

1095, 0089

**FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD AUTONOMA DE MADRID**

**INDICES PRONOSTICOS EN EL POSTOPERATORIO  
DEL TRASPLANTE HEPATICO**

**TESIS DOCTORAL**

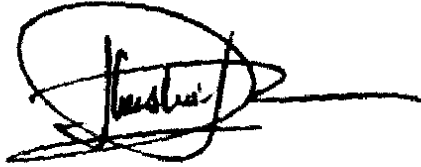
*Res. F.M. 13.342*

**Fernando Cassinello Plaza**

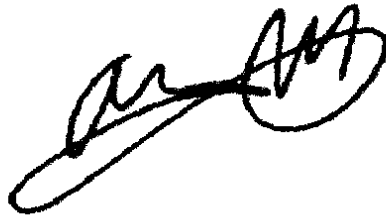
**Madrid, 1995**

Reunido el Tribunal que suscribe en el día de la  
fecha, acordó calificar la presente Tesis Doctoral  
con la censura de Auto de censura por litis in iudicio.

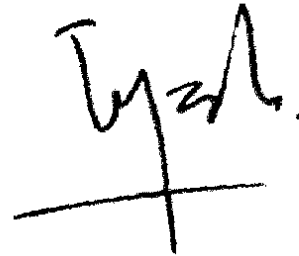
Madrid, 5 - Mayo - 95




A handwritten signature, possibly reading "Castro", enclosed in a circle and crossed out with a horizontal line.



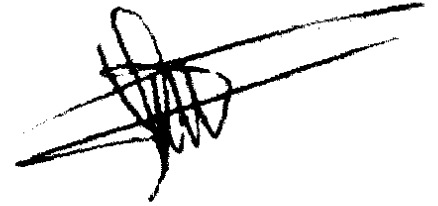
A handwritten signature, possibly reading "Castro", enclosed in a circle and crossed out with a horizontal line.



A handwritten signature, possibly reading "Izuel", with a horizontal line below it.

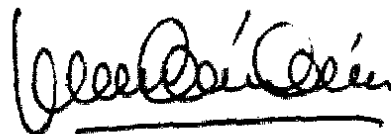


A handwritten signature, possibly reading "Castro", enclosed in a circle and crossed out with a horizontal line.



A handwritten signature, possibly reading "Castro", enclosed in a circle and crossed out with a horizontal line.

**Juan I. Gómez-Armau Díaz Cababate, Doctor en Medicina y Cirugía,**  
**CERTIFICA que: Don Fernando Cassinello Plaza ha realizado el trabajo "INDICES**  
**PRONOSTICOS EN EL POSTOPERATORIO DEL TRASPLANTE HEPATICO",**  
bajo mi dirección y una vez revisado, considero que es apto para ser presentado y  
defendido como tesis para optar al grado de DOCTOR.



**Juan I. Gómez-Armau**  
**Doctor en Medicina y Cirugía**  
**4 de Abril de 1995.**

**D. PEDRO SANCHEZ GARCIA, Catedrático y Director del Departamento de Farmacología y Terapéutica de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid,**

**HACE CONSTAR: Que no existe inconveniente alguno para que la Tesis titulada "Índices pronósticos en el postoperatorio del trasplante hepático", realizada por D. FERNANDO CASSINELLO PLAZA, sea presentada y defendida para optar al Título de Doctor..**

**Madrid, 5 de Abril de 1995**



**Prof. Pedro Sánchez García**

**A Mónica, Fernando y Marta,  
por el tiempo que esta tesis les ha negado y  
por dar un verdadero sentido a mi existencia.**

## **AGRADECIMIENTOS:**

**Al Profesor Don Pedro Sánchez García, Catedrático y Director del Departamento de Farmacología y Terapéutica de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid y al resto de los miembros del Departamento, a quienes debo una parte importante de mi formación como médico y como investigador.**

**Al Doctor Juan Gómez-Arnau, médico adjunto del Servicio de Anestesia y Reanimación del Hospital Puerta de Hierro de Madrid, director de esta tesis, por su capacidad de estimular la investigación clínica, su consejos, su paciencia en la corrección, y sobre todo por su inestimable contribución a la docencia de los Médicos Internos Residentes de Anestesia y Reanimación.**

**Al Doctor Valentín Cuervas-Mons y a todos los miembros de la Unidad de Trasplante hepático del Hospital Puerta de Hierro, por haber facilitado la labor de recolección de datos, por sus consejos y apoyo.**

**A Isabel Millán y a todos los miembros del Departamento de Informática del Hospital Puerta de Hierro, por hacer posible la realización del estudio estadístico, que es algo más que un instrumento en esta tesis.**

**Al Servicio de Anestesia y Reanimación y a todo el personal del Hospital Puerta de Hierro, por su contribución a mi formación como especialista.**

# **INDICES PRONOSTICOS EN EL POSTOPERATORIO INMEDIATO DEL TRASPLANTE HEPATICO**

## **INDICE:**

	<b>Página</b>
<b>I. INTRODUCCION.....</b>	<b>3</b>
<b>a. Trasplante hepático: estado actual.....</b>	<b>3</b>
1. Indicaciones.....	4
2. Cirugía y anestesia del trasplante.....	7
3. Postoperatorio inmediato.....	12
4. El trasplante en el Hospital Puerta de Hierro.....	17
<b>b. Supervivencia y pronóstico.....</b>	<b>18</b>
1. Resultados actuales.....	18
2. Pronóstico de acuerdo a factores clínicos.....	19
b.2.1. Preoperatorios.....	19
b.2.2. Intraoperatorios.....	21
b.2.3. Postoperatorios.....	22
<b>c. Indices Pronósticos en la insuficiencia hepática.....</b>	<b>25</b>
<b>d. Indices Pronósticos en el paciente crítico:.....</b>	<b>27</b>
1. APACHEII.....	29
2. SAPS.....	32
3. TISS.....	34
<b>II. OBJETIVOS.....</b>	<b>35</b>

<b>III. MATERIAL Y METODOS.....</b>	<b>38</b>
a. Pacientes.....	38
b. Manejo intraoperatorio.....	39
c. Postoperatorio inmediato.....	41
d. Inmunosupresión .....	41
e. Parámetros de estudio .....	42
1. Factores preoperatorios	
2. Factores intraoperatorios	
3. Índices postoperatorios: APACHE II, SAPS, TISS.	
4. Otros indicadores postoperatorios analizados	
f. Protocolo de recogida de datos.....	44
g. Análisis estadístico.....	44
<b>IV. RESULTADOS.....</b>	<b>46</b>
a. Factores preoperatorios.....	47
1. Escalas de Child y Pugh.....	48
b. Factores intraoperatorios.....	50
c. Índices postoperatorios:.....	51
1. APACHE II.....	51
2. SAPS .....	56
3. TISS.....	60
4. Asociación entre los índices.....	64
d. Otros indicadores postoperatorios analizados.....	65
e. Modelos de regresión logística.....	71
<b>V. DISCUSION.....</b>	<b>86</b>
a. Factores preoperatorios.....	86
b. Factores intraoperatorios.....	91
c. Índices postoperatorios.....	92
d. Otros indicadores postoperatorios analizados.....	99
e. Predicción de la mortalidad: análisis univariante.....	102
f. Predicción de la mortalidad: modelos de regresión logística.....	106
<b>VI. CONCLUSIONES.....</b>	<b>111</b>
<b>VII. RESUMEN.....</b>	<b>113</b>
<b>VIII. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>117</b>



## **I. INTRODUCCION**

### **I.a. Trasplante Hepático: situación actual**

El trasplante hepático se ha convertido en una alternativa terapéutica en la insuficiencia hepática irreversible (1). En 1963, T.E. Starzl realizó el primer trasplante de hígado en el hombre (2), pero hasta 1967 ningún paciente vivió más de un año (3).

Como en otros campos de la medicina, los resultados fueron al principio poco esperanzadores, con tasas de mortalidad elevadas (4,5,6). Han tenido que pasar dos décadas para que aumentara la supervivencia y el procedimiento dejara de considerarse experimental (7,8).

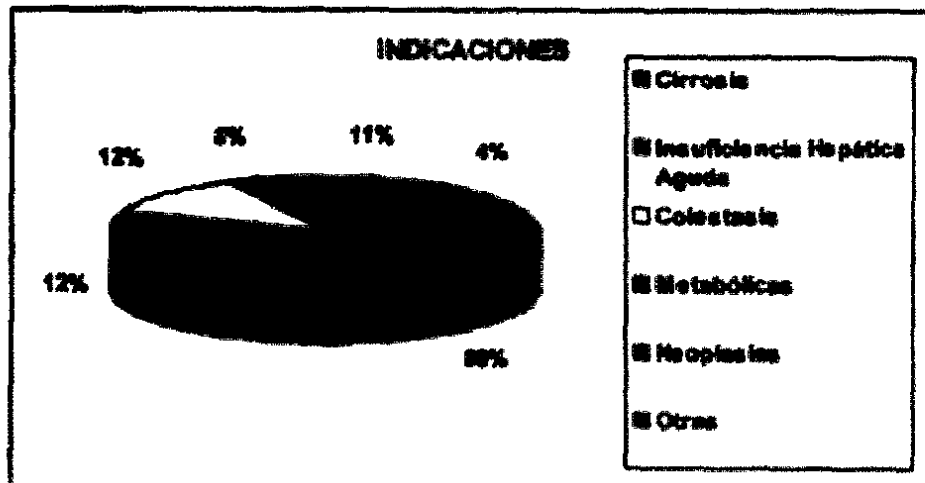
En España el primer trasplante hepático se realizó en 1984 en el hospital de Bellvitge (9). Dos años más tarde, se crea el Registro Europeo del Trasplante Hepático (ELTR), que recibe información de las intervenciones llevadas a cabo en diferentes países (Francia, Inglaterra, Alemania, España, Bélgica, Italia, Austria, Suecia, Holanda, Finlandia, Suiza, Noruega y Mónaco). En los Estados Unidos de América, la UNOS (United Network for Organ Sharing) se encarga de la misma función desde 1987.

En Europa se han realizado 14713 trasplantes en 12978 pacientes desde mayo de 1968 hasta diciembre de 1993, según el ELTR. España es el tercer país europeo en número de trasplantes, detrás de Gran Bretaña y Francia, con un total de 1622.

#### **a.1.Indicaciones**

En más de la mitad de los casos la indicación del trasplante es la cirrosis hepática, que puede tener etiología: viral, alcohólica, biliar primaria, autoinmune, biliar secundaria. En un porcentaje significativo de casos, se desconoce la causa. Después de la cirrosis, destacan por su incidencia los trasplantes motivados por enfermedades colestásicas, neoplasias o insuficiencia hepática aguda, casi siempre de origen viral. Existen otras causas de fracaso hepático como la enfermedad de Wilson, hemocromatosis, Budd-Chiari, colangitis esclerosante y otras enfermedades metabólicas que suponen aproximadamente entre el 4 y el 10% de los trasplantes realizados (10). En la Figura 1 se representan las indicaciones de trasplante entre 1988 y 1993 según el Registro Europeo de Trasplantes Hepáticos (ELTR).

**Figura.1 Indicaciones de trasplante hepático en Europa de 1988 a 1993.**



Aunque en España mueren cada año más de 8000 personas por una cirrosis hepática, el número de trasplantes apenas sobrepasa los 300 al año. Todo ello a pesar de la elevada tasa de donaciones de nuestro país. Cada vez hay más receptores potenciales, por lo que la selección de los candidatos es hoy un tema de importancia capital. La escasez de donantes obliga además a restringir la entrada en lista de espera a los pacientes cuya expectativa de éxito sea muy escasa (11). A la hora de seleccionar los receptores los factores de más peso son: el tipo de enfermedad hepática, el momento evolutivo y la existencia de patología asociada que contraindique el trasplante.

Entre las indicaciones habituales existen algunas como la cirrosis biliar primaria y la colangitis esclerosante, en las que se ha observado una supervivencia muy buena, por lo que se trasplantan precozmente (12).

Actualmente se considera que el trasplante hepático es el tratamiento de elección en muchos pacientes con insuficiencia hepática aguda fulminante, ya que la supervivencia mejora de forma considerable (13).

La indicación del trasplante es más problemática en algunas hepatopatías como las secundarias a una infección por virus B, la cirrosis alcohólica y las neoplasias malignas. Los pacientes con signos de replicación viral o sobreinfección por virus B, tienen un riesgo mayor de reinfección viral en el órgano trasplantado (14). En lo que se refiere a la cirrosis alcohólica, la supervivencia después del trasplante puede ser similar a la de los enfermos no alcohólicos (15), pero es muy importante garantizar la abstinencia y descartar patologías asociadas que contraindiquen la intervención (16). Según Krom, para asegurar un buen pronóstico a largo plazo en individuos alcohólicos es necesario: adecuada evaluación psicológica, comprobar una abstinencia de al menos seis meses y un entorno familiar favorable (17).

Aunque los tumores malignos fueron una indicación frecuente de trasplante en el pasado, actualmente se considera una mala indicación en general debido a la alta incidencia de recidivas en el injerto. La indicación se establece en relación con el tipo de neoplasia y su tamaño. La mayoría de los grupos considera el trasplante sólo en el caso de tumores primarios de menos de 5 cm, sin crecimiento intravascular y sin metástasis (18).

El momento evolutivo es también un factor básico en la indicación del trasplante. Este se debe realizar cuando el riesgo de muerte sea mayor dejando evolucionar la enfermedad, pero es importante evitar que el estado general del paciente se deteriore de modo que impida llevar a cabo una intervención tan agresiva como es el trasplante hepático o condicione seriamente el pronóstico postoperatorio.

Existen una serie de contraindicaciones absolutas del trasplante como: sepsis, SIDA, trombosis portal completa con afectación de la mesentérica superior,

neoplasia hepatobiliar extrahepática o enfermedad cardiopulmonar severa.

Entre las contraindicaciones cada vez más relativas, debemos destacar: la edad avanzada, la hipoxemia por shunt intrapulmonar, seropositividad HIV sin enfermedad, hepatitis B, trombosis portal incompleta, cirugía hepatobiliar previa compleja, alcoholismo o drogadicción activos, insuficiencia renal o problemas psicosociales (19).

## **a.2. Cirugía y Anestesia en el trasplante**

El trasplante hepático ha sido uno de los mayores retos con los que se han enfrentado los cirujanos y los anestesiólogos. Los avances en la técnica quirúrgica y la experiencia progresiva de cada grupo de trabajo, han reducido drásticamente las complicaciones postoperatorias como insuficiencia renal, trombosis de la arteria hepática o problemas de la vía biliar (20,21,22), mejorando de este modo la supervivencia. En cualquier caso, todavía persisten numerosos problemas objeto de investigación.

La intervención se puede dividir en las siguientes fases: hepatectomía, anhepática o de exclusión vascular, de reperfusión, anastomosis de la arteria hepática y de la vía biliar y, por último, colocación de drenajes y cierre de la laparotomía.

Desde el punto de vista anestésico, se producen básicamente cuatro tipos de alteraciones: hemodinámicas, renales, metabólicas y de coagulación. La inestabilidad hemodinámica se acentúa en las fases de exclusión del hígado (anhepática) y de reperfusión, influyendo de manera decisiva en la morbi-mortalidad (23). Este hecho se observó desde los comienzos del trasplante hepático, relacionándose la hipotensión con la mortalidad intraoperatoria o en los primeros días posteriores

(24,25). La situación previa de los enfermos compromete aún más el acto anestésico, ya que los cirróticos presentan un estado hiperdinámico, con una hipovolemia relativa.

La desnutrición es otro factor agravante, que afecta a la síntesis protéica, especialmente a los factores de coagulación vitamina K dependientes y a la albúmina. La coagulopatía y las alteraciones de la función renal complican aún más el manejo intraoperatorio de estos pacientes, que se hace extremadamente difícil en presencia de hemorragia masiva.

La fase anhepática comienza con el pinzamiento y sección de la arteria hepática y vena porta, y habitualmente también la cava infrahepática y suprahepática. La preservación de la cava es una modificación de la técnica quirúrgica original en la que se claman las suprahepáticas, preservando el flujo de la cava inferior. Aunque la disección se hace más compleja, la tolerancia hemodinámica suele ser muy buena (26). Una vez efectuada la hepatectomía y controlada la hemostasia del lecho retrohepático, se procede a la colocación del injerto anastomosando sucesivamente la vena suprahepática, la cava infrahepática y la vena porta.

Debido al clampeje disminuyen el retorno venoso y el gasto cardíaco. En este momento los órganos vitales como el cerebro, corazón o el riñón, pueden estar hipoperfundidos. Las resistencias vasculares sistémicas aumentan de forma compensadora. En el territorio portal se incrementa la presión, dando lugar a un estasis vascular hipoperfusión tisular con acúmulo de metabolitos celulares. La hipertensión portal crónica mejora la tolerancia al clampaje, por el desarrollo de circulación colateral. En esta fase se produce un deterioro bioquímico y de la coagulación.

Con la intención de controlar mejor la hemodinámica durante la fase anhepática se desarrolló el by-pass veno-venoso (BVV) desde la cava inferior y el territorio portal hasta la vena axilar o subclavia. El grupo de Pittsburg fue precursor en el uso de este método y propone su instauración desde la disección del hilio hepático, especialmente en caso de hipertensión portal. Una menor reducción del gasto cardíaco y una disminución en la incidencia de insuficiencia renal postoperatoria son ventajas que se asocian al uso de BVV. La complicación más grave del BVV es el tromboembolismo pulmonar masivo, por lo que no se debe utilizar en enfermos con susceptibilidad trombótica (Budd-Chiari). Algunos grupos, incluido el del Hospital Puerta de Hierro, prefieren no usar sistemáticamente BVV, ya que en la mayoría de los casos el enfermo tolera aceptablemente la disminución del retorno venoso (27,28). Si la tensión arterial media no baja de 60 mm de Hg con un pinzamiento o clampaje de prueba, no se realiza BVV.

La fase de reperfusión se inicia con el desclampaje de la cava suprahepática e infrahepática. Seguidamente se procede a liberar la porta. En ese momento un 30% de los pacientes presenta el llamado "síndrome de reperfusión", que se caracteriza por descenso de la tensión arterial, la frecuencia cardíaca, las resistencias vasculares sistémicas y el gasto cardíaco, asociado a un aumento de las presiones de llenado (29). Las causas de este cuadro clínico no están claras, pero se ha implicado a los metabolitos del injerto, la hipovolemia relativa, alteraciones iónicas (hiperkaliemia, hipocalcemia) y al descenso brusco de la temperatura, al incluir el injerto preservado en frío en la circulación sistémica. Generalmente es un cuadro autolimitado de baja intensidad, pero no siempre ocurre así.

Se pueden tomar algunas medidas para reducir su gravedad. Antes de suturar el nuevo hígado, conviene perfundirlo con ringer, albúmina o sangre y despreciar los

primeros 200 ó 300 ml, disminuyendo así la entrada al torrente circulatorio de potasio y metabolitos de desecho producidos por el hígado en fase de isquemia. A la vez se administra calcio y bicarbonato a dosis bajas para limitar la intensidad de las alteraciones. En alguna ocasión, no obstante, es necesario administrar atropina y drogas inotrópicas.

En la fase de reperfusión la coagulación se deteriora progresivamente, por lo que en los primeros momentos de la fase postanhepática suele ser conveniente administrar plasma, crioprecipitados o plaquetas. Una vez estabilizado el enfermo y corregida suficientemente la coagulopatía, se procede a la anastomosis de la arteria hepática y de la vía biliar. La cirugía finaliza con la colocación de drenajes y el cierre de la laparotomía.

La función renal preoperatoria puede estar alterada por deplección de volumen, toxicidad de fármacos o más frecuentemente por un síndrome hepatorenal. Este último se caracteriza por afectación renal progresiva con disminución del filtrado glomerular en el contexto de la insuficiencia hepática, que puede culminar en necrosis tubular con oliguria sin respuesta al volumen. El tratamiento incluye la reducción del aporte de sodio, diuréticos y paracentesis con la administración simultánea de albúmina (30,31).

Durante el trasplante hepático aumentan las presiones en la vena femoral y disminuye la presión de perfusión renal. Como prevención de la insuficiencia renal postoperatoria, nosotros al igual que otros grupos, administramos manitol y dopamina a dosis bajas (32). Si aparece oliguria a pesar de una volemia normal y una tensión arterial aceptable, se administra furosemida incluso a dosis altas. Si no se produce respuesta y se instaura un fracaso renal absoluto, se recurre a la hemodiafiltración intraoperatoria.



Desde el punto de vista metabólico, la acidosis es la norma, debido fundamentalmente a la disminución de la perfusión tisular por el clampaje y la hipotensión y a la liberación de los metabolitos acumulados en el injerto durante la isquemia (33). La corrección con bicarbonato debe efectuarse de forma moderada, ya que en el postoperatorio suele aparecer alcalosis metabólica, relacionada con el citrato de la sangre transfundida.

Otras alteraciones importantes ocurren en el calcio iónico, que desciende durante la intervención, y en el potasio, que aumenta por la isquemia tisular, la transfusión, la insuficiencia renal, el potasio de las soluciones de preservación y el del injerto.

La hemorragia masiva debida a la cirugía y al deterioro de la coagulación, sigue siendo la principal causa de muerte intraoperatoria o en la primera semana (34). Esta coagulopatía está en relación con: alteraciones de la hemostasia previas del paciente (déficit de factores, plaquetopatía), dilución de factores por la transfusión de concentrados de hemáties, hiperfibrinólisis intraoperatoria y dificultades técnicas para efectuar una adecuada hemostasia quirúrgica.

El grupo de Pittsburg ha relacionado las alteraciones preoperatorias de la coagulación con el consumo de hemoderivados y la supervivencia (34). Otros grupos no han logrado demostrar esta asociación (35). La corrección preoperatoria o al comienzo de la cirugía de la hemostasia facilitaría la cirugía y podría disminuir las complicaciones postoperatorias. Durante la intervención es preciso en algunos casos administrar hemoderivados en un breve espacio de tiempo, para lo que se han desarrollado los sistemas de infusión rápida, que suponen una mejora sustancial en el manejo hemodinámico y hemostático.

La hiperfibrinólisis primaria es la coagulopatía más característica del trasplante hepático. Probablemente se deba a la liberación de activador tisular del plasminógeno y a un descenso en su aclaramiento hepático. La administración de antifibrinolíticos como el ácido Epsilon-aminocaproico es controvertida y en general se reserva a los casos en que no se corrige la coagulación con la reposición de factores y se demuestra analíticamente la fibrinólisis primaria. La administración de un inhibidor de la plasmina que ha reducido el consumo de hemoderivados en cirugía cardíaca, la aprotinina, parece ayudar a disminuir la hemorragia en el trasplante por su efecto fibrinolítico y protector de las plaquetas. Aunque algunos investigadores han recomendado su uso y algunos grupos la administran rutinariamente en el trasplante hepático, todavía no se ha establecido claramente su indicación, la dosis más apropiada y el momento en que se debería administrar (36,37,38).

### **a.3. Postoperatorio inmediato**

La evolución del postoperatorio inmediato del trasplante hepático está influida por la situación previa del paciente, las incidencias durante la intervención y la función del injerto (39).

Al llegar a la Unidad de Reanimación, el paciente es conectado a un respirador y se mantiene sedado las primeras horas, hasta que se estabilizan sus funciones cardiovascular, renal y respiratoria y se corrige la hemostasia. La desconexión del respirador casi siempre ocurre dentro de las primeras 24 horas de postoperatorio. Los enfermos en estadio C de Child están desnutridos y puede ser

más difícil desconectarlos del respirador. De hecho, varios grupos han encontrado que la malnutrición es un factor de riesgo de mortalidad (40,41).

La buena función del injerto se refleja en el descenso de las transaminasas, el drenaje de la bilis por el tubo de Kher y la normalización de la actividad de protrombina, con escaso o nulo aporte exógeno de factores de la coagulación.

Los primeros días se puede administrar nutrición parenteral y el paciente se levanta y hace fisioterapia respiratoria. Es bueno permitir la visita de sus familiares y ayudar a que se mantenga una buena comunicación con el mundo exterior si la estancia en Reanimación se prolonga. Aunque el encargado principal del postoperatorio es un anestesiólogo en nuestro hospital, existe una cooperación estrecha con el gastroenterólogo-hepatólogo, el cirujano, el hematólogo y el internista. El personal de enfermería es de vital importancia y debe estar entrenado en el cuidado del paciente crítico sometido a ventilación mecánica. La coordinación de todo el equipo y el establecimiento de protocolos de actuación, es fundamental para obtener buenos resultados a largo plazo.

Aproximadamente al tercer o cuarto día, se inicia la tolerancia oral de forma solapada a la parenteral y el enfermo abandona la Unidad de Reanimación. Normalmente entre el sexto y el décimo día se registra la primera crisis de rechazo.

El balance de fluidos suele ser positivo en la intervención y el primer día, por lo que la volemia se debe controlar cuidadosamente. Nosotros preferimos la administración de coloides, sobre todo si existe hipoalbuminemia. La inmunosupresión es un pilar insustituible del tratamiento y ha sufrido diversas variaciones a la largo de los años. El régimen habitual se basa en la administración de corticoides y ciclosporina, pero es frecuente también el tratamiento con aziatropina

y/o agentes antilinfocitarios tipo OKT3 o ATGAM . Además, es rutinaria la profilaxis antibiótica durante 48 horas en condiciones normales.

Entre las complicaciones más frecuentes podemos reseñar: la inestabilidad hemodinámica, el derrame pleural derecho que rara vez requiere toracocentesis, la alcalosis metabólica que en nuestra experiencia no ha dificultado la desconexión del respirador (42), la hemorragia abdominal y la necesidad de reintervención quirúrgica en un 15% de nuestros pacientes (43), la insuficiencia renal o la hiperglucemia controlable con insulina en perfusión.

La incidencia de insuficiencia renal es de un 29% en nuestra serie en las primeras 72 horas de postoperatorio, de las que un 38% se podían considerar como fracaso renal (44). A pesar del tratamiento con hemodiafiltración continua o hemodiálisis intermitente, el fracaso renal sigue siendo un signo de mal pronóstico. En su aparición influyen factores como la hemorragia y la transfusión, la hipotensión o la hipoperfusión renal en el intraoperatorio y la hipovolemia postoperatoria. La elevación preoperatoria o postoperatoria de la creatinina se ha relacionado con un aumento de la mortalidad (45,46).

La función del injerto se puede valorar desde su implantación al observar su apariencia macroscópica tras la revascularización, la producción de bilis y la mejoría progresiva de la coagulación. En el postoperatorio inmediato, la producción de una bilis viscosa y de color oscuro, la normalización del equilibrio ácido base, el aumento de la actividad de protrombina y un despertar rápido, constituyen signos aparentes de un buen funcionamiento del injerto. Las enzimas hepáticas están sistemáticamente elevadas debido a la isquemia y se normalizan paulatinamente (47). A la semana suele aparecer un aumento de bilirrubina y de gammaglutamil-

transferasa (GGT) por rechazo o en relación con un síndrome colestático benigno e inespecífico .

La disfunción inicial del injerto cursa con hipoglucemia, hiperpotasemia y acidosis metabólica. El enfermo permanece dormido o tiene signos de encefalopatía, aumenta la bilirrubina sérica y no se produce bilis, se altera la hemostasia y suele aparecer insuficiencia renal. Habrá que recurrir a pruebas como biopsia, ecografía, colecistografía y arteriografía para hacer un diagnóstico diferencial con otras complicaciones como el rechazo o la trombosis de la arteria hepática.

El rechazo se sospecha ante una elevación de la bilirrubina y GGT, acompañado de fiebre, malestar, mialgias, fiebre e ictericia, y se confirma por la biopsia hepática. El tratamiento de estos episodios es metilprednisolona (500mg/día x 3) o anti-CD3 en los casos refractarios.

La trombosis de la arteria hepática puede cursar de forma parecida, tiene una incidencia aproximada del 10% (48), se diagnostica por arteriografía y el tratamiento es la trombectomía precoz o el trasplante (49). La trombosis de la arteria hepática tiene también otras formas de presentación como bacteriemias y colangitis repetidas o una incidencia de infecciones aumentada (50,51).

Las complicaciones biliares más frecuentes son la fistula y la estenosis y se reconocen por ecografía o colecistografía en un trasplantado con fiebre, ictericia y dolor en el hipocondrio derecho (22,52).

