

ECOGRAFÍA DOPPLER DE LA ARTERIA HEPÁTICA EN EL POST-TRASPLANTE INMEDIATO

**Memoria de Tesis Doctoral presentada por M^a Ángeles García Criado
para optar al grado de Doctor en Medicina y Cirugía.**

Barcelona, abril de 2007.

Directoras: Dra. Concepción Brú Saumell
Dra. Rosa M^a Gilabert Solé

UNIVERSITAT DE BARCELONA

Facultad de Medicina

Departamento de Obstetricia y Ginecología,

Pediatría, Radiología y Medicina Física.

HOSPITAL CLINIC DE BARCELONA

Servicio de Diagnóstico por la Imagen

A mis tres mosqueteros,
V́ctor, Alberto y Raúl

AGRADECIMIENTOS

A las Dras. **Conchita Brú** y **Rosa Gilabert**, co-directoras de esta Tesis Doctoral, por el apoyo que me han prestado en todo momento. A la Dra. Brú por haber fundado esta familia que ha sido la Sección de Ecografías y haber confiado en mí dándome la oportunidad de pertenecer a ella, por su comprensión, sus consejos y por contagiarme su entusiasmo por la investigación. A la Dra. Gilabert, ejemplo de trabajo y dedicación, por haber sido mi maestra, tutora y guía tanto en mi experiencia investigadora como profesional. A las dos, por su estímulo constante y, sobretodo, por su amistad.

A mis maestros, Drs. **Luis Bianchi** (mi compadre), **Ramón Vilana** y **Carlos Nicolau**, médicos de la Sección de Ecografías del Hospital Clínico, por compartir su experiencia profesional conmigo. A los tres, y al resto de los médicos que han formado la Sección de Ecografías, Drs. **Isabel Núñez**, **Laura Buñesch**, **Mattia Squarcia** y **Xavier Bargalló** por su colaboración en la realización de las ecografías que han permitido llevar a cabo esta Tesis Doctoral y porque más allá de compañeros, son amigos.

A los Drs. **Residentes de Radiología** del Hospital Clínico, que han contribuido en la realización de las ecografías urgentes de los pacientes trasplantados de hígado.

Al resto de compañeros de la Sección de Ecografías: **M^a José**, **M^a Josep**, **Dolors**, **Ana San José**, **Silvia Escario**, **Consuelo**, **Ana González**, **Lourdes**, **Nuria**, **Orentino**, **Juan** y, más recientemente **Silvia**, por tratar con respeto y cariño a todos los pacientes, por su buena disposición en el trabajo diario y también por su amistad.

A los Drs. **Xavier Muntaña**, **Maribel Real** y **Marta Borrell** de la Sección de Angiorradiología, por su amabilidad y disponibilidad para mostrarme con paciencia las arteriografías practicadas a los pacientes trasplantados.

A todos los **miembros del Servicio de Radiología del Hospital Clínico**, a quien debo mi formación como Radióloga.

Al Profesor **J.M. Carrasco** del Departamento de Estadística de la Universidad de Barcelona por su ayuda técnica en el análisis estadístico de los datos de este trabajo de investigación.

A todo el **personal del Hospital Clínico involucrado en el Trasplante de Hígado**, que con su esfuerzo han hecho posible que hoy en día sea un tratamiento consolidado.

Al **Hospital Clínico** que me ha permitido dedicar tiempo y recursos para la elaboración de esta Tesis Doctoral.

A **mis padres**, Francisco y Magdalena, por la educación que me han dado, por apoyarme en todos los momentos de mi vida y porque a ellos debo todo lo que soy.

A **Nacho**, compañero inseparable, por estar siempre a mi lado, por su ejemplo de tesón, rigor y entusiasmo por la investigación y por sus consejos prácticos en la elaboración de esta tesis. Por esto y por mucho más, gracias.

INDICE DE CONTENIDOS

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Justificación	3
1.2. Estado del conocimiento.....	5
1.2.1. Trasplante hepático.....	5
1.2.2. Anatomía vascular del hígado.....	7
1.2.2.1. Vena porta.....	7
1.2.2.2. Arteria hepática.....	9
1.2.2.3. Venas suprahepáticas.....	12
1.2.3. Técnica quirúrgica del trasplante hepático procedente de cadáver.....	12
1.2.4. Isquemia-reperfusión.....	15
1.2.5. Complicaciones vasculares del trasplante hepático.....	18
1.2.5.1. Vena porta.....	18
1.2.5.2. Vena cava inferior.....	19
1.2.5.3. Venas suprahepáticas.....	21
1.2.5.4. Arteria hepática.....	21
1.2.5.4.1. Trombosis.....	21
1.2.5.4.2. Estenosis.....	26
1.2.5.4.3. Seudoaneurisma.....	27
1.2.5.4.4. Síndromes de robo arterial.....	28
1.2.6. Técnicas de imagen para el estudio de la arteria hepática.....	30
1.2.6.1. Arteriografía.....	30
1.2.6.2. Angio-RM.....	31
1.2.6.3. Angio-TC.....	32

1.2.6.4. Ecografía Doppler.....	33
1.2.7. Ecografía Doppler en el estudio de la arteria hepática.....	33
1.2.7.1. Estudio Doppler de la arteria hepática normal en el post- trasplante inmediato.....	34
1.2.7.2. Ecografía Doppler en el estudio de las complicaciones de la arteria hepática.....	39
1.2.7.2.1. Trombosis.....	39
1.2.7.2.2. Estenosis.....	41
1.2.7.2.3. Seudoaneurisma.....	45
1.2.7.2.4. Síndrome de robo arterial.....	46
1.2.8. Contrastes ecográficos.....	47
1.2.8.1. Introducción.....	47
1.2.8.2. Aplicación de los contrastes ecográficos en el estudio del hígado.....	49
2. ESTUDIO I: Diagnóstico ecográfico de la trombosis de la arteria hepática en fase pre-clínica.....	51
2.1. Hipótesis y Objetivos.....	53
2.1.1. Hipótesis.....	53
2.1.2. Objetivos.....	53
2.2. Pacientes y métodos.....	54
2.2.1. Diseño del estudio.....	54
2.2.2. Pacientes.....	54
2.2.3. Métodos.....	54
2.2.3.1. Ecografía Doppler.....	54

2.2.3.2. Criterios clínicos.....	55
2.2.3.3. Protocolo diagnóstico.....	56
2.2.3.4. Arteriografía.....	56
2.2.3.5. Variables analizadas.....	57
2.3. Resultados.....	57
2.3.1. Hallazgos de la ecografía Doppler.....	58
2.3.1.1. Pacientes sintomáticos.....	58
2.3.1.2. Pacientes asintomáticos.....	58
2.3.2. Tratamiento y evolución.....	60
2.3.2.1. Pacientes sintomáticos.....	60
2.3.2.2. Pacientes asintomáticos.....	61
3. ESTUDIO II: Incremento de las resistencias en la arteria hepática en el post- trasplante inmediato: factores etiológicos, repercusión clínica y valor pronóstico..	63
3.1. Hipótesis y Objetivos.....	65
3.1.1. Hipótesis.....	65
3.1.2. Objetivos.....	65
3.2. Pacientes y métodos.....	66
3.2.1. Diseño del estudio.....	66
3.2.2. Pacientes.....	67
3.2.3. Procedimiento quirúrgico.....	67
3.2.4. Métodos.....	68
3.2.4.1. Ecografía Doppler.....	68
3.2.4.1.1. Ecografía Doppler basal.....	68

3.2.4.1.2. Protocolo de seguimiento ecográfico.....	68
3.2.4.1.3. Clasificación de los pacientes en función del Índice de Resistencia (IR) de la arteria hepática.....	69
3.2.4.2. Variables analizadas.....	71
3.2.4.2.1. Factores etiológicos.....	71
3.2.4.2.2. Evolución clínica precoz.....	73
3.2.4.2.3. Seguimiento de los pacientes.....	74
3.2.5. Análisis estadístico.....	74
3.3. Resultados.....	75
3.3.1. Tipo de onda Doppler.....	75
3.3.2. Factores etiológicos.....	76
3.3.2.1. Variables relativas al donante.....	76
3.3.2.2. Variables relativas al receptor.....	77
3.3.2.3. Variables relativas al injerto.....	80
3.3.2.4. Variables relacionadas con la intervención quirúrgica.....	81
3.3.2.5. Variables con asociación estadísticamente significativa.....	84
3.3.3. Evolución clínica precoz.....	88
3.3.4. Seguimiento.....	91
3.3.4.1. Trombosis de la arteria hepática.....	91
3.3.4.2. Complicaciones biliares de origen isquémico.....	92
3.3.4.3. Retrasplante y mortalidad.....	92

4. ESTUDIO III: Aplicación del contraste ecográfico de última generación en el estudio de permeabilidad de la arteria hepática y en el diagnóstico de los síndromes de robo arterial.....	93
4.1. Hipótesis y Objetivos.....	95
4.1.1. Hipótesis.....	95
4.1.2. Objetivos.....	95
4.2. Pacientes y métodos.....	96
4.2.1. Diseño del estudio.....	96
4.2.2. Pacientes.....	96
4.2.3. Métodos.....	96
4.3. Resultados.....	98
4.3.1. Trombosis completa de la arteria hepática.....	99
4.3.2. Estenosis de la arteria hepática.....	103
4.3.3. Trombosis proximal de la arteria hepática con repermeabilización distal.....	104
4.3.4. Arteria hepática permeable sin patología.....	105
5. DISCUSIÓN.....	109
5.1. Diagnóstico ecográfico de la trombosis de la arteria hepática.....	112
5.1.1. Diagnóstico ecográfico de la trombosis de la arteria hepática en fase pre-clínica.....	112
5.1.2. Interés del diagnóstico de la trombosis de la arteria hepática en fase pre-clínica.....	114
5.2. Aumento de las resistencias hepáticas en el post-trasplante inmediato.....	116

5.2.1. Factores que contribuyen al incremento del IR de la arteria hepática en el post-trasplante inmediato.....	117
5.2.2. Clínica asociada al IR elevado en el post-trasplante inmediato.....	123
5.2.3. Valor pronóstico del IR elevado en el post-trasplante inmediato.....	124
5.3. Aplicación del contraste ecográfico en el estudio de la arteria hepática.....	125
5.4. Síndromes de robo arterial. Diagnóstico mediante ecografía.....	130
5.5. Protocolo de seguimiento ecográfico propuesto para el estudio de la arteria hepática en el post-trasplante inmediato.....	135
5.6. Estudios futuros a que da pie el presente trabajo de investigación.....	137
6. CONCLUSIONES.....	139
7. REFERENCIAS.....	143
8. PUBLICACIONES SURGIDAS DE LA PRESENTE INVESTIGACIÓN.....	167

ÍNDICE DE FIGURAS

1. INTRODUCCIÓN

Figura 1.1. Anatomía vascular normal del hígado.

Figura 1.2. Variantes anatómicas del sistema portal. 2a Trifurcación portal. 2b. Origen independiente de la rama posterior. 2c. Rama anterior originada en la porta izquierda. 2d Ausencia completa de porta derecha y sus ramas. 2e. Ausencia de la porta izquierda principal.

Figura 1.3. Anatomía arterial normal y variantes arteriales más frecuentes de las reflejadas en la clasificación de Michels. **1.3a.** Anatomía arterial normal (tipo I). **1.3b.** Arteria hepática izquierda accesoria procedente de la arteria gástrica izquierda (tipo V). **1.3c.** Arteria hepática derecha accesoria procedente de la arteria mesentérica superior (tipo VI). **1.3d.** Arteria hepática izquierda y derecha accesorias (tipo VII). **1.3e.** Arteria hepática común sustituida y procedente de la arteria mesentérica superior (tipo IX).

Figura 1.4. Anastomosis arterial en el trasplante hepático.

Figura 1.5. Anastomosis arterial mediante la interposición de un injerto de la arteria iliaca.

Figura 1.6. Registro Doppler arteria hepática. **1.6a.** Arteria hepática en el hilio. **1.6b.** Ramas arteriales intrahepáticas.

Figura 1.7. Registro Doppler de la arteria hepática con IR normal (IR= 0,66).

Figura 1.8. Registro Doppler de la arteria hepática con IR elevado (IR= 0,90).

Figura 1.9. Cuantificación del TA y de la aceleración en un registro Doppler normal y en un registro Doppler de morfología tipo tardus-parvus.

Figura 1.10. Trombosis de la arteria hepática. **1.10a.** Diagnóstico mediante ecografía Doppler. **1.10b.** Confirmación angiográfica.

Figura 1.11. Estenosis de la arteria hepática. **1.11a.** Aumento de las velocidades post-anastomosis en el registro Doppler. **1.11b.** Confirmación angiográfica.

Figura 1.12. Registros arteriales intraparenquimatosos de morfología tipo tardus-parvus en un paciente con estenosis de la arteria hepática.

Figura 1.13. Kinking en la arteria hepática. **1.13a.** Doppler color y Doppler pulsado mostrando la arteria hepática plegada con aumento de las velocidades. **1.13b.** Registro intraparenquimatoso de morfología tipo tardus-parvus. **1.13c.** Confirmación arteriográfica.

Figura 1.14. Seudoaneurisma. **1.14a.** Ecografía en escala de grises. **1.14b.** Ecografía Doppler color.

3. ESTUDIO II

Figura 3.1. Grupo I, arteria hepática con IR normal [0,55-0,80].

Figura 3.2. Clasificación de los pacientes del Grupo II en función del tipo de onda arterial. **3.2a.** Tipo 1. **3.2b.** Tipo 2. **3.2c.** Tipo 3. **3.2d.** Tipo 4.

Figura 3.3. Edad del donante en los grupos I (IR normal) y II (IR elevado).

Figura 3.4. Tiempo de isquemia en los grupos I (IR normal) y II (IR elevado).

Figura 3.5. Relación entre la edad del donante y el tipo de onda Doppler.

Figura 3.6. Relación entre el tiempo de isquemia y el tipo de onda Doppler.

Figura 3.7. Función precoz del injerto en el grupo con IR normal (Grupo I) y en el grupo con IR elevado (Grupo II).

Figura 3.8. Hallazgos en la biopsia precoz realizada 3-15 días post-trasplante en el grupo con IR normal (Grupo I) y en el grupo con IR elevado (Grupo II).

Figura 3.9. Duración de la estancia hospitalaria en el grupo con IR normal (Grupo I) y en el grupo con IR elevado (Grupo II).

Figura 3.10. Duración de la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) en el grupo con IR normal (Grupo I) y en el grupo con IR elevado (Grupo II).

4. ESTUDIO III

Figura 4.1. Trombosis de la arteria hepática estudiada con SonoVue®. **4.1a.** Ecografía Doppler mostrando ausencia de flujo arterial. **4.1b.** Ecografía con SonoVue® que demuestra permeabilidad de la vena porta pero no de la arteria hepática. **4.1c.** Confirmación angiográfica de la trombosis. **4.1d.** Estudio Doppler post-revascularización muestra permeabilidad de la arteria hepática.

Figura 4.2. Síndrome de robo de la arteria esplénica. **4.2a.** La ecografía Doppler muestra ausencia de flujo arterial. **4.2b.** En el estudio con contraste se comprueba la permeabilidad de la arteria. **4.2c.** Los registros Doppler tras la administración de SonoVue® están constituidos únicamente por pequeños picos sistólicos. **4.2d.** La arteriografía muestra una arteria esplénica de gran calibre que se rellena de contraste sin que se consiga rellenar adecuadamente la arteria hepática. **4.2e.** La arteriografía selectiva de la arteria hepática muestra la permeabilidad de ésta. **4.2f.** Estudio Doppler tras la ligadura de la arteria esplénica que muestra una arteria hepática permeable.

5. DISCUSIÓN

Figura 5.1. Ecografía con SonoVue® en un paciente con un síndrome de robo arterial que muestra la llegada de contraste a la arteria hepática en fase portal.

Figura 5.2. Algoritmo diagnóstico general sugerido para el estudio de la arteria hepática.

ÍNDICE DE TABLAS

1. INTRODUCCIÓN

Tabla 1.1. Variantes anatómicas del flujo hepático arterial según Michels.

2. ESTUDIO I

Tabla 2.1. Días transcurridos desde el trasplante hasta la realización de los primeros estudios Doppler, hallazgos ecográficos y tiempo transcurrido hasta el diagnóstico en función de los datos clínicos (sintomáticos) o por control rutinario (asintomáticos).

Tabla 2.2. Tratamiento realizado y evolución.

3. ESTUDIO II

Tabla 3.1. Distribución de los pacientes pertenecientes al Grupo II en función del tipo de onda Doppler de la arteria hepática.

Tabla 3.2. Edad del donante (años).

Tabla 3.3. Sexo del donante.

Tabla 3.4. Causa de muerte cerebral del donante.

Tabla 3.5. Edad del receptor.

Tabla 3.6. Sexo del receptor.

Tabla 3.7. Clasificación Child-Pugh de funcionamiento hepático previo al trasplante (no calculado para pacientes con enfermedad metabólica, fallo hepático agudo o retrasplante).

Tabla 3.8. Enfermedad que condicionó la indicación del trasplante.

Tabla 3.9. Serología vírica del receptor previa al trasplante.

Tabla 3.10. Cambios isquémicos en la biopsia intraoperatoria del injerto tras la repercusión.

Tabla 3.11. Esteatosis hepática en la biopsia intraoperatoria del injerto tras la repercusión.

Tabla 3.12. Tiempo de isquemia (minutos).

Tabla 3.13. Tipo de anastomosis arterial realizada.

Tabla 3.14. Duración de la intervención quirúrgica (minutos).

Tabla 3.15. Transfusiones de productos sanguíneos durante el acto quirúrgico.

Tabla 3.16. Variaciones del gasto cardíaco (GC).

Tabla 3.17. Edad del donante (años). Distribución según el tipo de onda.

Tabla 3.18. Tiempo de isquemia (minutos). Distribución según el tipo de onda.

Tabla 3.19. Niveles de alanin aminotransferasa, ALT (U/L) en suero 72 horas después del trasplante.

Tabla 3.20. Función precoz del injerto.

Tabla 3.21. Hallazgos en la biopsia precoz realizada 3-15 días post-trasplante.

Tabla 3.22. Duración de la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y estancia hospitalaria global tras el trasplante.

4. ESTUDIO III

Tabla 4.1. Resumen de los hallazgos de la ecografía con contraste y diagnóstico definitivo de los pacientes en que no se detectó flujo arterial en la ecografía basal.

Tabla 4.2. Pacientes con trombosis de la arteria hepática diagnosticadas mediante ecografía con SonoVue®. Se indican cuál fue el IR de la arteria hepática en las ecografías Doppler realizadas antes de la ecografía con contraste diagnóstica, los días transcurridos desde el trasplante hasta la ecografía con SonoVue® y el tratamiento realizado.

Tabla 4.3. Pacientes con arteria hepática permeable pero con flujo bajo. Se indica cuáles fueron los hallazgos en la arteria hepática en las primeras ecografías Doppler realizadas tras el trasplante antes de establecer el diagnóstico mediante la ecografía con contraste, los días transcurridos desde el trasplante hasta el diagnóstico realizado con la ecografía con SonoVue® y hasta la realización de la arteriografía, así como el diagnóstico definitivo.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. JUSTIFICACIÓN

El trasplante hepático está considerado actualmente el tratamiento de elección para la enfermedad hepática terminal. En los últimos años se han instaurado programas de trasplante hepático en muchos centros y son numerosos los pacientes beneficiarios de este tratamiento.

No obstante se trata de una terapia compleja no exenta de complicaciones. Uno de los problemas más importantes es la disfunción precoz del injerto. Ésta puede ser primaria o secundaria. La primera, frecuentemente en relación con el daño hepático por isquemia-reperfusión, puede tratarse únicamente de una disfunción leve y transitoria o llegar al fallo hepático irreversible que obliga al retrasplante. La disfunción secundaria es debida a una isquemia por disminución o ausencia del aporte sanguíneo a través de la arteria hepática (generalmente debido a una trombosis de la arteria), que puede llevar también a la pérdida del injerto pero que, a diferencia de la forma primaria, puede tratarse si se realiza un diagnóstico precoz. Ambas entidades son indistinguibles desde el punto de vista clínico por lo que el diagnóstico diferencial se basa en la constatación de la permeabilidad de la arteria hepática, siendo la técnica de elección para ello la ecografía Doppler. Este diagnóstico ha de establecerse lo más precozmente posible para intentar evitar la lesión de la vía biliar por la isquemia.

Sin embargo, el diagnóstico de las complicaciones arteriales en el post-trasplante inmediato mediante la ecografía Doppler no siempre es sencillo, puesto que en los primeros días tras el trasplante es frecuente que existan resistencias elevadas en el hígado, cuya causa y valor pronóstico no han sido estudiados, y que contribuyen a alterar la onda Doppler.

Por otra parte, aunque la arteria hepática no presente alteraciones, en el post-trasplante inmediato puede desarrollarse otra complicación que puede provocar una hipoperfusión hepática: el síndrome de robo arterial; su presencia contribuiría en gran medida a la alteración del registro Doppler en la arteria hepática, aumentando aún más la complejidad de la interpretación de la onda. Hasta la fecha no se ha establecido ningún criterio ecográfico para el diagnóstico de este poco conocido síndrome, que, al igual que la trombosis de la arteria, puede llegar a provocar una disfunción hepática por isquemia.

Los contrastes ecográficos de última generación desarrollados recientemente han logrado incrementar el rendimiento diagnóstico de la ecografía en muchos campos. Su utilidad en el estudio de la arteria hepática en el hígado trasplantado apenas ha sido estudiada.

La gran trascendencia clínica que tiene la disminución del aporte sanguíneo a través de la arteria hepática y la necesidad de un diagnóstico fiable y precoz de la misma en un periodo crítico en el que se superponen varios factores que contribuyen a alterar el registro Doppler de la arteria hepática, ha sido el motivo del desarrollo de la presente Tesis Doctoral.

El objetivo general de este trabajo de investigación consiste en analizar el valor de la ecografía Doppler en el diagnóstico de la trombosis de la arteria hepática en fase pre-clínica y adecuar los protocolos diagnósticos para este fin así como para el diagnóstico de los síndromes de robo arterial, incluyendo en ellos los contrastes ecográficos de última generación. Para ello es preciso esclarecer la correcta interpretación del registro Doppler de la arteria hepática en este complejo periodo analizando los factores que

contribuyen a la alteración de la onda Doppler así como su repercusión clínica y su valor pronóstico.

Con la finalidad expuesta, esta tesis se ha estructurado en tres estudios:

Estudio I: “Diagnóstico ecográfico de la trombosis de la arteria hepática en fase pre-clínica”.

Estudio II: “Incremento de las resistencias en la arteria hepática en el post-trasplante inmediato: factores etiológicos, repercusión clínica y valor pronóstico”.

Estudio III: “Aplicación del contraste ecográfico de última generación en el estudio de permeabilidad de la arteria hepática y en el diagnóstico del síndrome de robo arterial”.

1.2. ESTADO DEL CONOCIMIENTO

1.2.1. TRASPLANTE HEPÁTICO

La notable reducción de la morbi-mortalidad asociada al trasplante ortotópico de hígado experimentada en los últimos años ha potenciado la expansión de sus indicaciones. Actualmente es el tratamiento de elección para las hepatopatías crónicas en fase avanzada, la enfermedad colestásica crónica (cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante), enfermedades metabólicas que afectan al hígado, el fallo hepático fulminante y el carcinoma hepatocelular en estadio A [Llovet 1999]. En este último caso, la ventaja del trasplante sobre la resección quirúrgica del tumor es el recambio del hígado enfermo, capaz de desarrollar nuevos tumores [Bruix 2001]. Se ha demostrado que cuando el carcinoma hepatocelular está en fase inicial en el momento del trasplante, el riesgo de recurrencia del tumor en el nuevo injerto es similar al de los

pacientes trasplantados por otro motivo [Figueras 1997, Llovet 1998], por lo que ésta es actualmente una indicación establecida de trasplante. El colangiocarcinoma, por su parte, no se incluye dentro de las indicaciones del trasplante hepático puesto que el índice de recurrencias es muy elevado [Meyer 2000]; no obstante, en estadios muy precoces, algunos casos seleccionados pueden también beneficiarse de este tratamiento [Hassoun 2002, Lindner 2003].

El éxito del trasplante hepático y la reducción de la incidencia de complicaciones asociadas ha sido posible gracias al avance en varios frentes: aumento de los conocimientos que permiten una adecuada selección del hígado a trasplantar, mejoras en la preservación del injerto, desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas, avances en el campo de la inmunosupresión, detección y tratamiento de las complicaciones en fases cada vez más precoces junto con la introducción de terapias poco agresivas para su tratamiento gracias al desarrollo de los procedimientos intervencionistas radiológicos.

En el campo de la detección precoz de las complicaciones post-trasplante, la ecografía juega un papel primordial, habiéndose consolidado como la técnica de imagen de elección para el control de los pacientes trasplantados. Es la primera prueba a realizar ante la sospecha de complicaciones. En muchos centros, incluso, se realiza de forma rutinaria en el periodo inicial tras el trasplante aunque no existan alteraciones clínicas, lo cual permite el diagnóstico aún más precoz de las complicaciones; además, esta primera ecografía de rutina, es de gran utilidad como referencia para realizar un posterior seguimiento ecográfico del paciente trasplantado.

De todas las complicaciones que pueden aparecer en los primeros días tras el trasplante, las más importantes por su frecuencia y gravedad son sin duda las complicaciones vasculares.

1.2.2. ANATOMIA VASCULAR DEL HIGADO

1.2.2.1. Vena porta

El aporte sanguíneo del hígado es doble. El 65% de la sangre que recibe procede de la vena porta, que se forma por la confluencia de dos grandes venas abdominales: la vena mesentérica superior y la vena esplénica. A partir de aquí discurre por el ligamento hepatoduodenal y penetra en el hígado a través del hilio hepático dividiéndose, ya dentro del hígado, en dos ramas, derecha e izquierda, una para cada lóbulo hepático (Figura 1.1).

