 | Anomalous pulmonary venous connections (18) | Right ventricular dysfunction due to overload | 7 |
| 2016 | 8 | 69 | None | Hemoperitoneum, sepsis, multiorgan failure | 24 |

ARDS: adult respiratory distress syndrome. Four of the six patients who died before hospital discharge had some non-liver comorbidity. Two patients with non-liver comorbidity died after being readmitted: (*) patient #5 was readmitted on the 7th post-op day for bile leak, a biliary stent was placed, the patient was asymptomatic and discharged after 17 days; (†) patient #6 was readmitted on the 7th post-op day for pancreatic leak, a stent was placed in the Wirsung duct, and the patient was asymptomatic.

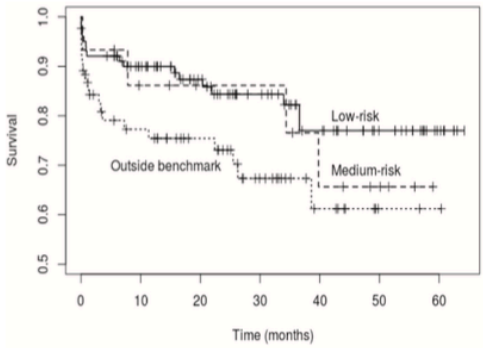



**Fig. 5.** Survival of patients in the low- and medium-risk cohorts and in the group outside benchmark criteria.

only hospital stay was significantly longer ($p = 0.011$). Median daily consumption of analgesia per patient was 144 mg (IQR 115–287) of oral metamizole, 585 mg (IQR 195–650) oral acetaminophen and negligible amounts of intravenous metamizole and acetaminophen. One patient received metoclopramide 10 mg iv occasionally to prevent postoperative nausea and vomiting. Compliance with the ERAS protocol reached 100% in most items, was between 80 and 100% in six of them, and below 80% in early ambulation and hospital discharge during the first week (Fig. 3).

#### 3.2.2. Morbidity

Complications over one-year follow-up were more frequent than in the low-risk group, but differences were not statistically significant. Three patients were readmitted during the first month after LT, with a median stay of 4 days (Table 2). The causes of early readmission are shown in Table 3.

#### 3.2.3. Mortality

Two patients died during the first year of follow-up (Table 2). One patient died after re-transplantation due to graft failure. The second patient died at eight months due to colon perforation, tertiary peritonitis, and colangiopathy. Probability of surviving to one year and to five years (Fig. 5) was similar to the low-risk cohort (Table 2).

### 3.3. Patients outside benchmark criteria

Sixty-five patients reached a median MELD score of 17 and a median BAR score of 8, both values significantly higher ($p < 0.001$) than those in the low-risk cohort (Table 1). Child score was significantly higher ($p = 0.005$).

As expected, most outcomes were significantly inferior when compared to the low-risk cohort (Table 2, Fig. 5). However, need for pRBC, blood drawn and reinfused, RBC recovered with cell-saver, biliary complications, hepatic artery thrombosis, graft loss, and 30-day readmission were similar to outcomes in the low-risk cohort (Table 2). The causes of early readmission are shown in Table 3. Compliance with the ERAS protocol reached 100% in ten items, remained between 80 and 100% in ten, and was lower in discharge from hospital during the first week (Fig. 3).

## 4. Discussion

This study evaluated the effects of an ERAS protocol in low- and medium-risk patients, implemented as part of a new LT program. Our patients had low need for pRBC transfusion and renal replacement therapy, and a short length of stay both in the ICU and in the hospital. Morbidity during one-year follow-up and long-term survival was within the standard range.

The work of Müller et al. [5] established the best benchmark cut-off values in the perioperative period: intraoperative transfusion of ≤3 units of pRBC, renal replacement therapy ≤8, ICU stay ≤4 days, and hospital stay ≤18 days. Our results are clearly below these values. Regarding postoperative complications, the best benchmark cut-off values were CCI® at discharge ≤29.6, CCI® at one year ≤42.1, biliary complications at discharge ≤12%, hepatic artery thrombosis at discharge ≤4.1%, mortality at discharge ≤2% and mortality at one year ≤9%. Except for biliary complications at discharge and 30-day mortality, our results are similar or below benchmark values.