La infección es una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en el trasplante hepático (53,54,55,56). Las más precoces suelen ser bacterianas de origen



abdominal o pulmonar (57), afectando al 60% de los pacientes (58). Los gérmenes aislados con más frecuencia son el estafilococo aureus y epidermidis y la pseudomona aeruginosa. Posteriormente los virus tienen mayor prevalencia, siendo la hepatitis por citomegalovirus la más habitual. A veces es difícil reconocer la infección en el trasplantado, ya que el cuadro clínico puede ser insidioso y confundirse con otras complicaciones. Signos como leucocitosis o fiebre, no son constantes ni específicos en el paciente inmunodeprimido. En cualquier caso, el diagnóstico y el tratamiento precoz de las infecciones mejora la supervivencia (55). A veces es necesario disminuir la inmunosupresión o realizar drenaje quirúrgico. Se ha recomendado la descontaminación del tracto digestivo, que en nuestro servicio se ha realizado con norfloxacina vía oral, observando una reducción de la incidencia de infecciones por gram negativos. Con respecto a las micosis, destaca la candidiasis, que se ve favorecida por la antibioterapia de amplio espectro y las reintervenciones (59,60).

#### **a.4.El trasplante Hepático en el Hospital Puerta de Hierro**

El 21 de marzo de 1986 se realizó el primer trasplante hepático en el Hospital Puerta de Hierro de Madrid, siendo el segundo centro en orden de comienzo a nivel nacional en adultos. Hasta Enero de 1995 se han colocado 239 injertos en 215 pacientes. En número total ocupa el tercer lugar en España.

Los resultados han mejorado considerablemente al ir adquiriendo la Unidad de Trasplantes una mayor experiencia. La supervivencia actual a los ocho años es del 62%. Desde 1986 a 1991 la supervivencia anual era aproximadamente del 70% y desde entonces supera el 80%.

## **I.b. Supervivencia y pronóstico**

### **b.1. Resultados actuales**

Hasta 1983, la mortalidad en el primer año superaba el 70% (61). En 1987, la supervivencia anual no llegaba al 50% (62), mejorando progresivamente hasta hoy en día que supera globalmente el 70% y en series seleccionadas es mayor del 85% (63,64,65). Según el Registro Europeo de Trasplantes la supervivencia a un año de los pacientes trasplantados antes de 1988 fue del 53,8%, frente a un 74% en los posteriores a esta fecha.

Los tres factores que más han influido en el aumento de la supervivencia han sido: la introducción de la ciclosporina-A como tratamiento inmunosupresor, los cambios en los criterios de selección de los pacientes y el perfeccionamiento tanto de la técnica quirúrgica como del manejo perioperatorio (20,50,52,66,67,68,69). La calidad de vida mejora sustancialmente después de la intervención (70), disminuyendo el número de ingresos hospitalarios, a pesar de tener que acudir al hospital varias veces al año por los controles postoperatorios. La reinserción en el medio laboral es alta, oscilando entre el 50 y el 70% según las series (71).

El análisis de la mortalidad revela que ésta es mayor en los tres primeros meses después de la cirugía. Al menos 3 de cada 4 enfermos que fallecen en el primer año, lo hacen en este periodo (63,72). En la primera semana del postoperatorio las complicaciones y la mortalidad dependen del estado previo del paciente y la existencia o no de problemas técnico-quirúrgicos, politrasfusión, fallo primario del injerto e infecciones (54). En el primer mes, el fracaso multiorgánico sin bacteriemia y la sepsis son las causas principales de muerte (73).



Al menos una parte de los estudios sobre índices pronósticos en el trasplante hepático, deberían centrarse por tanto en el postoperatorio inmediato y en los factores preoperatorios y quirúrgicos que influyen en él.

## **b.2. Pronóstico de acuerdo a factores clínicos**

### **b.2.1. Preoperatorios**

La **EDAD** influye en la mortalidad según los datos del Registro Europeo de Trasplantes. De 3 a 15 años la supervivencia anual supera el 80%; de 16 a 45 es del 75%; los menores de dos años y los adultos de 46 a 60 tienen una supervivencia entre el 70 y el 75% y para los mayores de 60 años es del 68%. Otros autores también han comprobado que con edad avanzada disminuye la supervivencia (53,72,74), aunque no siempre se ha puesto en evidencia esta relación.

Los pacientes más mayores tienen peor pronóstico debido a una mayor progresión de la enfermedad hepática y a un mayor deterioro clínico. A pesar de todo la edad media de los trasplantados y el tanto por ciento de pacientes mayores de 60 años se ha incrementado en los últimos años. La edad es cada vez un menor impedimento para el trasplante (75).

En el caso de los menores de dos años, son los problemas técnicos y las anomalías congénitas asociadas lo que hace que los resultados sean algo peores que los obtenidos en niños más mayores. La utilización de injertos reducidos o segmentarios se está convirtiendo en una práctica habitual, lo que añade problemas

quirúrgicos. En algunos casos se implanta en un niño el segmento lateral izquierdo y el resto del hígado en un adulto (76).

La edad media varía según la indicación de trasplante. Así la hepatitis fulminante se da en individuos más jóvenes, de unos 30 años, mientras que la cirrosis biliar primaria o el carcinoma hepatocelular se intervienen aproximadamente a los cincuenta. En el niño las enfermedades colestáticas y dentro de ellas la atresia biliar extrahepática, es la indicación más común, seguida de las enfermedades metabólicas (Wilson, tirosinemia tipo I, glucogenosis....).

Aunque la frecuencia de algunas enfermedades hepáticas varía en función del sexo, no parece que éste influya en la mortalidad. Curiosamente, Belle ha publicado que los injertos que provienen de un donante femenino habían tenido una supervivencia menor en su muestra, pero no encuentra una explicación lógica a este hallazgo (8).

En un estudio publicado por Devlin y col., la raza fué un factor de riesgo, ya que los pacientes no-caucasianos tuvieron una menor supervivencia (77).

La enfermedad hepática primaria también influye. Los resultados son mejores en los pacientes que reciben un injerto por enfermedades metabólicas (excepto hemocromatosis), colestáticas, cirrosis postnecrótica (sin incluir los HBsAg+), y cirrosis alcohólica. Las supervivencias más bajas corresponden a pacientes que tenían una insuficiencia hepática fulminante, hepatitis B crónica o neoplasias. La excepción es la hepatitis fulminante por virus B, que tiene una supervivencia del 80% a uno y cinco años, según la experiencia del grupo de Pittsburgh (10).

La situación clínica del enfermo influye de manera determinante en los resultados, sobre todo a largo plazo. La evolución del fracaso hepático se refleja en algunos datos clínicos y analíticos. Shaw por ejemplo, encontró al analizar diferentes factores preoperatorios, que el coma previo, la malnutrición, la ascitis, el incremento de la bilirrubina o del tiempo de protrombina reducían la supervivencia postrasplante en su muestra (74). La actividad de protrombina previa se relaciona con el grado de fracaso hepatocelular y con el sangrado perioperatorio, por ser el hepatocito el encargado de la síntesis de algunos factores de coagulación (78). El aumento de las necesidades transfusionales intraoperatorias se asocia a una mayor mortalidad precoz (72,74).

En nuestra Unidad de Trasplante del Hospital Puerta de Hierro, Cuervas y cols. también han analizado el valor pronóstico de algunas alteraciones clínicas y analíticas preoperatorias con la mortalidad, encontrando como factores de riesgo: ascitis, encefalopatía, leucocitosis, disminución del cociente linfocitario T4/T8 y el aumento de la creatinina y/o de la bilirrubina (45). La función renal preoperatoria valorada mediante la creatinina plasmática, se correlaciona con la insuficiencia renal postoperatoria y disminuye la supervivencia, según diferentes autores (76,79,80). Si el paciente desarrolla un síndrome hepatorenal, los resultados son aún peores (81).

### **b.2.2. Intraoperatorios**

La preservación del injerto y las dificultades quirúrgicas, reflejadas por ejemplo en el consumo intraoperatorio de hemoderivados, también condicionan la aparición de complicaciones postoperatorias y el pronóstico del trasplante (40,52,56, 80, 82). La hipertransfusión es en algunos casos necesaria debido a problemas

técnico-quirúrgicos y a situaciones de inestabilidad hemodinámica. Los pacientes politransfundidos tienen mayor riesgo de insuficiencia respiratoria, alteraciones inmunológicas, insuficiencia renal, infecciones postoperatorias, etc...

### **b.2.3. Postoperatorios**

Algunas variables postoperatorias también se han considerado marcadores de riesgo para la supervivencia del injerto o del paciente, como por ejemplo: protrombina (83,84), factor V (85), cuerpos cetónicos (86,87,88,89), creatinina (90), metabolismo de la lidocaína (91), consumo de oxígeno (92,93,94), el ácido láctico en suero (95) o la bilirrubina (90).

Las alteraciones de la coagulación sirven para valorar la función del injerto (96). La disminución de la actividad de protrombina y de los niveles de factor V, en los primeros días del postoperatorio se deben a un funcionamiento inadecuado del injerto y tienen una influencia clara en los resultados. De todos modos, estos dos datos analíticos pueden estar falseados por la terapia transfusional.

Hemos comentado ya que la insuficiencia renal preoperatoria es un factor de riesgo y tiene una buena capacidad de predicción de la mortalidad a 30 días, según datos de Roberts (97). Por otro lado, la afectación renal postoperatoria es del mismo modo un factor de riesgo. Así por ejemplo, McCauley y cols. tuvieron una incidencia de insuficiencia renal postquirúrgica del 39,4%, que se correlacionó con un aumento de la mortalidad (46).

El consumo de oxígeno está disminuido en los cirróticos. Tras la reperfusión debe aumentar de forma llamativa y si no ocurre así, es muy probable que se produzca un fallo primario del injerto (51). La combinación del incremento en el consumo de oxígeno y la glucemia postreperfusión, permitió identificar el 92,4% de los fracasos del injerto en un estudio (93). Otros parámetros metabólicos alterados, como los cuerpos cetónicos o el ácido láctico, están asociados a una mayor mortalidad, aunque su capacidad de discriminación es limitada.

El metabolismo de la lidocaína se produce sobre todo en el hígado y da lugar a la formación de MEGX (monoetilglicinaxilidina). Se ha intentado medir los niveles de MEGX, tras la inyección de lidocaína, como indicador de la función hepática. Los resultados no han sido los esperados y esta prueba no se ha incorporado a los análisis rutinarios (91).

La bilirrubina fué el parámetro de laboratorio que tuvo un mayor valor pronóstico en el trabajo de Doyle y cols. sobre mortalidad precoz en el trasplante hepático. El área bajo la curva ROC, que es un gráfico que representa la sensibilidad frente a los falsos positivos y su área es un índice de la capacidad de discriminación de un test (98), fué de 0,84 y de 0,89, para el segundo y tercer día de postoperatorio (90), cuando un área bajo la curva igual a 1 significaría una discriminación perfecta para dicha prueba.

El drenaje de bilis es signo de buena función del injerto. Los hígados que han sufrido un daño isquémico reversible son capaces de producir al menos una pequeña cantidad de bilis (99).

Los valores de las enzimas (AST,ALT y GGT) tienen una gran variabilidad entre los distintos pacientes y es difícil buscar los mejores puntos de corte para predecir la mortalidad. De todos modos, el pico máximo de estas enzimas, se alcanza en los tres primeros días de postoperatorio y los pacientes con daño hepático severo reversible tienen valores de GOT o GPT entre 1000 y 2000 u/l, mientras que en los casos de fracaso primario del injerto se superan las 2000 u/l (99). Valores inferiores a 1000 u/l indican una menor repercusión de la isquemia sobre el injerto.

Otro aspecto a tener en cuenta es que si el paciente se ha sometido a una cirugía derivativa previa, se dificulta el trasplante desde un punto de vista técnico y pueden aumentar las complicaciones postoperatorias como infecciones y hemorragia (40,51,100). Este hecho ha restringido las indicaciones de las derivaciones de la circulación portal, ya que es mejor en determinados casos realizar un trasplante hepático, que tiene una mejor supervivencia a largo plazo.

## I.c. Índices Pronósticos en la insuficiencia hepática

En la evolución de la insuficiencia hepática se van deteriorando los diferentes sistemas y funciones del paciente, tal y como ya hemos expresado y del grado de afectación multisistémica dependerá en gran parte el resultado, tanto a corto como a largo plazo, del trasplante. Es necesario, por tanto, definir en qué momento se debe trasplantar en función de la situación clínica y la enfermedad de base.

En 1964, Child clasificó la enfermedad hepática en tres grupos, que se relacionan con un riesgo progresivo de mortalidad después de cirugía urgente para ligar varices esofágicas sangrantes en cirróticos (101). Child incluyó en su índice la presencia de ascitis o de encefalopatía, los valores de albúmina y de bilirrubina y el estado de nutrición, clasificando estos indicadores en tres estadios, en función de la puntuación total. Pugh posteriormente dió mayor objetividad al índice de Child al sustituir el estado nutricional por la actividad de protrombina (102) (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de severidad de enfermedad hepática de Child-Pugh.

Estadios Child:	A	B	C
Puntuación Total Pugh	(5-6)	(7-9)	(10-15)
Puntuación Parcial	1	2	3
Ascitis	No	Si	No controlable
Encefalopatía	No	1-2	3-4
Albúmina (gr/l)	>35	28-35	<28
Bilirrubina (mg/dl)	<2	2-3	>3
en CBP	<4	4-10	>10
Protrombina (%)	>70	40-70	<40

La escala preoperatoria de Child-Pugh tiene también un valor pronóstico en el trasplante hepático, tal y como han demostrado diferentes grupos, incluido el

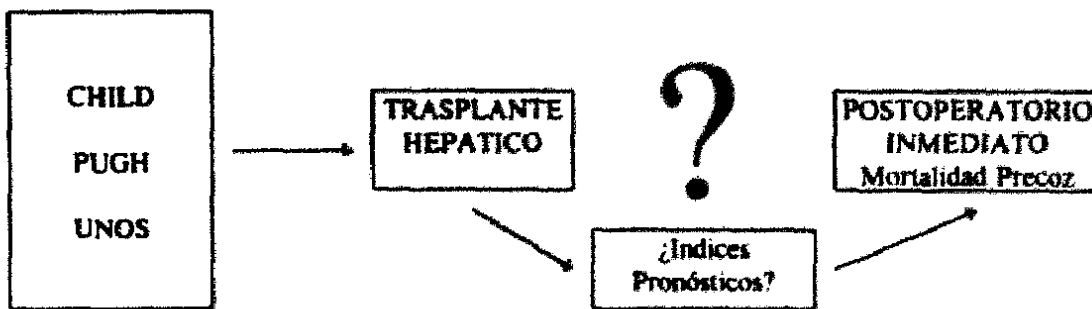
nuestro (103,104). Los enfermos en estadio C de Child tienen una mortalidad mayor, mientras que en el comienzo de la enfermedad (estadios A y B) el postoperatorio es menos complicado y los resultados son mejores (1,105,106). Por este motivo se aconseja que los pacientes sean enviados a las Unidades de Trasplante precozmente, para vigilar la evolución de la enfermedad y la aparición de complicaciones, de modo que el trasplante se pueda efectuar antes de que el estado evolutivo comprometa seriamente la supervivencia (8).

También es importante tener en cuenta si el paciente estaba en su domicilio, en el hospital, en Cuidados Intensivos o si era un caso extremadamente urgente, es decir su estadio de la clasificación UNOS (8,53,107). La supervivencia a un año de los enfermos que vienen de sus casas a recibir un nuevo hígado supera el 85%, mientras que si estaban ingresados en Cuidados Intensivos no llega al 70%, según Gordon y colaboradores (10).



## **I.d. Índices pronósticos en el paciente crítico**

En el apartado anterior hemos visto como se pueden aplicar las escalas Child-Pugh y UNOS antes de la cirugía para estimar el riesgo de mortalidad. Sin embargo, no disponemos de índices fiables en el postoperatorio inmediato, a pesar de la importancia de la cirugía y la complejidad del manejo anestésico (108). Ambos factores, a través de las incidencias intraoperatorias, podrían alterar el pronóstico previo, tal y como se representa en la Figura 2:



**Figura.2**

Los índices pronósticos que se han desarrollado para evaluar pacientes críticos en Unidades de Cuidados Intensivos, como el APACHE II, el SAPS o el TISS, podrían servir en la estimación del riesgo de mortalidad hospitalaria en el trasplante hepático (109,110,111). En este trabajo se aplican dichas escalas en los tres primeros días de postoperatorio.

Además de evaluar el riesgo de muerte, estos índices tienen otras utilidades:

1) Facilitan la estratificación de la población sometida a trasplante hepático en grupos de riesgo, lo que permitiría comparar los resultados de diferentes Unidades de Reanimación postoperatoria y realizar así un control de calidad asistencial (112); 2)

Pueden contribuir al diseño de ensayos clínicos al homogeneizar las muestras en función de la probabilidad de supervivencia (113,114,115); 3)Predecir la mortalidad y comparar diferentes sistemas de predicción (116,117,118); 4)Establecer estrategias terapéuticas (119); 5)Evaluación de necesidades asistenciales (120)...

El aspecto más polémico de estas escalas es su utilización en la toma de decisiones terapéuticas individuales. Aunque consideradas aisladamente no han tenido hasta ahora esta aplicación clínica, está claro que son un importante signo de aviso de la situación de un paciente. Algunos autores, en otro contexto, han sugerido ya que se podrían utilizar para decidir una reintervención (121), modificar o retirar algunos tratamientos (119, 122), o incluso para no iniciar la reanimación cardiopulmonar en una parada cardíaca (123).

Los tres índices de gravedad (APACHE II, SAPS y TISS) son de aplicación en pacientes ingresados en Unidades de Reanimación, Cuidados Intensivos, Coronarios o Quemados por motivos médicos o quirúrgicos.

El TISS es una escala de intervención terapéutica (Therapeutic Intervention Scoring System), mientras que las otras dos evalúan la disfunción de los diferentes sistemas corporales, combinando datos clínicos, de laboratorio y la edad. A mayor número y complejidad de tratamiento, corresponde un valor más alto del TISS. Del mismo modo, puntuaciones mayores del APACHE II o del SAPS implican un grado mayor de disfunción o de gravedad. El APACHE II modifica además el riesgo en función de la patología crónica previa y de si el paciente ha sido operado de urgencia.

En este trabajo valoraremos la capacidad de predicción de la mortalidad precoz de estos índices en el trasplante. Al añadir otros factores o marcadores de

riesgo, es posible que mejore la capacidad de discriminación de estas escalas (124). Por eso, combinaremos algunos de los datos clínicos y de laboratorio que se relacionan con la supervivencia, según la literatura, con los índices, con el fin de elaborar modelos de predicción de la mortalidad precoz.

### **I.d.1. APACHE II**

En 1981, Knaus y colaboradores diseñaron el sistema APACHE (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) en el que se puntuaban 34 variables en las primeras horas de ingreso en Cuidados Intensivos (puntuación aguda fisiológica o APS). A cada variable le correspondían de cero a cuatro puntos, en función de su relación con los valores normales y tomando siempre como referencia el peor valor en las primeras horas de ingreso en UCI. Al añadir una puntuación por la patología crónica y por la edad del paciente, se podía calcular el riesgo de mortalidad hospitalaria (125). A mayor puntuación mayor riesgo de muerte. El índice tuvo una buena aceptación pero su utilización descubrió algunas dificultades: el número de variables resultaba excesivo, algunas variables faltaban en muchos casos, como la osmolalidad, el ácido láctico o la anergia cutánea y algunas estaban relacionadas entre sí, como por ejemplo el pH y el bicarbonato (126). Las variables no medidas se consideraban normales, generándose un sesgo en la estimación de la gravedad del paciente. Por todo ello, en 1985 se simplificó el índice, reduciendo a 12 el número de variables de la puntuación aguda fisiológica (Fig.3) (110). Además, se modificaron los pesos de cada una de ellas, en base a un análisis de los datos de diferentes trabajos y a una validación en 5815 ingresos de 13 Unidades de Cuidados Intensivos médicos y quirúrgicos.

**Figura.3. Sistema APACHE II de clasificación de gravedad.**

PUNTUACION AGUDA FISIOLÓGICA:									
VARIABLE	Rango anormal alto					Rango anormal bajo			
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperatura	≥41	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	≤29,9
T Arterial media	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
F Cardíaca	≥180	140-179	10-139		70-109		55-69	40-54	≤39
F Respiratoria	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
FiO2≥0,5, A-aDO2	≥500	350-499	200-349		<200				
FiO2<0,5, PO2					PO2>70	61-70		55-60	≤55
pH arterial	≥7,7	7,6-7,69		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	≤7,15
Sodio (mMol/l)	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
Potasio (mMol/l)	≥7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		≤2,5
Creatinina (mg/dl)	≥3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		<0,6		
Hematocrito	≥60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		≤20
Leucocitos /mm <sup>3</sup>	≥40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		≤1

15-Puntuación Escala de Coma de Glasgow

PUNTUACION FISIOLÓGICA AGUDA= SUMA DE LAS 12 VARIABLES=A

PUNTOS POR EDAD: ≤44años 0; 45- 54años 2; 55-64años 3; 65-74años 5; ≥75años 6

PUNTOS ESTADO DE SALUD CRÓNICO: 5 si cirugía urgente, cirrosis, NYHA clase IV, insuficiencia respiratoria crónica, hemodilísis crónica o inmunosupresión, 2 si cirugía electiva

APACHE II= A+Puntuación EDAD+Puntuación Estado de Salud Crónico

Esta nueva escala se denominó APACHE II y se ha utilizado en Unidades de Cuidados Intensivos de todo el mundo, aunque de un modo más extendido en USA. Esta escala ha demostrado tener diferentes aplicaciones, aunque la principal es la cuantificación de la gravedad y pronóstico de nuestros pacientes, lo que facilita la estratificación por grupos de riesgo para realizar ensayos clínicos o la distribución en grupos semejantes (115,127,128). Puede servir, además, para comparar la supervivencia en diferentes Unidades de Cuidados Intensivos (129,130), consiguiéndose de este modo hacer un control de calidad asistencial (116,126,131). También se ha utilizado para realizar estudios de personal de Cuidados Intensivos, necesidades de camas o de política hospitalaria

(92,132,133,134,135). Por último, es posible que índices pronósticos como el APACHE II lleguen a jugar un papel en la toma de decisiones terapéuticas individuales (119,123), como la admisión y el alta de enfermos (119,136), la retirada de un tratamiento (122) o la aplicación o no de medidas de reanimación cardiopulmonar (137,138).

El sistema APACHE ha servido de modelo de otros sistemas de gravedad. Una de las críticas más importantes que ha recibido es que las variables fueron seleccionadas por un comité de expertos y no en función de su relación estadística con la supervivencia (139). El APACHE II es bastante exacto en la predicción global de la mortalidad, pero tiene sesgos importantes. Así por ejemplo, la capacidad de predicción varía en función de la enfermedad de base o de la situación clínica previa. Influye también el origen del paciente (urgencias, ingresado en una sala, traslado de otro hospital...) (140). El sistema sólo permite un diagnóstico previo, cuando es muy frecuente que coincidan varias patologías de forma simultánea (141). En ese caso ¿cuál elegimos?. A todo esto hay que añadir los errores en la toma de datos (142,143). Todo ello hace que sea necesario validar el APACHE II para determinados grupos de pacientes (144).

### III.g.2. SAPS

En 1984 Le Gall diseñó una simplificación del APACHE, con 14 variables incluyendo la edad, que denominó SAPS (Simplified Acute Physiology Score) (110). Esta escala es similar a la puntuación aguda fisiológica del APACHE II, sustituyendo alguna variable (Fig.4).

Figura.4. Sistema SAPS. Variables incluidas y sus puntuaciones

VARIABLE	Rango anormal alto				0	Rango anormal bajo			
	+4	+3	+2	+1		+1	+2	+3	+4
Edad					≥45	46-55	56-65	66-75	≥75
F Cardíaca		≥180	140-179	110-139		70-109	55-69	40-54	<40
T Arterial sistólica	≥190		150-189		80-149		55-79		<55
Temperatura	≥41	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	<30
F respiratoria	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		<6
Ventilación, CPAP								SI	
Diuresis (l/día)			≥5	3,5-4,99	0,7-3,49		0,5-0,69	0,2-0,49	<0,2
Urea mMol/l	≥55	36-54,9	29-35,9	7,5-28,9	3,5-7,4				
Hematocrito	≥60		50-59,9	46-49	30-45,9		20-29,9		<20
Leucocitos /mm <sup>3</sup>	≥40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		10-29		<2,5
Glucosa (mMol/l)	≥44,5	27,8-44,4		14-27,7	3,9-13,9		2,8-3,8	1,6-2,7	<1,6
Potasio (mEq/l)	≥7,0	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		<2,5
Sodio (mEq/l)	≥180	161-179	156-160	151-155	130-150		120-129	110-119	<110
HCO <sub>3</sub> (mEq/l)		≥40		30-39,9	20-29,9	10-19,9		5-9,9	<5
Glasgow GCS					13-15	10-12	7-9	4-6	3

SAPS= Suma de las puntuaciones de las variables

Para algunos autores, el SAPS tendría al menos el mismo valor predictivo que el APACHE II (145), aunque limitado a un determinado grupo de pacientes. En otros estudios se ha visto que puede ser igual o mejor que índices específicos como el de Ranson para la pancreatitis o el Child en la cirrosis (146,147). Esta escala se ha

utilizado más en Francia(148,149) pero ha sido validada en Unidades de Cuidados Intensivos de distintos países incluidos España (150), Italia (151), Alemania (152,153) y los Estados Unidos de América (154,155).

### III.g.3. TISS

Este índice es probablemente el primer sistema de clasificación ampliamente aceptado para valorar la gravedad de pacientes ingresados en Cuidados Intensivos. Fue diseñado por Cullen y colaboradores en 1974 (111).

El TISS (Therapeutic Intervention Scoring System) asigna también entre cero y cuatro puntos a diferentes actuaciones diagnósticas, terapéuticas y de monitorización (Fig.5). Al aumentar el TISS se incrementa el riesgo de muerte hospitalaria. Este índice se ha utilizado: como índice pronóstico (156); para valorar las necesidades de enfermería y planificar la asistencia en Cuidados Intensivos (25); y también en la decisión de ingreso o el alta en estas unidades (157).

La principal limitación del TISS es su variabilidad interhospitalaria, debido a la diferente disponibilidad y pautas de aplicación de los medios de monitorización y tratamiento, entre los diversos países y hospitales.

**Figura.5. TISS. Puntos asignado por cada una de las variables de intervención terapéutica o de cuidados generales enumeradas:**

**4 PUNTOS:** Diálisis peritoneal, transfusión plaquetas, RCP, ventilación controlada, Sengstaken, marcapasos, hemodialisis en paciente inestable, hipotermia inducida, transfusión de sangre con bolsa de presión, traga-G, balón contrapulsación, cirugía urgente, lavados SNG, broncoscopia o endoscopia urgente, más de una droga vasoactiva, cateter de arteria pulmonar, monitorización PIC.

**3 PUNTOS:** IMV ó CPAP, intubación orotraqueal, una droga vasoactiva, antiarrítmicos en perfusión, cardioversión, diuresis forzada, tratamiento de la acidosis, alcalosis, convulsiones o encefalopatía metabólica, hiperalimentación parenteral, aspiración traqueal, múltiples gasometrías o estudios de coagulación, más de 5 concentrados transfundidos en el día, digitalización, tora para o pericardiocentesis, anticoagulación aguda, más de dos antibióticos, tracción ortopédica complicada, marcapasos a demanda, arteria, medición del gasto cardiaco

**2 PUNTOS:** Dos vías periféricas, intubado en respiración espontánea, alimentación enteral o parenteral, cambio de vendajes (múltiples), pitresín, hemodialisis en paciente estable, traqueotomía, reposición pérdidas volumen, ECG, gráfica neurológica.

**1 PUNTO:** una vía periférica, anticoagulación crónica, balance, medicación IV programada, cambios de vendajes (rutinarios), tracción, cuidados traqueostomía, úlcera decúbito, sonda urinaria, oxígeno suplementario, uno o dos antibióticos, fisioterapia respiratoria, desbridamiento y limpieza de heridas, SNG ó rectal, alimentación vía periférica o suplemento lípidos.



## **II. OBJETIVOS**

La generalización del trasplante hepático como un arma terapéutica y su aplicación en estadios más precoces de la insuficiencia hepática, obliga a un mayor control de los resultados (8).

La evaluación de los riesgos a que están sometidos nuestros pacientes es una función más de la medicina clínica actual. Día a día la sociedad, los gestores de la sanidad y los propios enfermos exigen mayor información sobre el pronóstico y las posibilidades de tratamiento de cada patología. Por otra parte, si no podemos delimitar el riesgo de nuestros pacientes, difícilmente podremos aprender de nuestra experiencia y la de otros grupos (158). El no haber considerado la predicción como uno de los objetivos básicos de la medicina, ha empobrecido el trabajo clínico, ya que el mayor reto en el cuidado de los enfermos es la posibilidad de predecir el resultado final del proceso diagnóstico y terapéutico.