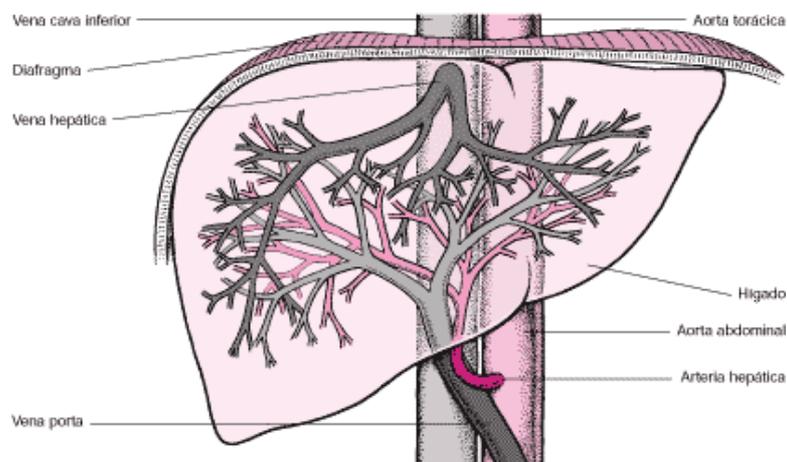


Figura 1.1. Anatomía vascular normal del hígado

No es infrecuente, hasta en el 20% de la población según algunos autores [Atri 1992], que el árbol portal presente alguna variante anatómica. Hay dos grandes categorías de variantes portales. La más frecuente es la ausencia de la vena porta derecha, para la que se han descrito varios patrones: trifurcación portal (origen común de la porta izquierda

y de las ramas anterior y posterior derechas), origen de la rama posterior directamente en la porta principal, origen de la rama anterior en la porta izquierda y ausencia completa de la porta derecha y sus ramas (se asocia a una hipoplasia del lóbulo hepático derecho). La otra gran categoría hace referencia a la ausencia de la rama portal izquierda principal, en este caso la porta izquierda se origina de la rama anterior derecha a través de una vena aberrante [Fraser-Hill 1990, Atri 1992] (Figura 1.2).

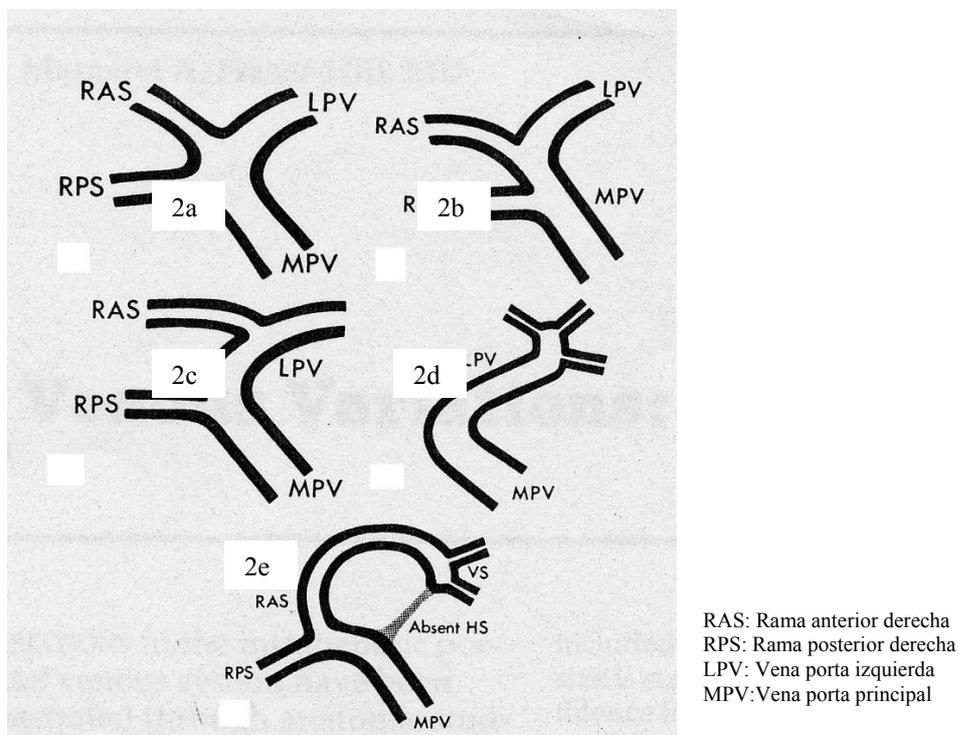


Figura 1.2. Variantes anatómicas del sistema portal. 2a Trifurcación portal. 2b. Origen independiente de la rama posterior. 2c. Rama anterior originada en la porta izquierda. 2d Ausencia completa de porta derecha y sus ramas. 2e. Ausencia de la porta izquierda principal.

[Fraser-Hill M. Radiology 1990;177:523]

En todo caso, las variantes anatómicas portales afectan exclusivamente a las ramas intrahepáticas por lo que su presencia no modifica la estrategia quirúrgica en el trasplante procedente de cadáver. Sin embargo su conocimiento adquiere gran interés en el trasplante de hígado procedente de un donante vivo, ya que en estos casos es

necesaria la resección hepática de un lóbulo (el derecho en el caso de receptores adultos) y la presencia de variantes anatómicas portales aumenta la complejidad de la cirugía siendo en ocasiones necesario utilizar injertos venosos.

1.2.2.2. Arteria hepática

El 35% de la sangre que recibe el hígado es arterial, proveniente de la arteria hepática, que se origina en la bifurcación del tronco celiaco con el nombre de arteria hepática común. Antes de llegar al hígado ésta se bifurca en arteria gastroduodenal y arteria hepática propia, que penetra en el hígado junto con la vena porta (Figura 1.3a). Siguiendo la distribución portal, la arteria hepática propia se divide en dos ramas: arteria hepática derecha para el lóbulo hepático derecho y arteria hepática izquierda para el lóbulo izquierdo. Existe una tercera rama arterial, la arteria hepática media, que irriga el segmento IV del hígado y puede originarse tanto de la arteria hepática derecha como de la arteria hepática izquierda indistintamente.

El patrón arterial descrito es el más común, sin embargo las variantes arteriales son frecuentes, con una incidencia reportada del 20-40% [Hiatt 1994, Covey 2002, Koops 2004, Abdullah 2006]. El esquema para clasificar las variantes arteriales propuesto por Michels hace ya cuatro décadas [Michels 1966] es el más utilizado. Michels distingue dos grandes grupos de variantes: la presencia de ramas arteriales sustituidas, es decir, arterias que se originan en un vaso diferente del habitual, y las variantes que implican la existencia de ramas accesorias cuando, además del vaso habitual, existen arterias supernumerarias. De esta forma propone 10 tipos anatómicos de distribución arterial

(Tabla 1.1), siendo los dos primeros los más frecuentes, con una incidencia reportada del 10% para ambos [Hiatt 1994].

El interés del conocimiento de las variantes anatómicas de la arteria hepática radica en que su presencia condiciona una mayor incidencia de complicaciones arteriales post-trasplante, tanto en el caso del trasplante de hígado procedente de cadáver como en el de donante vivo. Ello es debido en parte a que el calibre de la arteria hepática común suele ser inferior al habitual [Ishigami 2004] y, sobretodo, a que en muchas ocasiones se requieren reconstrucciones arteriales [Vivarelli 2004].

I.	Anatomía normal
II.	AH izquierda sustituida y procedente de la arteria gástrica izquierda
III.	AH derecha sustituida y procedente de la arteria mesentérica superior
IV.	AH izquierda y derecha sustituidas
V.	AH izquierda accesoria procedente de la arteria gástrica izquierda
VI.	AH derecha accesoria procedente de la arteria mesentérica superior
VII.	Ramas accesorias para la AH derecha e izquierda
VIII.	Patrón combinado de AH izquierda sustituida con AH derecha accesoria o bien AH izquierda accesoria con AH derecha sustituida.
IX.	AH común sustituida y procedente de la arteria mesentérica superior.
X.	AH común sustituida procedente de la arteria gástrica izquierda

AH=Arteria hepática

Tabla 1.1. Variantes anatómicas del flujo hepático arterial según Michels

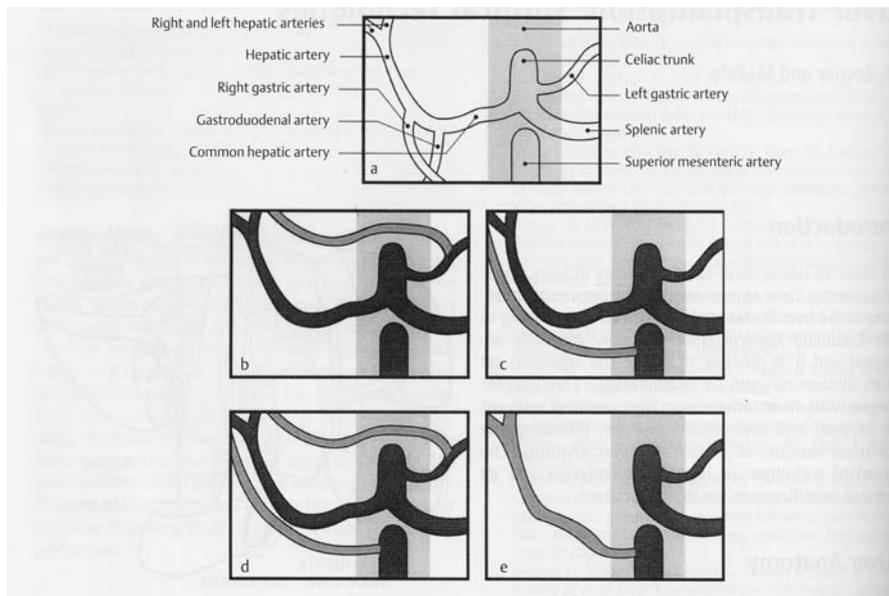


Figura. 1.3. Anatomía arterial normal y variantes arteriales más frecuentes de las reflejadas en la clasificación de Michels. **1.3a.** Tipo I. **1.3b.** Tipo V. **1.3c.** Tipo VI. **1.3d.** Tipo VII. **1.3e.** Tipo IX

[Sidhu P. *Ultrasound of Abdominal Transplantation*. Thieme ed. 2002]

A la clasificación de Michels se han añadido posteriormente otras variantes:

- Arteria hepática común procedente directamente de la aorta
- Doble arteria hepática: con origen de una o de ambas directamente en la aorta
- Arteria hepática propia sustituida y procedente de la arteria mesentérica superior y arteria gastroduodenal originada en la aorta.

La permeabilidad de la arteria hepática es fundamental para la integridad de la vía biliar ya que, si bien los hepatocitos reciben sangre tanto portal como arterial, con mecanismos compensatorios entre ambos sistemas, la vía biliar recibe irrigación exclusivamente arterial, principalmente a través de la arteria hepática.

1.2.2.3. Venas suprahepáticas

El flujo sanguíneo del hígado es recogido por tres grandes venas suprahepáticas (izquierda, media y derecha), que drenan directamente en la vena cava superior (Figura 1.1). La incidencia de variantes anatómicas de las venas suprahepáticas también es elevada. Son frecuentes las pequeñas venas adicionales a la suprahepática derecha, a la media o a la izquierda que se denominan venas accesorias, cortas o dorsales. Es bastante frecuente también la presencia de la denominada vena suprahepática derecha inferior, vena accesoria que drena en la vena cava inferior de forma independiente al resto de las suprahepáticas. Esta vena discurre de forma más o menos paralela a la suprahepática derecha, caudal a ella y es la responsable, cuando existe, del drenaje venoso del área postero-inferior del lóbulo derecho [Makuuchi 1983]. Tiene especial interés en el trasplante procedente de donante vivo, ya que cuando esta vena supernumeraria está presente, puede ser necesario anastomosarla de forma independiente a la cava para asegurar un buen drenaje venoso. En el trasplante hepático de cadáver tiene menos relevancia puesto que la anastomosis venosa se realiza entre la vena cava inferior del donante y la del receptor, aunque en ocasiones puede obligar a ampliar el segmento de cava resecado del donante.

1.2.3. TÉCNICA QUIRÚRGICA DEL TRASPLANTE HEPÁTICO PROCEDENTE DE CADÁVER

Clásicamente, el procedimiento quirúrgico del trasplante hepático se ha dividido en tres fases:

- Fase de disección, que consiste en la hepatectomía del receptor.

- Fase anhepática, mientras el flujo sanguíneo está interrumpido. Comprende el periodo desde que se extrae el hígado enfermo hasta que se revasculariza el nuevo hígado.
- Fase de reperfusión desde el momento en que se restablece el flujo sanguíneo en el injerto.

El hígado trasplantado se coloca en situación ortotópica, es decir, en su situación anatómica habitual tras extraer el hígado enfermo.

Hay cuatro estructuras que requieren anastomosis: la vena cava inferior, la vena porta, la arteria hepática y la vía biliar.

- Vena cava inferior. Se realiza la anastomosis habitualmente mediante la técnica denominada “Piggy-back” que consiste en anastomosar el confluente de las venas hepáticas del receptor con un fragmento de vena cava inferior del donante que ha sido resecada previamente junto con el hígado. Antiguamente se realizaban dos anastomosis independientes de la cava, una por encima y otra por debajo del confluente de las venas suprahepáticas, lo que conllevaba un mayor riesgo de complicaciones.
- Vena porta. Se realiza una anastomosis término-terminal. Se prefieren las anastomosis altas para evitar la redundancia venosa y el acodamiento, que pueden favorecer la trombosis post-operatoria. Si la vena porta del receptor está trombosada antes de la intervención, la técnica quirúrgica es más compleja y puede requerir la colocación de un injerto de venoso [Letourneau 1991]

- Arteria hepática. La anastomosis arterial es término-terminal y se realiza habitualmente entre la arteria hepática del donante y la del receptor (Figura 1.4).

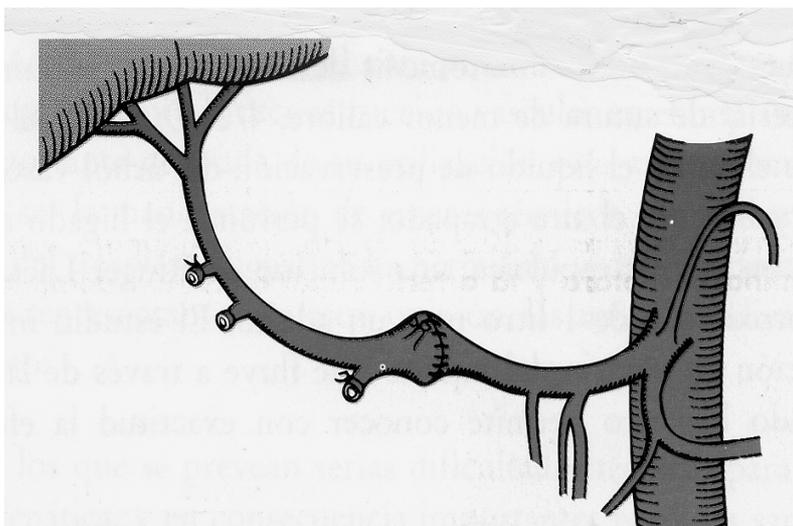


Figura 1.4. Anastomosis arterial en el trasplante hepático

Sin embargo, según las características anatómicas puede ser preciso anastomosar el tronco celiaco del donante a la arteria hepática común del receptor o a la arteria hepática propia de éste o incluso a la aorta. En ocasiones, y en función de las variantes anatómicas existentes, puede ser necesario realizar reconstrucciones arteriales, lo cual conlleva un mayor riesgo de trombosis [Vivarelli 2004]. Cuando no es posible anastomosar directamente la arteria hepática del receptor o bien surge alguna complicación arterial durante el acto quirúrgico (como disección o trombosis de la arteria hepática) puede ser necesaria la anastomosis mediante la interposición de injertos vasculares (Figura 1.5).

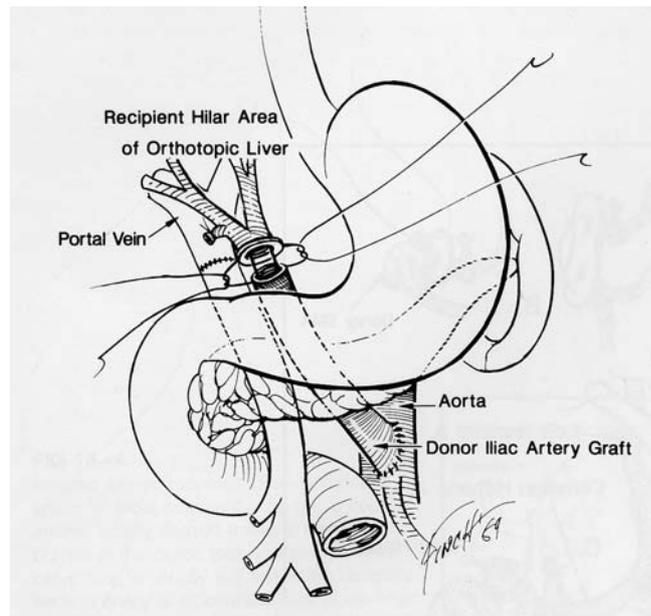


Figura 1.5. Anastomosis arterial mediante interposición de un injerto de arteria iliaca

[Letourneau JG. *Radiology of Organ Transplantation*. Mosby Year Book, ed. 1991]

El conocimiento del tipo de anastomosis arterial que se ha realizado es importante para la adecuada interpretación del estudio Doppler tras el trasplante

[De Candia 2002].

1.2.4. ISQUEMIA-REPERFUSIÓN

Desde la extracción del injerto del donante hasta el restablecimiento del flujo sanguíneo en el receptor, el hígado sufre un periodo de isquemia fría que provoca alteraciones en su microcirculación condicionando un daño celular de grado variable cuando el hígado es reperfundido. Si el daño hepático es importante, se puede llegar a traducir clínicamente por una disfunción hepática precoz en el post-trasplante.

Aún no se conoce con exactitud el mecanismo por el cual el proceso “isquemia-reperusión” condiciona un daño hepático. Se ha demostrado que tras un breve periodo de isquemia, las primeras células afectadas son las células endoteliales de los sinusoides hepáticos, mientras que los hepatocitos son más resistentes a la isquemia y tardan más en alterarse. La lesión de las células endoteliales provoca alteraciones en la microcirculación hepática, habiéndoseles atribuido tradicionalmente un papel destacado en el daño hepático por isquemia-reperusión [McKeown 1988, Marzi 1989, Cadwell-Kenkel 1989].

Estudios más recientes han demostrado que, aunque los hepatocitos mantienen su morfología preservada después de un largo periodo de isquemia, sufren alteraciones bioquímicas que condicionan un aumento de su sensibilidad a ciertos estímulos. Estos hechos son proporcionales a la duración del tiempo de isquemia [Vajdova 2000] y se correlacionan con la disfunción del injerto [Kukan 2001].

Dado que la afectación de las células endoteliales no parece justificar por sí sola el daño que sufre el hígado durante su preservación, todo apunta a que durante la preservación del injerto se dañan tanto las células no parenquimatosas como los hepatocitos, provocando conjuntamente una disfunción precoz del injerto [Kukan 2001, Huet 2004]. Se ha propuesto utilizar microdiálisis durante la preservación y el trasplante con el fin de monitorizar los cambios metabólicos tisulares que ocurren en el hígado en este periodo puesto que pueden condicionar el funcionamiento posterior del injerto [Nowak 2002, Nowak 2003, Silva 2005, Puhl 2006].

Con el fin de reducir el daño hepático, durante el periodo de isquemia el injerto se mantiene en soluciones especiales de preservación. La solución de la Universidad de Wisconsin (UW) [Belzer 1988] es la más utilizada ya que ha demostrado una clara

superioridad frente a otras, como la Euro-Collins, en el mantenimiento de la calidad del injerto, protegiendo del daño por isquemia-reperusión tanto a los hepatocitos como a las células endoteliales de los sinusoides [Jamieson 1988, Belzer 1990, Momii 1990, Kukan 2001]. Su mecanismo de acción no es completamente conocido, pero existe evidencia de que previene el edema de los hepatocitos, reduce la oxidación [Belzer88] y frena la activación de las células de Kupffer [Marzi 1988]. El desarrollo de edema y los parámetros funcionales mejoran cuando el hígado se preserva con un alto flujo en la arteria hepática [Blumhardt 1993]. Se ha propuesto también el uso de la solución de Ringer caliente, que aumenta la supervivencia del injerto debido a que mejora la microcirculación hepática [Takei 1991]; no obstante se prefiere la solución UW.

Una preservación adecuada es imprescindible para el correcto funcionamiento posterior del hígado. Sin embargo, existen otros factores que pueden contribuir a la aparición de una disfunción primaria del injerto. Entre éstos se han descrito la edad avanzada del donante, la presencia de esteatosis en el injerto, el trasplante de hígados de pequeño tamaño o la existencia de una insuficiencia renal previa al trasplante [Ploeg 1993].

A pesar de los avances en materia de preservación, la disfunción primaria del injerto o su forma más severa, la no-función primaria precoz sigue siendo un importante problema clínico. La primera puede ser leve y transitoria con reversión espontánea pero, cuando se trata de no-función inicial, el fallo es severo e irreversible, llegando a provocar la muerte del paciente en 3-4 días si no se realiza un re-trasplante de urgencia [Lemasters 1995]. El diagnóstico sólo puede realizarse tras excluir otras posibles causas de disfunción del injerto como la trombosis de la arteria hepática [Gilbert 1996].

1.2.5. COMPLICACIONES VASCULARES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

A pesar de los avances técnicos de los últimos años, una vez trasplantado el hígado existe un amplio abanico de posibles complicaciones que pueden aparecer. Las más importantes son las vasculares, las que conciernen a la vía biliar, el rechazo agudo o crónico, la recidiva de la hepatopatía de base y las enfermedades malignas. Cada una de estas complicaciones tiene un periodo de tiempo de presentación tras el trasplante más o menos definido, aunque muchas de ellas se solapan.

En la fase precoz post-trasplante, las complicaciones más frecuentes y graves son, sin duda, las vasculares. Las cuatro estructuras vasculares del hígado pueden sufrir complicaciones una vez realizado el trasplante: vena porta, vena cava inferior a su paso por el hígado, venas suprahepáticas y arteria hepática.

1.2.5.1. Vena porta

En el trasplante hepático de cadáver la incidencia de complicaciones portales, trombosis y estenosis, es baja, inferior al 3% en las anastomosis convencionales [Lerut 1986, Settmacher 2000].

La estenosis está en relación con la sutura quirúrgica y puede ser detectada en los primeros controles post-trasplante, mientras que la trombosis suele ser de aparición más tardía, frecuentemente después de la tercera semana. El riesgo de que se desarrolle una trombosis aumenta cuando el paciente sufrió una trombosis portal antes del trasplante, ya que en estos casos la cirugía acostumbra a ser más compleja [Lerut 1986].

En general, la incidencia de trombosis es mayor en las anastomosis portales

modificadas (anastomosis de la porta del donante al confluente espleno-mesentérico del receptor o anastomosis mediante la interposición de un injerto venoso) que en la anastomosis portal convencional [Millis 1996, Settmacher 2000]. Aunque se desconoce la causa, se han reportado casos de trombosis simultánea de la vena porta y de la arteria hepática [Kaneko 2004 a].

Ambas, estenosis y trombosis, pueden pasar clínicamente desapercibidas llegando a diagnosticar de forma casual en la ecografía de rutina hasta en la mitad de las ocasiones [Settmacher 2000]. Cuando existe traducción clínica, ésta suele consistir en el desarrollo de una hipertensión portal, fallo hepático, edema y ascitis masiva.

El tratamiento de la trombosis portal es quirúrgico y consiste en realizar una trombectomía con posterior reconstrucción de la anastomosis, siendo en ocasiones necesaria la interposición de un injerto. En ocasiones, se ha tratado mediante la práctica de un shunt porto-sistémico [Rouch 1988, Marino 1989]. Si el trombo no es muy grande, se puede realizar tratamiento conservador, siendo imprescindible en estos casos un estricto control ecográfico hasta su resolución. En las estenosis portales se prefieren los tratamientos percutáneos: la venoplastia puede ser la técnica de elección, reservándose la colocación de un stent para casos resistentes a la dilatación y para las re-estenosis [Cherukuri 1998, Funaki 2000, Karakayali 2006].

1.2.5.2. Vena cava inferior

Hace unos años, cuando la técnica quirúrgica para la anastomosis de la cava inferior incluía dos suturas quirúrgicas, una craneal y otra caudal al confluente de las venas suprahepáticas, la incidencia de estenosis era elevada. En la actualidad, con el

desarrollo de la técnica de “Piggy-back” descrita previamente, el riesgo de estenosis y trombosis es actualmente muy bajo (inferior al 1%), si bien su incidencia aumenta en los trasplantes realizados con hígado procedente de donante vivo y en el trasplante split.

La estenosis de la vena cava inferior suele ser una complicación de aparición precoz tras el trasplante aunque también se han descrito estenosis tardías, hasta 4,5 años después de la intervención [Raby 1991]. Las primeras suelen estar en relación con discrepancias de calibre en la anastomosis o a rotaciones del injerto que provocan un kinking en la vena [Boillot 1990, Berger 1993, Browers 1994] y su incidencia es mayor cuando se trata de un retrasplante [Pfammatter 1997]. La etiología de las estenosis de aparición tardía es diferente y suelen ser debidas a fibrosis o hiperplasia de la íntima [Zajko 1994]. En cuanto a las causas de la trombosis, se citan la compresión de la vena cava por un hígado de gran tamaño y los estados de hipercoagulabilidad [Boillot 1990, Browers 1994].

Las manifestaciones clínicas dependen de la severidad de la estenosis. Las formas leves pueden cursar sin síntomas, mientras que las estenosis más severas pueden llegar a provocar un cuadro de hipertensión portal post-hepática con ascitis y deterioro rápido de la función hepática y renal que requiere un retrasplante urgente [Settmacher 2000].

Las trombosis presentan el riesgo añadido del embolismo pulmonar. Además las trombosis de la vena cava inferior pueden progresar hacia las venas suprahepáticas provocando un síndrome de Budd-Chiari.

En el caso de las estenosis, si se detectan a tiempo, la opción terapéutica preferida es la dilatación percutánea o la colocación de un stent [Zajko 1994, Karani 2005, Wang 2005].

Para la trombosis se prefiere la trombectomía quirúrgica puesto que la trombolisis está

contraindicada en el periodo post-operatorio precoz y, además, la manipulación intracaval conlleva un elevado riesgo de embolismo pulmonar [Pfammatter 1997].

1.2.5.3. Venas suprahepáticas

La técnica del trasplante hepático no implica ninguna anastomosis de las venas suprahepáticas, por lo que no existe riesgo de estenosis. Sin embargo, en pacientes trasplantados por un síndrome de Budd-Chiari, existe riesgo de recurrencia de la trombosis de las venas suprahepáticas puesto que generalmente persiste la enfermedad de base que lo ocasionó.