The most frequent interventions used in ERAS protocols that we included in our study were structured information given to the patient about the procedure and recovery; use of short-acting anesthetics; avoidance of drains, T-tube and nasogastric tube; prevention of fluid overload; maintenance of normal body temperature; early withdrawal of the Foley catheter; early oral nutrition; minimal use of opioids; and early ambulation. The absence of drains, nasogastric tube, and Foley catheter facilitated mobilization. The implementation of a pharmacokinetics tacrolimus estimation as part of the ERAS protocol certainly facilitated early hospital discharge of our patients. In our protocol we have avoided administering non-steroidal anti-inflammatory drugs because it has long been speculated –and recently confirmed– that these drugs interact with calcineurin inhibitors and further damage kidney function [21].

Compliance with the ERAS protocol was complete or close to 100% for perioperative items in the low- and medium-risk cohorts and in patients outside benchmark criteria. As an example, tracheal extubation –one of the most examined practical applications of ERAS in LT–, was achieved in all but one patient. Regarding postoperative items, early ambulation and hospital discharge during the first week achieved somewhat lower compliance in both low- and medium-risk cohorts and in the group outside benchmark criteria. The involvement of nursing

staff and family members is essential to achieve compliance with these items.

Clinical practice benchmarking involves structured comparisons of processes and the exchange of best practices in clinical care [22]. Most outcome indicators in our patients were similar to those found previously [5]. However, intraoperative transfusion was lower. The level of hemoglobin that triggered the administration of pRBC during the surgical procedure was established at 7 g/dL, as long as blood pressure remained within the expected range. Hepatic artery thrombosis occurred early on, and biliary complications increased progressively over the first year [5].

The reduced hospital stays achieved with the implementation of an ERAS protocol should not be at the expense of increased re-admissions [1]. Some experts might argue that readmitting 33% of discharges within 30 days is not a good outcome, questioning whether enhanced recovery is truly beneficial for a new program. Skeptics might also ask why the median hospital stay of 4 days after the LT increases to 7 days during readmissions. However, these numbers can be misleading, since the aggregated hospital stay during the first month remained at a median of 4 days.

Because our patients were discharged from the hospital after a few days, it seemed appropriate to quantify the complications at 30 days as well as at three months. In our low-risk cohort, median CCI® was 20.9 (IQR 0–33.5) at 30 days, and 20.9 (IQR 0–39.5) at three months. Beyond the first month, we did not report on the number of complications since we recorded only minor events that could be managed on an outpatient basis.

Two out of every three low-risk patients did not need to be readmitted, with obvious advantages for patients and payers. In addition, many readmissions were due to mild complications such as episodes of rejection that required liver biopsy, CMV infection, wound problems, intra-abdominal collections, or miscellaneous other ailments common in complex surgical patients.

Mortality in the present series occurred early. Despite thorough pre-LT cardiac evaluation, some early post-LT mortality was related to cardiac events (right ventricle failure, right ventricular dysfunction due to overload). Fluid restriction was applied throughout the intraoperative and ICU management as part of the ERAS protocol. However, either some other steps involved in the intraoperative monitoring or post-LT management could account for early deaths. The patients who died from cardiac causes were young and the preoperative cardiac evaluation had already detected some serious abnormalities in them, except in one patient who had an undetected double superior vena cava. Five of the eight patients who died within a month of the LT in the low-risk cohort had some comorbidity unrelated to the liver disease that may have contributed to their death [16–20]. On the other hand, it is surprising that the mortality rate barely increased from one month to one year.

Undoubtedly, a rescue failure rate of 40% in our low risk cohort offers room for improvement [14]. On the other hand, the 30-day mortality of patients readmitted within 10 days of hospital discharge in our low-risk cohort was 3.8%, a figure similar to the 3.3% reported in a study for readmissions between days 6 and 10 post-discharge after colectomy, lung resection or coronary artery bypass grafting [13].

Among the limitations, this is a single-center, observational, non-comparative study. The ERAS dynamics quickly permeated staff habits in such a way that it would have been difficult to consider a randomized comparative study. Fortunately, –and although no benchmark values were available at the beginning of the program– the article by Müller et al. [5] became a reference for the evaluation of our results. Undoubtedly, the early mortality data in the present study indicate that there is room for improvement, a change in trend that we have recently observed. Among the strengths, all patients were initially included in the ERAS protocol, although it was clear that not all were going to complete all items. The protocol configuration was made from scratch in our center, no previous dynamics had to be broken, and the staff incorporated the ERAS habits naturally. Potential patients are aware that the center applies this protocol. Our results, which are far from excellent, are rather an invitation for other groups to implement ERAS protocols in order to improve the outcomes in their own LT programs.