La elaboración de índices pronósticos permite detectar factores de riesgo y en base a ellos predecir la mortalidad (159,160,161,162). La búsqueda de estos marcadores de riesgo y su posterior validación, ocupa cada vez una parcela más importante dentro de la práctica médica.

En este trabajo prospectivo se analiza el valor pronóstico de las tres escalas descritas anteriormente (APACHE II, SAPS y TISS), en el postoperatorio inmediato del trasplante hepático y su relación con la mortalidad a 30 días.

Para evaluar mejor los resultados de las Unidades de Trasplante Hepático, es necesario saber, como hemos visto, el estado preoperatorio de los enfermos, pero también su situación después de la cirugía. Estos índices podrían cumplir esa función si se demuestra que tienen relación con la mortalidad. En este sentido nuestro trabajo pretende:

1. Aplicar los índices pronósticos APACHE II, SAPS y TISS en los tres primeros días de postoperatorio del trasplante hepático y valorar su relación con la mortalidad a un mes.
2. Evaluar la capacidad de predicción de la mortalidad a 30 días de APACHE II, SAPS y TISS, calculando los mejores puntos de corte.
3. Analizar la asociación del estadio previo de Child-Pugh con la mortalidad a 30 días.
4. Valorar la correlación entre el Child-Pugh, APACHE II, SAPS y TISS.

**5. Verificar si otros datos de la historia clínica como la transfusión intraoperatoria, las reintervenciones o los valores de algunos análisis complementarios efectuados en los tres primeros días de postoperatorio, se relacionan con la supervivencia.**

**y 6. Diseñar modelos de predicción de la mortalidad precoz, combinando los índices de gravedad de cada día (APACHE II, SAPS y TISS), con otras pruebas complementarias o datos de la historia clínica, para mejorar el valor pronóstico de los índices aislados.**

### **III. MATERIAL Y METODOS**

#### **III.a. PACIENTES**

Se incluyeron en este estudio 100 trasplantes hepáticos consecutivos, de los cuales nueve eran retrasplantes, realizados en el Hospital Puerta de Hierro de Madrid desde enero de 1990 hasta abril de 1992. Se excluyó una muerte intraoperatoria al no poderse obtener datos postoperatorios para la evaluación de los índices.

La enfermedad de base era una cirrosis con insuficiencia hepatocelular crónica en 78 casos, hepatitis B crónica activa en 13, neoplasia en 2, enfermedades metabólicas en 4 y hepatitis fulminante en 3 casos.

### **III.b. MANEJO INTRAOPERATORIO**

La técnica quirúrgica fue básicamente la descrita por Starzl (9), con algunas modificaciones en determinados pacientes. Solo se realizó asistencia veno-venosa en 6 pacientes, en los que la repercusión hemodinámica al clampar la porta y la cava inferior fue muy importante.

La inducción anestésica se hizo habitualmente con tiopental (2 a 4 mg/kg), fentanilo y succinilcolina (1 mg/kg) o bromuro de pancuronio (0,08 mg/kg), realizándose maniobras antireflujo ya que la mayoría de los pacientes no estaban en ayunas (11). Se monitorizaron los pacientes de forma invasiva incluyendo tensión arterial cruenta, presión de arteria pulmonar y se canalizaron al menos dos líneas venosas periféricas de grueso calibre (12 a 14 G) y una vena central yugular o subclavia.

El mantenimiento anestésico se realizó con fentanilo e isofluorano, evitando la administración de óxido nitroso por sus efectos adversos, que son más frecuentes en cirugía abdominal de larga duración. El relajante muscular más utilizado fue el bromuro de pancuronio.

La reposición de la volemia y el control de la hemostasia suponen un importante reto desde el punto de vista anestésico. Las pérdidas hemáticas se reponen para mantener un hematocrito en torno al 35% y se administra al menos una unidad de plasma por cada concentrado de hemáties, para conservar un nivel adecuado de factores de la coagulación. Se repone además el calcio en función de los niveles de calcio iónico. También se administra dopamina a dosis dopaminérgicas y manitol, para intentar mantener el filtrado glomerular y disminuir la incidencia de insuficiencia renal postoperatoria, tal y como recomiendan algunos autores (32).

realizan análisis de sangre repetidos incluyendo gasometria, bioquímica y estudio de coagulación (FIG 6).

Figura.6. Protocolo de recogida de datos intraoperatorios:

**DATOS INTRAOPERATORIOS**

S. Anestesia-Reanimación  
 Trasplante Hepático  
 NOMBRE: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_ A: 5'antes de Pinzar Porta  
 Dwg: \_\_\_\_\_ B: 10'después  
 Peso: \_\_\_\_\_ C: 5'antes de revascularizar  
 Talla: \_\_\_\_\_ D: 10'después  
 Edad: \_\_\_\_\_ E: A las 70"

	PREV			A	B	C				D	E		
HORAS													
T.A.													
P.V.C													
P.C.P.													
G.C.													
R.V.S													
Temp.													
FI02													
P02													
PCO2													
P <sub>h</sub>													
CO2H													
Exc.B.													
Nis.													
Nb.													
Na													
K													
Cl													
Glucos													
BUN													
Creat.													
Osmol.													
Calcio													
Proton													
A.P.T.T													
Tromb													
PDF													
Reptil													
Plasmod													

### **III.c. POSTOPERATORIO INMEDIATO**

Al finalizar la intervención, los pacientes fueron trasladados a la Unidad de Reanimación, donde la responsabilidad de su cuidado continúa en manos del Servicio de Anestesia. Se mantuvieron conectados a un respirador y sedados hasta que su estabilidad hemodinámica y su función respiratoria permitían la extubación. En los días siguientes, si la situación clínica lo permitía, se trasladaba al enfermo a una unidad de cuidados medios, bajo responsabilidad de los médicos de la Unidad de Trasplante Hepático, con menores medidas de aislamiento.

### **III.d. INMUNOSUPRESION**

El tratamiento inmunosupresor habitual se realizó administrando ciclosporina A (CyA) y prednisona. Se monitorizaron diariamente los niveles de CyA, mediante radioinmunoensayo en sangre completa, para mantenerlos entre 100 y 400 ng/ml. Los episodios de rechazo se trataron mediante bolus de metilprednisolona. Se administró OKT3 en caso de insuficiencia renal para sustituir a la ciclosporina o en el rechazo resistente a corticoides.

### **III.e. PARAMETROS DE ESTUDIO**

#### **III.e.1. FACTORES PREOPERATORIOS**

Se registraron los valores de la actividad de protrombina, creatinina y la escala de Child-Pugh.

#### **III.e.2. FACTORES INTRAOPERATORIOS.**

Del periodo intraoperatorio analizamos el posible valor predictivo del tiempo de isquemia del órgano, la duración de la cirugía y el número de concentrados de hematies trasfundidos.

#### **III.e.3. INDICES POSTOPERATORIOS.**

El índice APACHE II se valoró al llegar el enfermo a la Unidad de Recuperación y a las 24, 48 y 72 horas siguientes. Para obtener la puntuación de los tres primeros días de postoperatorio se utilizaron los valores más desfavorables de cada variable en ese día. Esto permite una visión más dinámica y evolutiva del pronóstico de los pacientes, tal y como han aconsejado otros autores como Chang (163) o Jacobs y cols. (164). La puntuación de la escala de Glasgow se consideró que era máxima, es decir normal, en las primeras horas de postoperatorio o mientras el enfermo estuvo sedado.



El índice SAPS también fue diseñado para su aplicación en las primeras 24 horas de ingreso, pero nosotros lo hemos utilizado de una manera evolutiva como el APACHE II. Para ello, hemos registrado los valores del SAPS a la llegada a la Unidad de Reanimación y a las 24, 48 y 72 horas siguientes.

Además, en este trabajo hemos aplicado la escala TISS a las 24, 48 y 72 horas de la cirugía.

#### **III.e.4. OTROS INDICADORES POSTOPERATORIOS ANALIZADOS**

Además de los índices pronósticos se han incluido en el protocolo otros datos obtenidos en los primeros tres días de postoperatorio y que podrían tener una relación estadística con la supervivencia.

Así, hemos registrado el tiempo de ventilación mecánica, la duración del ingreso en la Unidad de Reanimación, si fue necesario reintervenirle en las primeras 48 horas y el balance de fluidos del primer día. De los datos analíticos, se incluyeron la creatinina plasmática, la gammaglutamil-transferasa (GGT), la aspartatoamino-transferasa (AST), la alaninoamino-transferasa (ALT) y la actividad de protrombina de cada día.

### III.f. PROTOCOLO DE RECOGIDA DE DATOS

La hoja de recogida de datos contenía la identificación del paciente y las variables perioperatorias que hemos ido enumerando (Fig.7). La realización de los índices y la recogida de datos fue llevada a cabo siempre por la misma persona.

**Fig.7. Variables incluidas en la Hoja de recogida de datos:**

- Filiación: Número de Trasplante, fecha de intervención, edad, sexo e indicación.
- Child, Pugh, Retrasplante (sí/no), tiempo de isquemia (horas), duración cirugía (horas), transfusión intraoperatoria de hemátiles (número de concentrados), reintervención en 48 horas (sí/no), días intubado y días en Reanimación, muerte antes de 30 días (sí/no), balance hídrico del primer día.
- Creatinina y actividad de protrombina preoperatorias
- Creatinina, actividad de protrombina, AST, ALT y GGT de los tres primeros días.
- APACHE II a la llegada a Reanimación y de los tres primeros días.
- SAPS a la llegada a Reanimación y de los tres primeros días.
- TISS de los tres primeros días.

### III.g. ANALISIS ESTADISTICO

Los protocolos fueron introducidos en un ordenador Microvax-II de Digital y se utilizó el programa BMDP.

Se comparó la mortalidad a 30 días con cada una de las variables analizadas. Este análisis univariante se realizó con la chi-cuadrado de Pearson para comparar frecuencias, U de Mann-Whitney para comparar muestras que no seguían una distribución normal, análisis de la varianza (ANOVA) o T de Student en el caso de que cumplieran la hipótesis de normalidad y mediante el test de Wilcoxon para

comparar muestras emparejadas no paramétricas. Se consideraron significativos los valores de "p" inferiores a 0,05 (165). En las tablas y figuras se representa la significación estadística si  $p < 0,05$  con "\*" y si  $p < 0,01$  mediante "\*\*".

Por último se realizó un análisis multivariante para poder evaluar globalmente el peso de las variables en cada día de postoperatorio. De este modo se consiguen eliminar factores de confusión y se aumenta la potencia estadística del estudio (160).

Para el análisis multivariante se utilizó un modelo de regresión logística, que permite evaluar la relación entre una variable dependiente binaria, la mortalidad, y otras que pueden ser categóricas o continuas, y que se analizan conjuntamente (159).

El modelo establece que el  $\ln (P/1-P) = a + \sum (b_i * x_i)$ , siendo "P" la probabilidad de que ocurra la variable dependiente, en este caso la probabilidad de muerte. Las variables independientes seleccionadas por el modelo se representan como "xi", mientras que se denomina "bi" a cada uno de los coeficientes de estas variables. La estimación de estos coeficientes "bi" se consigue mediante el método de máxima verosimilitud, siguiendo un procedimiento de paso a paso, mediante el cual las variables van entrando en la ecuación de regresión en orden creciente a su importancia pronóstica. Además, se pueden incluir en el modelo variables de forma obligatoria, cuando se crea que deben tenerse en cuenta siempre.

Del modelo logístico surge implícitamente el concepto de razón de verosimilitud (odds ratio). La razón de verosimilitud de cada variable independiente es igual a la exponencial del coeficiente "bi" y es una medida de la relación entre esa variable y la mortalidad (variable dependiente) (166).

#### **IV. RESULTADOS**

La media de edad fue de  $42 \pm 12$  años, con un rango de 13 a 64. Con respecto al sexo, 38 pacientes eran mujeres y 62 varones. De los 100, nueve eran trasplantes.

De los 100 pacientes, 25 fallecieron en el primer mes de postoperatorio. Las causas fueron: sepsis en once casos, fracaso multiorgánico en nueve, accidentes cerebro-vasculares dos, rechazo dos, trombosis masiva de la porta en un caso. Se considera que existe fracaso multiorgánico cuando se produce una disfunción de dos o más órganos vitales y, a diferencia de los casos de sepsis, no se demuestra la existencia de bacteriemia. Los dos rechazos se confirmaron por autopsia. En el marco de una coagulopatía generalizada, dos pacientes sufrieron una hemorragia intracerebral que les causó la muerte.

No hubo una diferencia significativa en la mortalidad de los pacientes varones, 13 de 62, y las mujeres, 12 de 38 (Chi cuadrado). La edad media de los fallecidos fue de  $42 \pm 11$  años y la de los vivos  $43 \pm 13$ , no existiendo diferencias entre ambos grupos (Test de Student).

#### **IV.a. FACTORES PREOPERATORIOS ANALIZADOS**

Se clasificaron los pacientes por diagnósticos en: cirrosis, hepatitis B crónica activa, hepatitis fulminante, neoplasias y enfermedades metabólicas.

La distribución de los pacientes por diagnósticos, en función de la supervivencia, se puede apreciar en la Tabla 2. No hubo diferencias significativas en las distribuciones por indicación entre los vivos y los muertos.

**Tabla 2. Distribución por diagnósticos de la supervivencia.**

	<b>MUERTOS</b>	<b>VIVOS</b>
Hepatitis fulminante	1	2
Metabólicas	1	3
Neoplasias	0	2
Hepatitis B crónica activa	1	12
Cirrosis	21	57

No fueron significativas las diferencias entre las creatininas preoperatorias de los vivos,  $1.0 \pm 0.6$  mg/100ml, y de los fallecidos,  $1.3 \pm 0.9$  mg/100ml.

Lo mismo ocurrió con la actividad de protrombina, con una media de  $45.8 \pm 4.4\%$  para los que fallecieron, frente a  $53.2 \pm 19.2\%$  de los vivos.

Nueve de los 100 casos eran trasplantes. Cuatro murieron en el primer mes, lo que supone una mortalidad del 44.4% frente a un 23.1% de los solo habían recibido un injerto. La diferencia entre estos porcentajes no es estadísticamente significativa.

#### IV.a.1. ESCALAS DE CHILD Y PUGH

En la Tabla 3 se puede apreciar la distribución de los enfermos en base a la escala de Child y la supervivencia.

La mortalidad fue significativamente mayor para los pacientes en estadio C de Child ( $p < 0.01$ ) (Chi Cuadrado). En la evaluación de este factor no se tuvieron en cuenta los trasplantes, por lo que el total de fallecidos era de 21, de un total de 91 enfermos.

Fig.6. Escala de Child y supervivencia

	MUERTOS	VIVOS
Child A	1	20
Child B ••	5	30
Child C	15	20

En relación a la escala de Pugh, la supervivencia fue mayor en los pacientes con una puntuación menor o igual a nueve (Tabla.4), que se corresponde a un estadio C de Child ( $p < 0,01$ ; Chi Cuadrado). El punto de corte de la escala es el que tiene una mayor capacidad de discriminación estadística.

**Tabla.4. Escala de Pugh y supervivencia.**

	MUERTOS	VIVOS
Pugh $\leq 9$ **	6	50
Pugh $> 9$	15	20

Esta tabla de dos por dos es igual a la que se obtendría agrupando los pacientes con Child A y B. El riesgo relativo o razón de desigualdad sería de 6.2 (Lim.2.1-18.4), por lo que un estadio C de Child o un Pugh  $> 9$  tiene un riesgo de muerte antes de 30 días 6.2 veces superior al resto de los pacientes. Si además utilizamos ese valor como prueba pronóstica de mortalidad, ésta tendría una sensibilidad y una especificidad de 0.71, con unos aciertos totales del 71% y un valor predictivo positivo del 42%

## IV.b. FACTORES INTRAOPERATORIOS ANALIZADOS

Del periodo intraoperatorio hemos analizado la relación con la supervivencia del tiempo de isquemia, la transfusión de concentrados de hematíes y la duración de la cirugía (Tabla.5)

No se encontraron diferencias en el tiempo de isquemia, pero si fue mayor la transfusión y la duración de la cirugía en los pacientes que fallecieron en los siguientes 30 días.

**Tabla.5. Factores intraoperatorios (medias) y supervivencia.**

	MUERTOS		VIVOS
Tiempo de isquemia (min)	510 ±225		525 ±210
Trasfusión (nºconcentrados)	36.8 ±26.1	**	19.2 ±16.6
Duración cirugía (min)	645 ±195	*	540 ±170

\* p=0.026; \*\* p=0.001 (U de Mann-Whitney)



## IV.c. INDICES POSTOPERATORIOS

### IV.c.1. APACHE II: VALORES, EVOLUCION Y PUNTOS DE CORTE.

Los valores medios de APACHE II a la llegada a Reanimación (APACHE II-0), durante el primer día de postoperatorio (APACHE II-24), en el segundo día (APACHE II-48) y en el tercer día (APACHE II-72) figuran en la Tabla 6. Las puntuaciones medias fueron significativamente mayores en los que fallecieron, en los cuatro momentos evaluados (U de Mann-Whitney).

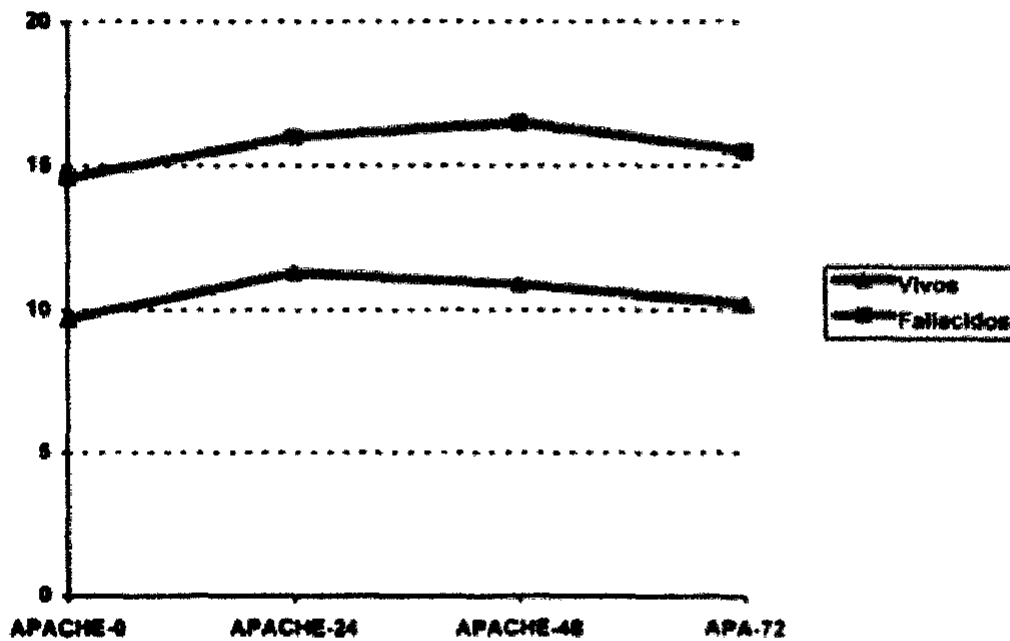
**Tabla.6. Valores medios de APACHE II y supervivencia.**

	TODOS	MUERTOS		VIVOS
APACHE II-0	10.9 ±4.2	14.6 ±5.1	**	9.7 ±2.8
APACHE II-24	12.5 ±4.8	16.0 ±5.8	**	11.3 ±3.7
APACHE II-48	12.3 ±5.5	16.5 ±7.6	**	10.9 ±3.6
APACHE II-72	11.5 ±4.9	15.5 ±6.0	**	10.2 ±3.7

En la Figura 8 se aprecia la evolución de los valores medios de APACHE II desde la llegada a la Unidad de Reanimación hasta el tercer día de postoperatorio de los pacientes vivos y fallecidos. En los enfermos que murieron se observa un incremento en la puntuación del primer día respecto a la llegada, no observándose cambios significativos en los tres primeros días de postoperatorio. En los pacientes que sobrevivieron, también se observó un aumento de puntuación el primer día de

postoperatorio con respecto a la llegada, pero los valores vuelven a disminuir significativamente en el tercer día (T de Wilcoxon).

**Figura.8. Evolución de los valores medios de APACHE II.**



Para utilizar el APACHE II como un test para pronosticar la muerte en el primer mes después de la cirugía, se buscó el mejor punto de corte en base a la distribución de frecuencias de los valores (Fig.9), mediante una curva ROC (Fig.10).

Los puntos de corte de los cuatro momentos analizados, con su sensibilidad y especificidad se representan en la Tabla 7.

Figura.9.Distribución de frecuencias de APACHE II

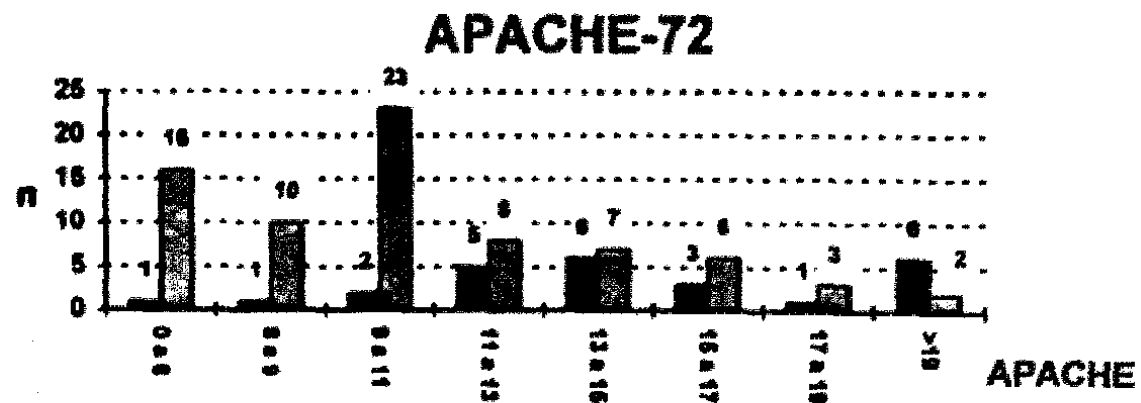
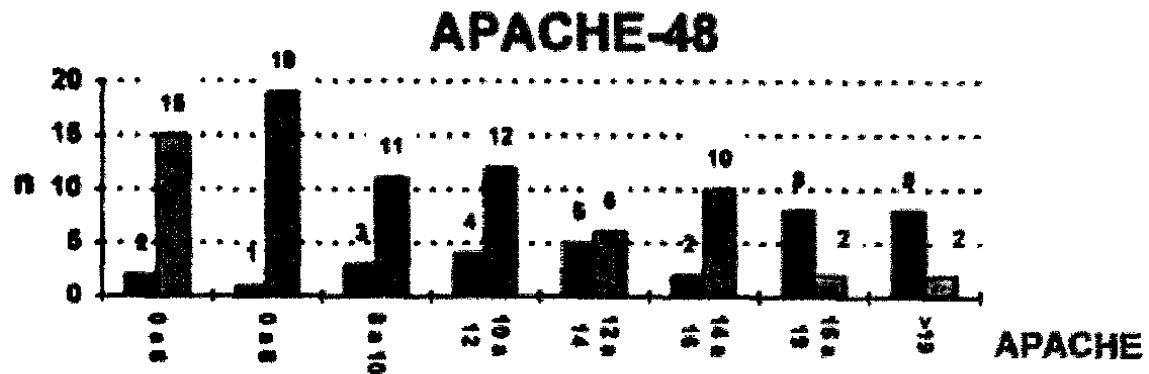
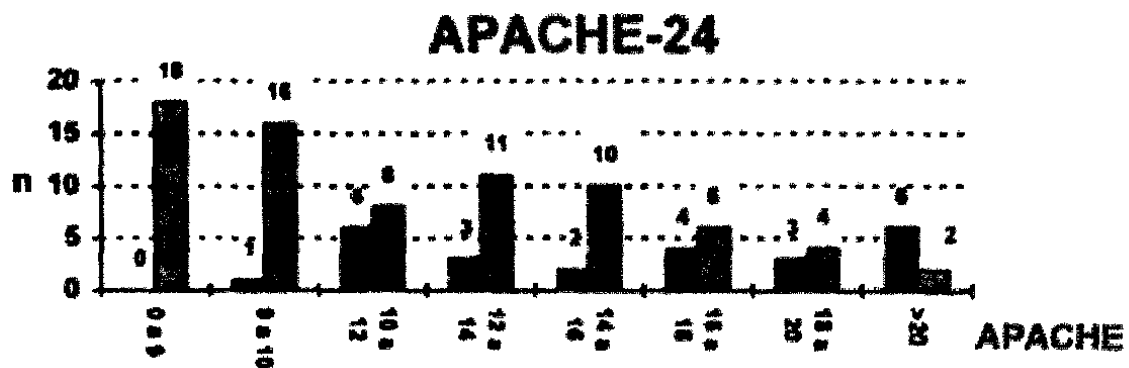
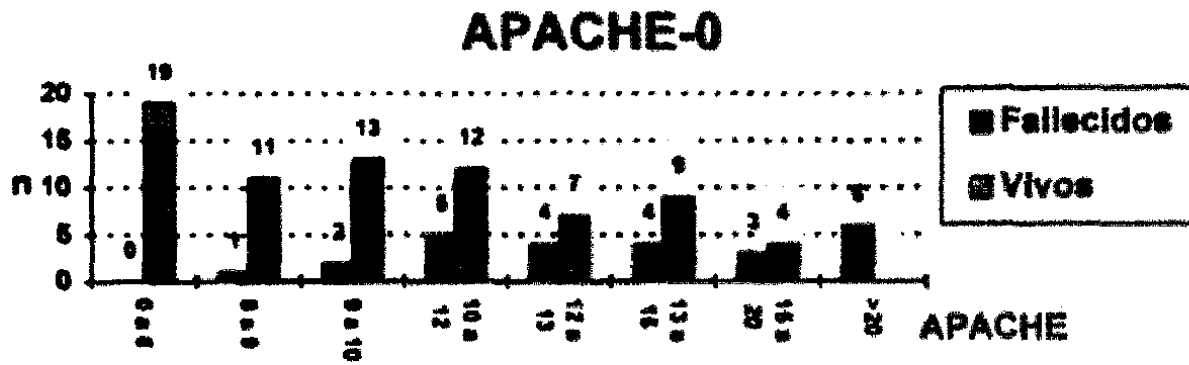


Figura.10. Curva ROC del índice APACHE II.

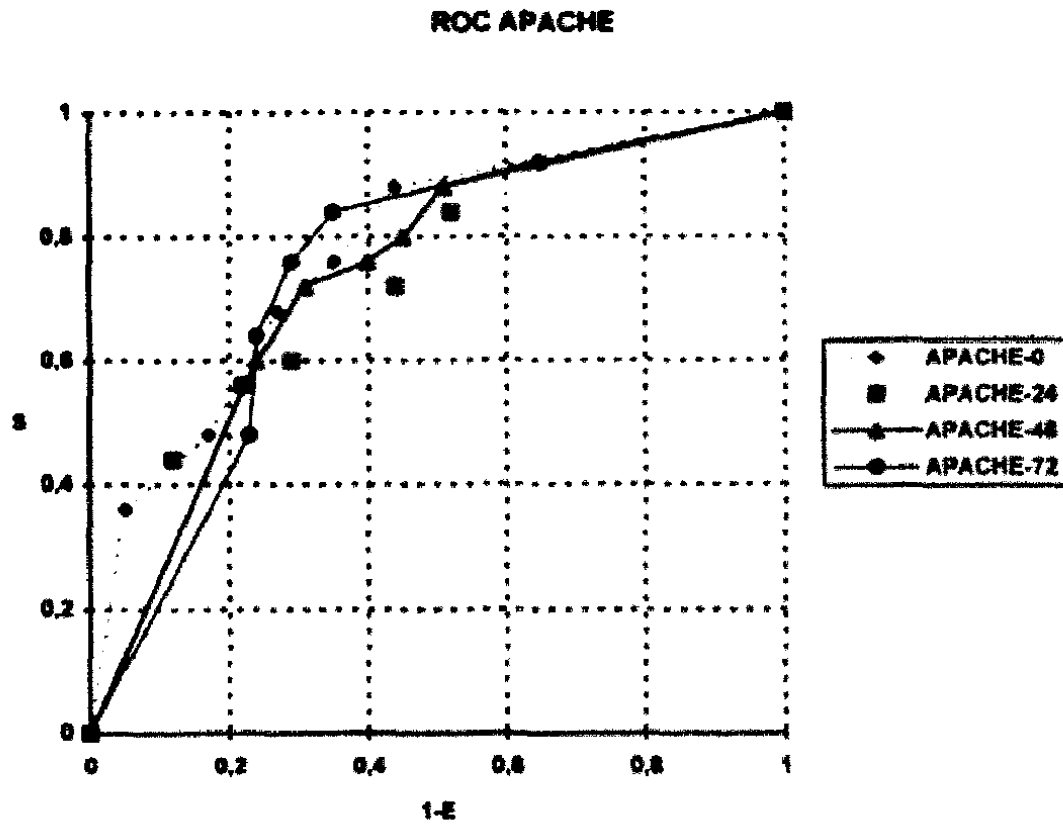


Tabla.7. Puntos de corte del APACHE II a la llegada y en los tres primeros días de postoperatorio.