1.2.5.4. Arteria hepática

Por su pequeño calibre, es el vaso que tiene mayor riesgo de sufrir complicaciones. Se han descrito cuatro grandes complicaciones arteriales:

- Trombosis
- Estenosis
- Seudoaneurisma
- Síndromes de robo arterial (síndrome de robo de la arteria esplénica)

1.2.5.4.1. Trombosis

Es sin duda la complicación vascular más frecuente y temida en el hígado trasplantado; representa el 60% de todas las complicaciones vasculares post-trasplante [Lerut 1988,

Marujo 1991, Nghiem 1998] y se asocia con una elevada mortalidad (20-60%). Se le ha considerado la segunda causa de fallo hepático en el post-trasplante precoz [*Quiroga 1991*], si bien series más recientes la sitúan en primer lugar [*Jain 2006*], y es una de las principales causas de todos los retrasplantes que se realizan [*Pfitzmann 2007*]. Tradicionalmente se hace distinción entre la trombosis precoz, cuando ocurre en las primeras cuatro semanas posteriores al trasplante, y la trombosis tardía, cuando se desarrolla después del primer mes. La trombosis precoz es la más frecuente y grave, con una incidencia estimada entorno al 1.5-9% de los trasplantes según las series [*Tzakis 1985 a, Sheiner 1997, Stange 2003, Jain 2006*], siendo aún más frecuente en los trasplantes pediátricos, con una incidencia máxima en los menores de 5 años [*Tan 1988, Lagnas 1991 a, Rela 1996*]. Ello es debido fundamentalmente al menor calibre de la arteria (se ha demostrado que una arteria hepática de calibre inferior a 3 mm., es un factor de riesgo para el desarrollo de trombosis [*Mazzaferro 1989*]) y al bajo flujo arterial (flujos intraoperatorios por debajo de 200 ml/min aumentan seis veces el riesgo de trombosis [*Lin 2002*]).

Las reconstrucciones arteriales complejas presentan inevitablemente mayor riesgo de trombosis que la técnica quirúrgica habitual [*Drazan 1996, Stange 2003, Vivarelli 2004*] así como cuando se trata de un retrasplante [*Silva 2006*]. Se han descrito otros factores de riesgo como estados de hipercoagulabilidad [*Tisone 1988, Mazzaferro 1989*], la edad avanzada del donante [*Vivarelli 2004*], la incompatibilidad de grupo sanguíneo ABO entre donante y receptor, el rechazo agudo o incluso, recientemente se ha apuntado como factor de riesgo el hecho de haber realizado la reperusión de la arteria hepática en las primeras horas de la mañana, periodo de relativa hipercoagulabilidad [*Piscaglia 2007*].

La oclusión de la arteria hepática tiene una gran trascendencia clínica ya que, aunque el aporte sanguíneo del hígado es doble (a través de la vena porta y de la arteria hepática), la irrigación que recibe la vía biliar es exclusivamente arterial y proviene en gran medida de la arteria hepática, mayoritariamente de la derecha. En el hígado no trasplantado existen múltiples ramas arteriales colaterales que penetran en el hígado por caminos diferentes al de la arteria hepática, procedentes de otras arterias como las arterias frénicas inferiores, la arteria mesentérica superior, el tronco celiaco o la arteria gástrica izquierda [Takeuchi 1998] y que contribuyen a la irrigación arterial. Al resear el hígado se seccionan estas colaterales por lo que, en el hígado trasplantado, la arteria hepática es la única fuente de aporte sanguíneo para la vía biliar. De esta forma, mientras que la oclusión de la arteria hepática en un hígado normal es bien tolerada siendo incluso uno de los tratamientos aplicados en el carcinoma hepatocelular, en el hígado trasplantado tiene consecuencias devastadoras que pueden conducir a la muerte del paciente [Tzakis 1985 b].

Cuando se ocluye la arteria hepática en un hígado trasplantado de un paciente pediátrico se forman rápidamente colaterales arteriales que contribuyen a reducir el daño isquémico del hígado, aunque muchas veces este aporte sanguíneo no es suficiente [Wozney 1986, Flint 1988, Rollins 1993]. En los adultos también podrían llegar a formarse colaterales, sin embargo su desarrollo es infrecuente, de aparición más tardía y, en todo caso, insuficientes. Esta diferencia entre niños y adultos se ha atribuido en parte al tipo de reconstrucción biliar. En adultos se realiza habitualmente una coledoco-coledocostomía mientras que en pacientes pediátricos es más frecuente llevar a cabo una colédoco-yeyunostomía, lo cual favorece la formación de colaterales puesto que, con esta técnica, el lecho vascular duodenal queda muy próximo al hígado trasplantado

[Hall 1990, Yedlicka 1991]. Sin embargo, en adultos también se realiza en ocasiones una coledoco-yeyunostomía para la anastomosis biliar sin que ello se haya relacionado con una mayor formación de colaterales en caso de trombosis arterial.

En las fases más precoces, la trombosis se traduce clínicamente por una elevación de las transaminasas que puede ir acompañada de un trastorno de la coagulación y un descenso en la producción de bilis, signos todos ellos inespecíficos, que traducen una disfunción hepática sin discriminar su origen. En fases más avanzadas, la vía biliar se necrosa permitiendo la salida de la bilis fuera del conducto biliar. Cuando la necrosis afecta a la vía biliar intrahepática, se forman colecciones de bilis dentro del parénquima hepático denominadas bilomas. Si la necrosis afecta a la vía biliar extrahepática, la bilis sale a la cavidad peritoneal dando lugar a un coleperitoneo o a la formación de colecciones (bilomas extrahepáticos). La evolución clínica natural tras la necrosis de la vía biliar es la bacteriemia que puede llegar a provocar la muerte del paciente si no se realiza un re-trasplante a tiempo. En ocasiones el curso clínico es menos dramático manifestándose en forma de episodios de septicemia recidivante con formación de abscesos hepáticos. Según Tzakis [Tzakis 1985 a], la presentación clínica de la trombosis de la arteria hepática sin tratamiento puede seguir tres patrones generales: necrosis hepática fulminante (gangrena hepática que lleva a un rápido deterioro clínico y muerte), fuga biliar y episodios de bacteriemia recidivante. En ocasiones, la isquemia de la vía biliar no llega a provocar su necrosis sino que da lugar a una lesión más leve de la pared de los conductos biliares que conduce a una estenosis difusa. Es la denominada colangiopatía isquémica.

A pesar de que la trombosis de la arteria hepática es la causa más frecuente de la colangiopatía isquémica, ésta puede desarrollarse también en injertos con arteria

hepática permeable y sin alteraciones. Puede ser debida a una lesión del plexo vascular peribiliar durante el acto quirúrgico, a incompatibilidad ABO donante-receptor, a la existencia de enfermedades inmunológicas previas al trasplante (hepatitis autoinmune, colangitis esclerosante primaria) o a tiempos de isquemia prolongados [Buis 2006, Nishida 2006]. Se ha descrito una mayor incidencia de esta complicación en los injertos procedentes de donantes en paro cardíaco que en aquéllos procedentes de donantes por muerte cerebral [Cameron 2005, Foley 2005].

Las trombosis de aparición tardía son de curso más benigno que las precoces y generalmente no ponen en juego la supervivencia del injerto, debido al desarrollo de circulación colateral o, incluso, recanalización de la arteria [Valente 1996, Leonardo 2004, Tian 2004]. Se ha relacionado con la infección por citomegalovirus, presencia de factores de riesgo vascular en el donante o en el receptor, estados de sepsis, rechazo crónico o múltiples episodios de rechazo agudo [Gunsar 2003, Vivarelli 2004, Leonardi 2004]. El tratamiento convencional para la trombosis de la arteria hepática es el retrasplante. Cuando se ha llegado a producir lesión de la vía biliar el retrasplante es ineludible, sin embargo, si la trombosis se consigue diagnosticar precozmente, se puede realizar una revascularización quirúrgica urgente y re-establecer el flujo. Se ha demostrado que la repermeabilización urgente de la arteria puede salvar el injerto evitando así el retrasplante [Klintmalm 1988, Yanaga 1990, Lagnas 1991 b, Cretin 1997]. La técnica de revascularización consiste en una trombectomía, administrando urokinasa intra-arterial en caso de que exista trombo residual. Posteriormente se reconstruye la anastomosis arterial, en ocasiones mediante la interposición de un injerto [Pinna 1996].

1.2.5.4.2. Estenosis

Su incidencia se sitúa entorno al 10% de todos los trasplante. Se localiza habitualmente a nivel de la anastomosis [Wozney 1986] y su etiología puede estar en relación con las maniobras quirúrgicas al realizar la anastomosis arterial o en la aparición de fibrosis en la zona anastomosada. En ocasiones puede localizarse después de la anastomosis; en estos casos son secundarias a la lesión de la íntima arterial por los catéteres de perfusión durante el acto quirúrgico o por el clampaje de la arteria [Jain 2006]. El acodamiento excesivo de una arteria hepática redundante conocido como kinking, puede condicionar también una estenosis funcional con la misma repercusión en el flujo y en la clínica del paciente que una estenosis.

Cuando la estenosis es leve y permite un paso de flujo arterial aceptable, puede cursar sin sintomatología y no requerir tratamiento. Sin embargo, las estenosis severas provocan una disminución importante del riego arterial hepático con el consiguiente daño de la vía biliar [Orons 1995]. Además pueden ser el paso previo al desarrollo de una trombosis. Por ello las estenosis severas deben diagnosticarse y tratarse precozmente. La medición del flujo arterial intraoperatorio puede ser de gran utilidad para diagnosticar precozmente esta complicación [Molmenti 2002].

El tratamiento se puede realizar mediante reconstrucción quirúrgica resecaando el trayecto anastomótico con posterior re-anastomosis directa o mediante la interposición de un injerto arterial o venoso. Otra opción terapéutica consiste en la dilatación transluminal percutánea con un balón de angioplastia [Mondragón 1994, Abbasoglu 1997, Vignali 2004, Saad 2005], técnica menos agresiva que la cirugía abierta pero de aplicación

limitada en los primeros días tras el trasplante por el riesgo de rotura de la anastomosis arterial que conlleva.

1.2.5.4.3. Seudoaneurisma

Es una complicación rara, casi excepcional en nuestros días. Suele ocurrir en el primer mes postrasplante, aunque también se han descrito casos de aparición tardía [*Hutchinson 1993, Fistouris 2006*]. Pueden ser debidos a problemas con la anastomosis arterial (dehiscencia) o a una infección micótica secundaria a una septicemia fúngica (aneurismas micóticos), hecho muy infrecuente en nuestros días. Frecuentemente son asintomáticos, aunque tiene un elevado riesgo de complicaciones como la trombosis de la arteria hepática, rotura del seudoaneurisma hacia la vía biliar provocando hemobilia o rotura hacia la cavidad peritoneal con el consiguiente hemoperitoneo masivo. Aunque es muy infrecuente, se ha descrito también algún caso de rotura de la arteria hepática sin seudoaneurisma subyacente [*Caillet 1992*].

Los seudoaneurismas de la arteria hepática se pueden tratar mediante una reconstrucción vascular quirúrgica o bien a través de tratamientos endovasculares, cerrando el seudoaneurisma con coils o agentes oclusivos y manteniendo el flujo en la arteria mediante la colocación del stent [*Marshall 2001, Karani 2005*]. Recientemente se ha descrito el tratamiento mediante inyección percutánea con trombina [*Patel 2003*], aunque aún hay muy poca experiencia al respecto.

Además de estos seudoaneurismas de la anastomosis arterial, también pueden desarrollarse seudoaneurismas intrahepáticos, que suelen ser iatrogénicos en relación con maniobras de abordaje percutáneo (biopsias hepáticas, punciones biliares

transhepáticas). Estos tienen mucho menor riesgo que los que afectan a la anastomosis arterial, por lo que habitualmente se prefiere una conducta expectante.

1.2.5.4.4. Síndromes de robo arterial

Aunque tradicionalmente los síndromes de robo arterial han recibido escasa atención, en los últimos años están cobrando interés. Desde la pasada década, se han reportado ya varios casos de hipoperfusión y disfunción del injerto secundarios a esta complicación [Manner 1991, Langer 1992, De Carlis 1993, Uflacker 2002]. Consisten en una disminución del flujo en la arteria hepática debido a que éste es mayoritariamente desviado a otras ramas arteriales originadas en el mismo tronco arterial. El más frecuente es el síndrome de robo de la arteria esplénica, que ocurre en algunos pacientes cirróticos con hipertensión portal y esplenomegalia previa al trasplante. En estos pacientes hay un incremento del flujo sanguíneo del bazo en relación con una disminución de las resistencias en las arteriolas esplénicas y un aumento de calibre de la arteria esplénica. Al trasplantar el hígado el hiperaflujo esplénico persiste, de modo que la mayoría del flujo sanguíneo del tronco celiaco se dirige hacia el bazo con la consiguiente hipoperfusión hepática. Este hecho se agrava cuando se asocia a un incremento de las resistencias hepáticas secundaria a los cambios por isquemia-reperfusión hepática o existe una estenosis concomitante de la arteria hepática.

Se han descrito también algunos casos aislados de robo por parte de la arteria gastroduodenal [Langer 1992, Nüssler 2003, Nishida 2005] e incluso de la arteria gástrica izquierda, si bien son mucho menos frecuentes [Sevmis 2006].

La hipoperfusión arterial del injerto acostumbra a manifestarse por un aumento de las cifras de transaminasas en sangre. En casos más graves puede llegar a provocar fallo hepático, sepsis o lesión isquémica de la vía biliar como ocurre con la trombosis o la estenosis severa de la arteria hepática. Sin embargo, en ocasiones, la existencia de un síndrome de robo puede pasar desapercibido en el post-trasplante: en un estudio de Bárcena y cols. [Bárcena 2006] con pacientes trasplantados de hígado no recientemente (media de 2 años) que tenían recidiva de la infección por el virus de la hepatitis C e hiperesplenismo se les realizó una esplenectomía quirúrgica o una embolización esplénica parcial con el objetivo de mejorar los parámetros sanguíneos y poder aumentar la dosis del tratamiento antiviral. Observaron inesperadamente que la función hepática mejoraba en todos los pacientes, a pesar de que no se había sospechado la presencia de un síndrome de robo arterial en ninguno de ellos.

El tratamiento de los síndromes de robo arterial puede realizarse mediante la embolización o bien mediante la ligadura quirúrgica de la arteria responsable del robo (esplénica o gastroduodenal) [Uflacker 2002]. Algunos autores proponen provocar una estenosis artificial (banding) de esta arteria [Nüssler 2003]. En el caso del robo de la esplénica, en muchos centros se prefiere realizar una esplenectomía para evitar el infarto esplénico secundario a la embolización [Geissler 2002].

Con el fin de prevenir el desarrollo de este síndrome, se ha propuesto realizar una ligadura preventiva de la arteria esplénica o bien una reducción de su calibre (“banding”) durante el acto quirúrgico del trasplante hepático en los pacientes con esplenomegalia y una arteria esplénica de gran calibre. No obstante, aunque con escasa incidencia, esta práctica conlleva el riesgo de provocar una isquemia del bazo con el posible desarrollo posterior de abscesos esplénicos, por lo que no se puede realizar de

forma indiscriminada. También se había propuesto la esplenectomía preventiva pero se ha demostrado que la extirpación del bazo provoca un aumento significativo de las infecciones con un descenso de la supervivencia asociado [Lusebrink 1994].

1.2.6. TÉCNICAS DE IMAGEN PARA EL ESTUDIO DE LA ARTERIA HEPÁTICA

El diagnóstico clínico de la oclusión de la arteria hepática es difícil puesto que las manifestaciones, cuando aparecen, son inespecíficas e indistinguibles de otros procesos que cursan con alteración de la función hepática como la disfunción primaria precoz del injerto o, su forma más severa, la no-función inicial. En ambas entidades (trombosis de la arteria hepática y disfunción primaria) se produce un fallo metabólico del injerto con elevación de las transaminasas en sangre, escasa producción de bilis y alteración de la coagulación, en mayor o menor medida en función de la severidad del cuadro. Sin embargo es de capital importancia establecer el diagnóstico diferencial de ambas entidades puesto que, si bien en el caso de la disfunción o no-función primaria no hay ningún tratamiento específico, cuando la causa de la alteración es la oclusión de la arteria hepática se puede intentar la revascularización.

Hay varios métodos de imagen que permiten confirmar la permeabilidad de la arteria hepática.

1.2.6.1. Arteriografía

Es la técnica considerada “patrón de oro” para confirmar la permeabilidad arterial. La sospecha de trombosis de la arteria hepática es la principal indicación para la práctica

de una arteriografía en los primeros días post-trasplante [Zajko 1985], sin embargo no es una prueba inocua. Utiliza radiaciones ionizantes y contraste yodado, que es nefrotóxico y puede ocasionar reacciones alérgicas, aunque actualmente la incidencia de estas últimas sea baja (1-2%) [Justesen 1997]. Además, es una prueba invasiva que requiere la punción de una arteria periférica, lo cual conlleva frecuentemente la aparición de complicaciones menores como dolor local (5-8%) o hematoma en el lugar de la punción (8-11%) [Young 2002, Gradinscak 2004]. Con menor frecuencia (1-2% de los casos), la arteriografía diagnóstica se complica con problemas locales más importantes como la formación de pseudoaneurismas o fistulas arterio-venosas [Katzenschlager 1995, Kronzon 1997].

Por tanto, aunque es una técnica esencial para el diagnóstico definitivo de las complicaciones arteriales, debe ser reservada para confirmar los hallazgos de otras técnicas diagnósticas menos agresivas.

1.2.6.2. Angio-RM

El desarrollo de la angio-RM en los últimos años utilizando contraste paramagnético y secuencias rápidas [Prince 1995] ha permitido obtener imágenes de las diferentes estructuras vasculares abdominales con mucha mayor definición que con los estudios angio-RM clásicos sin contraste. Aunque estos últimos eran útiles para el estudio del sistema portal, no ofrecían una buena representación de los vasos arteriales.

Actualmente es posible estudiar la arteria hepática mediante resonancia magnética tras la administración de gadolinio, con resultados satisfactorios para el diagnóstico de estenosis y, sobretodo, de trombosis en la mayoría de los estudios realizados [Stafford-

Johnson 1998, Glockner 2000, Kim 2003]. Sin embargo, en alguna serie publicada recientemente, la resonancia magnética ha demostrado una eficacia limitada para el diagnóstico de las estenosis de la arteria hepática [*Ishigami 2005*].

La resonancia magnética tiene la gran ventaja frente a la angiografía de no utilizar radiaciones ionizantes, no ser una exploración invasiva y utilizar un contraste (gadolinio) poco nefrotóxico y alergénico. Aunque no está completamente demostrado que pueda re-emplazar a la arteriografía, cada vez hay mayor tendencia a establecer el diagnóstico definitivo de las complicaciones arteriales detectadas en el estudio Doppler mediante RM reservando la arteriografía con fines terapéuticos. No obstante, no puede aplicarse como técnica de cribado a todos los trasplantes ni en el seguimiento periódico de estos pacientes, puesto que se trata de una técnica compleja, de coste elevado y con menor disponibilidad que otras como la ecografía Doppler. Su aplicación en el estudio de la arteria hepática post-trasplante queda restringida a los casos en que la ecografía Doppler no es concluyente.

1.2.6.3. Angio-TC

La angio-TC es una técnica útil en el estudio de la arteria hepática con una elevada sensibilidad para detectar sus complicaciones [*Winter 1995, Legmann 1995, Brancatelli 2002, Cheng 2004, Kim 2005*], especialmente con los modernos TC multidetectores [*Vignali 2004, Boraschi 2005, Kim 2006*], que puede incluso superar a la angio-RM. Sin embargo, tiene la desventaja de utilizar radiaciones ionizantes y contraste yodado por lo que no es una prueba de cribado idónea. Sus aplicaciones en el estudio de la arteria hepática son

superponibles a las de la angio-RM. La elección de una u otra prueba dependerá de la disponibilidad de los equipos y de la experiencia de los radiólogos de cada centro.

1.2.6.4. Ecografía Doppler

La ecografía Doppler ha demostrado ser de gran utilidad en el estudio de la arteria hepática en los primeros días post-trasplante [Flint 1988, Sayage 1989, Wellings 1993, Dodd 1994]. Hoy en día es la técnica de elección para el estudio de rutina del hígado trasplantado por tratarse de una prueba rápida, no invasiva, que no utiliza radiaciones ionizantes ni contrastes yodados y que se puede repetir periódicamente tantas veces como sea necesario. Además tiene una elevada disponibilidad y se puede realizar en las Unidades de Cuidados Intensivos en las primeras horas post-trasplante cuando el enfermo no puede ser aún trasladado al servicio de Radiología, siempre que estas unidades cuenten con equipos adecuados que incluyan Doppler color y Doppler pulsado y, si es posible, un software actualizado que permita el estudio con contrastes ecográficos.

1.2.7. ECOGRAFÍA DOPPLER EN EL ESTUDIO DE LA ARTERIA HEPÁTICA

Como se ha expuesto anteriormente, hoy en día es una técnica imprescindible para el manejo del paciente trasplantado en todos los programas de trasplante hepático.

La información que es posible obtener mediante un estudio ecográfico con Doppler en el post-trasplante precoz es muy amplia:

- La ecografía convencional en escala de grises permite estudiar el parénquima hepático y detectar áreas de isquemia/infarto o hematomas intraparenquimatosos. La dilatación de la vía biliar tanto intra como extrahepática también es fácilmente diagnosticada mediante esta técnica. La presencia de bandas hiperecogénicas periportales se ha relacionado con el edema linfático, la isquemia de la vía biliar o el rechazo severo. Con el estudio ecográfico abdominal completo es posible detectar líquido libre intra-abdominal (ascitis, hemoperitoneo, coleperitoneo) o colecciones (hematomas, bilomas, abscesos), hallazgos frecuentes en el post-trasplante.
- Mediante la ecografía Doppler color es posible confirmar la permeabilidad de los diferentes vasos hepáticos (vena porta, venas suprahepáticas y arteria hepática) así como determinar la dirección del flujo sanguíneo.
- El Doppler pulsado proporciona una representación de la onda de flujo de la que se pueden obtener datos cuantitativos (velocidad del flujo, aceleración, tiempo de aceleración), semicuantitativos (índice de resistencia, índice de pulsatilidad) y cualitativos (morfología de la onda).
- Por último, la ecografía es una técnica espléndida para dirigir punciones diagnósticas (punción aspirativa de colecciones, biopsia de parénquima hepático para descartar rechazo) y terapéuticas (colocación de drenajes percutáneos), maniobras frecuentemente realizadas en los enfermos trasplantados.

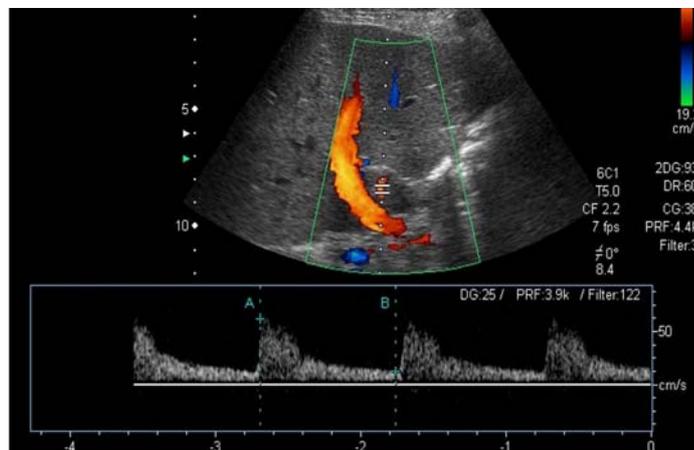
1.2.7.1. Estudio Doppler de la arteria hepática normal en el post-trasplante inmediato

La ecografía Doppler es sin duda la técnica de elección para la evaluación inicial de la arteria hepática [Flint 1988, Segel 1986, Wellings 1993]. En los primeros días posteriores al

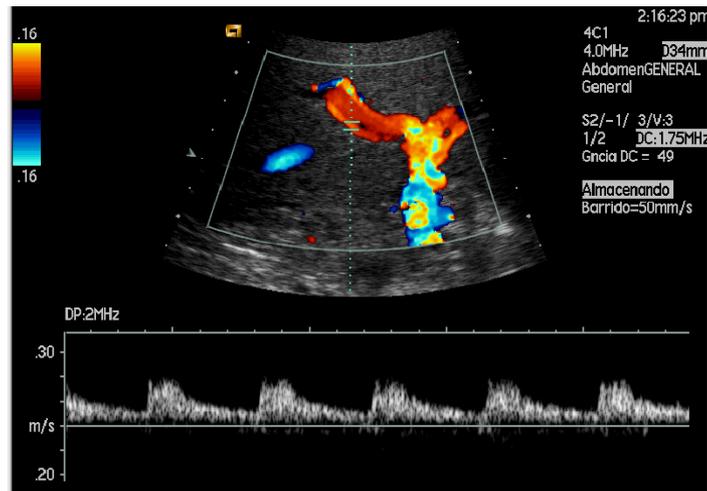
trasplante, la probabilidad de que aparezcan complicaciones vasculares es elevada, especialmente las que afectan a la arteria hepática. Uno de los objetivos principales de las primeras ecografías realizadas después de la intervención es comprobar la permeabilidad de la arteria aunque no exista ninguna sospecha clínica de complicaciones.

La metodología de estudio consiste en detectar y corroborar la permeabilidad de la arteria hepática mediante el Doppler color en el hilio y en ambos lóbulos intrahepáticos, donde las ramas arteriales discurren siguiendo el curso del árbol portal. No se puede obviar el estudio de las ramas intrahepáticas cuando ya se ha comprobado la permeabilidad de la arteria en el hilio, puesto que se han descrito trombosis con flujo arterial extrahepático presente [Dodd 1994, Harihara 1998].

Una vez comprobada la presencia de flujo arterial mediante el Doppler color, es de gran interés obtener una representación de la onda de flujo mediante el Doppler pulsado tanto en el hilio (Figura 1.6a) como en las ramas intrahepáticas (Figura 1.6b). De esta forma se puede analizar la morfología de la onda y realizar análisis cuantitativos y semicuantitativos de la misma.



1.6.a



1.6.b

Figura 1.6. Registro Doppler de la arteria hepática. **1.6a.** Arteria hepática en el hilio. **1.6b.** Ramas arteriales intrahepáticas

El registro de la arteria hepática en condiciones normales es anterógrado y de baja resistencia. Es posible hacer una estimación de las resistencias mediante el denominado Índice de Resistencia (IR), que relaciona las velocidades sistólica y diastólica mediante la fórmula:

$$\text{IR} = \frac{\text{Velocidad sistólica} - \text{Velocidad diastólica}}{\text{Velocidad sistólica}}$$

En condiciones normales el IR en la arteria hepática (tanto en el hilio como en las ramas intrahepáticas) debe ser superior a 0,55 e inferior a 0,80 (Figura 1.7) [Lafortune 1999].