## 5. Conclusions

The present study provides additional data on the implementation of enhanced recovery after LT, mainly in low-risk patients. We observed a short post-LT length of stay, both in the ICU and in the ward. Morbidity during one-year follow-up and long-term survival were comparable to those achieved using traditional protocols.

## Ethical approval

Research Ethics Committee, Alicante Health Department–General Hospital, CEIm: PI2018/132.

## Sources of funding

None.

## Trial registry number

Name of the registry: Research Registry
Unique Identifying number or registration ID: researchregistry5999
Hyperlink to your specific registration (must be publicly accessible and will be checked): http://www.researchregistry.com

## Guarantor

P Melgar is the guarantor of the paper.

## Provenance and peer review

Not commissioned, externally peer-reviewed.

## Data statement

Upon request, we will be glad to share the enhanced recovery after surgery protocol that we have been using since de beginning of our liver transplantation program, including the Bayesian estimation methodology employed for immunosuppression monitoring.

## CRediT authorship contribution statement

**Gonzalo P. Rodríguez-Laiz:** Conceptualization, Data curation, Formal analysis, Investigation, Methodology, Project administration, Supervision, Validation, Writing - original draft, Writing - review & editing. **Paola Melgar:** Conceptualization, Data curation, Formal analysis, Investigation, Methodology, Project administration, Supervision, Validation, Visualization, Writing - original draft, Writing - review & editing, Guarantor of the study. **Cándido Alcázar-López:** Investigation. **Mariano Franco-Campello:** Investigation. **Francisco Martínez-Adsuar:** Conceptualization, Investigation. **José Navarro-Martínez:** Conceptualization, Investigation. **Luís Gómez-Salinas:** Conceptualization, Investigation, Methodology, Validation. **Sonia Pascual:** Conceptualization, Investigation, Methodology, Resources, Validation. **Pau Bellot:** Investigation, Resources. **Fernando Carnicer:** Investigation, Resources. **María Rodríguez-Soler:** Investigation, Resources. **José M. Palazón:** Investigation, Resources. **Patricio Mas-Serrano:** Conceptualization, Data curation, Formal analysis, Investigation, Methodology, Resources, Software, Validation. **Susana Almanza-López:** Investigation. **Francisco Jaime-Sánchez:** Conceptualization, Investigation, Validation. **Miguel Perdiguero:** Conceptualization, Investigation, Methodology, Validation. **Carlos de Santiago:** Conceptualization, Investigation, Validation. **Teresa Lozano:** Conceptualization,

Investigation, Validation. **Javier Irurzun:** Conceptualization, Investigation. **Enrique Pérez:** Investigation. **Esperanza Merino:** Conceptualization, Investigation. **Pedro Zapater:** Conceptualization, Data curation, Formal analysis, Investigation, Methodology, Resources, Software, Validation, Writing - original draft, Writing - review & editing. **Félix Lluís:** Conceptualization, Data curation, Formal analysis, Investigation, Methodology, Project administration, Supervision, Validation, Visualization, Writing - original draft, Writing - review & editing.

## Declaration of competing interest

None.

## Acknowledgments

The authors would like to thank Ramón Charco, MD, PhD, head of HPB Surgery and Liver Transplantation at Vall d'Hebron Hospital, Barcelona, Spain; and to Celia Villodre, MD, PhD, surgeon consultant at HGUA, Alicante, Spain, for their advice and suggestions when reviewing the manuscript.

And to the nursing staff of Hepatology, Transplant Coordination, Operating Room, Anaesthesiology and Surgical Critical Care, Intensive Care, and General Surgery of the General University Hospital of Alicante, for the invaluable contribution to this protocol and excellent patient care.

## Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2020.12.003.