INDICE	P.CORTE	S	E	Vp+	Vp-
APACHE II-0	≥12	68	73	46	87
APACHE II-24	≥14	60	71	41	84
APACHE II-48	≥14	60	76	45	85
APACHE II-72	≥13	64	76	47	86

S = sensibilidad; E = especificidad; Vp+ = valor predictivo positivo; Vp- = v.predictivo negativo.

### III.2. SAPS: VALORES, EVOLUCION Y PUNTOS DE CORTE.

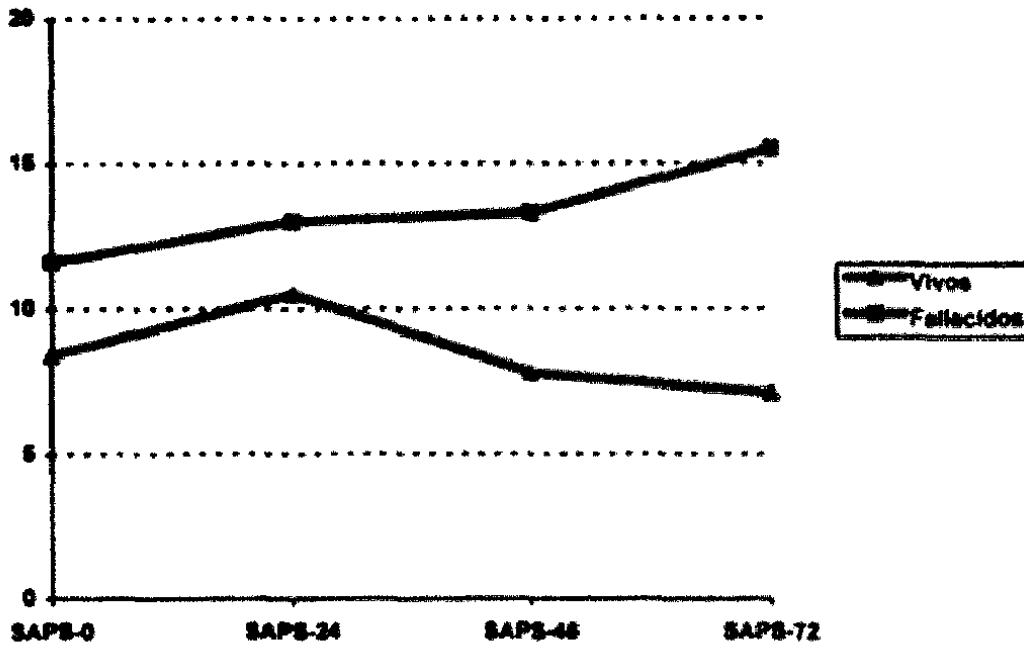
Los valores medios de SAPS a la llegada (SAPS-0), en el primer día de postoperatorio (SAPS-24), en el segundo (SAPS-48) y en el tercer día (SAPS-72) también fueron mayores en los pacientes que fallecieron en el primer mes (Tabla 8).

Tabla 8. Valores medios de SAPS y supervivencia.

	TODOS	MUERTOS		VIVOS
SAPS-0	9.2 ±4.0	11.6 ±4.0	**	8.4 ±2.8
SAPS-24	11.1 ±4.0	13.0 ±4.5	*	10.5 ±3.7
SAPS-48	9.2 ±5.1	13.3 ±6.2	**	7.8 ±4.0
SAPS-72	8.4 ±4.7	12.6 ±5.4	**	7.1 ±3.6

La evolución de los valores en los dos grupos a lo largo de los cuatro momentos evaluados se representa en la figura 11. Al igual que ocurría con el APACHE II, se observa un incremento de la puntuación en los dos grupos a las 24 horas con respecto a la llegada. En los vivos, los valores vuelven a descender en el segundo y en el tercer día, mientras que en los fallecidos no se produce esta disminución.

Figura.11. Evolución de los valores medios de SAPS.



Del mismo modo que con el APACHE II, se evaluó el valor predictivo del índice SAPS, buscando los mejores puntos de corte en cada momento, mediante su distribución de frecuencias (Fig.12) y la representación en una curva ROC (Fig.13). El objetivo era predecir la muerte por encima de determinada puntuación. Los puntos de corte obtenidos, con su sensibilidad y especificidad se expresan en la Tabla 9.

Figura.12. Distribución de frecuencias SAPS.

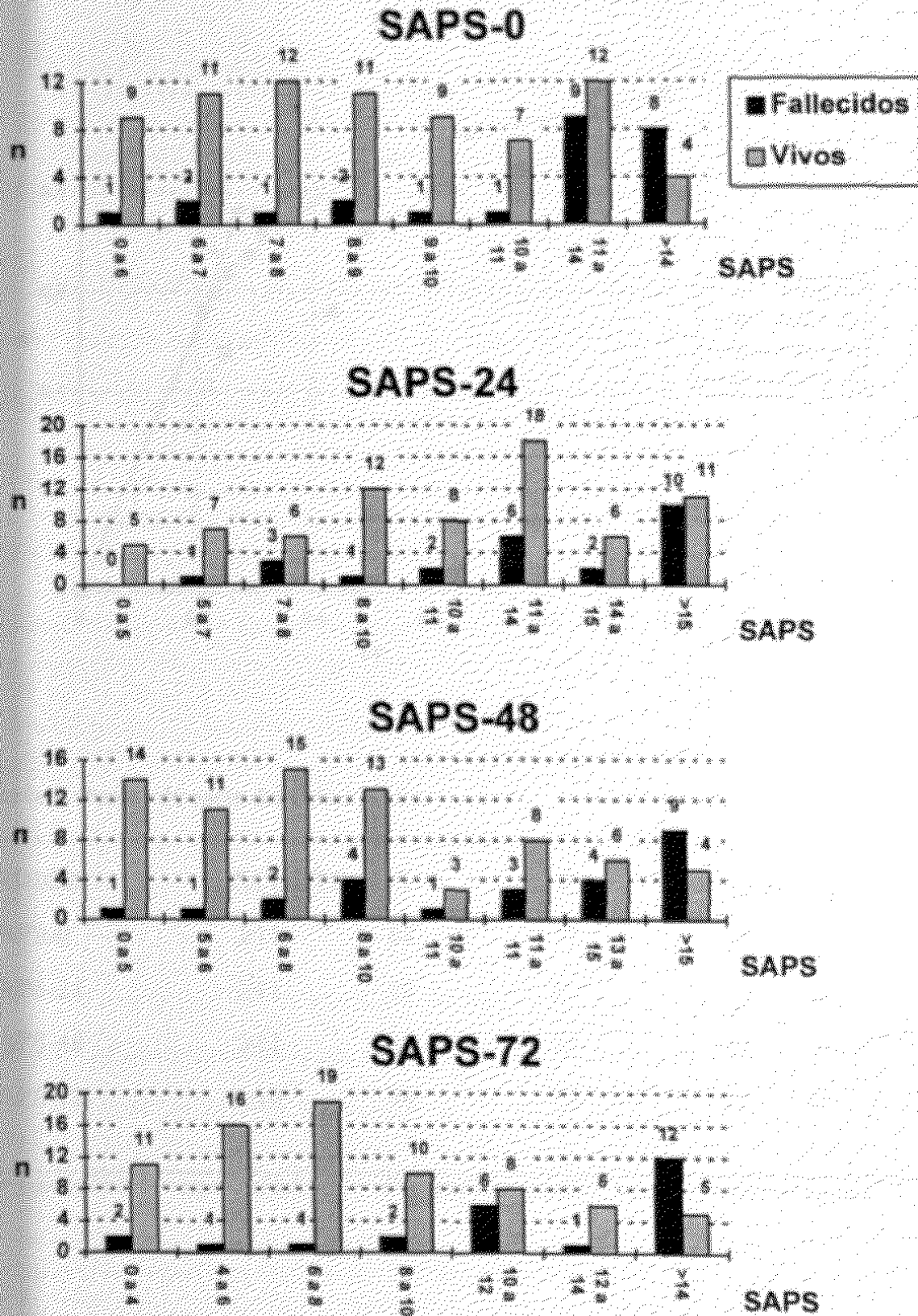


Figura.13. Curva ROC del índice SAPS.

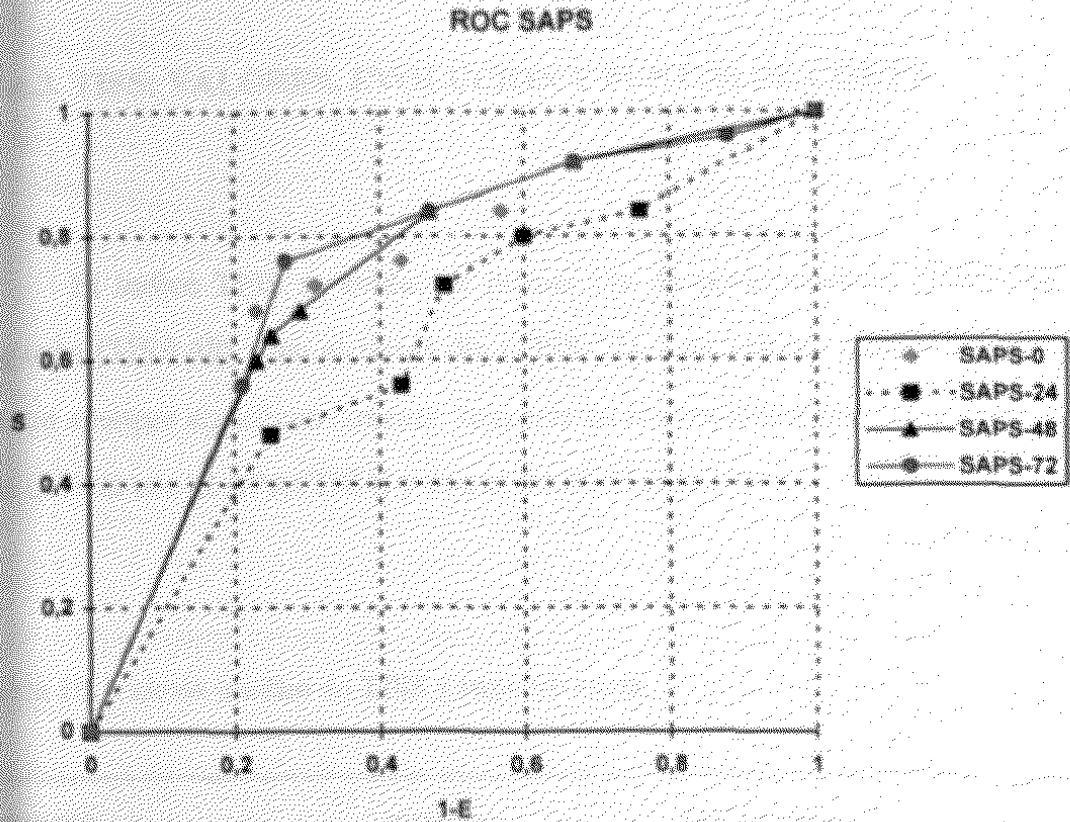


Tabla 9. Puntos de corte del índice SAPS.

INDICE	P.CORTE	S	E	Vp+	Vp-
SAPS-0	≥11	68	77	52	91
SAPS-24	≥11	72	51	33	84
SAPS-48	≥11	64	75	46	86
SAPS-72	≥10	76	73	49	90

S = sensibilidad; E = especificidad; Vp+ = valor predictivo positivo; Vp- = v.predictivo negativo.



#### IV.c3. TISS: VALORES, EVOLUCION Y PUNTOS DE CORTE.

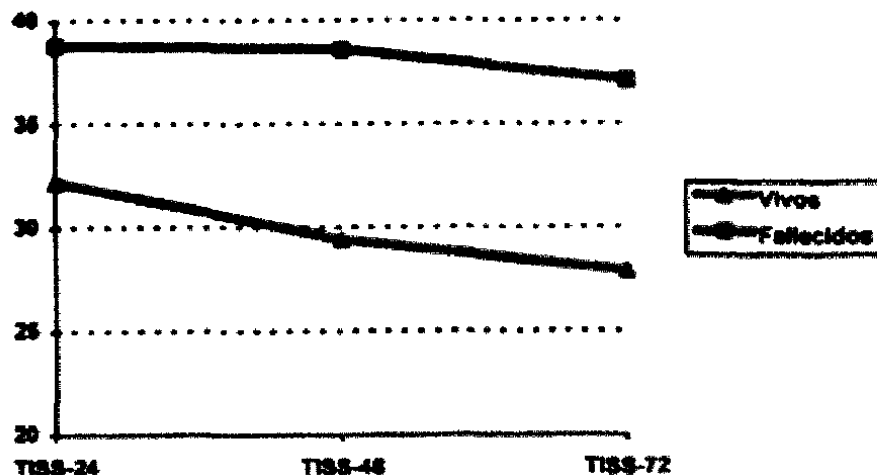
El índice TISS se evaluó el primer día de postoperatorio (TISS-24), en el segundo (TISS-48) y en el tercer día (TISS-72). Los valores medios de esta escala fueron siempre significativamente mayores en los pacientes que fallecieron, al igual que ocurría con el APACHE II y con el SAPS (Tabla 10).

Tabla 10. Valores medios de TISS y supervivencia.

INDICE	TODOS	MUERTOS		VIVOS
TISS-24	33.9 ±7.1	38.8 ±9.0	**	32.2 ±5.6
TISS-48	31.7 ±8.4	38.6 ±9.2	**	29.4 ±6.8
TISS-72	30.2 ±7.7	37.1 ±8.9	**	27.9 ±5.7

Si nos fijamos en la evolución de los valores medios, podemos observar un descenso progresivo en los vivos. Los pacientes fallecidos no tienen modificaciones significativas en el TISS en los tres días tal y como se puede apreciar en la figura 14.

**Figura.14. Evolución de los valores de TISS.**



Del mismo modo que con los otros dos índices, se intentó evaluar la capacidad del TISS para pronosticar la muerte antes de 30 días. Para ello se buscaron los mejores puntos de corte mediante el análisis de las distribuciones de frecuencias (Fig.15) y curvas ROC (Fig.16), obteniéndose así el punto de mayor sensibilidad y especificidad (Tabla 11).

**Tabla 11. Puntos de corte del índice TISS.**

INDICE	P.CORTE	S	E	Vp+	Vp-
TISS-24	≥33	72	69	44	88
TISS-48	≥34	72	81	56	89
TISS-72	≥29	84	79	57	94

S = sensibilidad; E = especificidad;

Vp+ = valor predictivo positivo; Vp- = v.predictivo negativo.

Figura.15. Distribución de frecuencias TISS.

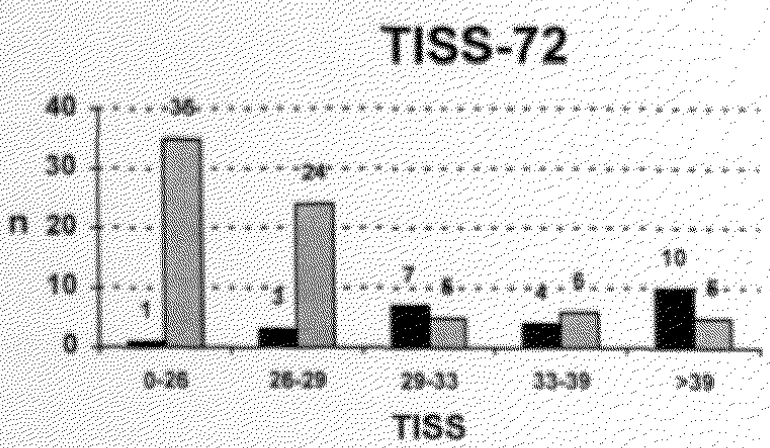
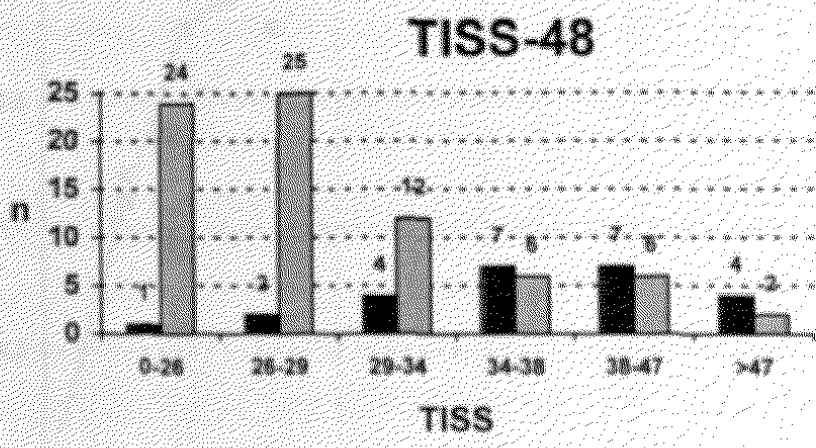
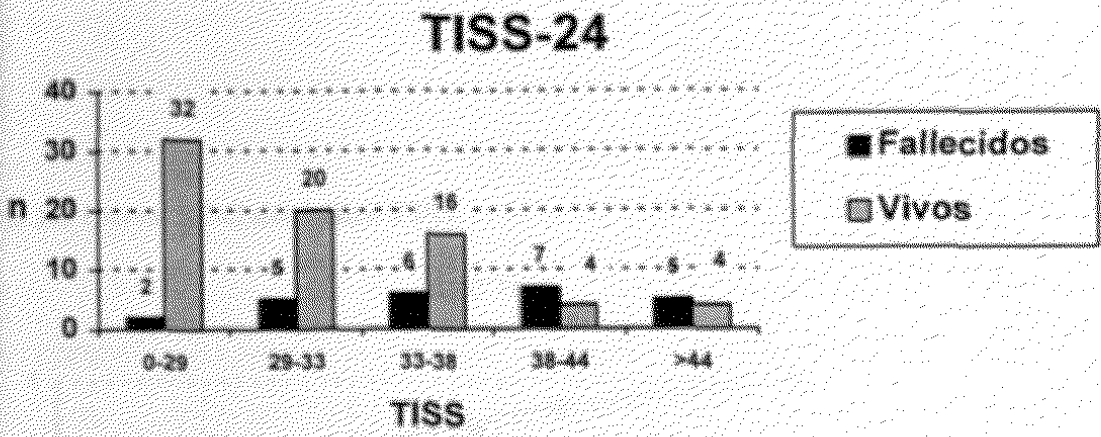
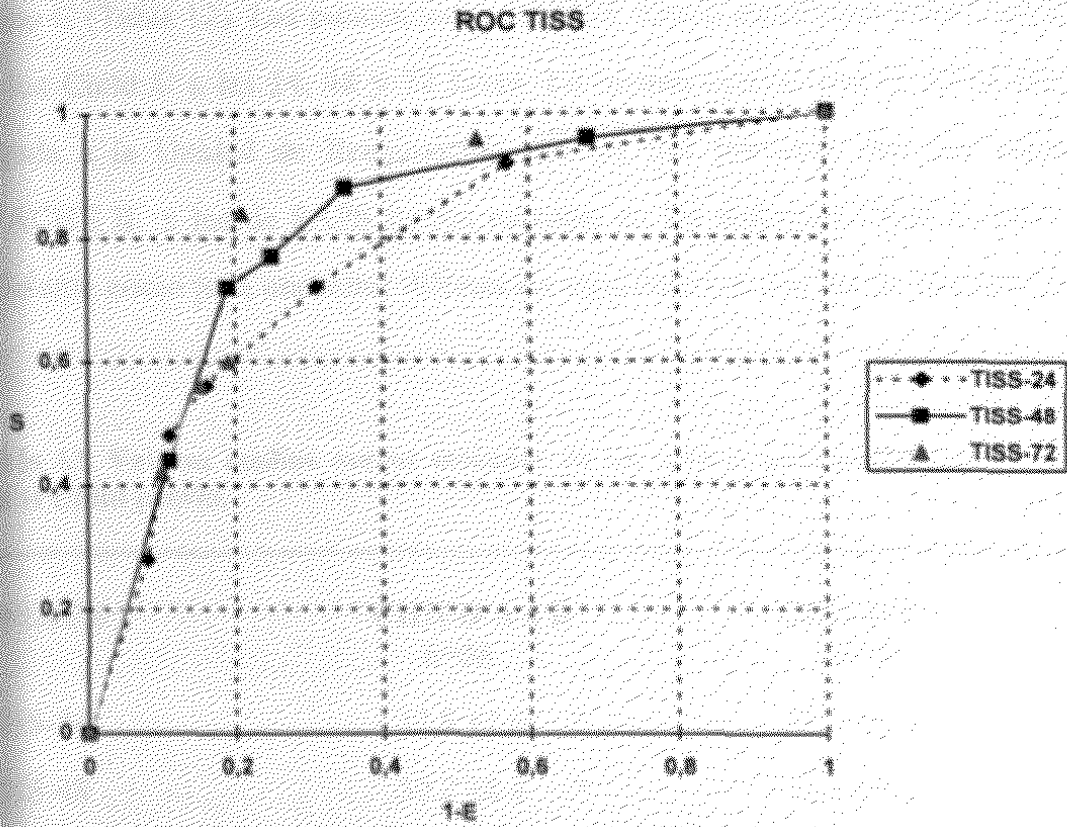


Figura.16. Curva ROC del índice TISS.



#### IV.4. ASOCIACION ENTRE LOS INDICES.

Se evaluaron las posibles asociaciones entre los índices APACHE II, SAPS, TISS y CHILD-PUGH. En primer lugar se compararon los valores medios de los índices postoperatorios de los pacientes con estadios A ó B de Child, frente a los del grupo C (Tabla 12). Las puntuaciones del TISS fueron significativamente superiores en los Child C a las 24, 48 y 72 horas. Lo mismo ocurrió con el APACHE II de llegada a la Unidad de Reanimación. En los tres primeros días los valores de APACHE II y los de SAPS fueron mayores en los enfermos Child C, pero no lo suficiente como para encontrar diferencias significativas con los de los estadios A ó B.

Tabla 12. Valores medios  $\pm$  error estándar de los índices postoperatorios en relación con el Child previo.

INDICE	CHILD A ó B n=56	CHILD C n=35
TISS-24	32.8 $\pm$ 7.6 *	35.2 $\pm$ 6.5
TISS-48	30.2 $\pm$ 8.4 *	33.1 $\pm$ 7.4
TISS-72	28.5 $\pm$ 6.7 *	31.6 $\pm$ 7.8
APACHE II-0	9.7 $\pm$ 3.3 *	12.4 $\pm$ 4.9
APACHE II-24	11.5 $\pm$ 4.1	13.6 $\pm$ 5.8
APACHE II-48	10.0 $\pm$ 3.7	13.3 $\pm$ 7.0
APACHE II-72	10.3 $\pm$ 3.6	12.5 $\pm$ 6.0
SAPS-0	8.5 $\pm$ 2.7	9.9 $\pm$ 4.0
SAPS-24	10.6 $\pm$ 3.7	11.3 $\pm$ 4.5
SAPS-48	7.8 $\pm$ 4.1	9.7 $\pm$ 5.6
SAPS-72	7.1 $\pm$ 3.9	9.1 $\pm$ 5.0

En segundo lugar se evaluó el grado de asociación entre los índices, mediante el cálculo de los coeficientes de correlación. La escala de Child-Pugh no tiene una buena correlación con los índices postoperatorios, siendo los coeficientes menores de 0.35 en todos los casos.

El TISS se correlacionaba mejor con el SAPS que con el APACHE II. La mejor correlación TISS-SAPS correspondió al segundo día ( $r=0.65$ ), obteniéndose la puntuación del SAPS mediante la ecuación:  $SAPS = 0.387 \times TISS - 3.5$

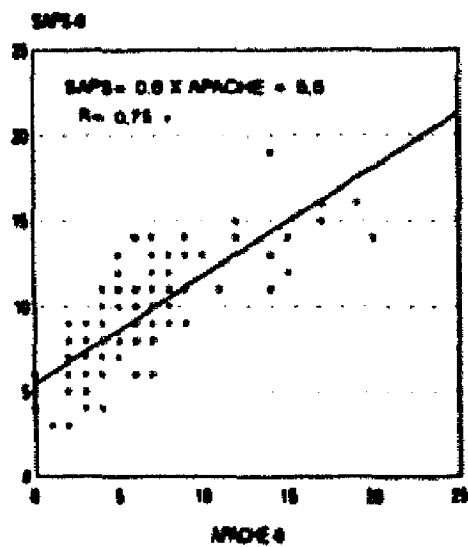
El APACHE II y el SAPS fueron las escalas que tuvieron mejor correlación, con unos coeficientes superiores a 0.70 en los cuatro momentos analizados, tal y como se aprecia en la Tabla 13, con una  $p < 0,01$  en los cuatro momentos analizados. Para analizar esta correlación y hallar las rectas de regresión lineal, que se representan en la figura 17, no se añadió la puntuación de la patología crónica en el APACHE II.

**Tabla 13. Correlación de Pearson y regresión lineal entre los índices postoperatorios APACHE II modificado (APS+edad) y SAPS.  $p < 0,01$**

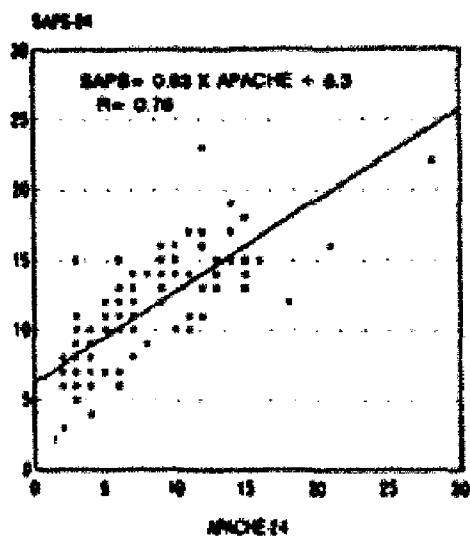
X	Y	R	RECTA DE REGRESION
APACHE II-0	SAPS-0	0.75	$Y = 0.60 X + 5.6$
APACHE II-24	SAPS-24	0.76	$Y = 0.63 X + 6.3$
APACHE II-48	SAPS-48	0.74	$Y = 0.66 X + 4.0$
APACHE II-72	SAPS-72	0.79	$Y = 0.73 X + 3.4$

Figura 17. Rectas de regresión lineal entre los índices APACHE y SAPS.

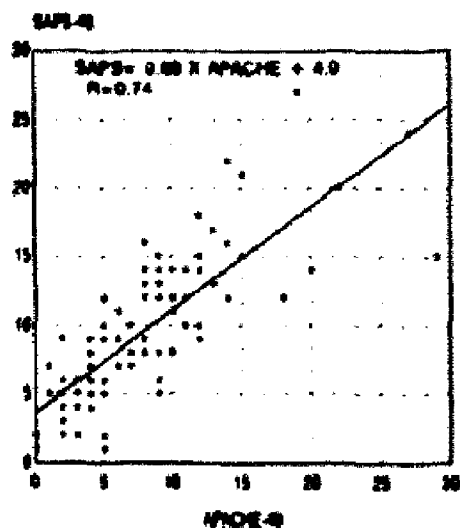
CORRELACION APACHE-0 SAPS-0



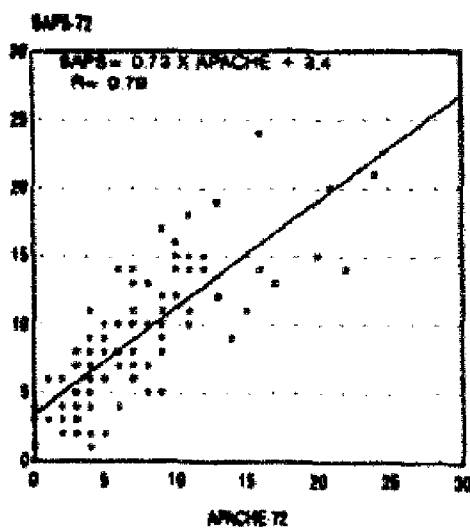
CORRELACION APACHE-24 SAPS-24



CORRELACION APACHE-48 SAPS-48



CORRELACION APACHE-72 SAPS-72



## IV.d OTROS INDICADORES POSTOPERATORIOS

### IV.d.1 Reintervención quirúrgica en las primeras 72 horas:

Fue necesario volver a quirófano en 16 de los 25 casos que fallecieron y en 12 de los otros 75 (Chi cuadrado;  $p < 0,01$ ). El riesgo relativo de mortalidad en los reintervenidos fue 9.3 (Lim.3.3-26.0) veces superior. La reintervención es por tanto un indicador de mortalidad con una sensibilidad de 0.64 y una especificidad de 0.84. El valor predictivo positivo es del 57.1% y el negativo del 87.5%.