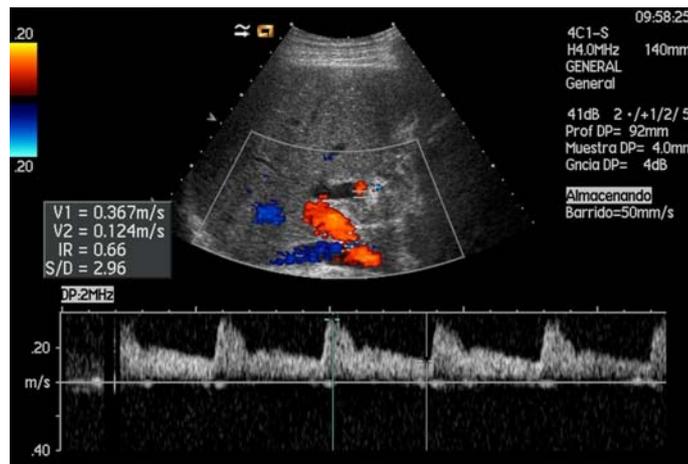


Figura 1.7. Registro Doppler de la arteria hepática con IR normal (IR=0,66)

Sin embargo, en los primeros días tras el trasplante, es frecuente encontrar registros de alta resistencia con aplanamiento de la fase diastólica, evidenciando el análisis semicuantitativo Índices de Resistencia por encima de 0,80 (Figura 1.8), e incluso ausencia completa de la fase diastólica (IR=1).

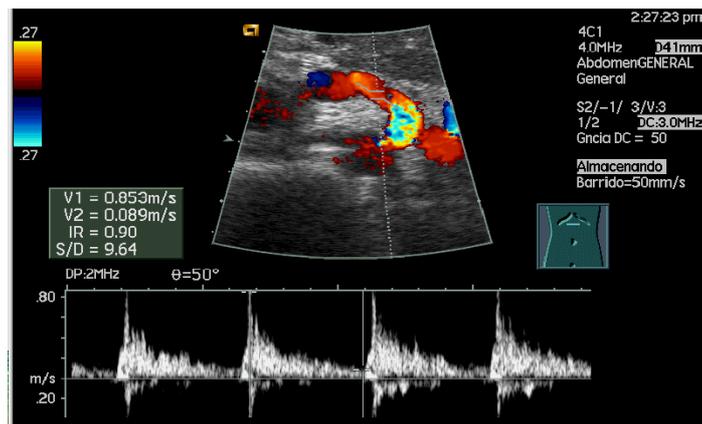


Figura 1.8. Registro Doppler de la arteria hepática con IR elevado (IR=0,90)

No se conoce la causa de este incremento en las resistencias que ocurre sólo en algunos pacientes y que habitualmente se normaliza en pocos días. Se ha intentado asociar al

rechazo agudo sin éxito [Longley 1988, Marder 1989, Billing 1990, Kok 1996]. Tampoco se ha encontrado relación con la trombosis de la arteria [Propeck 1992].

Otros parámetros que se pueden cuantificar sobre la onda Doppler son el Tiempo de Aceleración (TA) y la aceleración. El primero de ellos, hace referencia al tiempo que transcurre desde el comienzo de la sístole hasta el denominado pico sistólico inicial o, en su defecto, hasta el cambio de inclinación de la onda. El segundo parámetro indica la aceleración con la que alcanza este pico sistólico inicial o el punto de inflexión de la onda (Figura 1.9). En condiciones normales, el TA ha de ser inferior a 0,08 segundos y la aceleración superior a $3,5 \text{ m/s}^2$ [Dodd 1994].

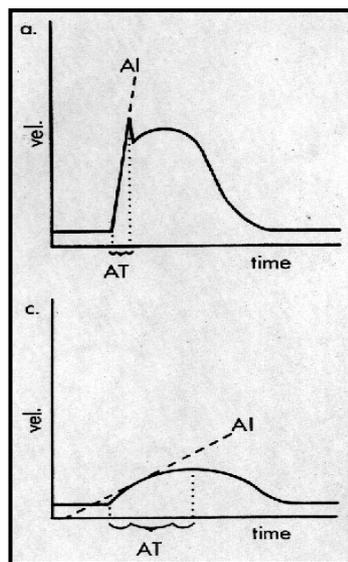


Figura 1.9. Cuantificación del TA y de la aceleración en un registro Doppler normal y en un registro Doppler de morfología tipo tardus-parvus.

AI: Aceleración
AT: Tiempo de aceleración

Los registros patológicos con TA elevado y aceleración disminuida se denominan registros tipo tardus-parvus.

En el estudio Doppler de la arteria hepática, tiene también interés cuantificar las velocidades en la anastomosis arterial, ya que un incremento de las velocidades a este

nivel serían sospechosas de estenosis. No obstante, en los primeros días postrasplante no siempre es posible ver la anastomosis debido a la presencia de edema de pared en relación con la laparotomía quirúrgica y a que habitualmente existe una gran distensión de asas intestinales.

1.2.7.2. Ecografía Doppler en el estudio de las complicaciones de la arteria hepática

Todas las complicaciones importantes de la arteria hepática después del trasplante, pueden ser potencialmente diagnosticadas mediante ecografía Doppler.

1.2.7.2.1. Trombosis

Es, como se ha dicho anteriormente, la complicación más frecuente y grave del periodo precoz post-trasplante y puede ser fácilmente diagnosticada mediante ecografía Doppler [Segel 1986, Flint 1988, Kubota 1990]. El diagnóstico ecográfico se hace en base a la ausencia de registro Doppler en la arteria hiliar y en las ramas intrahepáticas (Figura 1.10a). Una ausencia de flujo arterial en la ecografía Doppler post-trasplante es altamente sospechoso de trombosis de la arteria a pesar de que no exista ninguna alteración clínica o analítica. El diagnóstico de confirmación suele realizarse mediante arteriografía (Figura 1.10b) si bien, en ocasiones, especialmente cuando el paciente desarrolla alteraciones analíticas que hacen sospechar clínicamente la isquemia y apoyan el diagnóstico, se puede reintervenir quirúrgicamente en base a los hallazgos de la ecografía Doppler sin realizar otras pruebas diagnósticas.

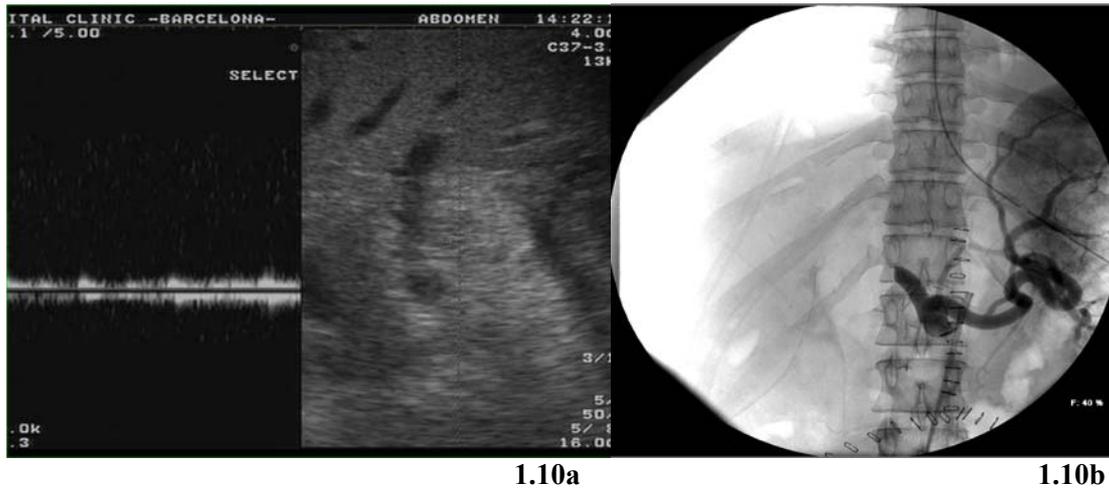


Figura 1.10. Trombosis de la arteria hepática. **1.10a.** Diagnóstico mediante ecografía Doppler. **1.10b.** Confirmación angiográfica

Se han descrito algunos casos falsos negativos en el diagnóstico ecográfico de la trombosis de la arteria hepática en pacientes pediátricos debido a la presencia de colaterales arteriales [Hall 1990, Wozney 1986]. Éste es un hallazgo infrecuente en adultos, sobretodo en las fases más precoces post-trasplante [Nolten 1996]. En todo caso, aunque se lograra obtener un registro arterial tras una trombosis de la arteria debida a la presencia de colaterales, el flujo en estos casos sería patológico, de morfología tipo tardus-parvus [Dodd 1994]. Sólo excepcionalmente se ha descrito algún caso de formación de colaterales con registro Doppler normal [La Barba 2004], por lo que los falsos negativos de trombosis de la arteria hepática son improbables. Ocasionalmente, las colaterales arteriales pueden ser vistas directamente con el Doppler color [Wachsberg 1995].

Más frecuentes son los falsos positivos en casos de flujos muy bajos sobretodo en los primeros días post-trasplante. Sin embargo, gracias a la mayor sensibilidad del Doppler color de los actuales equipos ecográficos de última generación y a la aparición de

nuevos softwares de tratamiento de imágenes, la incidencia de falsos positivos y por tanto la realización de arteriografías diagnósticas innecesarias ha disminuido significativamente en los últimos años.

1.2.7.2.2. Estenosis

Las estenosis leves que no condicionan una reducción significativa del flujo arterial habitualmente pasan desapercibidas en el estudio Doppler puesto que los registros arteriales intraparenquimatosos son de características normales. Sin embargo, si se realiza el estudio con detenimiento, en muchas ocasiones se puede detectar un incremento de las velocidades, especialmente las sistólicas, en el punto de la estenosis (Figura 1.11a).

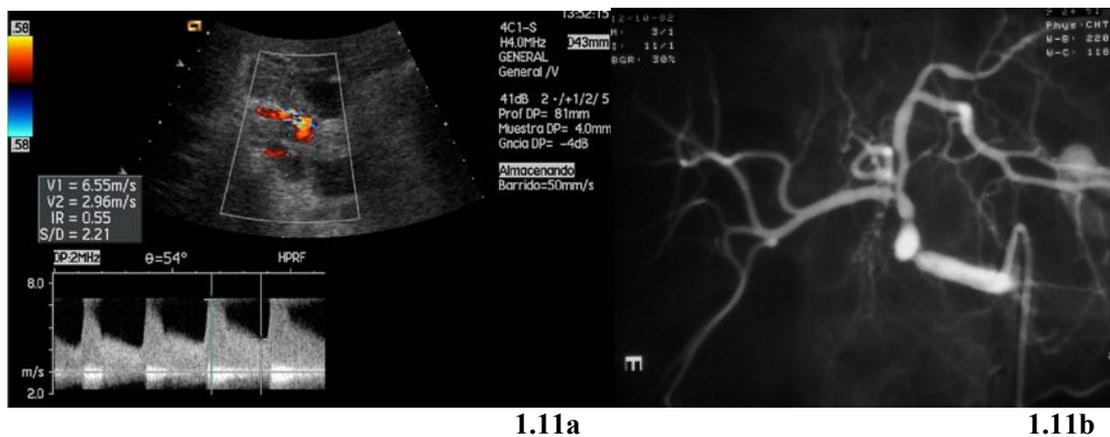


Figura 1.11. Estenosis de la arteria hepática. **1.11a.** Aumento de las velocidades post-anastomosis en el registro Doppler. **1.11b.** Confirmación angiográfica

En los casos más severos puede detectarse además una repercusión en el registro Doppler intraparenquimatoso, que pierde amplitud y aceleración (tarda más en alcanzar

la velocidad sistólica máxima), lo que se traduce en un registro de morfología tipo tardus-parvus (Figura 1.12).

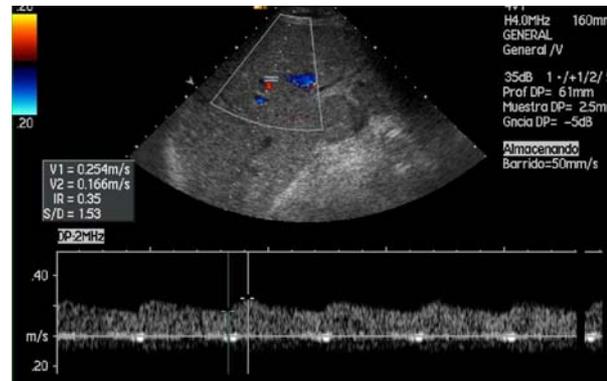


Figura 1.12. Registros arteriales intraparenquimatosos de morfología tipo tardus-parvus en un paciente con estenosis de la arteria hepática.

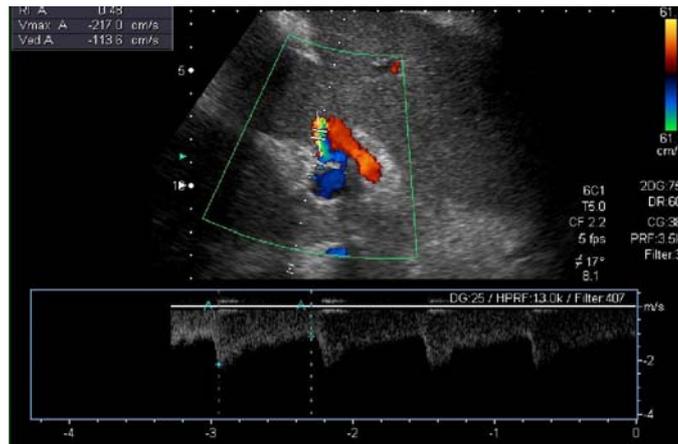
Este registro se caracteriza por tener un bajo IR (inferior a 0,55), una aceleración reducida (por debajo de $3,5 \text{ m/s}^2$) y un tiempo de aceleración prolongado (superior a 0,08 s) [Dodd 1994, Platt 1997].

Aunque este patrón es altamente sospechoso de estenosis y ha demostrado ser un buen método para detectar estenosis de la arteria hepática [Sidhu 2002, Vit 2003], el diagnóstico de certeza no se puede establecer si no se obtienen velocidades elevadas en la arteria extrahepática en el punto de la estenosis. Sin embargo esto no siempre es posible por la dificultad en la transmisión de la señal Doppler (por la presencia de gas, edema...) [Wachsberg 1998]. Este problema se está tratando de solventar con la aplicación de contrastes ecográficos [Sidhu 2002]. Por otra parte, el trayecto tortuoso habitual de la arteria hepática no siempre permite obtener un ángulo adecuado para cuantificar las velocidades. Además, no hay consenso en cuanto al límite de velocidad sistólica a

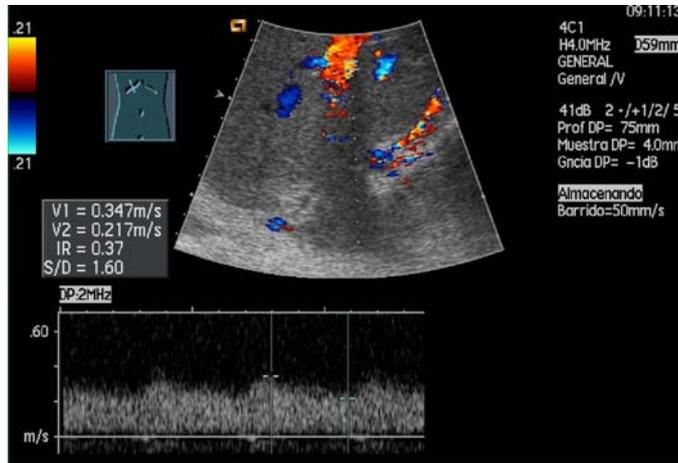
partir del cual se puede sospechar la estenosis. Dodd et al [Dodd 1994], apuntan velocidades sistólicas máximas por encima de los 2 m/s para establecer el diagnóstico de estenosis, sin embargo, se han confirmado estenosis significativas con picos sistólicos por debajo de esta cifra [Sidhu 2002]. A ello se añade el hecho de que no parece existir correlación entre la severidad de la estenosis y el valor de velocidad máxima [Sidhu 2002]. En todo caso, un registro de morfología tipo tardus-parvus en las ramas arteriales intrahepáticas con una arteria hiliar permeable, es altamente sospechoso de estenosis y es una indicación clara de arteriografía.

El registro intraparenquimatoso de tipo tardus-parvus como se ha señalado arriba, también puede detectarse cuando existe formación de colaterales arteriales tras la trombosis de la arteria hepática. El diagnóstico diferencial entre ambas entidades se establece mediante la confirmación de la permeabilidad de la arteria hepática en el hilio en el caso de estenosis. Algunos autores han relacionado también el registro arterial intraparenquimatoso de baja resistencia descrito con la trombosis de la vena porta [Molmenti 2002, Uzochukwu 2005].

Si la estenosis está causada por un acodamiento de la arteria (kinking), además de los hallazgos descritos en la onda Doppler (parvus-tardus intrahepático y aumento de las velocidades en la estenosis), se puede llegar a ver directamente la arteria plegada con el Doppler color (Figura 1.13).



1.13a



1.13b



1.13c

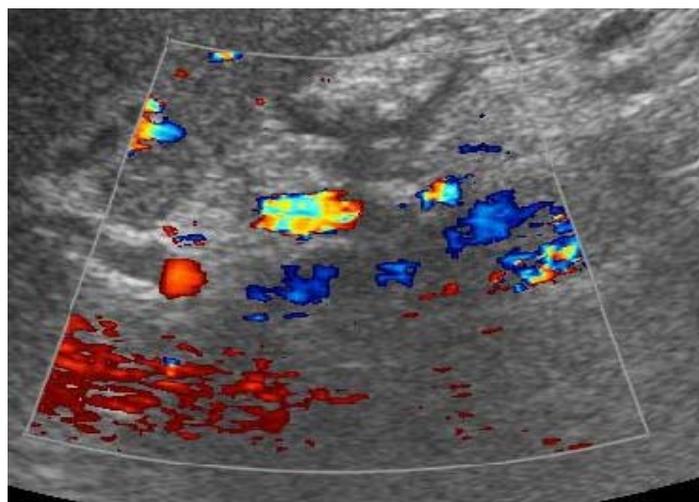
Figura 1.13. Kinking en la arteria hepática. **1.13a.** Doppler color y Doppler pulsado mostrando la arteria hepática plegada con aumento de las velocidades. **1.13b.** Registro intraparenquimatoso de morfología tipo tardus-parvus. **1.13c.** Confirmación arteriográfica.

1.2.7.2.3. Pseudoaneurisma

Habitualmente son asintomáticos por lo que se diagnostican de forma casual con la ecografía de rutina o con otras pruebas de imagen realizadas por otro motivo [Tobben 1988]. La imagen ecográfica en escala de grises es superponible a una pequeña colección líquida en el hilio hepático (Figura 1.14a) pero, a diferencia de ésta, se rellena con el Doppler-color (Figura 1.14b).



1.14a



1.14b

Figura 1.14. Pseudoaneurisma. **1.14a.** Ecografía en escala de grises. **1.14b.** Ecografía Doppler color.

Gracias al Doppler pulsado se puede comprobar que se trata de flujo arterial, estableciendo así el diagnóstico. El contraste ecográfico puede facilitar el diagnóstico y, además, podría ayudar a excluir una comunicación con el árbol portal (fístula arterio-venosa), especialmente en el caso de pseudoaneurismas intrahepáticos [Piscaglia 2004].

1.2.7.2.4. Síndrome de robo arterial

Como se ha comentado previamente, el síndrome de robo arterial se ha considerado tradicionalmente muy infrecuente y ha recibido escasa atención [Manner 1991]. A pesar de que en los últimos años está cobrando importancia y algunos autores consideran que podría justificar algunos casos de disfunción del injerto [Geissler 2002, Nüssler 2003], hasta la fecha no se han definido criterios precisos para su diagnóstico. Se han apuntado algunos hallazgos angiográficos indicativos de síndrome de robo de la arteria esplénica: arteria esplénica de calibre aumentado (≥ 4 mm. o 150% del diámetro de la arteria hepática) y perfusión precoz de la arteria esplénica con retraso de la llegada de contraste a las ramas arteriales intrahepáticas, siempre que se hayan excluido alteraciones en la arteria del injerto como estenosis o trombosis [Nüssler 2003]. Sin embargo, no existen parámetros descritos para su diagnóstico ecográfico.

1.2.8. CONTRASTES ECOGRÁFICOS

1.2.8.1. Introducción

Uno de los avances más importantes de los últimos años en el campo de la ecografía ha sido el desarrollo de los contrastes. El efecto potenciador de estas sustancias está basado en la presencia de microburbujas que tienen un diámetro de escasos micrómetros y que interaccionan con las ondas de ultrasonidos aumentando la señal.

Ya en los años 60, Gramiak [*Gramiak 1968*] observó el efecto potenciador del verde de indocianina al inyectarlo durante una ecografía en modo M de la válvula aórtica. Más tarde se describió el mismo efecto para otras sustancias como el suero fisiológico y medios de contraste utilizados para estudios radiológicos. Pronto se reconoció que el efecto de realce de la señal que ejercían estas sustancias era debido a la presencia de microburbujas. El uso de suero salino agitado en presencia de aire se extendió en ecocardiografía, sin embargo, las burbujas que se obtenían de esta forma eran demasiado grandes ($>50\mu\text{m}$).

Un agente de contraste ideal ha de tener una serie de características: ha de ser fisiológicamente inerte y no tóxico, ha de atravesar el filtro pulmonar tras la inyección intravenosa (lo que requiere un diámetro de la microburbuja $<8\ \mu\text{m}$), las microburbujas han de ser relativamente estables para permitir el estudio durante un tiempo adecuado y debe interaccionar adecuadamente con el haz de ultrasonidos para producir el realce en la imagen.

En los años 80 se desarrollaron las primeras preparaciones con microburbujas de pequeño tamaño útiles como contrastes (microburbujas de $8\pm 3\ \mu\text{m}$), pero de uso

limitado puesto que no conseguían atravesar el filtro pulmonar. No ha sido hasta la década de los 90 cuando se han desarrollado agentes de contraste ecográfico útiles aprobados para su comercialización. Los primeros, o contrastes de primera generación, tenían un efecto de corta duración. El más utilizado de éstos ha sido el Levovist®, compuesto por un 99,9% de galactosa y un 0,1% de ácido palmítico. Recientemente se han comercializado los contrastes de segunda generación que utilizan gases insolubles (como el hexafluoruro de azufre -SF₆- en el caso del Sonovue® o perfluorocarbono en el Optison®) en cápsulas que favorecen la estabilidad de las microburbujas in vivo [Schneider 1995]. El agente de contraste de segunda generación con el que se tiene mayor experiencia en Europa es el Sonovue®, ya que es el que está autorizado en la legislación vigente.

La base de la actuación del contraste ecográfico radica en la interacción de las ondas de ultrasonidos con las microburbujas del agente de contraste. Cuando esta interacción ocurre, la microburbuja, además de reflejar el ultrasonido, reacciona oscilando entre la compresión y la expansión, produciendo así una segunda fuente de ecos denominados armónicos que son detectados por el transductor entre los pulsos de transmisión, y son procesados igual que el haz principal reflejado. Para ello son necesarios unos softwares específicos por lo que, necesariamente, el avance en el campo de los contrastes ecográficos ha ido estrechamente ligado a innovaciones técnicas en los aparatos de ultrasonidos.

Cuando se comenzaron a utilizar, el efecto de los agentes de contraste de primera generación se estudiaba únicamente con el Doppler color convencional. La aplicación del Doppler se basa en que al llegar el contraste al área de estudio se potencia mucho la señal Doppler, facilitando así la detección de flujos lentos [Leen 1994, Ernst 1996]. Tiene

la desventaja de producir el efecto denominado “blooming” ocasionado por la rotura de las burbujas por acción del Doppler. Este artefacto consiste en una saturación de color al llegar el contraste, llegando a sobrepasar los límites del vaso estudiado, de modo que se ocultan los vasos colindantes. Además, el realce de la señal que provoca es de duración muy corta.

Unos años más tarde se desarrollaron técnicas de imagen armónica en los nuevos aparatos de ultrasonidos con el fin de poder detectar, no sólo el eco fundamental, sino también los ecos armónicos. Estas técnicas permiten detectar el contraste ecográfico en escala de grises evitando así el fenómeno del “blooming”. De ellas la más utilizada es la denominada inversión de pulsos, que se había desarrollado antes de la introducción de los contrastes de segunda generación con el fin de detectar y procesar la señal armónica. La técnica de inversión de pulsos, trabajando con índices mecánicos bajos, permite no destruir las microburbujas prolongando la vida media del contraste. Para su aplicación es necesario utilizar burbujas encapsuladas de pared muy flexible que permitan obtener señal mediante la aplicación de índices mecánicos bajos, como es el caso del SonoVue®.

1.2.8.2 Aplicación de los contrastes ecográficos en el estudio del hígado

La principal aplicación de los nuevos contrastes ecográficos en el hígado, es sin duda la caracterización de lesiones focales hepáticas [Albrecht 2001, Quaia 2004, Nicolau 2004]. El Levovist® fue útil para valorar la permeabilidad de los vasos pero no para caracterizar lesiones focales. Los contrastes de segunda generación, una vez inyectados en una vena periférica permiten estudiar el realce de la lesión hepática en las diferentes fases

(arterial o precoz, portal y tardía o de equilibrio), como ocurre en los estudios mediante TC. En función de la captación de contraste en las diferentes fases del estudio, se puede caracterizar la lesión [Nicolau 2006]. El estudio ecográfico tiene la ventaja sobre la TC o la RM de ser un estudio dinámico que permite evaluar la lesión durante todo el estudio en tiempo real, es decir, se trata de una adquisición de imágenes constante.

Recientemente se está aplicando el contraste ecográfico en la cuantificación del tiempo de tránsito, contabilizando el tiempo transcurrido desde la inyección del contraste en una vena periférica hasta su detección en las venas suprahepáticas una vez atravesado el filtro hepático.

En los últimos años se ha empezado a valorar la aplicación de contrastes ecográficos de segunda generación en los estudios de permeabilidad de grandes vasos arteriales [Sidhu 2006, Duerschmied 2006] y venosos [Rossi05], existiendo aún escasa experiencia en el estudio vascular del hígado trasplantado. De los pocos trabajos publicados al respecto, la mayoría hace referencia a los contrastes de primera generación (Levovist®) [Herold 2001, Sidhu 2000, Sidhu 2002, Sidhu 2004], habiéndose realizados muy pocos estudios en relación a la aplicación del Optison® [Hom 2006] o del SonoVue® [Piscaglia 2004] en este campo. En todo caso, todos los trabajos coinciden en apuntar los buenos resultados obtenidos mediante esta técnica en el estudio de la vascularización hepática.