## References

[1] A. Visioni, R. Shah, E. Gabriel, et al., Enhanced recovery after surgery for noncolorectal surgery?: a systematic review and meta-analysis of major abdominal surgery, Ann. Surg. 267 (2018) 57–65.
[2] J.H. Rao, F. Zhang, H. Lu, et al., Effects of multimodal fast-track surgery on liver transplantation outcomes, Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int. 16 (2017) 364–369.
[3] R. Brustia, A. Monsel, F. Conti, et al., Enhanced recovery in liver transplantation: a feasibility study, World J. Surg. 43 (2019) 230–241.
[4] A.B. King, C.D. Kensinger, Y. Shi, et al., Intensive care unit enhanced recovery pathway for patients undergoing orthotopic liver transplants recipients: a prospective, observational study, Anesth. Analg. 126 (2018) 1495–1503.
[5] X. Müller, F. Marcon, G. Sapisochin, et al., Defining benchmarks in liver transplantation: a multicenter outcome analysis determining best achievable results, Ann. Surg. 267 (2018) 419–425.
[6] P. Dutkowski, C.E. Oberkofler, K. Slankamenac, et al., Are there better guidelines for allocation in liver transplantation? A novel score targeting justice and utility in the model for end-stage liver disease era, Ann. Surg. 254 (2011) 745–753.
[7] E. Melloul, M. Hübner, M. Scott, et al., Guidelines for perioperative care for liver surgery: enhanced recovery after surgery (ERAS) society recommendations, World J. Surg. 40 (2016) 2425–2440.
[8] K.L. Lentine, S.P. Costa, M.R. Weir, J.F. Robb, et al., Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates: a scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation, Circulation 126 (5) (2012) 617–663.
[9] G.P. Rodríguez-Laiz, P. Zapater, P. Melgar, et al., Bacterial DNA translocation contributes to systemic inflammation and to minor changes in the clinical outcome of liver transplantation, Sci. Rep. 9 (2019) 835.
[10] G. Della Rocca, P. Chiarandini, Hemodynamic monitoring during liver transplantation, Int. Anesthesiol. Clin. 55 (2017) 121–134. Spring.
[11] M. Fukudo, I. Yano, K. Shinsako, et al., Prospective evaluation of the Bayesian method for individualizing tacrolimus dose early after living-donor liver transplantation, J. Clin. Pharmacol. 49 (7) (2009 Jul) 789–797.
[12] K. Lassen, L.S. Nymo, F. Olsen, et al., Benchmarking of aggregated length of stay after open and laparoscopic surgery for cancers of the digestive system, BJS Open 2 (2018) 246–253.
[13] A.A. Gonzalez, Z.M. Abdelsattar, J.B. Dimick, et al., Time-to-readmission and mortality after high-risk surgery, Ann. Surg. 262 (2015) 53–59.
[14] A.A. Ghaferi, J.D. Birkmeyer, J.B. Dimick, Complications, failure to rescue, and mortality with major inpatient surgery in Medicare patients, Ann. Surg. 250 (2009) 1029–1034.
[15] R. Agha, A. Abdall-Razak, E. Crossley, N. Dowlut, C. Iosifidis, G. Mathew, for the Strocss Group, The STROCSS 2019 guideline: strengthening the reporting of cohort studies in surgery, Int. J. Surg. 72 (2019) 156–165.
[16] A.K. Seth, B.K. Gunson, D.F. Mirza, et al., Thrombocytosis in liver transplant recipients: prevalence, natural history, and impact, Liver Transplant. 13 (2007) 1598–1602.
[17] V.C. McAlister, D.R. Grant, A. Roy, et al., Right phrenic nerve injury in orthotopic liver transplantation, Transplantation 55 (1993) 826–830.
[18] A.I. Skaro, L.G. Gallon, V. Lyuksemburg, et al., The impact of coronary artery disease on outcomes after liver transplantation, J. Cardiovasc. Med. 17 (2016) 875–885.
[19] D.C. Cron, D.M. Coleman, K.H. Sheetz, et al., Aneurysms in abdominal organ transplant recipients, J. Vasc. Surg. 59 (2014) 594–598.
[20] K. Singhal, A.D. Newton, C. Corbett, et al., Management of partial anomalous pulmonary venous connections in patients requiring pulmonary resection: a case report and systematic review, J. Thorac. Dis. 9 (2017) 5434–5439.
[21] L.M. Delzer, L.K. Golightly, T.H. Kiser, S.W. Biggins, V.J. Lewis, I.I. Kim, Calcineurin inhibitor and nonsteroidal anti-inflammatory drug interaction: implications of changes in renal function associated with concurrent use, J. Clin. Pharmacol. 58 (11) (2018 Nov) 1443–1451.
[22] A. Ettorchi-Tardi, M. Levif, P. Michel, Benchmarking: a method for continuous quality improvement in health, Healthc. Policy 7 (2012) e101–e119.