### IV.d.2. Estancia en Reanimación y Tiempo de ventilación mecánica:

También se incluyeron en el protocolo los días que permaneció el paciente ventilado por un respirador y los días de estancia en la Unidad de Reanimación. Los valores medios de ambas variables fueron superiores en los pacientes fallecidos (Tabla.14) (U de Mann-Whitney).

Tabla 14. Días de intubación orotraqueal y de estancia en UCI, en relación a la supervivencia.

	MUERTOS		VIVOS
Días de intubación	12 ±8	**	3 ±7
Días en Recuperación	17 ±9	**	12 ±13



Si realizamos un análisis univariante de los días de intubación, observamos que 22 de los 25 fallecidos estuvieron más de 48 horas intubados, frente a 25 de los 75 que sobrevivieron (Chi cuadrado;  $p < 0.01$ ). El riesgo relativo de mortalidad en los que necesitan permanecer intubados a los dos días de la cirugía es de 14.7 (Lim.4.0-53.7) y en estos pacientes podríamos pronosticar la muerte en el primer mes con una sensibilidad de 0.88 y una especificidad de 0.67.

#### **IV.d.3. Balance hídrico:**

Se calcularon los balances hídricos del primer día de postoperatorio y no se evidenciaron diferencias clinicamente significativas entre los fallecidos ( $2251 \pm 459$  ml) y los vivos ( $2350 \pm 278$  ml).

#### **IV.d.4. Analíticas postoperatorias:**

Además de estos indicadores, se registraron los valores de creatinina, AST, ALT, GGT y actividad de protrombina de los tres primeros días de postoperatorio. Se compararon los valores medios de los fallecidos y el resto de los pacientes (test de Student y U de Mann-Whitney), para valorar si fueron marcadores de mortalidad precoz en nuestra muestra. Estos datos se resumen en la Tabla 15.

**Tabla 15. Valores medios de algunos datos analíticos en los tres primeros días de postoperatorio y supervivencia.**

VARIABLE	DIA	MUERTOS		VIVOS
Creatinina (mg%)	1	1.9 ±0.7	**	1.5 ±0.6
Creatinina	2	2.3 ±0.8	*	1.8 ±0.9
Creatinina	3	2.5 ±1.0	*	1.7 ±1.1
AST (U/L)	1	1388 ±2499		923 ±942
AST	2	1315 ±1710	*	774 ±1070
AST	3	770 ±1167	*	502 ±960
ALT (U/L)	1	855 ±1777		674 ±826
ALT	2	1139 ±1731		865 ±1239
ALT	3	1066 ±1100		868 ±1281
GGT (U/L)	1	67 ±103	*	79 ±90
GGT	2	58 ±61	*	87 ±96
GGT	3	63 ±45	*	119 ±138
Ac.Protrombina(%)	1	43 ±8	*	49 ±15
Ac.Protrombina	2	45 ±17	*	54 ±17
Ac.Protrombina	3	49 ±16	**	61 ±17

Los valores medios de creatinina fueron estadísticamente superiores en los pacientes que fallecieron, reflejando una incidencia mayor de insuficiencia renal postoperatoria.

En lo que respecta a las transaminasas, solo encontramos diferencias significativas en los títulos medios de AST del segundo y tercer día, a pesar de que siempre fueron mayores los valores medios en los pacientes que fallecieron.

Los valores de GGT fueron algo superiores en los pacientes que sobrevivieron, pero la diferencia de las medias es clínicamente poco relevante.

También encontramos diferencias en la actividad de protrombina, siendo ésta mayor en los enfermos que sobrevivieron durante los tres días del estudio.

#### **IV.e. MODELOS DE REGRESION LOGISTICA**

Por último se realizó un análisis de regresión logística en los siguientes momentos: al terminar la cirugía, en las primeras horas de postoperatorio incluyendo la primera analítica, a las 24 horas, a las 48 y a las 72 horas de la intervención quirúrgica.

En cada momento se incluyeron como variables independientes los índices disponibles preoperatorios (Child ó Pugh), los postquirúrgicos (APACHE II, SAPS y el TISS) y otros posibles factores o indicadores que podrían estar relacionados con la mortalidad y que se habían incluido en el protocolo. La variable dependiente fue en todos los casos la mortalidad a 30 días.

##### **IV.e.1 MODELO DE REGRESION AL TERMINAR LA CIRUGIA**

En este modelo se incluyeron para el análisis de regresión como variables independientes: edad, trasplante, transfusión intraoperatoria, duración de la cirugía, estado de Child y puntuación de la escala de Pugh, creatinina y actividad de protrombina previas.

Algunas variables cuantitativas fueron dicotomizadas teniendo en cuenta el mejor punto de corte para relacionarlas con la mortalidad, tal y como se ha descrito en el análisis univariante (Tabla 16). El mejor punto de corte de cada variable es aquel que tiene una mayor capacidad de discriminación entre los que sobreviven y los que fallecen, por lo tanto el número de aciertos totales en la predicción es máximo para cada variable en ese punto. Si la transfusión intraoperatoria era mayor o igual de 25 concentrados de hematies, se le asignaría el valor uno y si era inferior se consideraría igual a cero en la ecuación. Para la escala de Pugh se fijó el punto de corte en una puntuación mayor de 8. En el caso de la creatinina el valor debía superar 2 mg% y la duración de la cirugía tenía que ser mayor de 7 horas. Para la actividad de protrombina se utilizó un valor mayor o igual al 51% como límite.

**Tabla 16. Variables incluidas en el modelo de regresión al terminar la cirugía:**

<b>VARIABLE DEPENDIENTE: MORTALIDAD</b>
<b>VARIABLES INDEPENDIENTES:</b>
EDAD
RETRASPLANTE si=1; no=0
TRASFUSION <25 unidades=0; ≥25 unidades=1
DURACION DE LA CIRUGIA <8 horas=0; ≥8 horas=1
ESTADIO DE CHILD A=1; B=2; C=3
ESCALA DE PUGH <9=0; ≥9=1
CREATININA PREVIA <2.1 mg%=0; ≥2.1 mg%=1
ACTIVIDAD DE PROTROMBINA PREVIA <51%=0; ≥51%=1

De todos los factores quedaron seleccionados finalmente: la transfusión y la escala de Pugh para predecir la mortalidad (Tabla 17). La recta de regresión quedaría de la siguiente forma:

$$Z_p = -2.68 + 1.83 X_1 + 1.09 X_2$$

siendo  $X_1$  la puntuación de la escala de Pugh ( $X_1=0$  si Pugh < 9;  $X_1=1$  si Pugh  $\geq 9$ ) y  $X_2$  la transfusión intraoperatoria de concentrados de hematies ( $X_2=0$  si transfusión < 25;  $X_2=1$  si transfusión  $\geq 25$ ).

La probabilidad de muerte se calcula mediante la siguiente expresión:

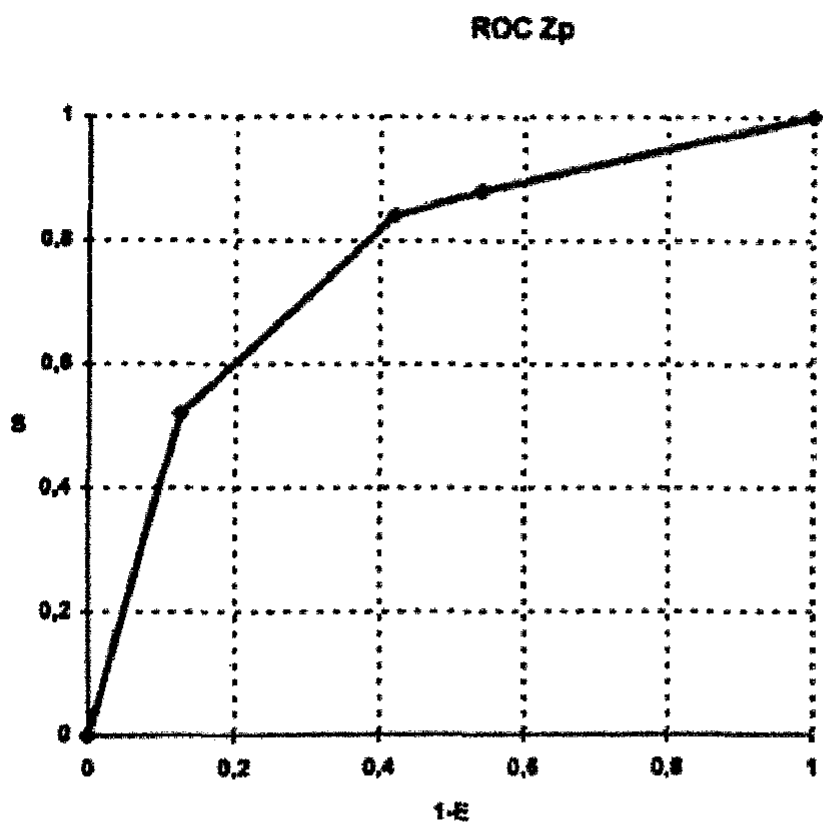
$$P_m = e^Z / (1 + e^Z)$$

donde  $P_m$  es la probabilidad de muerte y  $Z$  sería en este caso el  $Z_p$  calculado en la ecuación de regresión. El mejor punto de corte de esta ecuación, según su curva ROC (Fig.18), está en una  $Z_p=0.31$ , que se corresponde con una  $P_m=58\%$ . Si nos fijamos en la validación interna de la ecuación de regresión observamos que con valores iguales o superiores a estos podemos predecir la mortalidad con un 78.35% de aciertos, una especificidad del 87.5% y una sensibilidad del 52.0%. Esta ecuación tiene en la muestra un valor predictivo negativo del 84% frente a uno positivo del 59%. La razón de desigualdad es de 7,6 (2,6-21,6).

**Tabla 17. Modelo de regresión logística al final de la cirugía: coeficientes, error estándar (ES), p, razón de verosimilitud (RV) y sus límites**

Variable dependiente: mortalidad (no=0; si=1)					
Variables independientes:					
Variable	Coef.	ES	P	RV	IC 95% OR
TRASFUSION ( $X_2$ ) $\geq 25$	1.09	$\pm 0.52$	0.03	3.0	1.1 - 8.2
PUGH ( $X_1$ ) $\geq 9$	1.83	$\pm 0.61$	0.004	6.2	1.9 - 20.6
CONSTANTE	-2.68	$\pm 0.56$			
<b><math>Z_p = -2.68 + 1.83 X_1 + 1.09 X_2</math></b>					

Figura.18. Curva ROC del modelo de regresión logística al final de la cirugía



De todas las variables incluidas, sólo la escala de Pugh y el índice SAPS-0 fueron significativas en el análisis de regresión (Tabla 19). La ecuación de regresión a la llegada a Recuperación para calcular la probabilidad de muerte sería:

$$Z_0 = -3.0 + 1.77 X_1 + 1.8 X_2$$

donde  $X_1$  es la puntuación de la escala de Pugh ( $X_1=0$  si Pugh<9;  $X_1=1$  si Pugh≥9) y  $X_2$  es el índice SAPS-0 ( $X_2=0$  si SAPS<11;  $X_2=1$  si SAPS≥11).

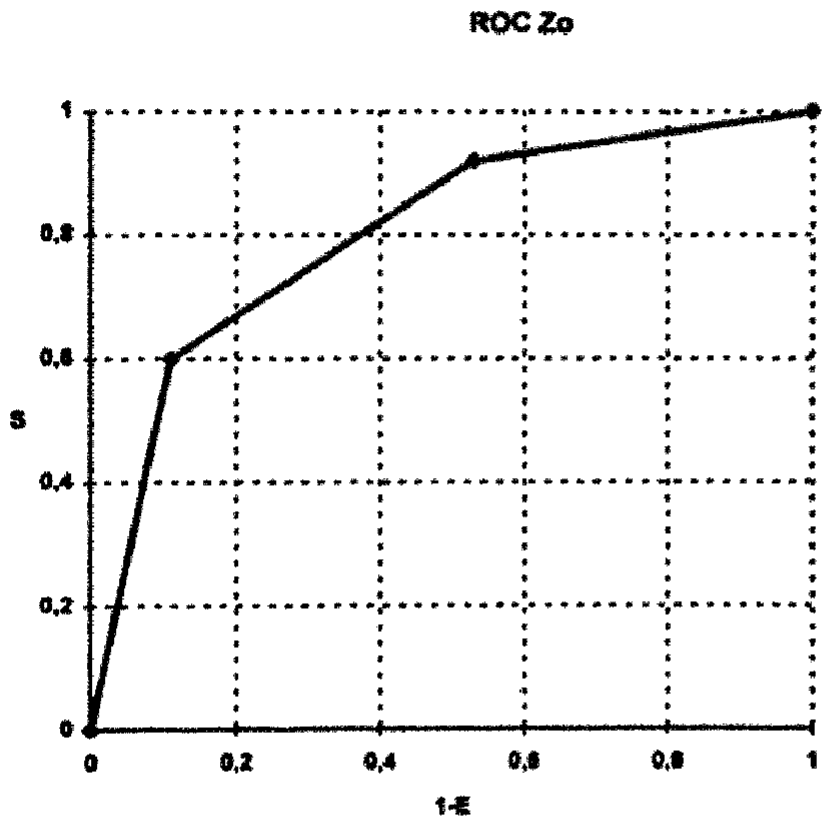
El mejor punto de corte de esta ecuación, representado en su curva ROC (Fig.19), correspondía a una  $Z_0=0.24$  con una Pm=56%. En nuestra muestra eso supone predecir la mortalidad con una sensibilidad del 60% y una especificidad del 89%. Los aciertos totales son del 81.4%, con un valor predictivo negativo del 86% y positivo del 65%. La razón de desigualdad es de 12,0 (4,0-35,5).

**Tabla 19. Modelo de regresión a la llegada a Recuperación: coeficientes, error estándar (ES), p, razón de verosimilitud (RV) y sus límites**

Variable dependiente: mortalidad (si=1; no=0)					
Variables independientes:					
Variable	Coef	±ES	P	RV	IC 95% OR
PUGH ( $X_1$ ) ≥9	1.77	0.63	0.006	5.93	1.72 - 20.2
SAPS-0 ( $X_2$ ) ≥11	1.8	0.54	0.002	6.11	2.0 - 18
COEFICIENTE	-3.0	0.61			
$Z_0 = -3.0 + 1.77 X_1 + 1.8 X_2$					



Figura.19. Curva ROC del modelo de regresión a la llegada a la unidad de Reanimación.



### IV.e.3. MODELO DE REGRESION A LAS 24 HORAS

Se incluyeron en el análisis datos previos del paciente, factores intraoperatorios, valores de laboratorio del primer día y los índices postoperatorios de las primeras 24 horas (APACHE II-24, SAPS-24 y TISS-24). En la Tabla 20 se enumeran los factores introducidos en el modelo y los valores utilizados como puntos de corte en cada caso.

Tabla 20. Factores incluidos en el modelo de regresión a las 24 horas.

<b>VARIABLE DEPENDIENTE: MOTALIDAD</b>
<b>VARIABLE INDEPENDIENTES:</b>
EDAD
RETRASPLANTE no=0; si=1
TRASFUSION <25=0; ≥25=1
DURACION DE LA CIRUGIA <8=0; ≥8=1
ESTADIO DE CHILD A=1; B=2; C=3
ESCALA DE PUGH <9=0; ≥9=1
CREATININA (DIA-1º) <2.1=0; ≥2.1=1
GGT (DIA-1º)
AST (DIA-1º)
ALT (DIA-1º)
ACT.PROTROMBINA (DIA-1º) ≤50=0; >50=1
BALANCE HIDRICO (DIA-1º)
APACHE II-24 <14=0; ≥14=1
SAPS-24 <11=0; ≥11=1
TISS-24 <33=0; ≥33=1

Las variables que mejor se ajustaron al modelo de regresión fueron: la escala de Pugh, la actividad de protrombina a las 24 horas y el APACHE-24, tal y como se expresa en la Tabla 21.

**Tabla 21. Modelo de regresión a las 24 horas del trasplante: coeficientes, error estandar (ES), p, razón de verosimilitud (RV) y su intervalo.**

Variable dependiente: mortalidad (si=0; si=1)					
Variables independientes:					
Variable	Coef.	±ES	P	RV	IC 95% OR
PUGH (X <sub>1</sub> ) ≥9	2.08	0.63	0.02	8.0	2.34 - 27.52
A.PROTROMBINA (X <sub>2</sub> ); >50%	-1.29	0.60	0.034	3.6	1.12 - 11.82
APACHE II-24 (X <sub>3</sub> ); ≥14	1.01	0.54	0.062	2.7	0.95 - 7.91
CONSTANTE	-2.38	0.61			

$$Z_1 = -2.38 + 2.08 X_1 - 1.29 X_2 + 1.01 X_3$$

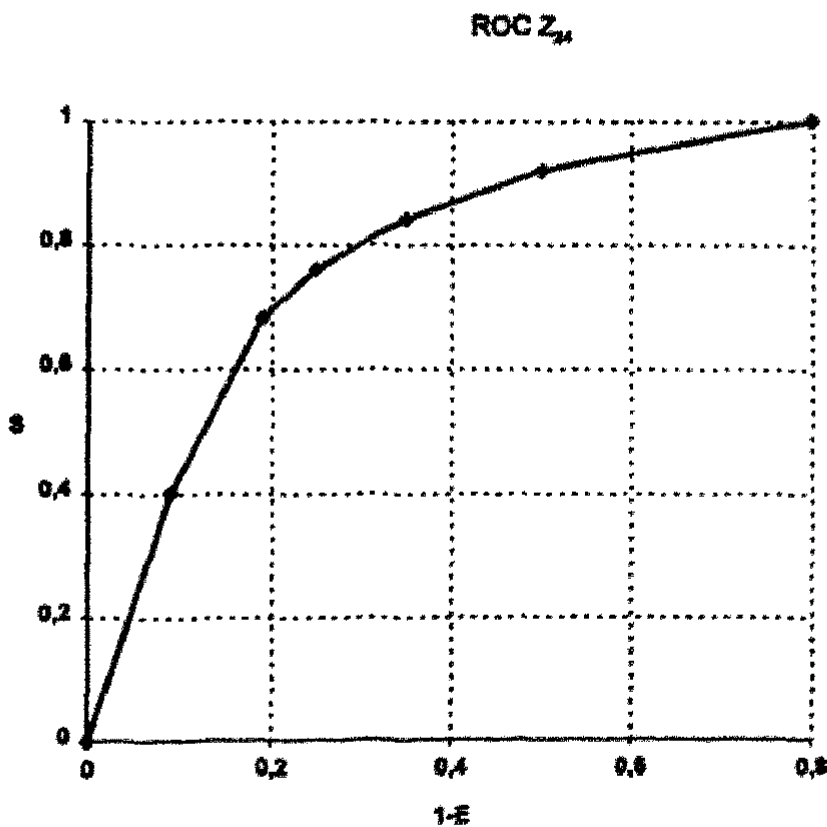
La ecuación del modelo de regresión a las 24 horas del trasplante es la siguiente:

$$Z_1 = -2.38 + 2.09 X_1 - 1.29 X_2 + 1.01 X_3$$

donde X<sub>1</sub> es la escala de Pugh (X<sub>1</sub>=0 si Pugh<9; X<sub>1</sub>=1 si Pugh≥9), X<sub>2</sub> es la actividad de protrombina (X<sub>2</sub>=0 si ≤50%; X<sub>2</sub>=1 si >50%) y X<sub>3</sub> corresponde al APACHE II-24 (X<sub>3</sub>=0 si <14; X<sub>3</sub>=1 si ≥14).

El mejor punto de corte está en  $Z_1=0.36$ , que corresponde a una probabilidad de muerte del 59%, tal y como se representa en la curva ROC (Fig.20). Valores de  $Z_1$  iguales o superiores a 0.36 predicen la mortalidad precoz en nuestra muestra con una sensibilidad del 68.0% y una especificidad del 81.43%. Los aciertos totales son el 77.9% con un valor predictivo positivo del 57% y negativo de 88%. La razón de desigualdad de esta prueba es de 9.3 (3,3-26,2).

Figura.20. Curva ROC del modelo de regresión a las 24 horas



#### IV.e.4. MODELO DE REGRESION A LAS 48 HORAS

En este modelo se incluyeron como variables datos previos del paciente, factores intraoperatorios y los índices postquirúrgicos del segundo día (APACHE-II-48, SAPS-48 y TISS-48). Todos los factores con los puntos de corte utilizados se enumeran en la Tabla 22.

Tabla 22. Factores incluidos en el modelo de regresión a las 48 horas.

<b>VARIABLE DEPENDIENTE: MORTALIDAD</b>
<b>VARIABLES INDEPENDIENTES:</b>
EDAD
RETRASPLANTE (no=0; si=1)
TRASFUSION <25=0; ≥25=1
DURACION DE LA CIRUGIA <8=0; ≥8=1
ESTADIO DE CHILD (A=1; B=2; C=3)
ESCALA DE PUGH <9=0; ≥9=1
CREATININA (DIA-2º) <2.1=0; ≥2.1=1
GGT (DIA-2º)
AST (DIA-2º)
ALT (DIA-2º)
ACT.PROTROMBINA (DIA-2º) ≤50%=0; >50%=1
VENTILACION MECANICA A LAS 48 HORAS no=0; si=1
APACHE II-48 <14=0; ≥14=1
SAPS-48 <11=0; ≥11=1
TISS-48 (<33=0; ≥33=1)
REINTERVENCION QUIRURGICA (no=0; si=1)

De todas las variables incluidas, el programa seleccionó como significativas: la escala de Pugh, el APACHE II-48, la necesidad de reintervención quirúrgica en los primeros dos días y por último si el paciente necesitaba ventilación mecánica a las 48 horas (intubación endotraqueal). Los coeficientes de estos factores y la ecuación de regresión se representan en la Tabla 23.

**Tabla 23. Modelo de regresión a las 48 horas del trasplante: coeficientes, error estándar (ES), p, razón de verosimilitud (RV) y su intervalo.**

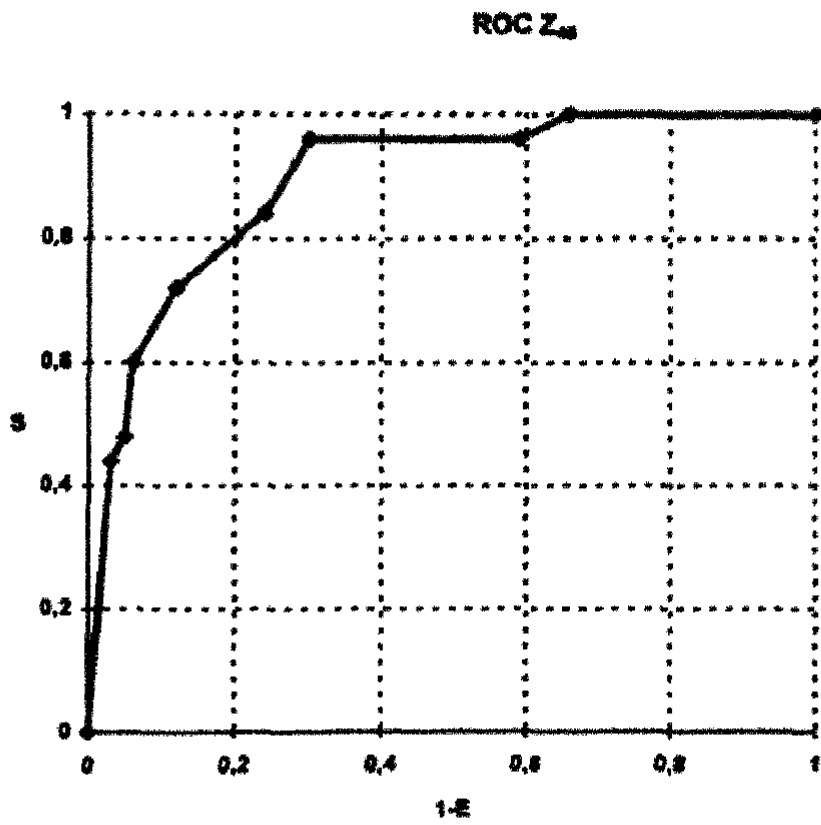
Variable dependiente: mortalidad (no=0; sí=1)					
Variables independientes:					
Variable	Coef. ±ES		P	RV	IC 95% OR
PUGH (X <sub>1</sub> ) ≥9	2.34	0.78	0.004	10.38	2.18 - 47.88
APACHE II-48 (X <sub>2</sub> ); ≥14	1.37	0.68	0.046	3.93	1.04 - 14.92
REINTERVENCION (X <sub>3</sub> ) (sí/no)	1.95	0.76	0.012	7.03	1.58 - 31.17
V. MECANICA (X <sub>4</sub> ) (sí/no)	1.77	0.87	0.042	5.87	1.06 - 32.30
CONSTANTE	-2.52	1.04			

$$Z_2 = -2.52 + 2.34 X_1 + 1.37 X_2 + 1.95 X_3 + 1.77 X_4$$

El mejor punto de corte de esta ecuación, calculado en base a su curva ROC (Fig.21), corresponde a un valor  $Z_2=0.39$ , que equivale a una  $P_m=60\%$ . En la validación interna de la ecuación encontramos una sensibilidad del 72%, una especificidad del 84.72% y unos aciertos totales del 81.44%. El valor predictivo positivo de la prueba es del 62% y el negativo del 91%, con una razón de desigualdad de 14,3 (4,8-42,1).

Figura.21. Curva ROC del modelo de regresión a las 48 horas.



#### **IV.e.5. MODELO DE REGRESION A LAS 72 HORAS:**

Al igual que en los otros modelos, se incluyeron para el análisis datos previos del paciente, factores intraoperatorios y los índices postquirúrgicos del tercer día (APACHE II-72, SAPS-72 y TISS-72), tal y como se muestra en la Tabla 24.

**Tabla 24. Factores incluidos en el modelo de regresión a las 72 horas**

<b>VARIABLE DEPENDIENTE: MORTALIDAD</b>
<b>VARIABLES INDEPENDIENTES:</b>
EDAD
RETRASPLANTE (no=0; si=1)
TRASFUSION (<25 u.=0; ≥25 u.=1)
DURACION DE LA CIRUGIA (<8 h.=0; ≥8 h.=1)
ESTADIO DE CHILD (A=1; B=2; C=3)
ESCALA DE PUGH (<9=0; ≥9=1)
CREATININA (DIA-3º) <2.1=0; ≥2.1=1
GGT (DIA-3º)
AST (DIA-3º)
ALT (DIA-3º)
ACT. PROTROMBINA (DIA-3º) ≤50%=0; >50%=1
TUBO ENDOTRAQUEAL A LAS 72 HORAS
APACHE II-72 (<13=0; ≥13=1)
SAPS-72 (<10; ≥10=1)
TISS-72 (<29=0; ≥29=1)
REINTERVENCION QUIRURGICA (no=0; si=1)

Quedaron seleccionadas en este modelo de regresión las siguientes variables: la escala de Pugh, el índice SAPS-72 y la necesidad de reintervención quirúrgica en



los tres primeros días de postoperatorio. Los coeficientes de estos factores y la ecuación de regresión se representan en la Tabla 25.