2. ESTUDIO I

**DIAGNÓSTICO ECOGRÁFICO DE LA TROMBOSIS DE LA ARTERIA
HEPÁTICA EN FASE PRE-CLÍNICA**

2.1. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1.1. Hipótesis

El diagnóstico de la trombosis de la arteria hepática mediante ecografía Doppler previo a la aparición de signos clínicos, permitiría realizar una revascularización de la arteria antes de que la vía biliar sufriera daños irreversibles, reduciendo así la tasa de morbi-mortalidad de estos pacientes y la necesidad de retrasplante.

2.1.2. Objetivos

- Analizar la posibilidad de detectar la trombosis de la arteria hepática mediante ecografía-Doppler en el post-trasplante inmediato antes de que exista sospecha clínica
- Comparar la morbi-mortalidad y tasa de retrasplantes en pacientes diagnosticados de trombosis de la arteria hepática mediante ecografía Doppler en fase pre-clínica con la de aquellos diagnosticados tras la aparición de signos clínicos de disfunción hepática.

2.2. PACIENTES Y MÉTODOS

2.2.1. Diseño del estudio

Estudio retrospectivo en el que se evaluaron los 549 trasplantes hepáticos realizados en el Hospital Clínico de Barcelona entre Enero de 1990 y Julio de 1998. Se seleccionaron los pacientes que habían desarrollado una trombosis precoz de la arteria hepática (en los primeros 30 días tras el trasplante) y que habían sido sometidos a un estudio ecográfico Doppler en las primeras 72 horas posteriores al trasplante. Se realizó un seguimiento por un periodo de 12 meses.

2.2.2. Pacientes

Diecisiete trasplantes hepáticos en 16 pacientes cumplieron los requisitos para ser incluidos en el estudio. De ellos, 9 eran hombres y 7 mujeres, con una edad comprendida entre los 16 y los 65 años (media de 48,27)

2.2.3. Métodos

2.2.3.1. Ecografía Doppler

A todos los pacientes se les realizó una ecografía Doppler basal dentro de los tres primeros días post-trasplante. Los estudios fueron realizados con un ecógrafo Toshiba, modelo SSH 140 A (con Doppler color y pulsado) y, en caso de los estudios portátiles,

con un equipo Toshiba Sonolayer-V-SAL-38D (con Doppler pulsado únicamente). En todos los estudios el transductor utilizado fue de 3,75 MHz.

Desde Enero de 1990 hasta Junio de 1993, las exploraciones ecográficas sólo se realizaban cuando había indicación clínica, bien por sospecha de trombosis de la arteria hepática o por cualquier otro problema clínico que requiriera una ecografía Doppler. A partir de esta fecha, se instauró un protocolo diagnóstico que incluía la realización de un estudio Doppler en las primeras 72 horas tras el trasplante, hubiera o no indicación clínica.

En todos los casos se realizó primero un estudio ecográfico en escala de grises para valorar el parénquima hepático, el estado de la vía biliar y la presencia de colecciones intra-abdominales. Posteriormente se comprobó la permeabilidad de las estructuras vasculares (vena porta, venas suprahepáticas, vena cava inferior y arteria hepática) con el Doppler color y Doppler pulsado. El flujo de la arteria hepática se estudió en el hilio y también en al menos una de las ramas intrahepáticas. El espectro obtenido con el Doppler pulsado a ambos niveles, extra e intrahepático, se evaluó de forma semicuantitativa mediante el Índice de Resistencia (IR).

2.2.3.2. Criterios clínicos

La sospecha clínica de trombosis de la arteria hepática se estableció en los casos de disfunción precoz del injerto según criterios descritos [González 1994], hipertransaminasemia o deterioro no justificado de un injerto con función previa correcta o de las condiciones del paciente (fiebre de origen desconocido, coagulopatía o hemorragia digestiva)

2.2.3.3. Protocolo diagnóstico

Se realizó en todos los casos una ecografía Doppler en los primeros 3 días tras el trasplante.

Se efectuó el diagnóstico de trombosis de la arteria hepática cuando el estudio Doppler no detectó flujo arterial a lo largo del eje de la arteria hepática en el hilio ni en las ramas intrahepáticas. El diagnóstico de confirmación se estableció mediante arteriografía o bien directamente en el acto quirúrgico.

Se llevó a cabo un estudio arteriográfico también con la sospecha de trombosis en los pacientes con disfunción precoz del injerto en los que el estudio Doppler presentaba:

- 1) ausencia de flujo arterial intrahepático pero con flujo de alta resistencia en el hilio (con ausencia de fase diastólica, $IR=1$) [Harihara 1998].
- 2) registros Doppler intraparenquimatosos presentes pero de morfología tipo tardus-parvus, con IR bajos ($IR<0,55$), sin detección de velocidades elevadas en la anastomosis arterial que sugirieran una estenosis [Dodd94].

Si alguno de estos dos hallazgos fue detectado en pacientes sin sospecha clínica de trombosis, se repitió el estudio Doppler pasadas las primeras 72 horas. En caso de persistir estos hallazgos Doppler o ante la aparición de algún signo clínico que hiciera sospechar trombosis de la arteria hepática, también se realizó una arteriografía.

2.2.3.4. Arteriografía

Los estudios arteriográficos fueron realizados con un equipo Politron Plus (Siemens, Issaquah, WA) mediante punción retrógrada de la arteria femoral y cateterización

selectiva de la arteria celiaca con catéteres angiográficos 5F estándar. Se incluyeron fases arterial y venosa en todos los casos.

2.2.3.5. Variables analizadas

En función de los criterios clínicos establecidos, se clasificaron los pacientes incluidos en el estudio en sintomáticos y asintomáticos según hubiera o no sospecha clínica de trombosis de la arteria hepática en el momento del diagnóstico ecográfico.

En ambos grupos de pacientes (sintomáticos y asintomáticos) se analizó el tiempo transcurrido desde el trasplante hasta el diagnóstico ultrasonográfico de la trombosis, los hallazgos de la ecografía Doppler diagnóstica, el intervalo de tiempo transcurrido desde el trasplante hepático hasta el tratamiento, el número de injertos con trombosis de la arteria hepática que pudieron ser salvados, la incidencia de complicaciones biliares y la supervivencia de los pacientes tras un periodo de seguimiento de 12 meses.

2.3. RESULTADOS

De los 17 trasplantes incluidos en el estudio, 7 (en 6 pacientes) eran sintomáticos en el momento del diagnóstico, que se efectuó entre el 2º y 20º día tras el trasplante (media de 10,4 días). En los restantes 10 pacientes, el diagnóstico ecográfico se realizó antes de que hubiera sospecha clínica de trombosis entre 1 y 6 días tras el trasplante (media de 3,5 días)

2.3.1. Hallazgos en la ecografía-Doppler

Los hallazgos de las ecografías Doppler se resumen en la Tabla 2.1.

2.3.1.1. Pacientes sintomáticos

En uno de los 7 trasplantes, la ecografía realizada a los 2 días de la intervención por sospecha clínica de trombosis, detectó un flujo arterial escaso y con un registro de baja amplitud con un $IR < 0,55$. La arteriografía confirmó la existencia de trombosis de la arteria hepática.

En los 6 injertos restantes, no se detectó registro arterial en la ecografía Doppler cuando aparecieron los síntomas. En 5 de ellos se había realizado previamente una ecografía Doppler basal (en las primeras 72 horas post-trasplante) que había demostrado la permeabilidad de la arteria cuando aún no había sospecha clínica de trombosis. El registro en esta ecografía basal fue normal en 4 casos y patológico con ausencia de fase diastólica ($IR=1$) en el caso restante.

2.3.1.2. Pacientes asintomáticos

En uno de los 10 pacientes, la onda obtenida en la ecografía Doppler basal del 3° día post-trasplante era normal. Tres días después una ecografía realizada por otro motivo (dolor abdominal), constató la ausencia de flujo arterial. En los 9 pacientes restantes, el diagnóstico se sospechó ya en la ecografía realizada en los 3 primeros días post-trasplante. En 5 de los 9 casos no había flujo en la ecografía basal. En los 4 restantes no

2. Estudio I

había flujo intrahepático pero sí hilar de alta resistencia (IR=1) por lo que se repitió el estudio 4 ó 5 días tras el trasplante; en el momento de la segunda ecografía, los pacientes seguían asintomáticos. En este segundo estudio se demostró una persistencia del hallazgo en dos casos y una ausencia completa de flujo en los otros dos.

Paciente	Día 1ª eco	Hallazgos 1ª eco	Días eco diagnóstica*	Hallazgos eco diagnóstica*
Sintomáticos				
1	3	Normal	9	Ausencia de flujo
2	2	IR<0,55		
3	2	Normal	19	Ausencia de flujo
4	3	Ausencia de flujo		
5	2	Normal	12	Ausencia de flujo
6	1	Normal	20	Ausencia de flujo
7	2	IR=1	8	Ausencia de flujo
Asintomáticos				
1	3	Ausencia de flujo		
2	3	Ausencia de flujo		
3	2	IR=1	5	IR=1
4	3	Normal	6	Ausencia de flujo
5	2	IR=1	5	Ausencia de flujo
6	2	IR=1	4	IR=1
7	1	IR=1	4	Ausencia de flujo
8	1	Ausencia de flujo		
9	2	Ausencia de flujo		
10	2	Ausencia de flujo		

* eco diagnóstica: ecografía que estableció el diagnóstico de trombosis de la arteria hepática en los pacientes en que no se había establecido el diagnóstico con la ecografía basal

Tabla 2.1. Días transcurridos desde el trasplante hasta la realización de los primeros estudios Doppler, hallazgos ecográficos y tiempo transcurrido hasta el diagnóstico en función de los datos clínicos (sintomáticos) o por control rutinario (asintomáticos)

2.3.2. Tratamiento y evolución

El tratamiento realizado en cada paciente cuando fue posible y la evolución clínica del injerto y del paciente se resumen en la Tabla 2.2.

2.3.2.1. Pacientes sintomáticos

Tratamiento. Seis de los 7 casos fueron tratados entre 2 y 21 días después del trasplante (media de 10,5 días), uno de ellos con un retrasplante de emergencia, y los otros 5 mediante revascularización quirúrgica inmediata tras el diagnóstico (2 trombectomías, 2 trombectomías con reconstrucción arterial y 1 trombectomía con interposición de un injerto de arteria iliaca).

El séptimo caso de trombosis sintomática no fue tratado. Se trataba de una nueva trombosis en un paciente que ya había sido trasplantado recientemente por una trombosis de la arteria hepática; corresponde al paciente retrasplantado de emergencia descrito en el párrafo anterior. La trombosis de la arteria fue confirmada en la necropsia.

Evolución. La evolución clínica en 3 de los 5 pacientes tratados mediante revascularización fue satisfactoria, a pesar de que en uno de ellos se detectó una estenosis residual asintomática inferior al 50%. Los otros 2 pacientes tratados con revascularización de la arteria tuvieron que ser posteriormente trasplantados de nuevo, uno de ellos precozmente debido a una nueva trombosis de la arteria hepática detectada 23 días después de la revascularización y otro 5 meses más tarde porque desarrolló una estenosis de la vía biliar intrahepática secundaria a la isquemia.

El paciente que se trató mediante trasplante urgente, desarrolló de nuevo una trombosis precoz de la arteria hepática con repercusión clínica que no fue ya tratada. El paciente falleció en pocos días.

En suma, 3 de los 7 trasplantes (42,8%) pudieron ser salvados, 3 casos (42,8%) fueron retrasplantados y un paciente falleció a los pocos días del trasplante.

2.3.2.2. Pacientes asintomáticos

Tratamiento. En los 10 pacientes diagnosticados de trombosis con las ecografías rutinarias cuando aún no existía ninguna repercusión clínica se intentó la revascularización, que se realizó entre el 1º y el 12º días tras el trasplante (4,8 días de media). En uno de ellos, el tratamiento se realizó por vía endovascular en el mismo acto de la arteriografía diagnóstica, mediante fibrinólisis loco-regional con infusión de urokinasa (200.000 U en 20 minutos) y posterior angioplastia percutánea de la estenosis subyacente. Los 9 pacientes restantes fueron tratados mediante revascularización quirúrgica: 3 trombectomías, 5 trombectomías con revisión de la anastomosis y una trombectomía con interposición de un injerto de la arteria iliaca.

Evolución. El tratamiento fue satisfactorio en todos los casos, aunque se detectó una estenosis residual de la arteria en dos pacientes, uno de los cuales se trató mediante angioplastia percutánea. En el segundo caso se mantuvo una conducta conservadora y no se realizó ningún tratamiento porque se trataba de una estenosis inferior al 50%, sin que se detectara ninguna complicación posterior en el seguimiento.

2. Estudio I

A largo plazo sólo se detectó una complicación biliar consistente en una estenosis de la vía biliar extrahepática, 6 meses posteriores a la revascularización, y sin clara etiología isquémica que se trató mediante dilatación endoscópica

Dos pacientes de este grupo tuvieron que ser re-trasplantados a los 12 y 40 días posteriores a la revascularización respectivamente debido a una recurrencia de la trombosis de la arteria hepática.

En resumen, se consiguió salvar el injerto en 8 de los 10 pacientes de este grupo (80%)

Los dos pacientes restantes recibieron un segundo trasplante (20%). Durante los 12 meses de seguimiento un paciente falleció por causas no relacionadas.

Paciente	Diagnóstico ecográfico (días)	Tratamiento (días)	Tipo de tratamiento	Evolución
Sintomáticos				
1	9	9	Trombectomía + reanastomosis	Buena
2	2	2	Trombectomía	Buena
3	19	19	Trombectomía + injerto iliaca	Buena
4	3	3	Trombectomía	Retrasplante ⁽¹⁾
5	12		No tratamiento	Exitus
6	20	21	Retrasplante	
7	8	9	Trombectomía+reanastomosis	Retrasplante ⁽²⁾
Asintomáticos				
1	3	4	Trombectomía+reanastomosis	Buena
2	3	3	Trombectomía+reanastomosis	Retrasplante ⁽¹⁾
3	6	9	Trombectomía + injerto iliaca	Buena
4	6	12	Fibrinólisis + angioplastia	Buena
5	5	6	Trombectomía+reanastomosis	Retrasplante ⁽¹⁾
6	4	5	Trombectomía	Buena
7	4	4	Trombectomía+reanastomosis	Buena ⁽³⁾
8	1	1	Trombectomía	Exitus
9	2	2	Trombectomía	Buena
10	2	2	Trombectomía + reanastomosis	Buena

⁽¹⁾ Recidiva de la trombosis de la arteria hepática

⁽²⁾ Estenosis de la vía biliar intrahepática

⁽³⁾ Estenosis del colédoco

Tabla 2.2. Tratamiento realizado y evolución

3. ESTUDIO II

**INCREMENTO DE LAS RESISTENCIAS EN LA ARTERIA HEPÁTICA EN EL
POST-TRASPLANTE INMEDIATO: FACTORES ETIOLÓGICOS,
REPERCUSIÓN CLÍNICA Y VALOR PRONÓSTICO**

3.1. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

3.1.1. Hipótesis

- El flujo de alta resistencia en la arteria hepática en el post-trasplante inmediato es un hallazgo frecuente y su origen podría estar en relación con factores relativos al donante o al receptor antes del trasplante o factores relacionados con la intervención quirúrgica y la preservación del injerto.
- El incremento del índice de resistencia en el post-trasplante inmediato sería un hecho frecuente sin relevancia clínica a corto ni a largo plazo

3.1.2. Objetivos

- Identificar los factores etiológicos que contribuyen a la elevación del índice de resistencia en los primeros días tras el trasplante hepático
- Determinar la repercusión clínica del incremento de las resistencias arteriales en el post- trasplante inmediato
- Determinar si el índice de resistencia (IR) elevado tiene valor pronóstico en la función del injerto hepático a largo plazo

3.2. PACIENTES Y MÉTODOS

3.2.1. Diseño del estudio

Estudio retrospectivo en que se incluyeron los pacientes sometidos a trasplante ortotópico de hígado procedente de donante cadáver en el Hospital Clínico de Barcelona durante un periodo de 30 meses consecutivos, desde Julio de 1993 hasta Diciembre de 1995, y a los que se les realizó una ecografía Doppler en las primeras 72 horas posteriores al trasplante. Sólo se incluyeron en el estudio aquellos pacientes de los cuales se disponía de imágenes archivadas con la representación de la onda Doppler.

Durante el periodo de estudio 98 pacientes cumplían estos criterios.

En todos los pacientes se realizó un seguimiento por un periodo de 5 años.

Criterios de exclusión

1. Trombosis de la arteria hepática detectada en las primeras 72 horas post-trasplante.

La ecografía-Doppler realizada en los 3 primeros días post-trasplante no detectó flujo arterial en 6 pacientes, por lo que fueron sometidos posteriormente a un estudio arteriográfico. La arteriografía confirmó la presencia de trombosis en 4 de ellos, que fueron excluidos del estudio. En los otros dos, la arteria era permeable.

2. Estenosis de la arteria hepática detectada en las primeras 72 horas post-trasplante.

En 4 pacientes, la ecografía realizada en el postrasplante inmediato, detectó un registro de morfología tipo tardus-parvus, sospechoso de estenosis. En uno de ellos, la

arteriografía confirmó la presencia de una estenosis a nivel de la anastomosis arterial por lo que fue excluido del estudio. Los tres trasplantes restantes también fueron excluidos del estudio aunque en ellos no se realizó una arteriografía que confirmara la estenosis.

3.2.2. Pacientes

Tras aplicar los criterios de exclusión, 90 pacientes formaron parte del estudio: 57 varones (63,3%) y 33 mujeres (36,6%) con una edad comprendida entre los 16 y los 65 años (media de 48,5 años).

Todos los pacientes trasplantados tenían un grupo sanguíneo compatible con el donante excepto en un caso que fue trasplantado por una hepatitis fulminante.

3.2.3. Procedimiento quirúrgico

Hasta su implantación en el receptor, los injertos fueron preservados en la solución de la Universidad de Wisconsin (Bristol-Myers Squibb, Madrid, España) sola o combinada con la solución Euro-Collins (Lab Estévez, Madrid, España) [García-Valdecasas 1992]. Todos los trasplantes fueron realizados siguiendo las técnicas quirúrgicas estándar [Starlz 1985]. Tras la intervención, todos los pacientes siguieron protocolos similares de cuidados post-operatorios y terapia inmunosupresora.

3.2.4. Métodos

3.2.4.1. Ecografía Doppler

3.2.4.1.1. Ecografía Doppler basal

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les había realizado una ecografía Doppler durante las primeras 72 horas posteriores al trasplante.

El estudio ecográfico se realizó con un aparato de ultrasonidos equipado con Doppler color y Doppler pulsado (modelo SSH140A, Toshiba, Nasu, Japón) y un transductor de 3,75 MHz. El equipo utilizado para los estudios portátiles fue el modelo Toshiba Sonolayer-V-SAL-38D (sólo con Doppler pulsado).

En todos los casos se siguió la misma pauta de estudio ecográfico que la descrita para el Estudio I (apartado 2.2.3.1.)

Se consideró que el índice de resistencia (IR) de la arteria hepática era normal si era superior a 0,55 e inferior a 0,80 [Kok 1996, Platt 1997].

3.2.4.1.2. Protocolo de seguimiento ecográfico

En los casos en que el estudio Doppler realizado en los primeros 3 días tras el trasplante demostró una arteria permeable aunque con un índice de resistencia elevado (superior a 0,80) en pacientes sin alteraciones clínicas o analíticas que hicieran sospechar patología arterial, el estudio Doppler se repitió pasados los 3 primeros días posteriores al trasplante. Si en esta segunda ecografía no se detectó flujo en la arteria intrahepática (con flujo de alta resistencia sin fase diastólica o ausencia completa de flujo en la arteria extrahepática) o bien el registro arterial patológico se mantuvo concomitantemente con

la aparición de alteraciones analíticas sospechosa de isquemia, se realizó una arteriografía.

En los pacientes asintomáticos en que persistía la alteración del IR se realizaron ecografías de control periódicas hasta la normalización del registro.

Se realizó también un estudio arteriográfico en aquellos pacientes con sospecha de trombosis de la arteria hepática en base a los hallazgos Doppler descritos en el Estudio I (apartado 2.2.3.3) y en los que había sospecha de estenosis de la arteria hepática según criterios descritos [Dodd 1994].

3.2.4.1.3. Clasificación de los pacientes en función del IR de la arteria hepática

En función del registro Doppler arterial obtenido en la primera ecografía realizada tras el trasplante, los pacientes fueron clasificados en dos grupos:

- **Grupo I:** IR normal [0,55-0,80] (Figura 3.1)

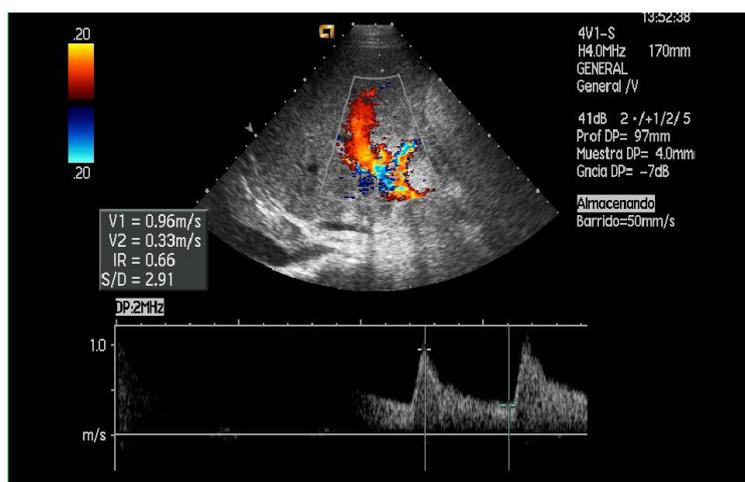
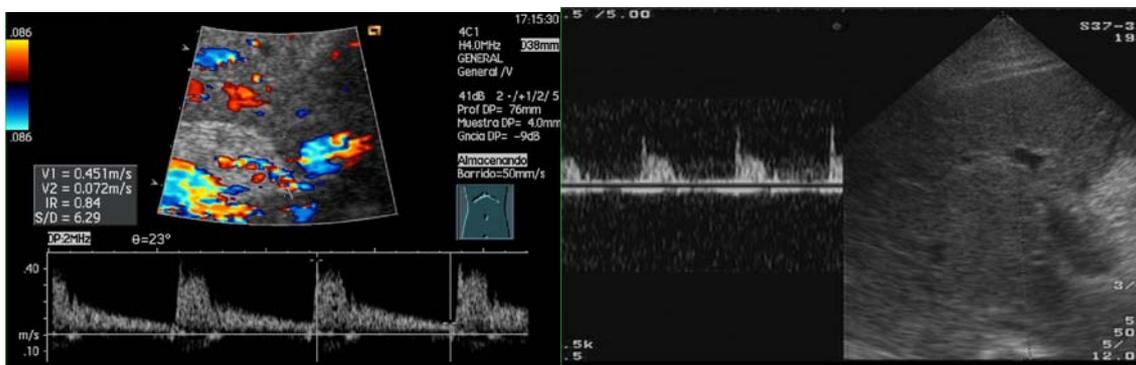


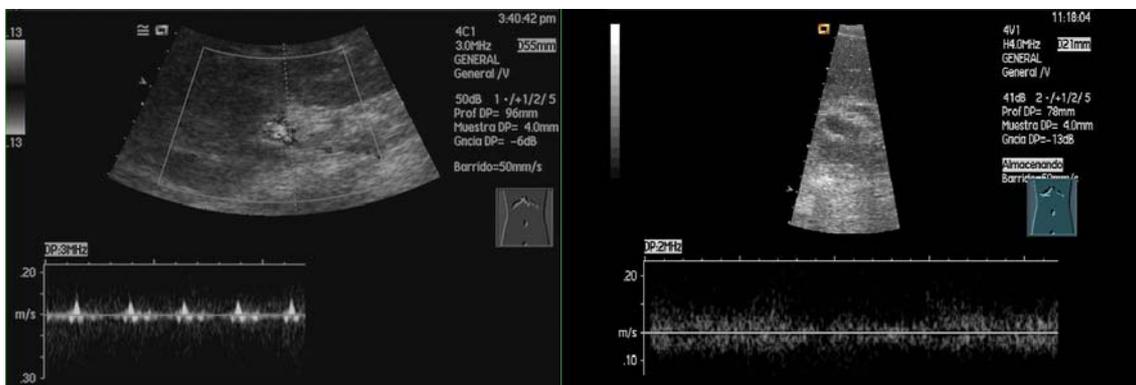
Figura 3.1. Grupo I, arteria hepática con IR normal [0,55-0,80]

- **Grupo II:** IR elevado [$> 0,80$]. Los pacientes de este grupo fueron clasificados a su vez en cuatro subgrupos según el tipo de onda que presentaran:
 - **Tipo 1:** Velocidad sistólica normal con flujo diastólico disminuido pero presente [$0,80 < IR < 1$] (Figura 3.2a)
 - **Tipo 2:** Sístole normal con ausencia de fase diastólica [$IR=1$] (Figura 3.2b)
 - **Tipo 3:** Señal Doppler constituida únicamente por pequeños picos sistólicos (Figura 3.2c)
 - **Tipo 4:** Ausencia de flujo (con arteria permeable en la arteriografía, aunque de flujo escaso y lento) (Figura 3.2d)



3.2a

3.2b



3.2c

3.2d

Figura 3.2. Clasificación de los pacientes del Grupo II en función del tipo de onda arterial. 3.2a. Tipo 1. 3.2b. Tipo 2. 3.2c. Tipo 3. 3.2d. Tipo 4.

3.2.4.2. Variables analizadas

3.2.4.2.1. Factores etiológicos

Con el fin de determinar la posible causa o causas contribuyentes a la aparición de un registro arterial de alta resistencia en el post-trasplante inmediato, se analizaron 17 variables relativas al donante, al receptor, a las características del injerto antes de su implante y al procedimiento quirúrgico.

- Donante:
 - Edad
 - Sexo
 - Causa de muerte cerebral:
 - Traumática
 - Vascular
 - Otras

- Receptor
 - Edad
 - Sexo
 - Clasificación Child-Pugh antes del trasplante
 - Serología viral antes del trasplante:
 - Virus de la hepatitis A
 - Virus de la hepatitis B
 - Virus de la hepatitis C
 - No virus.

- Enfermedad que condicionó la indicación del trasplante
 - Cirrosis hepática +/- carcinoma hepatocelular estadio A
 - Inducida por el alcohol
 - Virus de la hepatitis B
 - Virus de la hepatitis C
 - Criptogenética
 - Hemocromatosis
 - Enfermedad colestásica crónica
 - Cirrosis biliar primaria
 - Colangitis esclerosante
 - Enfermedad metabólica
 - Amiloidosis
 - Hiperoxaluria
 - Fallo hepático fulminante
 - Retrasplante
- Injerto y procedimiento quirúrgico
 - Hallazgos en la biopsia intraoperatoria
 - Cambios isquémicos: ausentes/leves/moderados
 - Esteatosis: ausente/leve/moderada/severa
 - Tipo de anastomosis arterial realizada en la cirugía
 - Tiempo de isquemia (tiempo transcurrido desde que se extrae el injerto del donante hasta que se implanta en el receptor y se restablece el flujo sanguíneo hepático)
 - Duración de la intervención quirúrgica

- Transfusiones de glóbulos rojos y plaquetas
- Gasto cardiaco después de la reperfusión hepática y su incremento respecto al gasto cardiaco pre-trasplante. Estos datos fueron analizados con el fin de obtener información indirecta del flujo portal.

3.2.4.2.2. Evolución clínica precoz

Se analizaron también factores indicativos de la evolución clínica precoz con el fin de buscar una posible relación con el aumento de las resistencias arteriales:

- Nivel de alanina aminotransferasa (ALT) en sangre a las 72 horas del trasplante
- Función hepática post-quirúrgica precoz. Se evaluó siguiendo el escore descrito [Grande 1992] que clasifica el funcionamiento hepático en tres categorías (buena función, disfunción moderada y disfunción severa) teniendo en cuenta el nivel máximo de ALT en suero, la producción media de bilis y el peor tiempo de protrombina registrados durante las primeras 72 horas posteriores al trasplante.
- Hallazgos en la biopsia hepática realizada a los 3-15 días post-trasplante en los casos en que se hizo:
 - Normal
 - Rechazo leve o moderado
 - Isquemia
 - Colestasis
 - Otros
- Duración de la estancia en la unidad de cuidados intensivos
- Duración del ingreso en el hospital

3.2.4.2.3. Seguimiento de los pacientes

Se realizó un seguimiento clínico y ecográfico periódico de los pacientes durante un periodo de 5 años con el fin de determinar el valor pronóstico de la elevación de las resistencias arteriales hepáticas en el post-trasplante inmediato.

Todas las ecografías de control incluían un estudio basal en escala de grises y un estudio Doppler de todos los vasos hepáticos con determinación del IR en la arteria hepática hiliar y en al menos una de las ramas intrahepáticas.

Se analizaron las complicaciones biliares, la tasa de retrasplantes y las muertes ocurridas durante los cinco años de seguimiento.

3.2.5. Análisis estadístico

Tras clasificar a los pacientes en dos grupos en función del IR de la ecografía basal (IR normal e IR elevado), se aplicó un análisis univariado para comparar en ambos grupos todas las variables recogidas. En el caso de las variables cuantitativas se utilizó el test de Mann-Whitney y en las cualitativas el test Chi-cuadrado. Se aplicó un análisis de correlación de Pearson en las variables que demostraron diferencias estadísticamente significativas en el análisis univariado (consideradas como tales cuando $p < 0,05$) con el fin de descartar que estuvieran relacionadas entre ellas.

Las variables que presentaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en el análisis univariado ($p < 0,05$), fueron de nuevo analizadas para los cuatro tipos de registro de alta resistencia descritos previamente utilizando el test de Kruskal-Wallis

3.3. RESULTADOS

3.3.1. Tipo de onda Doppler

De los 90 pacientes incluidos en el estudio, 41 (45,6%) tenían elevado el IR ($IR > 0,80$) en el primer estudio Doppler realizado en las primeras 72 horas post-trasplante, es decir, pertenecían al Grupo II. La distribución en función del tipo de onda en este grupo se describe en la Tabla 3.1:

Tipo 1 (flujo sistólico y diastólico)	14 (34%)
Tipo 2 (flujo sistólico sin diástole)	20 (49%)
Tipo 3 (pequeños picos sistólicos)	5 (12%)
Tipo 4 (ausencia de flujo)	2 (5%)

Tabla 3.1. Distribución de los pacientes del Grupo II en función del tipo de onda Doppler de la arteria hepática

En la segunda ecografía realizada pasados los 3 primeros días post-trasplante, se observó una normalización del IR en 34 de los 41 pacientes. En los 7 restantes, el flujo seguía siendo de alta resistencia en el segundo control. En todos ellos excepto en un caso, el flujo se normalizó en las ecografías de control realizadas dentro de los 15 días posteriores al trasplante. Solamente en un caso, el registro persistió elevado ($IR = 0,85$) en los controles ecográficos, sin que aparecieran complicaciones relacionadas con la arteria hepática en el seguimiento.

3.3.2. Factores etiológicos

Los resultados obtenidos del análisis de las diferentes variables en relación con el IR con el fin de determinar los posibles factores etiológicos contribuyentes a la aparición de un flujo arterial de alta resistencia en el post-trasplante inmediato, se reflejan en las Tablas 3.2-3.16.

3.3.2.1. Variables relativas al donante

Los resultados obtenidos y el grado de asociación estadística de las diferentes variables en los dos grupos de pacientes (I y II), quedan reflejados en las Tablas 3.2, 3.3 y 3.4.

	Grupo I	Grupo II
Mínimo	16	19
Máximo	65	71
Media	36,5	45,6

p=0,008

Tabla 3.2. Edad del donante (años)

	Grupo I		Grupo II	
	Nº pacientes	%	Nº pacientes	%
Hombre	37	75	27	66
Mujer	12	25	14	34

p=ns

Tabla 3.3. Sexo del donante

	Grupo I		Grupo II	
	Nº pacientes	%	Nº pacientes	%
Traumática	26	53	21	51
Vascular	15	31	13	32
Otros	8	16	7	17

p=ns

Tabla 3.4. Causa de muerte cerebral del donante

3.3.2.2. Variables relativas al receptor

Los resultados obtenidos y el grado de asociación estadística entre las diferentes variables en los dos grupos (I y II) se recogen en las Tablas 3.5, 3.6, 3.7, 3.8 y 3.9

3. Estudio II

	Grupo I	Grupo II
Mínimo	16	23
Máximo	65	63
Media	47,6	49,1

p=ns

Tabla 3.5. Edad del receptor (años)

	Grupo I		Grupo II	
	Nº pacientes	%	Nº pacientes	%
Hombre	33	67	24	59
Mujer	16	33	17	41

p=ns

Tabla 3.6. Sexo del receptor

	Grupo I		Grupo II	
	Nº pacientes	%	Nº pacientes	%
A	13	34	7	19
B	16	42	13	36
C	9	24	16	45

p=ns

Tabla 3.7. Clasificación Child-Pugh de funcionamiento hepático previo al trasplante (no calculado para pacientes con enfermedad metabólica, fallo hepático agudo o retrasplante)

3. Estudio II

	Grupo I		Grupo II	
	Nº pacientes	%	Nº pacientes	%
Cirrosis hepática (+/- CHC)	36	74	28	68
Alcohol	1	2	5	12
Alcohol + VHC	5	11	2	5
Alcohol + VHB	1	2	3	7
Hepatitis VHC	24	49	17	42
Hepatitis VHB	3	6	0	0
Criptogenética	1	2	1	2
Hemocromatosis	1	2	0	0
Colestasis crónica	2	4	8	20
Cirrosis biliar primaria	1	2	6	15
Colangitis esclerosante	1	2	2	5
Enfermedades metabólicas	4	8	0	0
Amiloidosis	3	6	0	0
Hiperoxaluria	1	2	0	0
Fallo hepático agudo	5	10	5	12
Retrasplante	2	4	0	0

CHC= Carcinoma hepatocelular
VHC= Virus de la hepatitis C
VHB= Virus de la hepatitis B

Enfermedad colestásica crónica p=0,038
Resto p=ns

Tabla 3.8. Enfermedad que condicionó la indicación del trasplante

	Grupo I		Grupo II	
	Nº pacientes	%	Nº pacientes	%
A	0	0	1	2
B	4	8	3	7
C	29	59	19	47
No virus	16	33	18	44

p=ns

Tabla 3.9. Serología vírica del receptor previa al trasplante

3.3.2.3. Variables relativas al injerto

Los resultados obtenidos, así como el grado de asociación estadística de las variables entre los grupos I y II se reflejan en las Tablas 3.10 y 3.11

	Grupo I		Grupo II	
	Nº pacientes	%	Nº pacientes	%
Ausentes	28	60	27	73
Leves	15	32	7	19
Moderados	4	8	3	8

p=ns

Nota: hay datos perdidos

Tabla 3.10. Cambios isquémicos en la biopsia intraoperatoria del injerto tras la reperusión

	Grupo I		Grupo II	
	Nº pacientes	%	Nº pacientes	%
Ausente	42	90	33	90
Leve	1	2	0	0
Moderada	3	6	2	5
Severa	1	2	2	5

p=ns

Nota: hay datos perdidos

Tabla 3.11. Esteatosis hepática en la biopsia intraoperatoria del injerto tras la reperusión

3.3.2.4. Variables relacionadas con la intervención quirúrgica

Los resultados obtenidos, así como el grado de asociación estadística se reflejan en las Tablas 3.12, 3.13, 3.14, 3.15 y 3.16.

	Grupo I	Grupo II
Mínimo	167	122
Máximo	675	925
Media	331	410

p=0,005

Tabla 3.12. Tiempo de isquemia (minutos)

3. Estudio II

	Grupo I		Grupo II	
	Nº pacientes	%	Nº pacientes	%
AH del injerto-AH común	26	55	20	53
AH del injerto-AH principal	5	11	5	13
Tronco celiaco-AH común	8	17	5	13
Tronco celiaco-AH principal	5	11	7	18
AH injerto-AH-AMS	0	0	1	3
Tronco celiaco- Aorta	3	6	0	0

p=ns

Nota: hay datos perdidos

Tabla 3.13. Tipo de anastomosis arterial realizada

	Grupo I	Grupo II
Mínimo	167	122
Máximo	675	925
Media	331	410

p=ns

Tabla 3.14. Duración de la intervención quirúrgica (minutos)

	Grupo I	Grupo II
Concentrados de hematíes		
Mínimo	0	0
Máximo	52	17
Media	7	6
Plaquetas		
Mínimo	0	0
Máximo	70	20
Media	7	4

p=ns

Tabla 3.15. Transfusiones de productos sanguíneos durante el acto quirúrgico

	Grupo I	Grupo II
GC post-reperfusión		
Mínimo	4,5	5,2
Máximo	17,1	16,7
Media	10,1	9,8
Incremento del GC		
Mínimo	-1,5	-1,7
Máximo	7,7	4,1
Media	2,3	1,9

p=ns

Tabla 3.16. Variaciones del gasto cardíaco (GC)

3.3.2.5. Variables con asociación estadísticamente significativa

En conjunto, las variables que mostraron asociación estadística con el aumento de las resistencias arteriales en el post-trasplante inmediato fueron la edad avanzada del donante, un tiempo de isquemia prolongado y la enfermedad colestásica crónica como causa del fallo hepático que condicionó la indicación del trasplante. Creemos que este último factor, la enfermedad colestásica crónica como indicación del trasplante, no se puede tener en cuenta para obtener conclusiones debido al escaso número de pacientes que fueron trasplantados por este motivo en nuestra serie (10 pacientes). Por tanto los dos únicos factores que hemos considerado a la hora de la interpretación de los resultados y la obtención de conclusiones, son la edad avanzada del donante y el tiempo de isquemia prolongado. Ambos contribuyen de forma independiente a la elevación del IR (índice de correlación de Pearson, $r=0,175$).

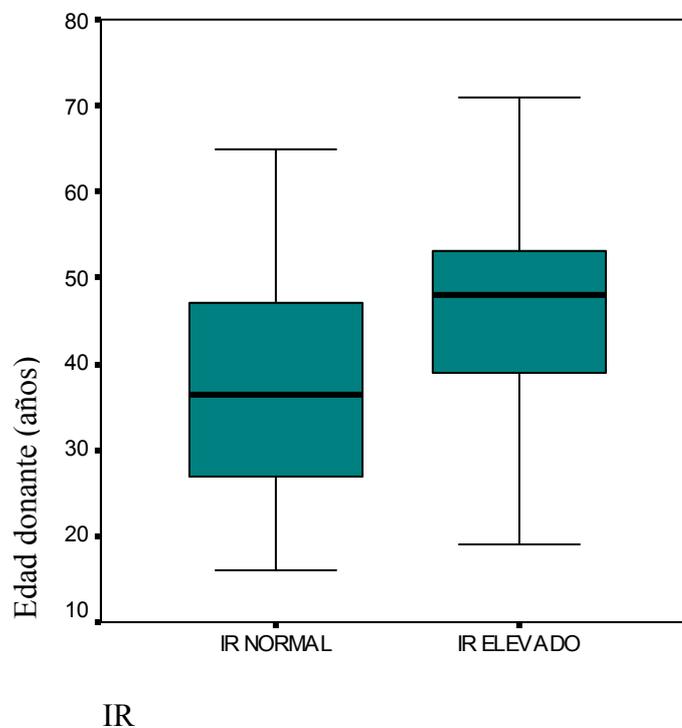
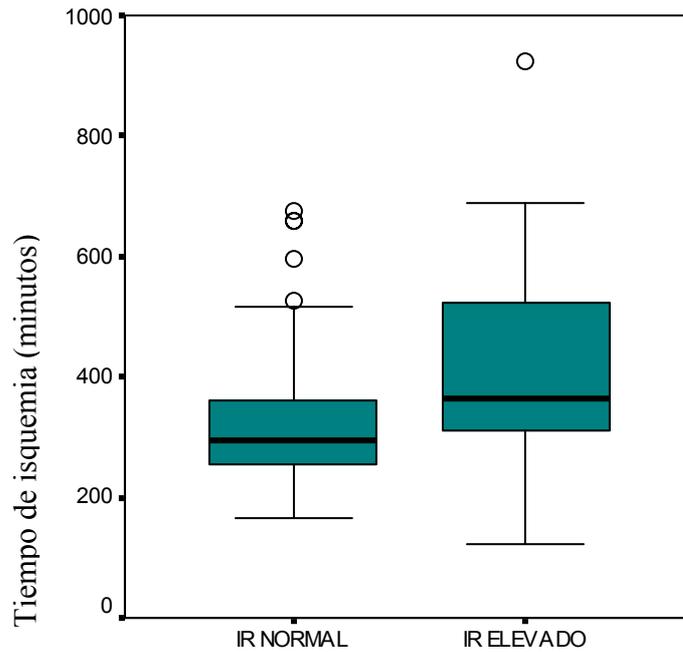


Figura 3.3. Edad del donante en el Grupo I (IR normal) y Grupo II (IR elevado)

En lo que respecta a la edad del donante, el 83% de los pacientes que recibieron un órgano de un donante de edad avanzada (≥ 50 años) tenían el IR elevado en la primera ecografía Doppler de rutina realizada.



IR

Figura 3.4. Tiempo de isquemia en el Grupo I (IR normal) y Grupo II (IR elevado)

Se estudió la correlación de estos dos factores con el grado de alteración de la onda Doppler de la arteria hepática según la estratificación del Grupo II en los 4 tipos de onda descrita previamente.

Los resultados fueron los siguientes:

EDAD DEL DONANTE

	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3	Tipo 4
Mínimo	21	23	19	52
Máximo	55	66	71	56
Media	42,25	47,70	39,20	54

p=ns

Tabla 3.17. Edad del donante (años). Distribución según el tipo de onda

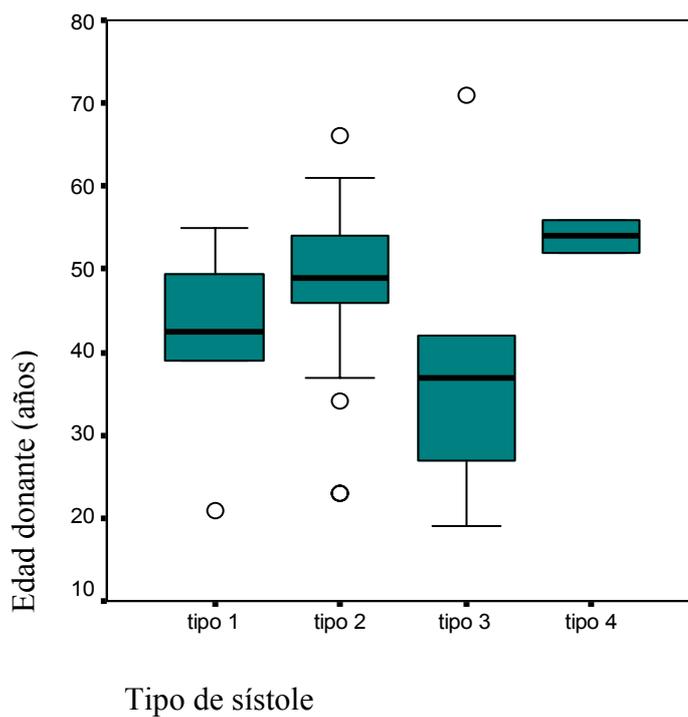


Figura 3.5. Relación entre la edad del donante y el tipo de onda Doppler

TIEMPO DE ISQUEMIA

	Tipo 1	Tipo 2	Tipo 3	Tipo 4
Mínimo	305	203	122	360
Máximo	640	690	600	925
Media	424	378	407	642

p=ns

Tabla 3.18. Tiempo de isquemia (minutos). Distribución según el tipo de onda

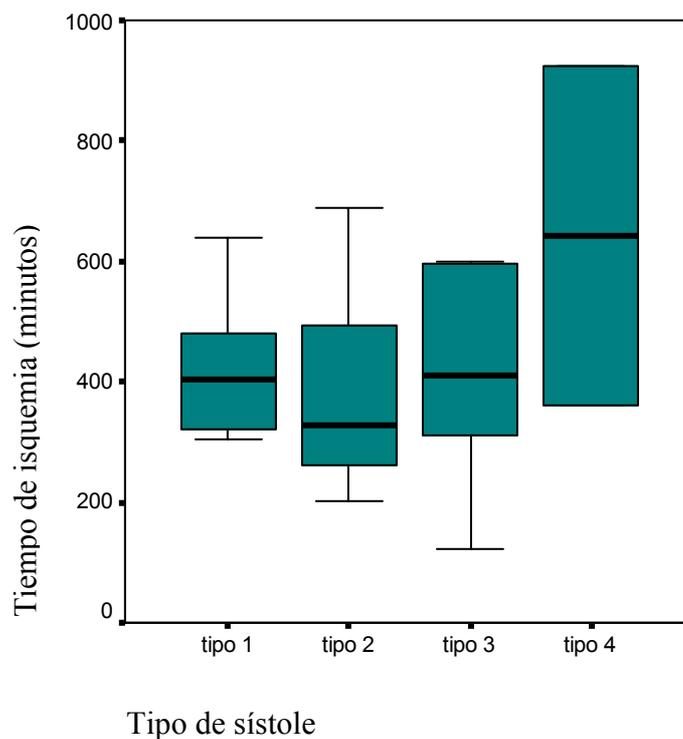


Figura 3.6. Relación entre la tiempo de isquemia y el tipo de onda Doppler

Ni la edad del donante ni el tiempo de isquemia mostraron diferencias en los distintos grados de afectación de la onda. Únicamente destaca un tiempo de isquemia bastante más prolongado en el grupo de pacientes con la onda tipo 4 que en el resto, si bien este

dato no es valorable puesto que este grupo estaba constituido únicamente por dos pacientes y uno de ellos tenía un tiempo de isquemia similar al resto de los grupos.

3.3.3. Evolución clínica precoz

Los resultados del análisis de los factores para estimar la evolución clínica precoz y su asociación estadística entre los grupos I y II se reflejan en las tablas 3.19, 3.20, 3.21 y 3.22.

	Grupo I	Grupo II
Mínimo	54	100
Máximo	6985	3000
Media	959,6	624,7

p=ns

Tabla 3.19. Niveles de alanin aminotransferasa, ALT (U/L) en suero 72 horas después del trasplante

	Grupo I		Grupo II	
	Nº pacientes	%	Nº pacientes	%
Buena función	29	63	23	61
Disfunción moderada	11	24	11	29
Disfunción severa	6	13	4	10

p=ns

Nota: hay datos perdidos

Tabla 3.20. Función precoz del injerto

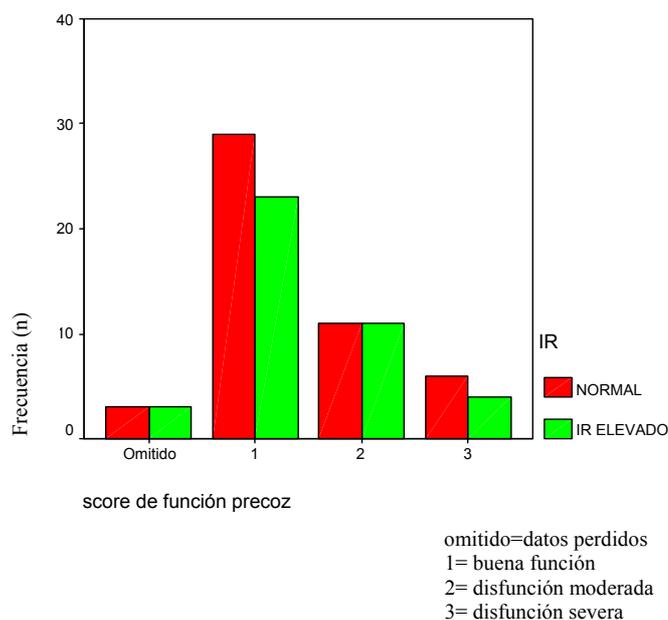
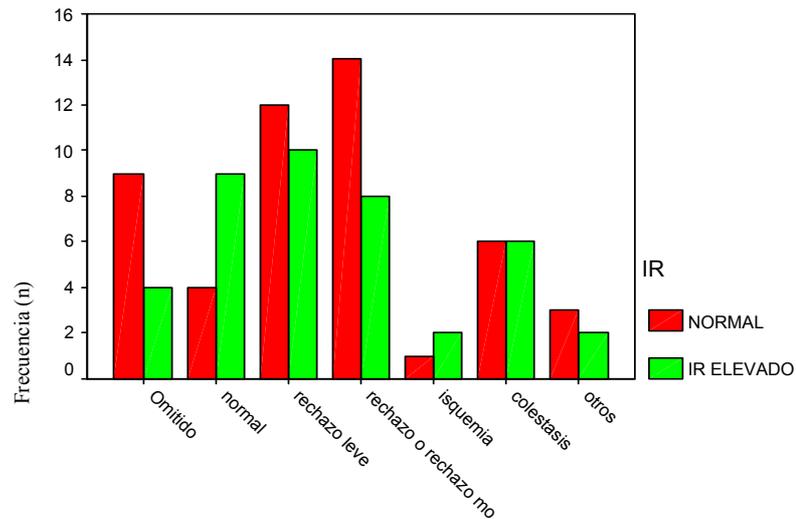


Figura 3.7. Función precoz del injerto en el grupo con IR normal (Grupo I) y en el grupo con IR elevado (Grupo II)

	Grupo I		Grupo II	
	Nº pacientes	%	Nº pacientes	%
Normal	4	10	9	24
Rechazo leve	12	30	10	27
Rechazo moderado	14	35	8	22
Cambios isquémicos	1	2	2	5
Colestasis	6	15	6	17
Otros	3	8	2	5

p=ns

Tabla 3.21. Hallazgos en la biopsia precoz practicada 3-15 días post-trasplante en los casos en que se realizó.



Biopsia 3-15 días post-trasplante

omitido=pacientes en que no se realizó biopsia precoz

Figura 3.8. Hallazgos en la biopsia precoz realizada 3-15 días post-trasplante en el grupo con IR normal (Grupo I) y en el grupo con IR elevado (Grupo II)

	Grupo I	Grupo II
En la UCI		
Mínimo	4	4
Máximo	14	18
Media	7,8	8,4
En el hospital		
Mínimo	5	16
Máximo	144	61
Media	31,7	33,4

UCI=Unidad de Cuidados Intensivos

p=ns

Tabla 3.22. Duración de la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y estancia hospitalaria global tras el trasplante

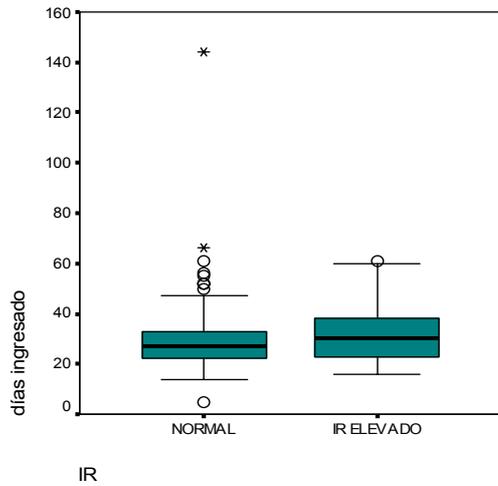


Figura 3.9. Duración de la estancia hospitalaria en el grupo con IR normal (Grupo I) y en el grupo con IR elevado (Grupo II)

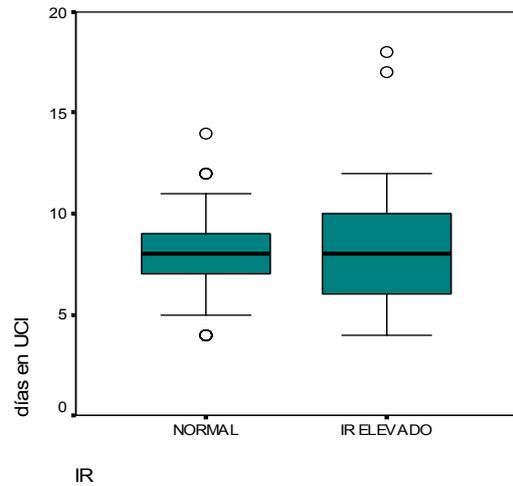


Figura 3.10. Duración de la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) en el grupo con IR normal (Grupo I) y en el grupo con IR elevado (Grupo II)

En resumen, ninguno de los factores analizados en relación a la función precoz del injerto estaba estadísticamente asociado al incremento del IR.

3.3.4. Seguimiento

3.3.4.1. Trombosis de la arteria hepática

A lo largo de todo el seguimiento, solamente en un caso se desarrolló una trombosis de la arteria hepática. Se trataba de un paciente con una onda tipo 1 en el estudio basal pero con normalización del registro en el segundo control ecográfico, al que se le detectó una importante elevación de las transaminasas a los 19 días de ser trasplantado, motivo por el cual se solicitó la ecografía que estableció el diagnóstico de trombosis.

3.3.4.2. Complicaciones biliares de origen isquémico

En los 5 años que siguieron al trasplante, no se encontraron más complicaciones biliares en el grupo con el IR basal elevado que en los trasplantados con IR normal. Solamente se detectó un caso de estenosis de la vía biliar intrahepática con repercusión clínica en cada grupo.