**Tabla 25. Modelo de regresión a las 72 horas del trasplante: coeficientes, error estándar (ES), p, razón de verosimilitud (RV) y su intervalo.**

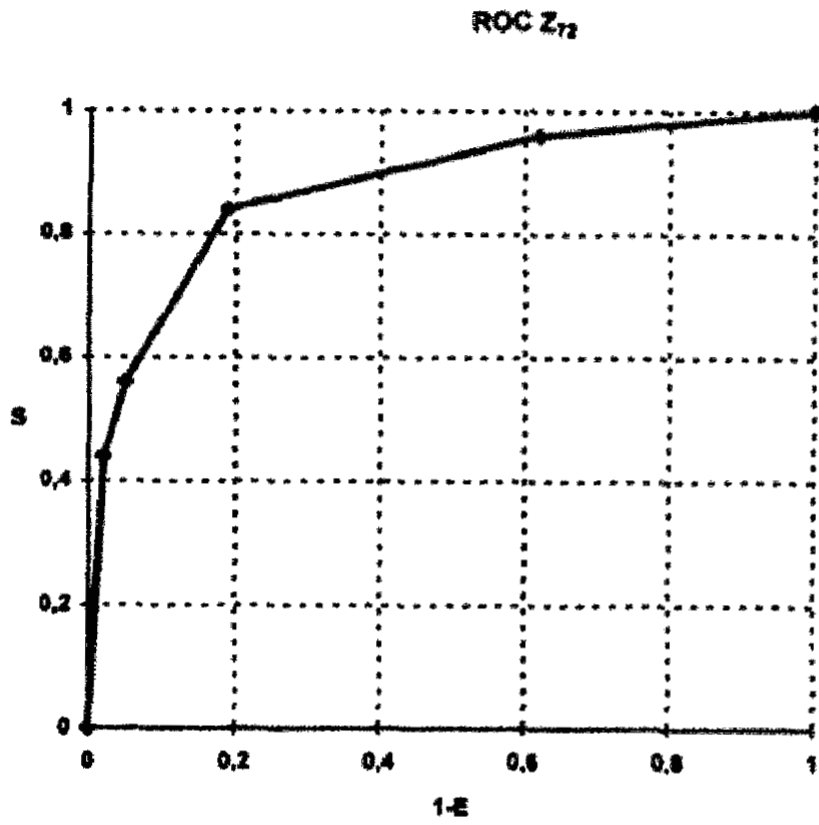
Variable dependiente: mortalidad (no=0; si=1)					
Variables independientes:					
Variable	Coef. ±ES		P	OR	IC 95% OR
PUGH (X <sub>1</sub> ) ≥9	2.09	0.73	0.006	8.08	1.93 - 33.78
SAPS-72 (X <sub>2</sub> ); ≥10	1.96	0.63	0.004	7.09	2.08 - 24.41
REINTERVENCION (X <sub>3</sub> ) (si/no)	2.09	0.65	0.002	8.08	2.26 - 28.90
CONSTANTE	-4.19	0.84			

$$Z_3 = -4.19 + 2.09 X_1 + 1.96 X_2 + 2.09 X_3$$

El mejor punto de corte de la ecuación de regresión a las 72 horas, corresponde a un valor de  $Z_3=0.36$ , según su curva ROC (Fig.22), que equivale a una probabilidad de muerte del 59%. Si utilizamos esta ecuación para predecir la mortalidad precoz en nuestra muestra, observamos que su sensibilidad es del 84% y su especificidad es del 82%, con unos aciertos totales del 82.5%. El valor predictivo positivo del test es del 62% y el negativo del 94%, siendo la razón de desigualdad de 23,8 (7,0-23,8).

Figura.22. Curva ROC del modelo de regresión a las 72 horas



## **V. DISCUSION**

### **V.a. FACTORES PREOPERATORIOS ANALIZADOS**

La edad y el sexo no fueron factores de riesgo de mortalidad, al igual que en algunos trabajos publicados (8,40,53). Otros autores han encontrado una supervivencia más alta en pacientes menores de 15 años (62) y más baja en mayores de 60 (72). De nuestros enfermos, solo uno tenía menos de 15 y dos eran mayores de 60. La media de edad era bastante homogénea ( $42 \pm 12$  años), por lo que difícilmente podríamos demostrar una influencia de las edades extremas en la mortalidad .

El diagnóstico previo parece influir en la supervivencia, pero no ocurrió así en nuestros pacientes.

Las neoplasias, por ejemplo, tienen peor pronóstico por la alta incidencia de recidivas (167), aunque existe cada vez mayor experiencia en el tratamiento de tumores primarios y de metástasis hepáticas mediante el trasplante (168,169,170,171). La indicación de trasplante en los tumores ha descendido debido a que es lógico dar prioridad a otras indicaciones con mejor pronóstico, ante la escasez de donantes.

De ahí que la proporción de tumores, con respecto a otras causas de trasplante ha disminuido (172). El grupo de Pittsburgh ha publicado una supervivencia en hepatocarcinoma sobre cirrosis superior al 50% a los dos años (173). Algunos grupos han llegado a comunicar recidivas después de la resección del 100% a los cinco años (174). A pesar de todo, algunos autores consideran que en pacientes seleccionados el trasplante es el mejor tratamiento posible de algunos tumores hepáticos. En nuestra serie, es difícil confirmar estos datos, no solo por el escaso número de pacientes trasplantados por neoplasias, sino también por evaluarse la mortalidad hospitalaria a 30 días, cuando la recidiva tumoral ocurre a un plazo más largo.

La cirrosis biliar primaria y la colangitis esclerosante tienen mayor esperanza de vida después del trasplante (175,176,177). La cirugía en estos casos suele ser más sencilla porque la incidencia de hipertensión portal y de alteraciones de la coagulación son menores (178,179,180).

Aproximadamente el 50% de las cirrosis en España se asocian a una ingesta excesiva de alcohol. El trasplante está indicado si la insuficiencia hepática progresa a pesar del tratamiento médico y de la abstinencia del alcohol. Aunque la mortalidad postquirúrgica a corto plazo pueda ser algo mayor a la media, a largo plazo D'Amico

y colaboradores encontraron una supervivencia semejante a la de otros pacientes, siempre y cuando se evite la ingesta alcohólica (181).

La **hepatitis fulminante** o más correctamente llamada insuficiencia hepática aguda grave se asocia a una elevada mortalidad, que puede incluso superar el 90% en los casos de encefalopatía severa (grados III-IV) y necesidad de soporte vital. Muchos pacientes no presentan ninguna patología concurrente y la supervivencia, si se realiza el trasplante, es claramente mejor que con tratamiento médico (182). Sin embargo, la mortalidad postquirúrgica es superior a otras patologías, debido a: 1) la selección del órgano no siempre es óptima, por la urgencia del caso; 2) el paciente puede presentar otras alteraciones como fracaso renal, insuficiencia respiratoria (SDRA), alteraciones iónicas o coagulopatía y 3) la persistencia de encefalopatía grave tras la cirugía. La supervivencia a un año varía según los diferentes grupos, llegando incluso a superar el 75% (53).

Si no se trasplantan, alrededor del 25% de los pacientes seropositivos para el virus B evolucionan a una hepatitis crónica y además tienen un mayor riesgo de padecer hepatocarcinoma. A pesar de que después del trasplante se produce la reinfección del hígado, es poco probable que de lugar a una hepatitis fulminante. En la mayoría de los casos la afectación hepática es leve, mientras que algunas veces puede inducir un deterioro progresivo del órgano, sobre todo si existen signos de replicación viral aumentada o sobreinfección del virus Delta (183).

Los pacientes con antígeno Australia positivo antes de la intervención, no tuvieron una mayor mortalidad precoz en nuestro estudio al igual que en el de otros autores (73,97). A más largo plazo la supervivencia puede ser algo menor que en otras patologías, debido a la recidiva de la enfermedad en el órgano trasplantado (184).

**La insuficiencia renal preoperatoria aumenta el riesgo de fracaso renal postoperatorio y disminuye la supervivencia, según trabajos anteriores de la Unidad de Trasplante Hepático del Hospital de Puerta de Hierro y de otros autores (44,45,79,80,81,82,97,185).**

Sin embargo, la creatinina plasmática preoperatoria no fue mayor entre los fallecidos. Esto podría deberse a diferentes causas como el tamaño de la muestra o la exclusión de los pacientes eliminando los que tuvieran una insuficiencia renal avanzada. Por otra parte, algunos grupos han encontrado un aumento de la morbilidad postoperatoria en pacientes con insuficiencia renal previa, pero no un aumento de la mortalidad. Jensen y Payne lo atribuyen a un empleo precoz de la diálisis en dichos enfermos (186). La utilización de dopamina de forma rutinaria en nuestro grupo, durante la cirugía y el postoperatorio inmediato, ha disminuido la incidencia de insuficiencia renal, aunque no de forma significativa (44).

Pese a que la mortalidad de los **retrasplantes** fue del 44.4% frente a tan sólo un 23.1% de los que recibieron el primer injerto, la diferencia no es significativa, debido al tamaño de la muestra. La mayoría de los estudios previos han demostrado una supervivencia menor en los **retrasplantes** (46,48,67,97,72). Mora y colaboradores encontraron resultados similares comparando el primer injerto y el **retrasplante** electivo, lo que sin embargo no ocurría con el **retrasplante** urgente, que tenía una mayor mortalidad (187).

En la insuficiencia hepática avanzada la **actividad de protrombina** se deteriora por el defecto de síntesis de algunos factores de la coagulación. Los pacientes con un tiempo de protrombina previo alargado pueden necesitar mayor

trasfusión intraoperatoria y tener una mayor mortalidad (40,188), aunque en nuestra muestra y en otros casos, no se ha podido demostrar una asociación con la mortalidad (71,45).

La práctica habitual en nuestro grupo de intentar la corrección de las alteraciones de la coagulación inmediatamente tras la inducción anestésica, puede haber contribuido a mejorar el pronóstico de los pacientes que presentan alteraciones de la actividad de protrombina antes del trasplante.

### **V.2.1. ESCALAS DE CHILD Y PUGH**

Se incluyó en el protocolo la escala de Child porque permite clasificar en tres estadios a los enfermos con insuficiencia hepática, en función de su estado nutricional, la presencia de ascitis o encefalopatía y las concentraciones de albúmina y de bilirrubina plasmáticas. Pugh modificó posteriormente este índice añadiendo la actividad de protrombina y eliminando la valoración del estado nutricional. Estas escalas tienen un importante valor pronóstico en el trasplante hepático, según algunos autores (104).

Los trasplantados con una puntuación previa de Pugh mayor de nueve tuvieron una mortalidad precoz del 42.86%, frente al 10.7% de los que tenían una puntuación menor o igual de nueve. Este grupo de riesgo corresponde a los pacientes con un estadio C de Child, que tienen una menor supervivencia (104,189). De todos modos, el trasplante aumenta la esperanza de vida, sobre todo en pacientes de 15 a 30 años con un estadio C de Child, en los que se ha publicado una reducción de la mortalidad a un año del 65% al 35% (189).

La afectación sistémica de la cirrosis condiciona el pronóstico del trasplante. En el desarrollo de la enfermedad surgirán complicaciones como hemorragias digestivas, peritonitis, sepsis biliar, encefalopatía, insuficiencia hepatorenal, desnutrición, etc...; todas se han relacionado con una disminución de la supervivencia después del trasplante (40,45,105). La dificultad estriba en decidir en qué momento de la evolución de la cirrosis se debe sustituir el hígado. A la luz de estos datos parece claro que la indicación debe ser precoz, sin esperar a que ocurra un deterioro progresivo.

Así pues, de los factores preoperatorios analizados, sólo la situación previa del enfermo, valorada mediante la escala de Child-Pugh, tiene valor pronóstico. El riesgo relativo de mortalidad a un mes en los enfermos con Pugh mayor de nueve es de 6.2 (Lim 2.1-18.4). Es decir los Child C tienen un riesgo de muerte 6,2 veces superior a los demás pacientes de la muestra (Child A ó B).

## **V.B. FACTORES INTRAOPERATORIOS ANALIZADOS**

El tiempo medio de isquemia del órgano trasplantado fue de 520  $\pm$ 220 minutos, no apreciándose diferencias entre los fallecidos y los vivos. En algunos trabajos se han detectado mayor número de complicaciones, cuando se prolonga la isquemia (190). Una mala preservación del órgano da lugar a lesiones isquémicas en el injerto y puede precipitar el fracaso primario (82,191). De todos modos la presencia de lesiones isquémicas importantes no implica necesariamente un daño irreversible y una mala función hepática postoperatoria (24).



La **trasfusión intraoperatoria** de concentrados de hematíes fue superior en los fallecidos:  $36 \pm 26$  unidades frente a las  $19 \pm 16$  u. que recibieron el resto. Esta misma relación con la mortalidad ya ha sido publicada por otros autores (40,80). El consumo de hemoderivados durante la cirugía ha disminuido, siendo en la actualidad menor de 10 concentrados de hematíes en más del 80% de los casos.

Los pacientes con afectación hepática severa presentan alteraciones de la coagulación que pueden aumentar el sangrado intraoperatorio y las necesidades de transfusión (188, 192).

La **duración de la cirugía** fue mayor en los que fallecieron antes de un mes ( $640 \pm 195$  min frente a  $540 \pm 170$  min). Al igual que la transfusión, el tiempo quirúrgico depende del estado previo del paciente, la coagulación y de las intervenciones abdominales previas. Además, cuanto más larga es la cirugía, mayor es el número de las infecciones postoperatorias y por tanto aumenta la mortalidad (51,56,193). En los últimos trasplantes, posteriormente a la finalización de este trabajo, ha disminuido la duración media y la transfusión intraoperatoria y ello se ha traducido en una supervivencia más alta.

## **V.C. INDICES POSTOPERATORIOS**

Hemos analizado hasta aquí la relación entre diferentes parámetros pre e intraoperatorios con la mortalidad precoz. Nuestros resultados confirman que una mayor gravedad de la hepatopatía previa (Child C ó Pugh>9) se asocia con un aumento de la mortalidad y que incidencias intraoperatorias como un incremento de la transfusión sanguínea o un tiempo de cirugía alargado son un factor negativo para

supervivencia. No conocemos, sin embargo, qué repercusión pueden tener otros factores intraoperatorios sobre el resultado final. Un método de analizar dicha repercusión es evaluar la situación de los pacientes al final de la cirugía (llegada a Reanimación) y en los primeros días de postoperatorio. Con este fin diseñamos este trabajo en el que se evalúan tres índices de gravedad, que han demostrado su validez en pacientes críticos.

### V.C.1.APACHE II

Las puntuaciones del APACHE II fueron mayores en los pacientes que fallecieron en los cuatro momentos analizados (Tabla 6, pag.51), existiendo por tanto una relación con la mortalidad, de forma similar a lo observado en otras patologías (121,194).

El APACHE II permite calcular el riesgo de muerte (R) con la ecuación.  $\ln(R/1-R) = -3.517 + (APACHE II \times 0,146) + 0,603$  -(factor de corrección según diagnóstico). Si calculamos los riesgos de muerte con las puntuaciones medias de toda la muestra, nos encontramos que oscilan entre un 12,9 y un 15,6%. Estos porcentajes son claramente inferiores al 25% obtenido. En tal caso, el APACHE II habría infravalorado la mortalidad. Sin embargo, Lemeshow y cols. (139), cuando diseñaron sus modelos de predicción, pudieron observar que el APACHE II sobreestimaba la mortalidad en su muestra. Probablemente este hecho se deba a que el trasplante hepático tenga una mayor mortalidad que otras intervenciones y este índice requiera un factor corrector distinto para esta patología. EL mismo Knaus (110), recomienda hablar de grupos diagnósticos para identificar el riesgo de muerte, realizando un ajuste por patologías. Otra posible explicación es la variabilidad debida al observador que en algún caso se ha atribuido a esta escala (142).

En algunos trabajos se ha utilizado el APACHE II de una forma evolutiva, mejorando su valor predictivo (163,164,195). En la figura 8 (pag.52) se presenta la evolución de los valores medios del APACHE II en los fallecidos y los vivos. No solo se aprecian diferencias entre los dos grupos en cada momento, sino que además se comportan de manera distinta en el tiempo. Ambos sufren un incremento en el primer día respecto a la llegada, pero al tercer día la puntuación de los que sobreviven disminuye de nuevo.

En la Tabla 7 (pag.54) se exponen los puntos de corte para predecir la mortalidad, con sus sensibilidades, especificidades y valores predictivos del APACHE II desde la llegada hasta el tercer día. Los valores predictivos negativos son altos, entre 84 y 87%, mientras que los positivos son menores (41 al 47%), al igual que ocurrió en el desarrollo y validación del APACHE II (110). Las sensibilidades están entre el 60 y el 68% y las especificidades entre el 71 y el 76%. Otros autores han obtenido especificidades algo superiores y sensibilidades peores, en comparación a nuestros datos (110, 139,164)

En la actualidad se dispone del APACHE III, una variante que pretende mejorar el índice, ajustando el peso de las variables, la importancia de la patología previa y el impacto de la enfermedad actual (195,196,197). Para conseguirlo se ha diseñado una base de datos con información recogida en diferentes Unidades de Cuidados Intensivos, permitiendo así identificar grupos de alto y de bajo riesgo. Este nuevo modelo pretende además calcular diariamente el riesgo de muerte de los enfermos.

En nuestro estudio preliminar ya se demostraba una relación del APACHE II con la mortalidad (103). Al ampliar la muestra se ha mantenido esta asociación, pero hemos comprobado que esta escala tiene un valor pronóstico limitado. De hecho, la valoración preoperatoria con la escala de Child-Pugh, tiene una capacidad semejante de predicción con una sensibilidad y especificidad del 71%. El "odds ratio" o razón de verosimilitud de muerte para un Pugh >9 es de 6,2 mientras que los del APACHE II varían, en nuestra muestra, entre 3,6 y 5,8.

Los resultados preliminares de este trabajo, que comenzó en 1990, se comunicaron en varios congresos durante los años 1991-1992, siendo publicados en 1993 (103, 198,199,200,201,202). Durante el desarrollo del trabajo, otros dos grupos han aplicado el APACHE II en el trasplante hepático (203,204). Bein y Cols. utilizaron el APACHE II en 72 pacientes sometidos a trasplante hepático y han comunicado sus resultados en forma de carta y posteriormente como artículo original (203, 205). En la primera carta su análisis se limita a la distribución de las puntuaciones de vivos y fallecidos, obteniendo aparentemente unos resultados semejantes a los nuestros. Tres años más tarde vuelven a publicar un estudio sobre el valor predictivo de varias escalas de gravedad en 123 trasplantes hepáticos, llegando a la conclusión de que el APACHE II y el SAPS tienen una capacidad de predicción en el trasplante hepático comparable a la obtenida en otras patologías (205). Agnus y colaboradores han publicado una comunicación en la que consideran que el APACHE II sobreestima la mortalidad en los enfermos con puntuaciones superiores a 30 puntos (204).

## **V.C.2.SAPS**

Los valores de SAPS fueron significativamente superiores en los fallecidos en los cuatro momentos analizados (Tabla 8; pag.55). Esta relación con la mortalidad ya se ha confirmado en otras patologías (143,146).

A los valores medios de SAPS obtenidos les corresponde una mortalidad aproximada del 16,8%, según Le Gall y colaboradores. Esta escala ha infravalorado la mortalidad en nuestra muestra, al igual que el APACHE II. Lemeshow (139), también encontró que el SAPS infravaloraba la mortalidad al compararlo con sus Modelos de Predicción de Mortalidad.

A los puntos de corte de esta escala, les corresponden sensibilidades entre el 64 y el 76% y especificidades entre el 51 y el 77%. Los valores predictivos positivos estaban entre el 33 y el 52% y los negativos entre 84 y 91% (Tabla 9; pag.58). Estos resultados son semejantes a los publicados por otros autores al aplicar este índice (150) y a los del APACHE II de nuestros pacientes, aunque el SAPS tuvo sensibilidades y valores predictivos negativos algo superiores. En general con estos índices se espera obtener mayor especificidad que sensibilidad (150,195).

Los mejores puntos de corte para predecir la mortalidad precoz fueron las puntuaciones superiores a 10 puntos a la llegada de quirófano, en el primer día y en el segundo, mientras que para el tercer día corresponde a valores por encima de nueve. Los riesgos relativos para este índice variaron entre 2,62 para el primer día y 8,7 para el tercero.

Al igual que el APACHE II, el SAPS se relaciona con la mortalidad, pero los aciertos totales no sobrepasan el 75%. Estas dos escalas pueden servir para agrupar pacientes con riesgos semejantes de mortalidad. Sin embargo, su capacidad de predicción es limitada y por el momento, no deberían utilizarse por sí solos para tomar decisiones individuales en cada paciente.

### **V.C.3. TISS**

Las puntuaciones del TISS de los tres primeros días, fueron superiores en los pacientes que fallecieron (Tabla 10; pag.59). Esto implica que los pacientes en peor situación clínica recibieron mayores cuidados de enfermería, se les realizaron más pruebas diagnósticas, estuvieron monitorizados de forma más completa y requirieron una mayor intervención terapéutica. La mortalidad es más alta en estos enfermos, independientemente de la patología (111,206).

La evolución de los valores se relaciona también con la mortalidad, disminuyendo éstos en los que sobreviven y manteniéndose elevados en el resto (Fig.14; pag.60).

Si utilizamos el TISS para predecir la mortalidad, mediante puntos de corte, podemos conseguir un porcentaje de aciertos del 79 y del 80% en el segundo y tercer día, en el que la sensibilidad fue del 84% y la especificidad del 79% (Tabla 11; pag.60). Según estos porcentajes, este índice tendría mejor valor pronóstico que el SAPS y el APACHE II. Sin embargo, el TISS se utiliza menos que los otros dos, porque tiene una mayor variabilidad interhospitalaria. Ello se debe a que la disponibilidad de determinadas técnicas diagnósticas y terapéuticas, así como los criterios de aplicación de las mismas pueden ser algo distintos en cada centro (207).

Además de ser un índice de gravedad, el TISS tiene otras utilidades por ser un índice de intervención terapéutica. Por ejemplo, se ha usado como indicador de las necesidades de enfermería. Pacientes con más de 40 puntos en el TISS precisan una mayor atención de enfermería. Por lo tanto, los enfermos sometidos a un trasplante hepático necesitarán una enfermera por paciente en el primer día de postoperatorio y siempre que su situación clínica requiera cuidados que se aproximen a los cuarenta puntos (208).

Puede, asimismo, ayudar a controlar la calidad de la asistencia en Cuidados Intensivos y en la valoración del alta médica. Los enfermos con puntuaciones de 10 a 40 puntos del TISS, deberían ser dados de alta a Unidades de Cuidados Intermedios, donde la dotación de personal es mayor que la de una planta de hospitalización normal.

#### **V.C.4. ASOCIACION ENTRE LOS INDICES**

Los pacientes en estadio C de Child-Pugh tuvieron mayores puntuaciones de APACHE II, SAPS y TISS en los tres primeros días de postoperatorio, pero la diferencias con las de los estadios A ó B, sólo fueron estadísticamente significativas para el TISS de los tres días y el APACHE II de la llegada a la Unidad de Reanimación (Tabla 12; pag.63).

En nuestro caso, la asociación del Child es mayor con el TISS que con respecto al APACHE II o el SAPS. Ello podría significar que hemos realizado mayores cuidados a los pacientes del estadio Child C y que ésto nos permite equilibrar la situación clínica postoperatoria con los pacientes Child A ó B. Sin embargo, es más

probable que el tamaño de la muestra nos haya impedido demostrar diferencias en los valores de APACHE II y SAPS de los Child C, con respecto a los otros dos estadios

El APACHE II y el SAPS son dos escalas similares y la correlación entre ellas fue similar en los cuatro momentos analizados, con unos valores de R entre 0,74 y 0,79. Las ecuaciones de regresión nos permiten estimar el valor de un índice conociendo el otro. De este modo, se podría realizar sólo uno de los dos índices y estimar el valor del otro mediante la ecuación de regresión lineal (Tabla 13, pag 64; Fig. 17, pag. 65).

Otros autores han estudiado la correlación entre el APACHE II y el SAPS con una muestra mayor, encontrando valores de "r" superiores a 0,85 y una ecuaciones de regresión semejantes a las de nuestro estudio (143, 209).

#### **V.d. OTROS INDICADORES POSTOPERATORIOS**

Se incluyeron en el protocolo otros datos del postoperatorio, como por ejemplo la necesidad de reintervención en las primeras 72 horas, que fue del 64 % en los fallecidos frente a un 16 % en el resto. La causa principal de reintervención en las primeras 72 horas fue la presencia de hemoperitoneo. En dos pacientes fue necesaria la reconstrucción de la vía biliar y uno presentaba un desgarro esplénico.

Lebeau y cols (52), han encontrado también un aumento de la mortalidad del 11 al 32% en los trasplantes que presentaron complicaciones quirúrgicas. La laparotomía por hemorragia o infección y la reconstrucción de la vía biliar fueron las intervenciones más frecuentes en su serie. Otra complicación con una incidencia alta es la trombosis de la arteria hepática, pero en nuestra muestra ocurrió después del tercer día de postoperatorio (50).



La incidencia de problemas técnico-quirúrgicos es muy diferente según los autores, oscilando entre un 10 y un 50% (69,71). Ya hemos comentado, que la presencia de cirugía abdominal previa complica la cirugía (51). Aunque el desarrollo progresivo de la técnica quirúrgica ha permitido disminuir la mortalidad (20,68).

La necesidad de ventilación mecánica más de 48 horas y los días de estancia en la Unidad de Reanimación también se relacionaron con la mortalidad, al igual que en otros trabajos ya publicados (80). Es lógico pensar que los pacientes que necesitan ventilación mecánica prolongada y por tanto, ingresos más largos en Reanimación, son los que tienen una peor situación previa, problemas intraoperatorios o desarrollan complicaciones en los primeros días del postoperatorio. Las complicaciones habitualmente se relacionan con el funcionamiento del injerto, las dificultades técnico-quirúrgicas, las alteraciones de la coagulación y las infecciones (neumonía y sepsis) (104,210).

Se valoraron algunos datos analíticos de los tres primeros días de postoperatorio: creatinina, AST; ALT, GGT, actividad de protrombina (Tabla 15; pag.68) y el balance hídrico del primer día .

Encontramos una menor incidencia de insuficiencia renal en los enfermos que sobrevivieron. El fracaso renal previo, la necesidad de diálisis postoperatoria y la creatinina postoperatoria se relacionan con un aumento de la mortalidad (72,79,80,81,82).

La administración de dopamina o dopexamina a dosis dopaminérgicas parece disminuir las alteraciones de la función renal postoperatoria (32,211). Nuestros pacientes recibieron dopamina (2-4µg/kg/min) durante la intervención y en las primeras horas del postoperatorio.

Las concentraciones de AST del segundo y tercer día también fueron significativamente superiores en los fallecidos, pero no hemos demostrado diferencias en el primer día, ni tampoco en los valores de ALT. Los incrementos de las transaminasas en los primeros días se correlacionan con la preservación del órgano injertado y la aparición de un fracaso primario del injerto (54). Unas transaminasas superiores a 1000 u/l, pueden inducir la sospecha de daño hepático severo (99). A partir del décimo día hay que pensar en otras causas como: rechazo, hemólisis, trombosis de la arteria hepática, obstrucción biliar, sepsis, otras trombosis vasculares o por alteraciones debidas a la nutrición parenteral (212).

La actividad de protrombina también se relacionó con la mortalidad y la diferencia de las medias entre los dos grupos se incrementó del 6 al 12 %, del primer al tercer día (Tabla 15, pag.68). El buen funcionamiento del injerto se refleja en una progresiva mejoría de los parámetros de la coagulación (213), aunque ya hemos comentado que las pruebas pueden estar alteradas por la terapia transfusional. Una actividad de protrombina <20% después de 48 horas, que no responde a la administración de plasma fresco, indica un daño hepático severo y la necesidad casi obligada de un trasplante.

Las alteraciones de la coagulación previas y postoperatorias condicionan por tanto el pronóstico del trasplante hepático (40,104,188,213,214).

Parece desprenderse de estos datos, que el injerto también mostraba mayor sufrimiento en los pacientes fallecidos. Otros datos como la bilirrubina sérica, el drenaje de bilis o la valoración mediante eco-doppler, que no han sido objeto de este trabajo, podrían apoyar esta hipótesis. En cualquier caso, no disponemos de pruebas rutinarias que evalúen fielmente y de manera específica la función hepática.

## **v.e.PREDICCIÓN DE LA MORTALIDAD. ANÁLISIS UNIVARIANTE**

Además de los índices postoperatorios, hemos estudiado otros factores o marcadores de riesgo de mortalidad.

Al igual que se hizo con los índices postoperatorios, se buscó el mejor punto de corte en el análisis univariante de los datos que eran estadísticamente significativos ( $p < 0,05$ ), con el fin de comparar sus valores predictivos y sus razones de riesgo o de verosimilitud (Tabla 26, pag.103).