3.3.4.3. Retrasplante y mortalidad

Necesitaron un nuevo trasplante 6 pacientes de los 49 que tenían el IR basal normal (12,2%) y 3 pacientes de los 41 con el IR basal elevado (7,3%), sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos.

Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad de ambos grupos en el periodo de seguimiento: hubo 12 defunciones en el grupo de pacientes con IR basal normal (24,5%) y 8 en el grupo que tenía el IR elevado (19,5%)

4. ESTUDIO III

**APLICACIÓN DEL CONTRASTE ECOGRÁFICO DE ÚLTIMA
GENERACIÓN EN EL ESTUDIO DE PERMEABILIDAD DE LA ARTERIA
HEPÁTICA Y EN EL DIAGNÓSTICO DE LOS SÍNDROMES DE
ROBO ARTERIAL**

4.1. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

4.1.1. Hipótesis

- Los contrastes ecográficos de última generación podrían ser de utilidad en el estudio de la arteria hepática en el hígado trasplantado, ayudando a establecer el diagnóstico diferencial entre la trombosis y la hipoperfusión hepática pero con arteria permeable (estenosis severa, síndromes de robo arterial, casos muy severos de elevación de las resistencias), lo que contribuiría a reducir el número de arteriografías.
- Se podría establecer un diagnóstico de sospecha de los síndromes de robo arterial mediante ecografía Doppler.

4.1.2. Objetivos

- Valorar del rendimiento diagnóstico del contraste ecográfico de última generación en el estudio de la arteria hepática en el post-trasplante inmediato.
- Establecer criterios ecográficos para el diagnóstico de los síndromes de robo arterial con ayuda de los contrastes de última generación.

4.2. PACIENTES Y MÉTODOS

4.2.1. Diseño del estudio

Estudio prospectivo que incluye los trasplantes hepáticos realizados en el Hospital Clínico de Barcelona desde Enero de 2003 hasta Diciembre 2006, ambos inclusive. Se seleccionaron aquéllos en los que la ecografía Doppler no detectó flujo arterial.

4.2.2. Pacientes

En el periodo de estudio, se realizaron 348 trasplantes de hígado. El rango de edad de los pacientes trasplantados fue de 18 a 69 años, con una media de 52,3 años. De ellos 231 eran varones y 117 mujeres.

4.2.3. Métodos

A todos los pacientes se les realizó una ecografía Doppler basal (en las primeras 24 horas post-trasplante) y previo al alta hospitalaria. Se indicó también la práctica de una ecografía cuando el paciente presentó fiebre, dolor abdominal o disfunción del injerto, y cuando se obtuvo un registro Doppler alterado (apartado 3.2.4.1.2 del Estudio II).

El ecógrafo utilizado fue un equipo Acuson-Siemens, modelo Sequoia 512, dotado con Doppler color, Doppler pulsado y software específico para la detección de los contrastes ecográficos de segunda generación. Se utilizó un transductor de 3,75 MHz.

Todos los estudios incluyeron un estudio basal en escala de grises en que se evaluaron el parénquima hepático, la vía biliar y la presencia de colecciones u otras alteraciones

intra-abdominales, y un estudio con Doppler color y Doppler pulsado de todas las estructuras vasculares, con especial interés en el estudio de la arteria hepática. En los casos en que no se obtuvo registro Doppler arterial intrahepático, se administró contraste ecográfico SonoVue® (Bracco) cuyo principio activo es el hexafluoruro de azufre en forma de microburbujas. La dosis utilizada fue de 2,4 ml (en concentración de 8 µl/ml) administrado por vía endovenosa en la vena braquial o bien en la vena yugular en los pacientes portadores de una vía central. Tras la administración del contraste se realizó la exploración ecográfica continua del hígado durante al menos un minuto, con un software específico de bajo índice mecánico (0,17) adecuado para no romper las burbujas de contraste. Este software permite ver la llegada del contraste al hígado en escala de grises, primero a través de la arteria hepática y después a través de la vena porta, ofreciendo una imagen “angiográfica” sin necesidad de aplicar el Doppler.

Si se corroboraba la ausencia de flujo en la arteria hepática tras la administración de SonoVue®, se establecía el diagnóstico de trombosis y se realizaba una arteriografía para su confirmación y eventual tratamiento.

En los pacientes en que el estudio contrastado permitía detectar flujo en la arteria, se realizaba posteriormente (2-3 minutos después de la inyección endovenosa de SonoVue®) un estudio Doppler pulsado para estudiar la morfología de la onda, ya que el contraste potencia la señal Doppler y facilita la detección de flujos de baja velocidad que pueden ser indetectables en el estudio Doppler basal.

Si el registro Doppler tras el realce de la señal provocado por el contraste era de morfología tipo tardus-parvus, se indicaba la práctica de una arteriografía con la sospecha de estenosis de la arteria hepática.

En los casos en que, tras el estudio contrastado, el flujo era bajo pero no de tipo parvus-tardus, sino formado únicamente por pequeños picos sistólicos, se mantenía una conducta expectante realizando ecografías-Doppler diarias y administrando contraste siempre que no se detectara flujo arterial en el estudio Doppler basal. Esta conducta conservadora se mantenía por un periodo no superior a 3 días, ya que como se ha descrito en el Estudio II de la presente tesis, en este periodo del postrasplante inmediato el hallazgo puede estar justificado por los cambios relacionados con la isquemia-reperusión, siendo en estos casos espontáneamente reversible. Si el tercer día posttrasplante (o antes si aparecía una indicación clínica como hipertransaminasemia o deterioro no justificado de la función hepática) el flujo arterial continuaba siendo de muy baja velocidad, constituido únicamente por pequeños picos sistólicos (detectable con el Doppler color basal o tras la administración de contraste), se realizaba también una arteriografía diagnóstica con el fin de descartar un síndrome de robo arterial (síndrome de robo de la arteria esplénica o síndrome de robo de la arteria gastroduodenal).

Los estudios arteriográficos se realizaron según la metodología descrita en el Estudio I (apartado 2.2.3.4) utilizando equipos Politron Plus (Siemens) o Axiom Artis (Siemens), este último a partir de Julio de 2003.

4.3. RESULTADOS

En 19 pacientes no se consiguió encontrar registro arterial en el estudio Doppler y se amplió el estudio ecográfico mediante la administración de contraste ecográfico,

SonoVue®. Quince de ellos eran varones y 4 mujeres, con un rango de edad comprendido entre 26 y 66 años (media de 49,9 años).

Los hallazgos ecográficos y el diagnóstico en los 19 pacientes en los que se aplicó contraste se resumen en la Tabla 4.1.

Ecografía con contraste	Diagnóstico definitivo
Ausencia de flujo 6	Trombosis 6
Parvus-tardus 2	Estenosis 1
	Trombosis proximal con repermeabilización distal 1
Picos sistólicos 11	AH sin alteraciones 4
	Bajo gasto 2
	Síndrome de robo de la arteria esplénica 5

Tabla 4.1. Resumen de los hallazgos de la ecografía con contraste y diagnóstico definitivo de los pacientes en que no se detectó flujo arterial en la ecografía basal.

4.3.1. Trombosis completa de la arteria hepática

A pesar de la administración de contraste, en 6 pacientes seguía sin detectarse flujo en la arteria (tanto en el hilio como en las ramas intrahepáticas), por lo que se estableció el diagnóstico ecográfico de trombosis.

Paciente 1. Fue el único caso en que se detectó la trombosis en el primer control ecográfico realizado a las 24 horas del trasplante. La trombosis fue confirmada en el acto quirúrgico, realizándose una revascularización de la arteria hepática con éxito.

En los 5 pacientes restantes, la primera ecografía posterior al trasplante había mostrado una arteria permeable.

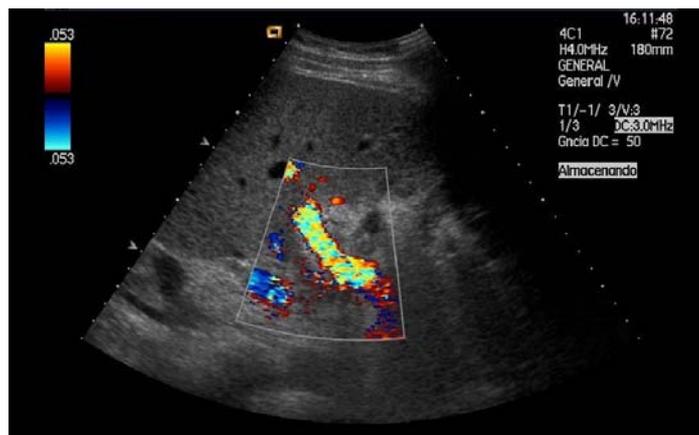
Paciente 2. El registro Doppler fue normal el primer día tras el trasplante. En una ecografía realizada el 5º día se demostró la ausencia de flujo. La arteriografía confirmó el diagnóstico de trombosis. El paciente no pudo beneficiarse de una revascularización quirúrgica y fue retrasplantado 12 días más tarde.

Paciente 3. En la primera ecografía-Doppler se detectó un IR = 0,80. En las siguientes ecografías realizadas a los 3 y 5 días después del trasplante, el flujo arterial fue normal con índices de resistencia inferiores a 0,80. Fue en el 8º día tras el trasplante cuando se detectó la ausencia de flujo arterial incluso en el estudio con contraste. Tras la confirmación arteriográfica se realizó una revascularización quirúrgica de la arteria. El estudio Doppler realizado después del tratamiento confirmó la restitución de la permeabilidad de la arteria hepática.

Paciente 4. El flujo arterial en la ecografía realizada a las 24 horas del trasplante era visible espontáneamente con el Doppler color, aunque se trataba de un flujo constituido únicamente por picos sistólicos. En el 2º día tras el trasplante el registro se normalizó. Sin embargo, en una ecografía realizada el día 5 tras el trasplante no se detectó flujo ni tras la administración de SonoVue®. En el mismo momento en que se realizó la arteriografía diagnóstica, se llevó a cabo el tratamiento mediante fibrinólisis consiguiéndose una restitución del flujo arterial. Sin embargo, en una nueva arteriografía realizada el día siguiente se constató un enlentecimiento del flujo en la arteria hepática, por lo que se decidió practicar una ligadura quirúrgica de la arteria esplénica.

Paciente 5. Las ecografías Doppler realizadas en los días 1, 2 y 4 tras el trasplante demostraron la permeabilidad de la arteria, si bien en todos los estudios el registro era de alta resistencia, con ausencia completa de la fase diastólica. En el 5º día se demostró una ausencia completa de flujo arterial tanto en las ramas intrahepáticas como en la arteria hiliar en la ecografía Doppler y en el estudio contrastado. El paciente fue tratado con éxito mediante una revascularización quirúrgica de la arteria.

Paciente 6. A las 24 horas del trasplante no se consiguió detectar flujo con el Doppler. Tras la administración de contraste, se comprobó la permeabilidad de la arteria intra y extrahepática; el flujo estaba constituido por pequeños picos sistólicos. En el siguiente estudio ecográfico realizado no se detectó flujo arterial ni tras la administración de SonoVue®. La trombosis de la arteria hepática fue confirmada en la arteriografía practicada el mismo día. El paciente fue tratado mediante trombectomía quirúrgica con posterior reconstrucción de la anastomosis.



4.1a

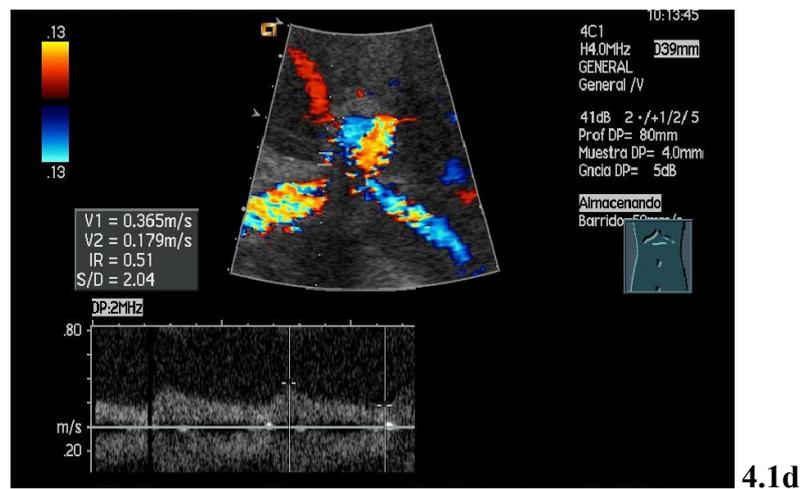
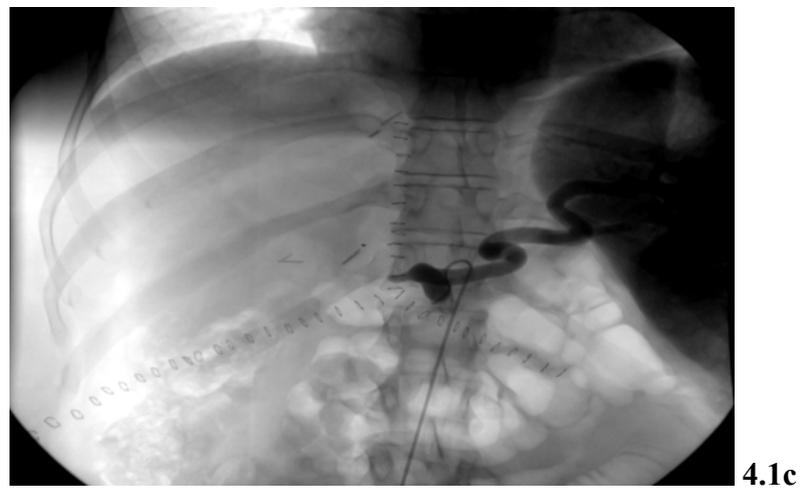


Figura 4.1. Trombosis de la arteria hepática **4.1a**. Ecografía Doppler mostrando ausencia de flujo arterial. **4.1b**. Ecografía con SonoVue® que demuestra permeabilidad de la vena porta pero no de la arteria hepática. **4.1c**. Confirmación angiográfica de la trombosis. **4.1d**. Estudio Doppler post-revascularización muestra permeabilidad de la arteria hepática.

Los resultados descritos se resumen en la Tabla 4.2.

Paciente	Registro AH en la 1ª ecografía	Días post-trasplante hasta la eco-SonoVue	Tratamiento
1	No registro	1	Revasc. quirúrgica
2	IR normal	5	Re-trasplante
3	IR normal	8	Revasc. quirúrgica
4	Picos sistólicos (2º control mejoría IR)	5	Fibrinolisis + lig. esp.
5	IR=1	5	Revasc. Quirúrgica
6	Picos sistólicos	1	Revasc. Quirúrgica

AH= Arteria hepática
 Revasc.=Revascularización
 Lig. esp.= Ligadura de la arteria esplénica

Tabla 4.2. Pacientes con trombosis de la arteria hepática diagnosticadas mediante ecografía con SonoVue®. Se indican cuál fue el IR de la arteria hepática en las ecografías Doppler realizadas antes de la ecografía con contraste diagnóstica, los días transcurridos desde el trasplante hasta la ecografía con SonoVue® y el tratamiento realizado.

4.3.2. Estenosis de la arteria hepática

En uno de los 19 pacientes estudiados con SonoVue® por la ausencia de registro Doppler en la arteria hepática en la ecografía realizada a las 24 horas del trasplante, se demostró la permeabilidad de ésta tras administrar el contraste. Se trataba de un flujo arterial muy lento y con morfología tipo tardus-parvus cuando se estudió con el Doppler pulsado. No se consiguió detectar ningún punto con velocidades aumentadas, estableciéndose el diagnóstico de sospecha de estenosis severa de la arteria o trombosis

con repermeabilización distal. La arteriografía realizada el día siguiente confirmó la presencia de una estenosis importante en la anastomosis arterial y detectó además un pequeño pseudoaneurisma adyacente. La lesión arterial se trató mediante la colocación de un stent. Los registros Doppler arteriales fueron normales en los controles posteriores.

4.3.3. Trombosis proximal de la arteria hepática con repermeabilización distal

En un paciente al que se le trasplantó el lóbulo hepático derecho procedente de un donante vivo, el estudio Doppler realizado a las 16 horas tras el trasplante en la misma Unidad de Cuidados Intensivos, detectó flujo arterial con registros de morfología normal en el hilio y en las ramas arteriales de los segmentos anteriores del hígado. Sin embargo, en las ramas arteriales que acompañaban a la rama portal posterior, no fue posible detectar flujo con el Doppler. Tras administrar contraste se demostró la permeabilidad de estas ramas intrahepáticas de los segmentos posteriores aunque se trataba de un flujo escaso y de morfología tipo tardus-parvus cuando se estudiaba con el Doppler pulsado. No se consiguió, sin embargo, detectar ningún punto de velocidades aumentadas a nivel de la anastomosis que justificaran la existencia de una estenosis. Ante este registro intrahepático patológico circunscrito a los segmentos posteriores sin evidencia de estenosis significativa en el estudio Doppler, se decidió realizar una arteriografía. El estudio angiográfico puso de manifiesto la existencia de una discordancia de calibre entre la arteria del donante y del receptor y una trombosis proximal de las ramas arteriales para los segmentos posteriores con repermeabilización más distal a través de colaterales intrahepáticas. A pesar de no realizar ningún tratamiento, en controles ecográficos posteriores, el flujo arterial mejoró, siendo

detectable con el Doppler color sin necesidad de utilizar contraste ecográfico, aunque siempre manteniendo un patrón de tipo tardus-parvus.

4.3.4. Arteria hepática permeable y sin patología

En los 11 pacientes restantes se demostró la permeabilidad de la arteria hepática tras la administración del SonoVue®. En todos ellos la arteria hepática se rellenó tardíamente con el contraste, de forma sincrónica con la repleción de la vena porta. El registro arterial post-contraste era de baja velocidad y alta resistencia en todos los casos, constituido únicamente por pequeños picos sistólicos.

En uno de estos pacientes, se constató una severa disfunción del injerto con el desarrollo de una encefalopatía hepática, por lo que el paciente fue retrasplantado de urgencia con el diagnóstico de disfunción precoz del injerto. En el acto quirúrgico se confirmó la permeabilidad de la arteria hepática.

En dos pacientes se detectó una elevación de las transaminasas en el 2º y 3º día posterior al trasplante respectivamente. En ambos se indicó la práctica de una arteriografía con la sospecha diagnóstica de síndrome de robo de la arteria esplénica. El diagnóstico de robo fue confirmado y ambos pacientes fueron tratados mediante una ligadura quirúrgica de la arteria esplénica. Las ecografías de control posteriores al tratamiento demostraron la normalización del registro arterial.

En los 8 pacientes restantes no había sospecha clínica de patología arterial en el momento del hallazgo ecográfico, por lo que se mantuvo una conducta expectante realizando controles ecográficos diarios, administrando de nuevo SonoVue® siempre

que no fuera posible detectar flujo arterial con el Doppler, según el protocolo de estudio descrito (apartado 4.2.3).

En 3 de estos 8 trasplantes el flujo se normalizó el segundo o tercer día tras la intervención, por lo que el escaso flujo inicial fue atribuido a un aumento transitorio de las resistencias intrahepáticas. Todas las ecografías posteriores realizadas en estos pacientes mostraron una arteria permeable con registros normales.

En los otros 5 pacientes, las ecografías realizadas en los días siguientes no demostraron mejoría del registro. En dos de ellos, el hallazgo se atribuyó a un bajo gasto: en un paciente secundario a hemoperitoneos recidivantes que requirieron varias reintervenciones quirúrgicas, en las cuales se confirmó la permeabilidad de la arteria hepática. En el segundo caso el bajo gasto fue debido a un shock séptico que provocó el fallecimiento del paciente. En este caso la necropsia demostró que la arteria hepática era permeable.

En los 3 pacientes restantes, al persistir el registro arterial patológico constituido únicamente por picos sistólicos y a pesar de no existir signos de disfunción hepática, se sospechó un síndrome de robo de la arteria esplénica por lo que se realizó una arteriografía el 4º día pos-trasplante. En todos ellos la arteria hepática era permeable sin estenosis evidente, pero existía una dificultad para la opacificación de las ramas arteriales intrahepáticas con paso abundante de contraste hacia la arteria esplénica, confirmándose el diagnóstico de síndrome de robo de la arteria esplénica. En un paciente se realizó una embolización de la arteria esplénica en el mismo acto de la arteriografía diagnóstica y en otro una ligadura quirúrgica de la arteria esplénica. Las ecografías de control demostraron la normalización del flujo arterial del hígado en

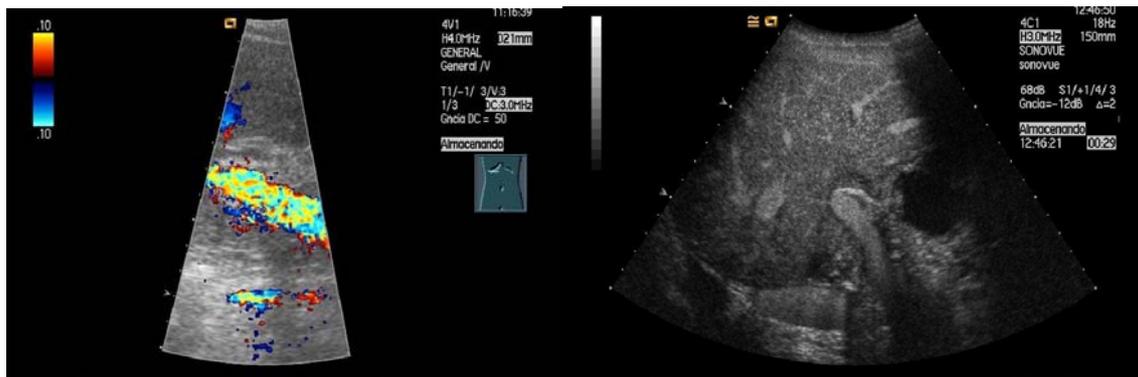
ambos. En el tercer caso se decidió mantener una conducta expectante, apreciándose una normalización del registro Doppler en controles posteriores.

El manejo diagnóstico se resume en la Tabla 4.3.

Paciente	Días desde el trasplante hasta la arteriografía	Diagnóstico	Tratamiento
1*	No	Disfunción precoz del injerto	Retrasplante
2*	3	Robo	Ligadura arteria esplénica
3*	2	Robo	Ligadura arteria esplénica
4	No	AH normal	-----
5	No	AH normal	-----
6	No	AH normal	-----
7	No	Bajo gasto	-----
8	No	Bajo gasto	-----
9	4	Robo	Embolización arteria esplénica
10	4	Robo	Ligadura arteria esplénica
11	4	Robo	No tratamiento

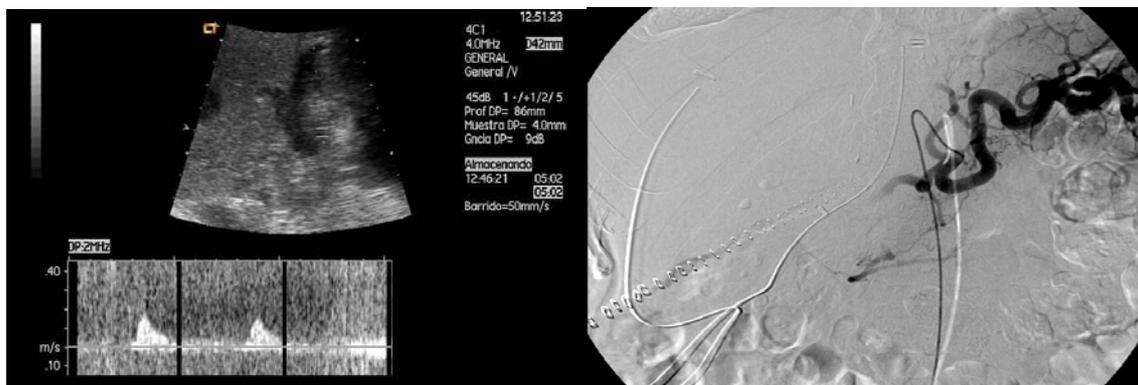
Los pacientes marcados con asterisco corresponden a aquéllos en que se constató una elevación de las transaminasas

Tabla 4.3. Pacientes con arteria hepática permeable pero con flujo bajo. Se indican los días transcurridos desde el trasplante hasta la práctica de la arteriografía, así como el diagnóstico definitivo y el tratamiento realizado.



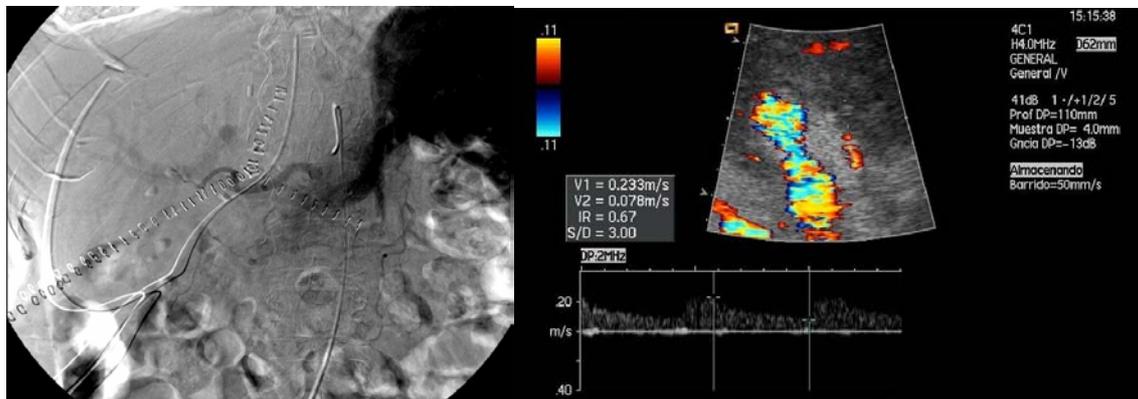
4.2a

4.2b



4.2c

4.2d



4.2e

4.2f

Figura 4.2. Síndrome de robo de la arteria esplénica. **4.2a.** La ecografía Doppler muestra ausencia de flujo arterial. **4.2b.** En el estudio con contraste se comprueba la permeabilidad de la arteria. **4.2c.** Los registros Doppler tras la administración de SonoVue® están constituidos únicamente por pequeños picos sistólicos. **4.2d.** La arteriografía muestra una arteria esplénica de gran calibre que se rellena de contraste sin que se consiga rellenar adecuadamente la arteria hepática. **4.2e.** La arteriografía selectiva de la arteria hepática muestra la permeabilidad de ésta. **4.2f.** Estudio Doppler tras la ligadura de la arteria esplénica que muestra una arteria hepática permeable.