Entre ellos debemos destacar la capacidad de predicción de la mortalidad de la escala de **Child-Pugh**, la **transfusión intraoperatoria**, la necesidad de mantener la **asistencia respiratoria** a las 48 horas o de realizar una **reintervención quirúrgica** y la **creatinina** plasmática del tercer día. Los puntos de corte de estos cinco parámetros tienen razones de riesgo mayores de cuatro.

**Tabla.26. Análisis univariante. Razones de riesgo (RR) de mortalidad precoz.  $p < 0,05$ . S=sensibilidad; E=especificidad; Vp+=valor predictivo positivo.**

Variable	P.Corte	S	E	Vp+	RR
Child-Pugh	>9	71	71	42	6,2 (2,1-18,3)
Trasfusión	>25ch.	56	76	43	4,0 (1,6-10,4)
Intubación	>48h.	88	67	47	14,7 (4,0-53,7)
Reintervención		64	84	57	9,3 (3,3-26)
Ac.Protrombina.-1	<50	72	52	34	2,8 (1,3-3,0)
Ac.Protrombina.-2	<50	60	58	33	2,0 (1,3-3,0)
Ac.Protrombina.-3	<50	48	74	39	2,6 (1,5-3,9)
AST-2 (u/l)	>1000	60	81	42	2,9 (1,7-4,8)
AST-3	>1000	28	91	50	3,8 (2,0-6,7)
Cr.-1 (mg%)	>2	28	84	37	2,0 (1,3-3,5)
Cr.-2	>2	52	64	33	1,9 (1,1-2,9)
Cr.-3	>2	68	71	44	5,1 (3,1-8,4)

Podemos observar que la razón de riesgo mayor corresponde a la necesidad de mantener respiración asistida después de 48 horas. Este es un marcador de riesgo y no un factor: es una consecuencia de los problemas que han surgido durante la cirugía y en el postoperatorio inmediato. Los aciertos totales en la predicción de la mortalidad en los pacientes con intubación endotraqueal a las 48 horas son del 72% frente a un 71,4% del Child-Pugh, por lo que su capacidad de predicción es semejante.

Las reintervenciones quirúrgicas en las primeras 48 horas son el segundo marcador pronóstico en orden de importancia. La aparición de hemoperitoneo es una causa frecuente de mortalidad en las primeras semanas de postoperatorio.

La escala de Child-Pugh y el nivel de creatinina del tercer día, tienen una capacidad de predicción parecida, siendo sus razones de verosimilitud de 6,2 y de 5,1 respectivamente. La trasfusión de concentrados de hematies intraoperatoria presenta una razón de riesgo menor: tiene una especificidad del 76% y su sensibilidad es tan sólo del 56%.

Otras pruebas complementarias como la actividad de protrombina o las transaminasas, presentan peores razones de riesgo y sensibilidad, especificidad o valor predictivo positivo. Tomados de forma aislada, los análisis complementarios, que hemos analizado, tienen un escaso valor pronóstico en relación con la mortalidad precoz.

Hemos comentado ya los índices postoperatorios y sus puntos de corte (Tabla 7, pag.54; Tabla 9, pag.58; Tabla 11, pag.60). Las razones de riesgo o de verosimilitud de estas escalas se han resumido en la Tabla 27 (pag.105).

**Tabla 27. Razones de riesgo (RR) de los índices postoperatorios.  $p < 0,05$ , excepto SAPS-24 con  $p < 0,1$**

<b>Índice</b>	<b>P.corte</b>	<b>RR</b>	<b>Intervalo</b>
APACHE-0	≥12	5,8	(2,2-15,6)
APACHE-24	≥14	3,6	(1,4-9,2)
APACHE-48	≥14	4,7	(1,8-12,4)
APACHE-72	≥13	5,6	(2,1-14,9)
SAPS-0	≥11	6,8	(2,5-18,4)
SAPS-24	≥11	2,6	(0,98-7,0)
SAPS-48	≥11	5,2	(2,0-13,8)
SAPS-72	≥10	8,7	(3,0-24,9)
TISS-24	≥33	5,8	(2,1-15,8)
TISS-48	≥34	11,2	(3,9-31,9)
TISS-72	≥29	19,3	(5,8-64,5)

Es interesante observar que la capacidad de predicción del APACHE II y el SAPS a la llegada a Reanimación fueron superiores a las que se valoraban en las primeras 24 horas. Este hecho podría deberse a que los pacientes tienen una situación clínica bastante homogénea en el primer día de postoperatorio, haciendo que los índices pierdan su capacidad de discriminación. En el segundo y tercer día mejoró la sensibilidad y la especificidad de las tres escalas.

Los mejores parámetros de predicción corresponden al TISS, pero como ya hemos comentado, está sometido a una importante variabilidad interhospitalaria y es un índice de intervención terapéutica, más que una escala de gravedad (120).

## **V.1. PREDICCIÓN DE LA MORTALIDAD. MODELOS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA**

Se elaboraron cinco modelos de regresión logística para valorar los factores que mejor se relacionaban con la mortalidad al terminar la cirugía, a la llegada a Reanimación (incluida la primera analítica), a las 24, 48 y 72 horas de la intervención.

La regresión logística es un modelo estadístico que permite evaluar la relación de diferentes variables con otra dependiente binaria. Este método estadístico selecciona las variables que mejor se relacionan con la mortalidad y calcula sus razones de verosimilitud (odds ratio).

El modelo de regresión logística es probablemente el mejor método estadístico actual para ajustar el peso que tienen distintos factores en la mortalidad (159,160). En 1992, Forrest y colaboradores publicaron un estudio multicéntrico sobre factores de riesgo de complicaciones graves y mortalidad en pacientes sometidos a anestesia general, en el que consiguieron seleccionar 29 variables gracias a un modelo de regresión logística similar al utilizado por nosotros (215).

En el primer modelo se incluyeron variables obtenidas al final de la cirugía. Una transfusión intraoperatoria superior a 25 concentrados de hematíes y una puntuación >9 de la escala de Child-Pugh, fueron los dos factores que mejor predecían la mortalidad (tabla 17, pag.72). Este modelo aumentaba el número de aciertos totales del 71 al 78% y la especificidad del 71 al 87%, con respecto a la utilización de la escala de Child-Pugh de forma aislada. Pero la sensibilidad disminuye del 71 al 59%. Por lo tanto, la dificultad de la cirugía, reflejada en la

trasfusión intraoperatoria, mejora algo la predicción de la mortalidad de la escala de Pugh, pero a costa de una peor sensibilidad.

A la llegada a la Unidad de Reanimación se confeccionó un modelo incluyendo el APACHE II y el SAPS, la creatinina y la actividad de protrombina postoperatoria (Tabla 18, pag.74). De estos factores, solo un  $SAPS \geq 11$  y un  $Child-Pugh \geq 9$ , quedaron incluidos en el modelo (Tabla 19, pag.75). Al igual que ocurría en el caso anterior, la predicción de la mortalidad de la escala de Child-Pugh de forma aislada es algo peor que al combinarla con el SAPS de llegada a la Unidad de Reanimación. Aumentan los aciertos totales del 71 al 79% y la especificidad (71 al 89%), pero la sensibilidad disminuye del 71 al 60%. El SAPS nos da una información, que combinada con la situación previa del enfermo, nos permite seleccionar grupos de alto riesgo de mortalidad.

En el modelo que corresponde a las 24 horas (Tabla 20, pag.77), la escala de  $Child-Pugh \geq 9$ , una actividad de protrombina  $>50\%$  y un  $APACHE II \geq 11$ , fueron los factores seleccionados (Tabla 21, pag.78). Esta ecuación tiene unos aciertos totales del 78%, que son semejantes a los de las dos previas, la especificidad disminuye al 81%, pero aumenta la sensibilidad al 68%. En este modelo se combinó la situación previa del enfermo (Pugh), con la valoración de la función hepática de síntesis de factores de la coagulación (actividad de protrombina) y el APACHE II. Este último valora el grado de disfunción multiorgánica y además tiene en cuenta la patología crónica del paciente.

Después de 48 horas se valoraron de nuevo las escalas y elaboramos otra ecuación de regresión incluyéndolas junto con la analítica del segundo día, la necesidad de mantener la ventilación mecánica y las reintervenciones (Tabla 22,



pag.80). El modelo resultante incluye: la puntuación de **Child-Pugh**, el **APACHE II**, la **reintervención quirúrgica** y la **necesidad de ventilación mecánica** a las 48 horas (Tabla 23, pag.81). La predicción de la mortalidad en la muestra con este modelo tiene unos aciertos totales del 81%, con una sensibilidad del 72% y especificidad del 84%.

Ya hemos comentado que la primera causa de reintervención quirúrgica en las primeras 48 horas es la presencia de hemoperitoneo. El sangrado intraabdominal se debe fundamentalmente a problemas técnicos, pero pueden existir alteraciones de la coagulación por un fracaso primario del injerto, otros problemas de coagulación, etc...(54).

La aparición de complicaciones que supongan una inestabilidad hemodinámica o una insuficiencia respiratoria, obligan a mantener la ventilación mecánica. La necesidad de mantener el tubo endotraqueal a los dos días de la cirugía es una consecuencia de estas complicaciones, y por tanto, un signo de gravedad.

El último modelo de regresión logística se elaboró a las 72 horas de forma semejante al anterior (Tabla 24, pag.83). En este caso fueron el **Child-Pugh**, el **SAPS** y la **necesidad de reintervención**, los factores seleccionados (Tabla 25, pag.84). La ecuación resultante tiene unos aciertos totales del 82%, con una sensibilidad del 84% y una especificidad del 82%. La predicción de la mortalidad es mejor que en las anteriores ecuaciones. En la Tabla 28 (pag.109) se resumen los mejores puntos de corte de las regresiones y su capacidad de predicción.

**Tabla 28. Puntos de corte de las ecuaciones de regresión: sensibilidad (S), especificidad (E), valor predictivo (Vp+) y razón de similitud (RV)**

<b>Ecuación</b>	<b>P.corte</b>	<b>S</b>	<b>E</b>	<b>Vp+</b>	<b>RV</b>	<b>(IC)</b>
PREVIA:	$Z_p > 0,3$	59	87	52	7,6	(2,6-21,6)
LLEGADA:	$Z_0 > 0,22$	60	89	65	12,0	(4,0-35,5)
24 HORAS:	$Z_1 > 0,35$	68	81	57	9,3	(3,3-26,2)
48 HORAS:	$Z_2 > 0,37$	72	85	62	14,3	(4,8-42,1)
72 HORAS:	$Z_3 > 0,45$	84	82	62	23,8	(7,0-23,8)

La combinación de las escalas de gravedad con otros factores de riesgo, permite mejorar la predicción de la mortalidad al mes. Las ecuaciones de regresión del segundo y del tercer día logran unos aciertos totales en la validación interna del modelo que superan el 80%.

Tal y como se ha demostrado en otras patologías, la regresión logística es un método de investigación eficaz, que puede ayudar en la toma de decisiones. En 1989 Gubernatis y cols. (99), publicaron un sistema de puntuación para ayudar a decidir si era necesario trasplantar a pacientes con daño hepático severo en los primeros días de postoperatorio. Mediante la regresión logística, consiguieron un modelo que diferenciaba el daño severo irreversible del fracaso hepático reversible. Para ello solo necesitaban algunos valores enzimáticos, las necesidades de hemoderivados y el volumen de bilis drenado por el tubo de Kher. El método que utilizaron es semejante al nuestro, pero su objetivo era el diagnóstico del fracaso primario del injerto y el nuestro era la predicción de la mortalidad a 30 días. En cualquier caso, los modelos

de predicción que hemos propuesto deben ser validados, para comprobar su utilidad en los futuros trasplantes.

Doyle y Cols. (90), también aplican un modelo de regresión logística para predecir el fracaso del injerto a los tres meses, definido por el fallecimiento o el retrasplante. Para ellos la bilirrubina es el mejor parámetro bioquímico para predecir resultados. La combinación de creatinina, protrombina y bilirrubina apenas mejora la capacidad de discriminación de la bilirrubina aislada en el tercer día de postoperatorio, aumentando el área bajo la curva de 0,89 a 0,92.

Si pudiéramos ampliar nuestra base de datos del trasplante hepático con mayor número de enfermos y otros posibles marcadores de riesgo como la bilirrubina, el drenaje de bilis, la anatomía patológica, las infecciones, el rechazo, los eventos intraoperatorios, la cirugía previa u otros, lograríamos mejorar nuestros modelos de predicción, y elaborar otros sobre la viabilidad del órgano trasplantado o la mortalidad a más largo plazo.

## **VI. CONCLUSIONES**

**1. APACHE II, SAPS y TISS tienen relación estadística con la mortalidad precoz del trasplante hepático.**

**2. La capacidad de discriminación de éstos índices pronósticos es limitada, a pesar de que aumenta el segundo y tercer día.**

**3. Los pacientes en estadio C de Child-Pugh tienen una menor supervivencia a corto plazo y esta escala es el factor preoperatorio con mayor valor pronóstico, analizado de forma aislada.**

**4. Los enfermos en estadio C de Child, presentaron puntuaciones mayores de APACHE II, SAPS y TISS en los tres primeros días de postoperatorio, pero sólo pudimos demostrar diferencias estadísticamente significativas en el TISS de los tres días y en el APACHE II de llegada a la Unidad de Reanimación.**

**5. El APACHE II y el SAPS mantienen una aceptable correlación lineal entre ellos, los tres primeros días de postoperatorio.**

**6. La duración de la intervención y el número de concentrados de hematies trasfundidos durante la cirugía, influyen también de manera negativa en la supervivencia.**

**7. La insuficiencia renal postoperatoria se asocia a una mortalidad mayor. La creatinina del tercer día tiene mejor sensibilidad y especificidad.**

**8. Las transaminasas han tenido en nuestra muestra un escaso valor pronóstico de forma aislada en el postoperatorio del trasplante hepático debido al amplio rango de valores.**

**9. Los tiempos de protrombina están más alargados en los pacientes que fallecen antes del primer mes, pero su capacidad de discriminación es también muy limitada.**

**10. Tanto la reintervención en las primeras 48 horas, como la necesidad de mantener el tubo endotraqueal pasado ese tiempo, se relacionan con un aumento de la estancia en la Unidad de Reanimación y de la mortalidad.**

**12. La combinación del APACHE II o el SAPS con el Child-Pugh previo y con otros datos como la actividad de protrombina, las reintervenciones, la asistencia respiratoria más de 48 horas o la transfusión, mediante modelos de regresión logística, mejoran el valor pronóstico de los índices aislados y su capacidad de predecir la mortalidad precoz, llegando a unos aciertos totales del 82%.**

## **VII. RESUMEN**

*Disponer de índices pronósticos fiables en el postoperatorio del trasplante hepático podría tener múltiples aplicaciones. Además de estimar el riesgo de muerte de los pacientes, estos índices nos permitirían estratificar en grupos de riesgo, seleccionar precozmente los candidatos a retrasplante, hacer un control de calidad asistencial, comparar resultados entre diferentes hospitales, agrupar los trasplantados en muestras homogéneas para realizar ensayos clínicos, etc...*

Todas estas aplicaciones de los índices influirían, en último término en la toma de decisiones y en la mejoría de la supervivencia. Por el momento no se dispone de escalas pronósticas con suficiente capacidad de discriminación. El objetivo principal de este trabajo ha sido calcular el valor predictivo sobre la

mortalidad a un mes del APACHE II, el SAPS y el TISS en el postoperatorio inmediato del trasplante hepático. Para ello, se han registrado las puntuaciones de los tres índices en los tres primeros días de postoperatorio de 100 trasplantes hepáticos consecutivos. Además, se ha evaluado la capacidad de predicción de otros datos de laboratorio y clínicos peroperatorios, como son: Child-Pugh, creatinina, protrombina, AST, ALT, GGT, tiempo de isquemia del injerto, transfusión intraoperatoria, necesidad de ventilación mecánica más de 48 horas, reintervención y el balance hídrico del primer día. Por último, se diseñaron modelos de predicción de mortalidad precoz, combinando los índices con los datos peroperatorios, mediante un análisis de regresión logística.

De nuestros resultados, debemos destacar algunas conclusiones. En primer lugar, los índices pronósticos APACHE II, SAPS y TISS presentan relación estadística con la mortalidad precoz en los tres primeros días del postoperatorio del trasplante hepático y su valor pronóstico parece aumentar día a día. En segundo lugar, el grado de insuficiencia hepática previa y su afectación sistémica reflejadas en la escala de Child-Pugh, condicionan la supervivencia del trasplante hepático y su valor pronóstico es mayor que el del APACHE II. También se relacionaron con la mortalidad otros factores como la duración de la cirugía, la transfusión intraoperatoria, la insuficiencia renal pre y postoperatoria, la prolongación del tiempo de protrombina, la necesidad de reintervención quirúrgica o de ventilación mecánica en los dos primeros días.

Por último, la combinación del APACHE II o el SAPS con el Child-Pugh previo y con otros datos como la actividad de protrombina, las reintervenciones, la asistencia respiratoria más de 48 horas o la transfusión, mediante modelos de

**regresión logística**, mejoran el valor pronóstico de los índices aislados y su capacidad de predecir la mortalidad precoz, llegando a unos aciertos totales del 82%.

La aplicación diaria de los índices de gravedad, tal y como nosotros hemos propuesto, ya se ha incorporado a la nueva versión del APACHE (APACHE III). Nosotros creemos que la capacidad de discriminación del APACHE II es limitada en el trasplante hepático, pero quizás se podría mejorar ajustando el riesgo en función de la indicación o de la situación previa del paciente (UNOS, Child-Pugh,...) y utilizando el APACHE III. Aunque se puedan utilizar como índices pronósticos el APACHE II o el SAPS de forma global en los pacientes trasplantados, el valor predictivo de estas escalas es limitado y difícilmente podrían servir para tomar decisiones terapéuticas individuales.

Al igual que Doyle y Cols. (90), creemos que todavía no somos capaces de predecir adecuadamente la supervivencia en el postoperatorio inmediato del trasplante hepático. Debemos por tanto seguir desarrollando y validando escalas pronósticas. La combinación de datos clínicos, analíticos y de índices pronósticos puede aumentar la capacidad predictiva y facilitar el desarrollo de algoritmos de decisión.

Los médicos y todos los profesionales implicados en los programas de trasplante deben participar en la evaluación de los resultados, para seguir mejorando la supervivencia. Esta ha sido la principal motivación de nuestro estudio y esperamos que nuestra valoración de algunos marcadores de riesgo de mortalidad precoz, tenga alguna aplicación en los próximos receptores del trasplante hepático.





En esta era de reducción de costes, cada vez se nos exigirá una mayor exactitud en nuestros pronósticos y además, se nos pedirá que tomemos decisiones basadas en esa predicción. Debemos analizar nuestros resultados y evaluar de una manera crítica los factores de riesgo que influyen en nuestros resultados. De ese modo estaremos preparados para predecir, comparar y mejorar la supervivencia.

## **VIII. BIBLIOGRAFIA**

1- Donovan JP, Zetterman RK, Burnett DA, Sorrell MF. Preoperative evaluation, preparation and timing of liver transplantation in the adult. *Semin Liver Dis* 1989; 9:168-75.

2- Starzl TE, Marchioro TL, Von Kaulla KN, et al. Homo-transplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet* 1963; 117:659-676.

3- Starzl TE, Groth GG, Brettschneider L et al. Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg* 1968; 168:393-415.

4- Starzl TE, Koel L, Porter KA et al. Decline in survival after liver transplantation. *Arch Surg* 1980; 115: 815-819.

5- Calne RY, Williams R. Orthotopic liver transplantation. The first 60 patients. *BMJ* 1977; 6:76-80.

6- Pichlmayr R, Brölsch CH, Neuhaus P et al. Evolution of liver transplantation. *Hepatology* 1982; 2:614-636.

7- Friend PJ, Lim LS, Smith M et al. Liver transplantation in the Cambridge/King's College Hospital series. The first 400 patients. *Transplant Proc.* 1989; Feb.21 (1 Pt2): 2397-2398.

- 8- Belle SH, Beringer KC, Murphy JB et al: Liver transplantation in the United States: 1988-1990. Clin Transpl 1991. P 13-29.
- 9- Margarit C, Jurrieta E, Maestre P et al. Trasplante hepático ortotópico en un paciente con hepatocarcinoma. Rev Esp Enf Ap Digest 1984; 66:243-239.
- 10- Gordon RD, Todo S, Tzakis AG, et al. Liver transplantation under cyclosporine: a decade of experience. Transplant Proc 1991 23: 1393-1396.
- 11- Muñoz SJ, Friedman LS. Liver transplantation. Med Clin North Am 1989; 73: 1011-1039.
- 12- Maddrey WC, Van Thiel DH. Liver Transplantation, an overview. Hepatology 1988; 8: 948-959.
- 13- Schafer DF, Shaw BW. Fulminant hepatic failure and orthotopic liver transplantation. Sem Liver Dis 1989; 9: 189-194.
- 14- Demeris AJ, Jaffe R, Sheapan GD. Recurrent Hepatitis B in liver allograft recipients. Differentiation between viral hepatitis B and rejection. Am J Pathol 1986; 161-172.
- 15- Lucey MR. Liver transplantation for alcoholic liver disease. Baillieres Clin Gastroenterol 1993; 7: 717-727.
- 16- Kumar S, Stauber RE, Gavaler JS. Orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. Hepatology 1990; 11: 159-164.

17- Krom RA. Liver transplantation and alcohol: who should get the trasplants? *Hepatology* 1994; 20(1 Pt 2): 28S-32S.

18- Pichlmayr R, Weimann A, Ringe B. Indications for liver transplantation in hepetobiliary malignancy. *Hepatology* 1994; 20 (1 Pt 2): 33S-40S.

19- Jenkins RL, Fairchild RB. The role of liver transplantation in liver disease. *Surg Clin North Am* 1989; 69: 371-382.

20- Moreno Gonzalez E, Perez-Cerdá F, Calleja J et al. Evaluation of surgical and anesthetic strategy as a key factor in the postoperative results of liver transplant. *Hepatogastroenterology* 1991; 38: 458-461.

21- Moreno Gonzalez E, García García I, Gomez-Sanz S et al. The indications and results in 313 liver transplants. *Minerva Chir* 1993; 48: 969-973.

22- Crafa F, Gugenheim J, Fabiani P, Goubaux B, Mouiel J. Biliary complications after liver transplant. *Minerva Chir* 1993; 48: 875-880.

23- Sabaté A, Figueras J. Anestesia en el trasplante hepático I: alteraciones hemodinámicas y renales. *Act Anest Reanim (Madrid)* 1993; 3:101-108.

24- Starzl TE, Iwatsuki S, Van Thiel DH. Evolution of liver transplantation. *Hepatology* 1982; 2: 614-636.

- 25- Kang Y, Aggarwal S, Freeman JA. Intraoperative mortality during liver transplantation. *Transplant Proc* 1988; 20: 600-602.
- 26- Tzakis A, Todo S, Starzl TE. Piggyback orthotopic liver transplantation with preservation of inferior vena cava. *Ann Surg* 1989; 210: 649-652.
- 27- Carmichael FJ, Lindop MJ, Farman JV. Anesthesia for hepatic transplantation: cardiovascular and metabolic alterations and their management. *Anesth Analg* 1985; 64: 108-116.
- 28- Wall W, Grant D, Duff J, Kutt J Ghent C, Bloch M. Liver transplantation without bypass. *Transplantation* 1987; 43: 56-61.
- 29- Aggarwal S, Kang Y, Freeman J, De Wolf AM, Beglioni B. Is there a post-reperfusion syndrome? *Transplant Proc* 1989; 21: 3497-3499.
- 30- Wilkinson SP. The hepatorenal syndrome revisited. *Intensive Care Med* 1987; 13: 145-147.
- 31- Arroyo V, Gines P, Rodes J. Treatment of ascitis in patients with cirrhosis of the liver. *Intensive Care Med* 1987; 13: 154-161.
- 32- Polson RJ, Park GR, Lindop MJ et al. The prevention of renal impairment in patients undergoing orthotopic liver grafting by infusion of low dose dopamine. *Anaesthesia* 1987; 42: 15-19.

- 33- Acosta-Villegas F, Sánsano Sánchez T, Bento M et al. Anestesia en el trasplante hepático II: alteraciones metabólicas y de la coagulación. Act Anest Reanim (Madrid) 1993; 3: 109-115.
- 34- Bontempo F, Lewis J, Van Thiel D. The relation of preoperative coagulation findings to diagnosis, blood usage and survival in adults liver transplantation. Transplantation 1985; 39: 532-536.
- 35- Ritter D, Rettke S, Lunn R et al. Preoperative Coagulation screen does not predict intraoperative blood products requirements in orthotopic liver transplantation. Transplant Proc 1989; 21: 3533-3544.
- 36- Mallet S, Cox D, Burrough S. The intraoperative use of trasylol (aprotinin) in liver transplantation. Transplant Int 1991; 4: 227-230.
- 37- Himmdreich G, Muser M, Neuhaus P. Different aprotinin applications influencing hemostatic changes in orthotopic liver transplantation. Transplantation 1992; 53: 132-136.
- 38- Kang Y, De Wolf A, Aggarwall S. In vitro study of the effects of aprotinin on coagulation during orthotopic liver transplantation. Transplant Proc 1991; 23:1934-1935.
- 39- Kirby RM, Mc Master P, Clements D et al. Orthotopic liver transplantation: postoperative complications and their management. Br J Surg 1987; 74: 3-11.

40- Shaw BW, Wood RP, Gordon RD, Iwatsuki S, Gillquist WP, Starz TE. Influence of selected patient variables and operative blood loss on six-month survival following liver transplantation. *Semin liver Dis* 1985; 5:385-393.

41- Pikul J, Sharpe MD, Lowndes R, Ghent CN. Degree of preoperative malnutrition is predictive of postoperative morbidity and mortality in liver transplant recipients. *Transplantation* 1994; 57: 469-472.

42- Peral A, Gómez-Arnau J, Cassinello F, Andueza A, Garcia del Valle S, Quintana B. Alcalosis metabólica en el postoperatorio del trasplante hepático. *Rev Esp Anestesiol Rean* 1992; 39 (suppl 1): 144.

43- Gómez-Arnau J, Carrera A., Fernandez-Guisasola J, Herrero E, Palencia J., Trigo C. Cuidados postoperatorios inmediatos en el trasplante hepático. *Act Anest Reanim (Madrid)* 1993; 3: 116-122.

44- Pensado A, Gómez-Arnau J, Cuervas Mons V et al. Early onset acute renal failure: an analysis of risk factors and prognostic value in 72 liver transplants. *Trasplante* 1991; 2: 19-24.

45- Cuervas-Mons V., Millan I, Cavaler JS et al. Prognostic Value of preoperatively obtained clinical and laboratory data in predicting survival following orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1986; 6:922-927.

46- Mc Cauley J, Van Thiel DH, Starzl TE, Puschett JB: Acute and chronic renal failure in liver transplantation. *Nephron* 1990; 55: 121-28.

- 47- Gonzalez A, Gómez-Arnau J, Pensado A, Andueza A, Cassinello F, Cuervas Mons V. Perfil bioquímico en el postoperatorio inmediato del trasplante hepático. *Medicina Intensiva* 1992; 16: 75-80.
- 48- Krom RA, Weisner RH, Rettke SR, Ludwig J. The first 100 liver transplants at the Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc* 1989; 64:84-94.
- 49- Shaw BW, Stratta RJ, Donovan JP, Langnas AN, Wood RP, Markin RJ. Postoperative care after liver transplantation. *Semin Liver Dis* 1989; 9:202-230.
- 50- Lerut J, Gordon RD, Iwatsuki S, Starzl TE. Surgical complications in human orthotopic liver transplantation. *Acta Chir Belg* 1987; 87 :193-204.
- 51- Murcia J, Vazquez J, Hierro L, De la Vega A, Santamaria ML. Infection as a complication of liver transplant. *Cir Pediatr* 1990; 3:121-124.
- 52- Lebeau G, Yanaga K, Marsh JW et al. Analisis of surgical complications after 397 hepatic transplantations. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 170:317-322.
- 53- Mora NP, Klintmalm GB, Solomon H, Goldstein RM, Gonwa TA and Husberg BS: Survival after liver transplantation in 300 consecutive patients: the influence of age, clinical status, and pretransplant disease. *Transplant Proc* 1992; 24:156-157.
- 54- De Riso BM. Postoperative care following liver transplantation. En: Thinker J and Zapol WM, eds. *Care of the critically ill patient*. 2ªed, Springer-Verlag. 1992. 621-631.



55- Markin RS, Stratta RJ, Woods GL. Infection after liver transplantation. *Am J Surg Pathol* 1990; 14 Suppl 1P: 64-68.

56- Paya CV, Hermans PE. Bacterial infections after liver transplantation. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1989; 8:499-504.

57- Wood RP, Shaw BW, Starzl TE. Extrahepatic complications of liver transplantation. *Sem Liver Dis* 1985; 5:377-383.

58- Ho M. Infections in liver transplant recipients. En: Winter PM, Kang YG eds, *Hepatic transplantation*. Praeger Publications. New York 1986.

59- Wajszczuk CP, Dummer JS, Ho M et al. Fungal infections in liver transplant recipients. *Transplantation* 1985; 40: 347-353.

60- Tollemar J, Ericzon BG. Invasive *Candida Albicans* infections in liver graft recipients. Incidence and risk factors. *Clin Transplant* 1991; 5: 306-312.

61- Wolff H, Otto G, David H et al. Clinical liver transplantation in east germany. *Zentralbl .Chir.*1985; 110:794-802.

62- Bismuth H, Castaing. D, Ericzon BG. Hepatic transplantation in Europe. First report of the European Liver Transplant Registry. *Lancet*. 1987 (2); sep 19: 674-676.

63- Gordon RD, Fung J, Tzakis AG et al. Liver transplantation at the University of Pittsburgh, 1984 to 1990. *Clin Transpl* 1991.P 105-117.

- 64- Moulin D, Clement de Clety S, Reynaert M et al. Intensive care for children after orthotopic liver transplantation. *Intensive Care Med* 1989; 15 Suppl 1P: S71-S72.
- 65- Wall WJ, Grant DR, Ghent CN et al. Liver transplantation: the University Hospital-Children's Hospital of Western Ontario experience. *Clin Transpl.* 1988.P: 45-51.
- 66- Cuervas-Mons V. Inmunosupresión en el trasplante hepático. *Act Anest Reanim (Madrid)* 1993; 3:54-65.
- 67- Paya CV, Hermans PE, Washington II JA et al. Incidence, distribution and outcome of episodes of infection in 100 OLT. *Mayo Clin Proc* 1989; 64:555-564.
- 68- Busuttil RW, Goldstein LI, Danovich GM, Ament ME, Memsic LD. Liver transplantation today. *Ann Intern Med* 1986; 104: 377-389.
- 69- Sloof MJ., Klompmaker JJ., Grond J. et al. Mortality after orthotopic liver transplantation. An analysis of the causes of death in the first 50 transplantations in Groningen, the Netherlands. *Transpl Int.* 1988; 2:. 69-74.
- 70- Alder M, Gavalier JS, Duquesnoy R, Fung JJ et al. Relationship between diagnosis, preoperative evaluation, and prognosis after orthotopic liver transplantation. *Ann Surg* 1988; 208:196-202.
- 71- Busuttil RW, Colona JO, Hiatt JR, et al.: The first 100 liver transplants at UCLA . *Ann Surg* 1987; 206: 387-402.

- 72- Brems JJ, Hiatt JR, Colonna JO. Variables influencing outcome following orthotopic liver transplantation. *Arch Surg*. 1987; 122: 1109-1112.
- 73- Elias E, McMaster P. Liver transplantation: indications and pre-operative prognostic factors. *Schweiz Med Wochenschr*. 1987; 117. 1053-1060.
- 74- Kilpe VE, Krakauer H, Wren RE. An analysis of liver transplant experience from 37 transplant centers as reported to medicare. *Transplantation* 1993; 56:554-561.
- 75- Pirsch JD, Kalayoglu M, D'Alessandro AM et al. Orthotopic liver transplantation in patients over 60 years of age. *Transplant Proc* 1991; 23: 1456-1457.
- 76- Busuttill RW, Shaked A, Millis JM, Jurim O, Colquhoun SD, Shackleton CR. One thousand liver transplants. The lessons learned. *Ann Surg* 1994; 219: 490-497.
- 77- Devlin JJ, O'Grady JG; Tan KC; Calne RY; Williams R. Ethnic variations in patient and graft survival after liver transplantation. Identification of a new risk factor for chronic allograft rejection. *Transplantation* 1993; 56: 1381-1384.
- 78- Podolsky DK., Isselbacher KJ.. Derangements of hepatic metabolism. En: Wilson JD., Braunwald E, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 12ª edición. McGraw-Hill, Inc. 1991. 1311-1317.
- 79- Rimola A, Gavaler JS, Schade RR, el-Lankany S, Starzl TE, Van Thiel DH. Effects of renal impairment on liver transplantation. *Gastroenterology* 1987; 93: 148-56.

80- Park GR, Gómez-Arnu J, Lindop MJ, et al. Mortality during intensive care after orthotopic liver transplantation. *Anaesthesia* 1989; 44:959-63.

81- Seu P, Wilkinson AH, Shaked A, Bussutil RW. The hepatorenal syndrome in liver transplant recipients. *Am Surg* 1991; 57: 806-809. 1991.

82- Starzl TE, Demetris AJ. Liver Transplantation: a 31-years perspective Part III. *Curr Probl Surg* 1990; 27:181-240.

83- Bilik R, Superina RA, Poon AO. Coagulation plasma factor levels are early indicators of graft nonfunction following liver transplantation in children. *J Pediatr Surg* 1992; 27:302. 1992

84- Moia M, Martinelli I, Gridelli B. Prognostic value of hemostatic parameters after liver transplantation *J Hepatol* 1992; 15:25.

85- Stock PG, Estrin JA, Fryd DS et al. Factors influencing early survival after liver transplantation. *Am J Surg* 1989; 157:215-219.

86- Taki Y, Gubernatis G, Yamaoka Y et al. Significance of arterial ketone body ratio measurement in human liver transplantation. *Transplantation* 1990; 49: 535-539.

87- Asonuma K, Takaya S, Selby R et al. The clinical significance of the arterial ketone body ratio as an early indicator of graft viability in human liver transplantation. *Transplantation* 1991; 51:164-171.

- 88- Takada Y, Ozaki N, Ringe B et al. Receiver operating characteristic (ROC) analysis of the ability of arterial ketone body ratio to predict graft outcome after liver transplantation-its sensibility and specificity. *Transpl Int* 1992; 5:23-26.
- 89- Egawa H, Shaked A, Konishi Y et al. Arterial ketone body ratio in pediatric liver transplantation. *Transplantation* 1993; 55:522-526.
- 90- Doyle HR, Marino IR, Jabbour N et al. Early death or retransplantation in adults after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1994; 57:1028-1036.
- 91- Oellerich M, Burdelski M, Ringe B, et al. Lignocaine metabolite formation as a measure of pretransplant liver function. *Lancet* 1989; march 25: 640-642.
- 92- Svensson KL, Persson H, Henriksson A, et al. Whole body gas exchange: amino acid and lactate clearance as indicators of initial and early allograft viability in liver transplantation. *Surgery* 1989; 105:472-480.
- 93- Steltzer H, Tuchy G, Hiesmayr M et al. Perioperative liver graft function monitoring using the relationship between blood glucose and oxygen consumption during anesthesia. *Anaesthesia* 1992; 47: 955-958.
- 94- Takaya S, Nonami T, Selby R et al. The relationship of systemic hemodynamics and oxygen consumption to early allograft failure after liver transplantation. *Transpl Int* 1993; 6:73-76.

- 95- Steltzer H, Tuchy G, Hiesmayr M, Zimpfer M. Oxygen kinetics during liver transplantation: the relationship between delivery and consumption. *J Crit Care* 1993; 8:12-16.
- 96- Groth CG. Changes in coagulation. En: Starz TE. ed. Experience in hepatic transplantation. Philadelphia, W.B. Saunders. 1969; 159.
- 97- Roberts MS, Pinson CW, Karlson C et al. Predictors of intraoperative death and long-term survival in liver transplantation: a multistage analysis. *Transplant Proc* 1992; 21: 2439-2442.
- 98- Zweig MH, Campbell G. Receiver Operating Characteristic (ROC) Plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. *Clin Chem* 1993; 39: 561-577.
- 99- Gubernatis G, Tusch G, Ringe B, Bunzendahl H, Pichlmayr R. Score-aid decision making in patients with severe liver damage after hepatic transplantation. *World J Surg* 1989; 13:259-265.
- 100- Cuervas-Mons V, Rimola A, Van Thiel DH, Gavalier JS, Schade RR, Starz TE. Does previous abdominal surgery alter outcome of pediatric patients subjected to orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 1986; 90: 853-857.
- 101- Child CG: The liver and portal hypertension. Philadelphia, Saunders 1964; 50.
- 102- Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices: *Br J Surg* 1973; 60:646-49.

103- Cassinello F, Gómez-Arnau J, Andueza A et al. Prognostic value of APACHE II, SAPS and TISS indexes in short-term survival of liver transplant patients. *Transplant Proc* 1993; 25:1802.

104- Baliga P, Merion RM, Turcotte JG et al. Preoperative risk factor assesment in liver transplantation. *Surgery* 1992; 112: 704-710.

105- Lynch S, Kerlin P, Wall D et al. The Queensland liver transplant programme: the first two years. *Med J Aust.* 1987; 147: 380-385.

106- Calne RY. Liver transplantation: The recent Cambridge/Kings Colledge Hospital experience. *Transplant Proc* 1988; 20 (suppl 1): 475-477.

107- Williams JW, Vera SR, Peters TG et al. Survival following hepatic liver transplantation in the cyclosporine era. *Am Surg* 1986; 52: 291-293.

108- Gómez-Arnau J. Anestesia, Reanimación y trasplante. *Act Anes Reanim (Madrid)* 1993; 3: 53.

109- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al: APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818-829.

110- Le Gall JR, Lorient P, Alperovich A, et al. A simplified acute physiology score for ICU patients. *Crit Care Med* 1984; 12: 975-977.

111- Cullen DJ, Civetta JM, Briggs, et al. Therapeutic intervention scoring system: a method for quantitative comparison in critical care. *Crit Care Med* 1974; 2: 57-61.

112- Chisakuta AM, Alexander JP. Audit in intensive care. The APACHE II classification of severity of disease. *Ulster Med J* 1990; 59: 161-167.

113- Dellinger EP, Wertz MJ, Meakins JL et al. Surgical infection stratification system for intra-abdominal infection. *Arch Surg* 1985; 120: 21-29.

114- Johnson MH, Gordon PW, Fitzgerald FT. Stratification of prognosis in granulocytopenic patients with hematologic malignancies using APACHE-II severity of illness score. *Crit Care Med* 1986; 14: 693-697.

115- Aitenhead A.R. Comparaison of propofol and midazolam for sedation in critically ill patients. *Lancet* 1989; sep.23:704-709.

116- Chamberlin WH, Lane KA, Kennedy JN, Bradley SD, Rice CL. Monitoring intensive care unit performance using statistical quality control charts. *Int J Clin Monit Comput.* 1993; 10:155-161.

117- Castella X, Gilabert J, Torner F, Torres C. Mortality Prediction Models in intensive care: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation and MPM compared. *Crit Care Med* 1991; 19: 191-197.

118- Chen FG, Koh KF, Goh MH. Validation of APACHE II score in a surgical intensive care unit. *Singapore Med J.* 1993; 34:322-324.

119- Raffin TA. Intensive Care Unit survival of patients with systemic illness. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: S28-S35.



120- Drapper E; Russo M; Wagner D. Efficiency and nurse staff. Crit Care Med 1989; 17 (12, suppl): S217.

121- Cuesta M, Doblaz M, Castañeda L, Bengoechea E. Sequential abdominal reexploration with the zipper technique. World J Surg 1991; 15: 74-80.

122- Chang RWS, Jacob S, Lee B. Use of APACHE II severity of disease classification to identify ICU patients who would not benefit from total parenteral nutrition. Lancet 1986; june 28: 1483-1486.

123- Ruark JE, Raffin TA. Initiating and withdrawing life support: principles and practice in adult medicine. N Engl J Med 1988; 318: 25-30.

124- Poenaru D, Christou NV. Clinical outcome of seriously ill surgical patients with intra-abdominal infection depends on both physiologic (APACHE II score) and immunologic (DTH score) alterations. Ann Surg. 1991; 213: 130-136.

125- Knaus WA, Zimmermann JE, Wagner DP et al. APACHE: acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. Crit Care Med 1981;9: 591-597.

126- Seneff M, Knaus WA. APACHE: a prognostic scoring system, Prognostic scoring systems in the ICU. Problems in Critical Care. Edited by Kirby RR & Taylor RW. JB Lippincott Company. Philadelphia. 1989; 3: 563-577.

127- Clevenger FW, Gerding D, Steinle E, Rodriguez DJ, Osler TM. Effectiveness and tolerance to high concentrated vs conventional TPN formulas. *J Surg Res.* 1993; 55: 228-232.

128- Kruczynski K, Irvine-Bird K, Toffelmire EB, Morton AR. A comparison of continuous arteriovenous hemofiltration and intermittent hemodialysis in acute renal failure patients in the intensive care unit. *ASAIO J.* 1993; 39: 778-781.

129- Rowan KM, Kerr JH, Major E, McPherson K, Short A, Vessey MP. Outcome comparison of intensive care units after adjustment for case mix by the American APACHE II method. *BMJ.* 1993; 307: 977-981.

130- Rowan KM, Kerr JH, Major E, McPherson K, Short A, Vessey MP. Intensive Care Society's APACHE II study in Britain and Ireland V: Variations in case mix of adult admissions to general intensive care units and impact on outcome. *BMJ* 1993; 307: 972-977.

131- Rafkin HS, Hoyt JW. Objective data and quality assurance programs. *Crit Care Clin.* 1994; 10: 157-177.

132- Brown JJ, Sullivan G. Effect on ICU mortality of a full-time critical care specialist. *Chest.* 1989; 96: 127-129.

133- Reynolds HN, Haupt MT, Thill-Baharozian MC, Carlson RW. Impact of critical care physician staffing on patients with septic shock. *JAMA.* 1988; 260: 3446-3450.

134- Kelley MA, Nachamkin DC, Escarce JJ et al. Expansion of the medical intensive care unit: clinical consequences in a large urban hospital. *Crit Care Med* 1990; 18: 945-949.

135- Mayer Oakes SA, Oye RK, Leake B, Brook RH. The early effect of Medicare's prospective payment system on the use of medical intensive care services in three community hospitals. *JAMA*.1988; 260: 3146-3149.

136- Bone RC, McElwee EN, Eubanks DH, Gluck EH. Analysis of indications of early discharge from the intensive care unit. Clinical efficacy assesment project: American College of Physicians. *Chest*. 1993; 104: 1812-1817.

137- Parker JM, Landry FJ, Phillips YY. Use of do not resuscitate orders in an intensive care setting. *Chest*. 1993; 104: 1592-1596.

138- Teres D. Trends from the United States with end of life decisions in the intensive care unit. *Intensive Care Med*. 1993; 19: 316-322.

139- Lemeshow S, Teres D, Aurunin JS et al. A comparaisn of methods to predict mortality of intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 1987; 15: 715-722.

140- Escarce JJ, Kelley MA. Admission source to the medical intensive care unit predicts hospital deaths independent of APACHE II score. *JAMA*: 1990; 264: 2389-2394.

141- Cowen JS, Kelley MA. Errors and bias in using predictive scoring systems. *Crit Care Clinics* 1994; 10: 53-72.

142- Jackson EA, Udwardia ZF, Rothwell, Lawler PG. APACHE II expected outcome calculations are subject to inter-observer variation. *Anaesthesia* 1990; 45: 888-889.

143- Holt AW, Bury LK, Bersten AD, Skowronsky GA, Vedig AE. Prospective evaluation of residents and nurses as severity scores data collectors. *Crit Care Med* 1992; 20: 1688-1691.

144- Wasson JH, Sox HC, Nef RX et al. Clinical Prediction Rules: applications and methodological standards. *N Engl J Med* 1985; 313: 793-795 .

145- Abizanda R, Marse P, Valle FX et al. Comparaison of APACHE II and SAPS as outcome predictors. *Intensive Care Med* 1988; 14 (suppl.1): S322.

146- Boillot JL, Mariette D, Canel MA et al. Vital prognosis in acute pancreatitis. Study of 5 clinicobiological indices. *Gastroenterol Clin Biol* 1993; 17: 542-546.

147- Moreau R, Sicot C. Evaluation of short-term prognosis of cirrhotic patients admitted to intensive care using four scoring systems. *Gastroenterol Clin Biol* 1985; 9:871-876.

148- Gouin F, Papazian L, Martin C et al.. A non-comparative study of the efficacy and tolerance of cefepime in combination with amikacin in the treatment of severe infections in patients in intensive care. *J Antimicrob Chemoter.* 1993; 32 Suppl: 205-214.

149- Hoen B, Viel JF, Gerard A, Dureux JB, Canton P. Mortality in pneumococcal meningitis: a multivariate analysis of prognostic factors. *Eur J Med*. 1993; 2: 28-32.

150- Millan I, Galdos P, Dominguez E. Valoración del SAPS como indicador pronóstico y de gravedad. *Medicina Intensiva*. 1986;10:259-264.

151- Verde G, Palavicini B, Cornara G, et al. Evaluation of SAPS, APACHE II and sepsis score in predicting multiple organ failure development. *Intensive Care Med*. 1988; 14: 323.

152- Mollman M, Horauf K, Wbbesmeyer HJ et al. Preliminary results of a new simplified therapeutic and physiology score. *Intensive Care Med* 14:304. 1988.

153- Pilz G, Kaab S, Kreuzer E, Werdan K. Evaluation of definitions of parameters for sepsis assesment in patients after cardiac surgery. *Infection*. 1994; 22: 8-17.

154- Kearney TJ, Shabot MM. Automated severity scoring in level Y trauma patients. *Am Surg*. 1994; 60: 391-393.

155- Margulies DR, Hiatt JR, Vinson Djr, Shabot MM. Relationship of hyperglycemia and severity of illness to neurologic outcome in head injury patients. *Am Surg*. 1994; 60: 387-390.

156- Asuero de Lis MS, Ortiz JM, Toro MJ. Valor predictivo de los índices APACHE y TISS sobre la morbilidad postoperatoria en cirugía vascular. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 1989; 36:202-206.

157- Schwartz S, Cullen DJ. How many intensive care beds does your hospital need? Crit Care Med 1981; 9: 625-629.

158- Feinstein AR. A new basic science for clinical medicine: the fundamental constraining paradigm. Ann Intern Med 1983; 99:393.

159- Lemeshow S, Teres D, Avrunin JS, Pastides H. Predicting outcome of intensive care unit patients. J Am Statist Assoc 1988; .83: 348-356.

160- Dominguez V, Calle E, Ortega P et al. Adjusting risk factors in spontaneous abortion by multiple logistic regression. Eur J Epidemiol Vol.7 (2), 171-174. 1991.

161- Herruzo Cabrera R, Gil Miguel A, Garcia Torres J, Rey Calero J, Mayer Fournakari RF. Death probability evaluation in critically burned patients with a multivariant adjustment. Annals of the MBC 1991; 4: 8-12.

162- Lemeshow S, Teres D, Partides H et al. A method for predicting survival and mortality of ICU patients using objectively derived weights. Crit Care Med 1985; 13: 519-525.

163- Chang RWS, Jacobs S, Lee B et al. Predicting deaths among intensive care unit patients. Crit Care Med 1988; 16: 34-42.

164- Jacobs S, Chang RWS, Lee B. One's year experience with the APACHE II severity of disease classification system in a general intensive care unit. Anaesthesia 1987; 42: 737-744.

165- Matthews DE, Farewell VT. Estadística médica: aplicación e interpretación. 2ª ed. Salvat Editores S.A. 1990.

166- Engelman L. Stepwise logistic regression. BMDP Manual. UCLA. 1985.

167- Jenkins RI, Pinson CW, Stone MD. Experience with transplantation in the treatment of liver cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1989; 23 Suppl: S104-109.

168- O'Grady J, Polson R, Rolles K et al. Liver transplantation for malignant disease. *Ann Surg* 1988; 207:373-379.

169- Colonna JO, Ray RA, Goldstein LI et al. Orthotopic liver transplantation for hepato-biliary malignancy. *Transplantation* 1986; 42: 561-562.

170- Huber C, Neiderweiser D, Schonidzer et al: Liver transplantation followed by high-dose cyclophosphamida, total body irradiation and autologous bone marrow transplantation for treatment of metastatic breast cancer. *Transplantation* 1984; 37: 3-11.

171- Colonna JO, Olthoff KM, Seu P, Bussutil RW. Liver resection for primary neoplasms. *Adv Surg* 1992; 25: 309-29.

172- Gordon RD, Bismuth H. The liver Transplant Registry Report. *Transplant Proc* 1991; 23: 58-60.

173- Iwatsuki S, Starzl TE, Sheahan DG et al. Hepatic Resection Versus transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1991; 214: 221-229.

174- Belguiti J, Panis Y, Farges O, Benhamov JP, Fekete F. Intrahepatic Recurrence after resection of hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis. *Ann Surg* 1991; 214: 114-117.

175- Balladur P, de Hemptine B, Geubel A et al. Hepatic transplantation in cirrhosis *Acta Gastroenterol Belg* 1990; 53: 267-275.

176- Scharschmidt BF. Human liver transplantation: analysis of data on 540 patients from four centers. *Hepatology*. 1984; 4(1 Suppl): 95S-101S.

177- Sheil AG, Thompson JF, Gallagher, Dorney SF, McCaughan GW, Stephen MS. Initial report of the Australian National Pilot Liver Transplantation Programme. *Med J Aust* 1987; 147: 372-380.

178- Tisone G, Pisani F, Utzeri G et al. Preliminary reports from the new liver transplant program at the university of Rome "Tor Vergata". *Transplant Proc* 1993; 25: 3286-3287.

179- Neuberger J, Altman DG, Christensen E, Tygstrup N, Williams R. Use of prognostic index in evaluation of liver transplantation for primary biliary cirrhosis. *Transplantation* 1986; 41: 713-716.

180- Esquivel CQ, Van Thiel DH, Demetris AJ et al. Transplantation for primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1988; 94: 1207-1216.



181- D'Amico G, Morabito A, Pagiario L et al. Survival and prognosis indicators in compensated and descompensated cirrhosis. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 468-475.

182- Alsina AE, Hull D, Bartus SA, Schweizer. Liver transplantation for acute fulminant hepatic failure. *Conn Med* 1992; 56: 235-239.

183- Rizzetto M, Macagno S, Chaiberge E et al. Liver transplantation in hepatitis delta virus disease. *lancet* 1987; august 29: 469-471.

184- O'Grady, JG, Alexander GJM, Hayllar KM, Williams R. Early indications of liver transplantation and prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989; 97: 439-445.

185- Gómez-Arnau J, Aragón A, Gonzalez A, Pensado A, Mourelle I, Cassinello F. Cuidados intraoperatorios. *Gastrum* 1992; 80: 22-30.

186- Jensen DM, Payne JA. Patient selection for liver transplantation. In Williams JW, ed. *Hepatic transplantation*. WB Saunders Company. 1990.P 14.

187- Mora NP, Klintmalm GB, Cofer JB et al. Results after liver retransplantation in a group of 50 regrafted patients: two different concepts of elective versus emergency retransplantation. *Transpl Int*. 1991; 4: 231-234.

188- Motschman TL, Taswell HF, Brecher ME et al. Intraoperative blood loss and patient and graft survival in orthotopic liver transplantation: their relationship to clinical and laboratory data. *Mayo Clin Proc*. 1989, 64: 346-355.

189- Keating JJ, Johnson RD, Johnson PJ, Williams R. Clinical course of cirrhosis in young adults and therapeutic potential of liver transplantation. *Ciut* 1985; 26: 1359-1363.

190- Cisneros Alonso C, Montero Castillo A, Moreno Gonzalez E, Garcia Garcia I, Guillen Ramirez F, Garcia Fuentes C. Complications of liver transplantation in intensive care. Experience in 130 cases. *Rev Clin Esp* 1991; 189: 264-267.

191- Starzl TE, Demetris AJ, Van Thiel DH. Liver transplantation. *N Eng J Med* 1989; 321: 1014-1022.

192- Kang Y, Martin D, Márquez J. Intraoperative changes in blood coagulation and tromboelastographic monitoring in liver transplantation. *Anesth Analg* 1985; 64: 888-896.

193- Kusne S, Dummer JS, Singh N et al. Infections after liver transplantation. An analysis of 101 consecutive cases. *Medicine (Baltimore)* 1988; 67: 132-143.

194- Pittet D, Thievent B, Wenzel RP et al. Importance of pre-existing co-morbidities for prognosis of septicemia in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 1993; 19: 265-272.

195- Knaus WA, Wagner, DP, Watts C, Zimmerman JE. Daily prognosis estimates for critically ill adults in intensive care units. *Crit Care Med* 1993; 21: S174.

196- Knaus W, Draper E, Wagner D. Introduction. *Crit Care Med* 1989; 17: S176-S180.

197- Knaus WA, Wagner DP, Draper EA et al. The APACHE II prognostic system. Risk Prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest* 1991; 100: 1619-1636.

198- Cassinello F, Gómez-Arnau J, Andueza A et al. Índices pronósticos en el postoperatorio inmediato del trasplante hepático. Primera reunión de actualización en el manejo perioperatorio del trasplante hepático. Hospital 12 de Octubre. Madrid 8-9 Noviembre, 1991.

199- Cassinello F, Gómez-Arnau J, Andueza A et al. Prognostic value of APACHE II, SAPS, and TISS indexes in short-term survival of liver transplant patients. Congress of the International Liver Transplantation Society. April 29-May 2, 1992.

200- Cassinello F, Gómez-Arnau J, Peral A, Mourelle I, Pascual E, Arribas MJ. Postoperatorio inmediato del trasplante hepático: índices pronósticos y factores asociados a la mortalidad. *Rev Esp Anestesiología* 1992; 39(supl 1): 131.

201- Cassinello F, Gómez-Arnau J, Peral A et al. Valor pronóstico de los índices APACHE II, SAPS y TISS en el postoperatorio inmediato de los pacientes con trasplante hepático. *Transplantation* 1992; 3: 123.

202- Cassinello F, Gómez-Arnau J, Andueza A et al. Valor pronóstico de los índices APACHE II, SAPS y TISS en el postoperatorio inmediato de los pacientes con trasplante hepático. *Gastroenterología y Hepatología* 1992; 15:301.

203- Bein T, Forst H, Pratschke E. Apache II scoring in the liver transplant recipient. *Intensive Care Med* 1992; 18: 60-61.

204- Agnus DE, Colantonio A, Kramer DJ, Byrne MC, Pinsky MR. Outcome prediction with the APACHE II system in liver transplantation. *Crit Care Med* 1993; 21(4 suppl): S176.

205- Bein Th, Fröhlich D, Pömsl J, Forst H, Pratschke E. The predictive value of four scoring systems in liver transplant recipients. *Intensive Care Med* 1995; 21: 32-37.

206-Rapoport J, Teres D, Lemeshow S et al. Explaining variability of cost using a severity of illness measure for ICU patients. *Med Care* 1990; 28: 338-348.

207- Sirio CA, Knaus WA. Application of prognostic scoring in adult intensive care. *Current Opinion in Anaesthesiology* 1990; 3: 241-244.

208- Cullen DJ, Nemeskal AR. Therapeutic intervention scoring system. *Problems in Crit Care* 1989; 3: 545-562.

209- Iapichino G, Rotelli S, Breda G et al (Gruppo Italiano Multicentrico di Ricerche in terapia intensiva). Conversion between APACHE II and SAPS. *Minerva Anestesiol* 1993; 59: 451-453.

210- Jensen WA, Rose RM, Hammer SM et al. Pulmonary complications of orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1986; 42: 484-490.

211- Burns A, Gray PA, Bodenham AR, Park GR. Dopexamine: studies in the general intensive care unit and after liver transplantation. *J Auton Pharmacol* 1990; 10 (suppl 1): S109-S114.

212- Williams JW. Post-transplant hepatic dysfunction. En: Williams JW ed. *Hepatic transplantation*. WB Saunders Co; 46-60.

213- Foster PF, Williams JW. Early postoperative care. En: Williams JW ed. *Hepatic transplantation*. WB Saunders Co; 139-161.

214- Groen PC. Cyclosporine: a review and its specific use in liver transplant patients. *Mayo Clin Proc* 1989; 64: 680-689.

215- Forrest JB, Rehder K, Cahalan MK, Goldsmith CH. Multicenter study of general anesthesia III. Predictors of severe perioperative adverse outcomes. *Anesthesiology* 1992; 76: 3-15.