5. DISCUSIÓN

En nuestros días el papel del estudio Doppler en el seguimiento de los pacientes trasplantados de hígado y en el diagnóstico de sus complicaciones es incuestionable. De hecho, en todos los centros con programa de trasplante hepático, la ecografía Doppler es actualmente la primera técnica diagnóstica a realizar ante la sospecha de complicaciones en el hígado trasplantado [Nghiem 1996]. Ello se debe en parte a la inocuidad de la prueba ya que, a diferencia de otras técnicas de imagen, la ecografía no es invasiva y no utiliza radiaciones ionizantes ni contrastes yodados. Tiene la ventaja añadida de la gran disponibilidad y de que puede realizarse sin movilizar al paciente cuando éste se encuentra aún en la Unidad de Cuidados Intensivos, siempre y cuando se disponga de un equipo ecográfico adecuado en estas unidades.

Además de su aplicación para detectar y controlar las posibles complicaciones postquirúrgicas (como colecciones intra-abdominales), valorar la vía biliar y estudiar la ecoestructura del parénquima hepático, múltiples estudios han demostrado su elevada sensibilidad para la detección de complicaciones vasculares en el hígado trasplantado, tanto arteriales [Flint 1988, Sayage 1989, Wellings93, Dodd 1994, De Gaetano 2000, Vit 2003, Stell 2004] como venosas [Lomas 1992, Rossi 1993, Someda 1995, Lee 1996, Ko 2003, Stell 2004].

De todas las complicaciones vasculares, la más importante por su frecuencia y gravedad en el post-trasplante precoz, es la trombosis de la arteria hepática, cuya incidencia es máxima en los primeros días tras el trasplante. Sin embargo, en sus fases iniciales tiene una escasa traducción clínica provocando alteraciones analíticas inespecíficas que son superponibles a las originadas por otras causas de disfunción del injerto, por lo que es necesaria una prueba de imagen para establecer el diagnóstico [Cavallari 2001]. De hecho, una de las indicaciones más frecuentes para la práctica de una ecografía Doppler en los primeros días tras la intervención es la confirmación de la permeabilidad de la arteria.

5.1. DIAGNÓSTICO ECOGRÁFICO DE LA TROMBOSIS DE LA ARTERIA HEPÁTICA

5.1.1. Diagnóstico ecográfico de la trombosis de la arteria hepática en fase pre-clínica

Tradicionalmente, se indica la práctica de una ecografía Doppler tras el trasplante con el fin de descartar complicaciones que se han sospechado clínicamente. Sin embargo, de acuerdo con nuestros resultados, el diagnóstico de trombosis de la arteria hepática puede hacerse mediante ecografía incluso antes de que exista repercusión clínica. Para ello es necesario establecer un programa de seguimiento realizando ecografías Doppler de forma seriada, especialmente en los primeros días tras el trasplante, periodo en el que existe un mayor riesgo de desarrollo de esta complicación. En los pacientes de nuestro estudio, comprobamos que la incidencia de trombosis es máxima en la primera semana post-trasplante. A la luz de nuestros resultados, con una sola ecografía basal realizada en las primeras 72 horas tras el trasplante y siguiendo posteriormente el protocolo establecido en función de los resultados de ésta (apartado 2.2.3.3), se podrían llegar a diagnosticar la mayor parte de las trombosis precoces: 12 de las 17 trombosis incluidas en el Estudio I (70%) ya tenían alteraciones del registro Doppler arterial en el primer estudio realizado. No obstante, con un programa más ambicioso que incluyera la práctica periódica de ecografías de seguimiento durante el primer mes, la tasa de diagnósticos podría aumentar y aproximarse al 100%. Para ello es preciso conocer muy bien los patrones Doppler que pueden aparecer tras el trasplante.

El diagnóstico ecográfico de la trombosis de la arteria hepática se establece cuando no se detecta flujo arterial, sin embargo, existen situaciones en las que los hallazgos del

estudio Doppler pueden plantear problemas para discernir si estamos o no ante una trombosis.

Harihara [*Harihara 1998*] reportó la presencia de trombosis de la arteria hepática a pesar de detectarse flujo de alta resistencia en la arteria a nivel extrahepático (sin fase diastólica, IR=1) aunque siempre sin flujo en las ramas intraparenquimatosas. Este hallazgo es atribuible a que se había obtenido el registro en la arteria antes de la anastomosis y por tanto de la trombosis. Por ello es de gran importancia hacer un estudio completo y confirmar siempre la permeabilidad de la arteria hepática también a nivel intraparenquimatoso.

Sin embargo, este tipo de registro no ofrece un diagnóstico de certeza de trombosis puesto que hallazgos similares pueden ser observados en ausencia de patología arterial debidos a un aumento severo de las resistencias post-trasplante secundarias al daño originado por la isquemia-reperusión. Por ello, tal como se comentará en los apartados 5.2 y 5.3 de esta discusión que hacen referencia a los Estudios II y III de la presente tesis, ante el tipo de registro descrito (ausencia de flujo intrahepático y flujo pero de alta resistencia en hilio, con IR=1) en pacientes asintomáticos, es aconsejable ampliar el estudio con SonoVue®, que permitirá comprobar la permeabilidad de la arteria. Si se confirma ésta, es recomendable realizar un nuevo control pasadas 24 horas. Si el registro no se normaliza o bien aparece algún cambio analítico sospechoso de patología arterial el siguiente paso es realizar una arteriografía.

Otro hallazgo Doppler que puede conducir a error es la detección de un registro de morfología tipo tardus-parvus en las ramas intrahepáticas. Este patrón, característico de la estenosis de la arteria hepática [*Dodd 1994*], se ha descrito también en casos de trombosis debido al desarrollo de colaterales [*Hall 1990, Dodd 1994, Kaneko 2004*]. A pesar

de que la formación de colaterales es más frecuente y rápida en la población pediátrica, también se ha descrito en adultos. Son especialmente rápidas en su formación las colaterales procedentes de otras ramas arteriales intrahepáticas cuando la trombosis afecta sólo a una de ellas. Una arteria hepática hiliar permeable descarta que se trate de una trombosis sin embargo, no permite asegurar la existencia de una estenosis. Para poder establecer el diagnóstico de estenosis es necesario constatar la presencia de velocidades elevadas post-estenóticas. Sin embargo, en los primeros días tras el trasplante, el estudio de la arteria en su trayecto extrahepático suele entrañar gran dificultad debido por una parte al edema de pared en relación con la incisión epigástrica de la laparotomía y por otra a la distensión de asas intestinales con abundante gas en su interior que impiden la transmisión del haz de ultrasonidos.

5.1.2. Interés del diagnóstico de la trombosis de la arteria hepática en fase pre-clínica

El tratamiento clásico de la trombosis de la arteria hepática era el re-trasplante, tratamiento limitado por la escasez de donantes y la elevada morbilidad asociada. El avance en el campo del diagnóstico, con una detección cada vez más precoz de la trombosis, ha permitido realizar con éxito la revascularización urgente de la arteria hepática. Sin embargo, la tasa de complicaciones biliares en los pacientes tratados mediante revascularización es elevada, siendo finalmente necesario el re-trasplante en muchas ocasiones. En 1989, Sayage y cols. [Sayage 1989], en una de las primeras publicaciones al respecto, reportaron complicaciones biliares severas en un 33,3% de los pacientes en los que se había conseguido revascularizar la arteria hepática tras la trombosis. En otro trabajo publicado poco más tarde por Lagnas y cols. [Lagnas 1991], la

tasa de complicaciones biliares en general se elevaba al 75%, con un 37% de sepsis biliares que requirieron trasplante. Posteriormente, en 1996, Pinna y cols. [Pinna 1996] publicaron sus resultados en 17 revascularizaciones de la arteria hepática, con un restablecimiento del flujo en el 88%, pero con elevada mortalidad a largo plazo (6 de los 17 pacientes fallecieron) y una tasa de complicaciones biliares del 27,2% en los supervivientes.

Atendiendo a los resultados de nuestro estudio (Estudio I), es posible reducir tanto la tasa de re-trasplantes como la severidad de las complicaciones biliares tras la revascularización. Esto es posible si la revascularización se practica antes de que la trombosis provoque alteraciones clínicas o analíticas. Para ello es preciso establecer el diagnóstico precozmente. En nuestra serie se consiguió salvar el injerto en el 80% de los pacientes que eran asintomáticos en el momento de la revascularización, pero solamente en el 42,8% de los pacientes en que ya había sospecha clínica en el momento del diagnóstico. En estos últimos la ecografía se indicó por sospecha clínica de patología arterial mientras que en los primeros, los asintomáticos, el diagnóstico se había realizado en las ecografías rutinarias de seguimiento. Por otra parte, sólo 1 de los pacientes asintomáticos (11,1%) desarrolló posteriormente algún tipo de complicación biliar, tratándose además de una complicación leve, una estenosis de la vía biliar extrahepática que se solucionó satisfactoriamente mediante dilatación endoscópica. En el pequeño grupo de pacientes sintomáticos en que se había conseguido salvar el injerto tras la revascularización, también hubo sólo una complicación biliar, aunque en este caso se trataba de una complicación severa consistente en una importante estenosis de la vía biliar intrahepática con episodios recurrentes de colangitis que requirió trasplante.

Nuestro estudio demuestra el gran interés que tiene el diagnóstico precoz de la trombosis de la arteria hepática en fase preclínica puesto que, cuando aparecen alteraciones clínicas o analíticas, la vía biliar ya se ha lesionado por la falta de aporte sanguíneo.

Cuanto más estrecha es la vigilancia del flujo arterial mediante la ecografía Doppler, más precozmente se detectará la trombosis. Se han desarrollado incluso transductores Doppler implantables para realizar un seguimiento exhaustivo de la arteria hepática [Kaneke 2005]. Sin llegar a este extremo, sí que es necesario establecer un protocolo de seguimiento adecuado que incluya indefectiblemente la práctica de una ecografía Doppler en los primeros 3 días tras el trasplante, que es el periodo que agrupa un mayor número de casos de trombosis. Basado en nuestra experiencia y en los resultados de la presente tesis, en la sección 5.5 de la presente discusión presentamos un protocolo de seguimiento que es el que actualmente se lleva a cabo en el Hospital Clínic de Barcelona.

5.2. AUMENTO DE LAS RESISTENCIAS HEPÁTICAS EN EL POST-TRASPLANTE INMEDIATO

Los programas de seguimiento ecográfico en el post-trasplante inmediato aun en ausencia de sospecha clínica de disfunción, han contribuido enormemente a la detección cada vez más precoz de las complicaciones post-trasplante, especialmente las que afectan a la arteria hepática. Sin embargo, también es cierto que han provocado un incremento de la práctica de arteriografías innecesarias. Ello es debido a que en el post-trasplante inmediato los registros Doppler arteriales, aún en ausencia de patología arterial, no siempre son normales y pueden ser fuente de confusión.

En condiciones normales, la arteria hepática tiene un flujo de baja resistencia, similar al observado en el resto del lecho arterial visceral, con Índices de Resistencia (IR) comprendidos entre 0,55 y 0,80 [Kok 1996, Platt 1997]. Sin embargo, en los primeros días posteriores al trasplante, un gran número de pacientes con arteria hepática permeable (el 45,6% en nuestra serie) presenta un registro arterial de resistencias elevadas (con IR superiores a 0,80) [Longley 1988, Propeck 1992, Kok 1996], e incluso una ausencia completa de la fase diastólica [Nolten 1996], que se normaliza pasados unos días. Los factores etiológicos de este hallazgo así como su importancia clínica no habían sido descritos hasta ahora, por lo que el manejo diagnóstico de estos pacientes en los primeros días tras el trasplante había sido complejo.

5.2.1. Factores que contribuyen al incremento del IR de la arteria hepática en el post-trasplante inmediato

A pesar de que el aumento transitorio de las resistencias arteriales tras el trasplante hepático ya ha sido descrito por varios autores [Longley 1988, Propeck 1992, Kok 1996], no se ha podido determinar su causa hasta la fecha. Intentando encontrar una similitud con el riñón trasplantado [Rifkin 1987], se realizaron varios estudios encaminados a buscar una relación entre el IR elevado y el rechazo agudo [Taylor 1986, Longley 1988, Marder 1989, Billing 1990, Kubota 1990, Kok 1996] pero en ninguno se consiguió corroborarlo.

El grupo de Kubota [Kubota 1990] aventuró que un IR elevado podría ser un signo de mal pronóstico puesto que de su pequeña serie de 19 pacientes trasplantados, uno de los que posteriormente desarrolló una trombosis de la arteria hepática había tenido un IR elevado en el primer estudio Doppler. Sin embargo poco tiempo después, un estudio de

Propeck y Scanlan [*Propeck 1992*] con una muestra mucho mayor (incluía 160 hígados trasplantados) descartó esta relación. Tampoco el tipo de anastomosis arterial parece ser el responsable del hallazgo ecográfico [*Kok 1996*].

Es posible que exista, como se ha descrito [*Marcos 2000, Bolognesi 2002*], una relación inversa entre el flujo portal y el flujo arterial que llega al hígado. Este hecho nos hizo plantear la hipótesis de que el flujo arterial disminuido y de resistencias elevadas estuviera en conexión con el aumento del flujo portal que ocurre de forma fisiológica tras la reperfusión hepática. Dado que el incremento del flujo portal está relacionado con un aumento del gasto cardiaco, en el Estudio II de la presente tesis se ha pretendido analizar de forma indirecta el incremento del flujo portal mediante el análisis del gasto cardiaco tras la reperfusión del hígado, así como su incremento en relación con el gasto cardiaco basal del paciente previo al trasplante. Sin embargo, en nuestra serie, los cambios en el gasto cardiaco fueron similares en los pacientes con un IR elevado y en los que tienen un IR normal. La causa de la elevación de las resistencias hepáticas en el post-trasplante debe buscarse pues en otros factores.

Nuestros hallazgos sugieren que la elevación del IR de la arteria hepática en los primeros días posteriores al trasplante está en conexión con factores relacionados con el injerto y con las condiciones del donante. En nuestro estudio, el tiempo de isquemia fría (tiempo transcurrido desde que el hígado es extraído del donante hasta que es de nuevo perfundido en el receptor) era claramente más prolongado en los pacientes que presentaban IR más elevados que en los que habían tenido IR normales tras el trasplante, con diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0,005$). Sin embargo, factores que traducen daño del hepatocito como los niveles elevados de alanin aminotransferasa no se relacionaban con el IR, ni tampoco se

encontraron más cambios isquémicos en los pacientes con IR elevado en las biopsias practicadas tras la reperfusión. Ambos parámetros considerados clásicamente como índice del daño hepático, no son suficientes para evaluar la lesión que puede producirse en el hígado ya que sólo traducen la lesión del hepatocito.

Estudios realizados *in vitro* muestran que la función del hepatocito está relativamente bien conservada 24 horas después de una preservación en frío, mientras que las células endoteliales son menos resistentes a la isquemia [Wang 1998]. La hipotermia a que es sometido el hígado durante el periodo de preservación provoca la aparición de cambios morfológicos en las células endoteliales de los sinusoides que adquieren una forma más redondeada y se desprenden de las paredes cayendo a la luz del sinusoides [Clavien 1998, Kukan 2001]. Por otra parte, los sinusoides hepáticos también contienen un tipo de macrófagos, las células de Kupffer, que bajo condiciones de isquemia producen mediadores angiogénicos que pueden participar en los cambios a nivel de la microcirculación. También las células de Ito pueden verse afectadas contribuyendo a la producción de sustancias vasoactivas, aunque en menor medida. Parece ser por tanto, que durante la preservación del injerto se dañan tanto las células no parenquimatosas como los hepatocitos [Kukan 2001, Huet 2004].

Todos los hígados trasplantados sufren en mayor o menor medida el daño por reperfusión, incluso cuando no existe traducción clínica [Lemasters 1995]. Los cambios que la isquemia y la reperfusión ocasionan en el injerto a nivel de las células endoteliales sinusoidales y en la microcirculación hepática a través de las células de Kupffer, podrían contribuir a aumentar las resistencias hepáticas y justificar la elevación del IR en los primeros días del post-trasplante en muchos pacientes.

Por otra parte, se ha comprobado que las alteraciones en la microcirculación hepática después de la preservación en frío son mayores en los hígados grasos que en hígados sin esteatosis [Fukumori 1999]. Sin embargo, en nuestro estudio que incluía 9 hígados grasos, no había correlación entre el IR y la presencia de esteatosis. A pesar de tratarse de una muestra pequeña, puesto que se intenta no utilizar injertos con infiltración grasa en los trasplantes, nuestros resultados sugieren que la presencia de grasa por sí sola no es suficiente para provocar un aumento de las resistencias arteriales hepáticas.

Es bien conocido que en el riñón trasplantado existe una alteración similar en las resistencias arteriales en el post-trasplante inmediato. En el trasplante renal, un tiempo de isquemia frío prolongado provoca necrosis tubular aguda. Ésta condiciona la aparición de un edema intersticial que provoca alteración en la “compliance” vascular, lo que se refleja en el estudio Doppler como una elevación del IR [Allen 1988]. También puede observarse elevación del IR en el rechazo agudo debido al edema intersticial o a endovasculitis. En un estudio experimental sobre el trasplante renal realizado en perros, Prozniak y col. [Prozniak 1992] detectaron una elevación del IR en riñones trasplantados normales durante los primeros días posteriores a la intervención, con un pico máximo en el segundo día tras el trasplante. La biopsia en estos casos, mostraba vacuolización en los túbulos distales, lo que era compatible con lesión tubular por isquemia. Alteraciones similares podrían ocurrir en el hígado trasplantado los cuales contribuirían al incremento de las resistencias arteriales, si bien en nuestro trabajo no hemos encontrado cambios en relación con la isquemia en las biopsias intraoperatorias realizadas inmediatamente después de la reperusión (no obstante, los métodos de tinción clásicos para el estudio histológico de las muestras de biopsia hepáticas no permiten detectar los pequeños cambios y, por tanto, el daño precoz). Es posible que los

cambios en la microcirculación descritos en relación con la injuria por isquemia-reperusión condicionen un vasoespasmo arterial que también contribuiría a la elevación de las resistencias. Este hecho ha sido comprobado por Chen y cols. [Chen 2006] al constatar una disminución del IR de la arteria hepática tras administrar un vasodilatador sublingual (nifedipina).

Pero no es el tiempo de isquemia el único factor desencadenante del incremento de las resistencias arteriales en el hígado trasplantado. Los resultados que se presentan en esta tesis muestran una clara relación entre la edad del donante y el IR de la arteria hepática: la edad de los donantes en el grupo de injertos con IR elevado era significativamente superior a la de los que tenían un IR normal ($p=0,008$). El 83% de los pacientes que recibieron un hígado procedente de un donante de más de 50 años presentaron un IR elevado en los primeros días tras la intervención.

Este hallazgo también podría estar en relación con cambios de origen isquémico en el hígado, puesto que se ha demostrado una mayor afectación por la isquemia post-reperusión en los injertos procedentes de donantes de edad avanzada [Deschenes 1999]. Trabajos experimentales realizados con hígados de ratas también han puesto de manifiesto que los daños hepáticos por isquemia-reperusión son más severos en las ratas de mayor edad que en las jóvenes [Okaya 2005, Park 2007].

Por tanto, los dos factores etiológicos que en nuestro estudio mostraron relación con la elevación del IR en la arteria hepática en el post-trasplante inmediato, el tiempo de isquemia prolongado y la edad avanzada del donante, podrían tener un mecanismo de acción común, afianzando la idea de que son los cambios que sufre el hígado durante la isquemia y la posterior reperusión, los desencadenantes del incremento de las resistencias arteriales. Sin embargo, no encontramos relación entre el grado de

afectación de la onda Doppler y la duración del tiempo de isquemia o la edad del donante. Únicamente, los dos pacientes con mayor afectación de la onda, es decir, con ausencia total de registro Doppler (ambos con arteria hepática permeable demostrada mediante arteriografía), tenían una media de edad mayor y una media del tiempo de isquemia más prolongado que el resto de los pacientes. La muestra tan pequeña constituida tan sólo por dos pacientes, no permite extraer conclusiones. Por este motivo, y de acuerdo con la escasa correlación de nuestros resultados, no podría inferirse la severidad de la lesión isquémica en función del registro Doppler.

Nuestros hallazgos en el hígado trasplantado serían en cierta manera comparables a lo que ocurre en el trasplante renal. En el caso del riñón, aunque se ha demostrado que la ecografía Doppler es capaz de detectar cambios arteriales secundarios a la necrosis tubular, no puede determinar su severidad [Cofán 1997].

A pesar de la asociación del flujo de alta resistencia con el tiempo de isquemia y la edad del donante, no todos los injertos de nuestro estudio que presentaban un IR elevado habían sufrido un tiempo de isquemia prolongado o procedían de un donante de edad avanzada. Por tanto, otros factores distintos a los descritos, podrían tener influencia en las resistencias arteriales en las primeras horas tras el trasplante. En nuestro estudio, un tercer factor presentaba asociación con la elevación del IR: la enfermedad colestásica crónica como indicación para el trasplante ($p=0,038$). El hígado de estos pacientes no sufrió un tiempo de isquemia más prolongado ni la edad del donante era mayor que en los pacientes trasplantados por otro motivo, hechos que podrían haber justificado el hallazgo. Sin embargo, las enfermedades colestásicas crónicas fueron una causa infrecuente de trasplante en nuestra serie, únicamente presente en 10 de los 90 pacientes incluidos en el análisis, por lo que no es posible extraer conclusiones.

5.2.2 Clínica asociada al IR elevado en el post-trasplante inmediato

Un IR elevado traduce una disminución de la perfusión arterial del hígado al estar reducido el aporte sanguíneo durante la fase diastólica y, a veces, también durante la sistólica. La persistencia de las resistencias elevadas podría inducir una mayor isquemia y, eventualmente, disfunción hepática. Sin embargo, en el presente trabajo, se ha podido comprobar que habitualmente se trata de un estado transitorio, que se recupera en pocos días, y que no se correlaciona con la evolución clínica en los primeros días tras el trasplante. En nuestro estudio, tampoco encontramos una relación con los hallazgos patológicos de las biopsias hepáticas precoces realizadas entre 3 y 15 días tras el trasplante. Por ello, podemos concluir que el hallazgo aislado de un IR elevado en las ecografías realizadas en los primeros días tras el trasplante, no traduce necesariamente patología arterial, careciendo por sí solo de trascendencia desde el punto de vista clínico.

La ausencia de relación entre el grado de alteración del registro Doppler y la disfunción inicial del hígado trasplantado ya había sido demostrada en un trabajo previo de nuestro grupo [Gilabert 1996]. En este estudio que incluía 47 pacientes con disfunción inicial del injerto, se comprobó que 34 tenían un flujo diastólico conservado, mientras que sólo 4 pacientes sin patología arterial tenían una IR de 1. Es decir, la disfunción primaria del injerto no tiene traducción Doppler. Su diagnóstico es clínico y analítico. La utilidad de la ecografía Doppler estriba en establecer el diagnóstico diferencial entre la disfunción primaria del injerto que cursa sin alteraciones Doppler, y la disfunción del injerto secundaria a patología de la arteria hepática, ambas indistinguibles desde el punto de vista clínico y analítico. Una de las nuevas aportaciones de la presente tesis ha sido

demostrar que un registro arterial patológico de alta resistencia, no está necesariamente relacionado con alteraciones en la arteria hepática.

5.2.3 Valor pronóstico del IR elevado en el post-trasplante inmediato

En nuestro estudio, tras un prolongado seguimiento clínico de los pacientes por un periodo de 5 años, no encontramos mayor incidencia de complicaciones biliares ni arteriales en el grupo que presentaba un IR elevado con respecto a aquellos con IR normal. Contrariamente a la propuesta de Kubota [*Kubota 1990*], nuestro estudio avala lo descrito por Propeck [*Propeck 1992*] en relación a que la elevación del IR no conlleva un mayor riesgo de trombosis arterial. No obstante, Nolten [*Nolten 1996*] describe algún caso de trombosis de la arteria hepática que había sido precedido por un deterioro progresivo del registro Doppler arterial. Por ello, aunque en la muestra de pacientes incluidos en la presente tesis no hemos tenido ocasión de comprobar este hallazgo, sería prudente realizar ecografías Doppler de control hasta la normalización del registro.

Por otra parte, en nuestro trabajo, el grupo de pacientes que presentó un IR basal elevado tampoco sufrió una mayor tasa de retrasplantes ni tuvo una mayor mortalidad que el grupo de pacientes que tenía un registro normal desde el principio.

Todo ello corrobora que el hallazgo de un IR elevado de forma transitoria no tiene repercusión clínica y no requiere más medidas (ni diagnósticas ni terapéuticas) que la práctica de ecografías de control hasta confirmar la normalización del registro. Por otra parte, queda descartado que la presencia de un IR elevado tenga algún valor pronóstico. Mención aparte requiere el hallazgo de un registro constituido por picos sistólicos de

baja velocidad, que se comentará en la discusión de los resultados del Estudio III, en el apartado 5.4.

5.3. APLICACIÓN DEL CONTRASTE ECOGRÁFICO EN EL ESTUDIO DE LA ARTERIA HEPÁTICA

A lo largo de los años que hemos dedicado al estudio de los hallazgos Doppler de la arteria hepática, hemos asistido a un gran avance técnico en el campo de la ecografía. Actualmente la sensibilidad de la señal Doppler en los nuevos equipos ha mejorado notablemente permitiendo la detección de flujos cada vez más bajos. No obstante, aún existe un grupo de pacientes en los que el flujo arterial tras el trasplante es tan escaso, que no es posible detectarlo en el estudio Doppler. Éstos podrían beneficiarse de los nuevos contrastes ecográficos.

Algunos trabajos previos ya habían reseñado la utilidad del contraste de primera generación Levovist® para realzar la señal Doppler en el estudio de la arteria hepática tras el trasplante [*Herold 2001, Sidhu 2002, Sidhu 2004*]. Sin embargo, este contraste tiene la desventaja de precisar de la aplicación del Doppler para la detección del incremento de señal sin que sea posible realizar el estudio en imagen armónica en escala de grises, por lo que no ofrece una imagen anatómica en tiempo real de toda la arteria como ocurre con el contraste de segunda generación SonoVue®. Se añade el inconveniente de que el Doppler que tiene un índice mecánico alto capaz de romper las microburbujas de contraste, hecho que lleva asociado el artefacto denominado “blooming” que consiste en una gran saturación del Doppler color cuando llega el contraste al vaso estudiado, que impide definir correctamente la imagen.

Por estos motivos, los nuevos contrastes como el SonoVue® para los que se han desarrollado softwares específicos con imagen armónica en modo B, son claramente superiores al Levovist® en el estudio de la arteria hepática.

A la luz de nuestros resultados, la aplicación del contraste ecográfico SonoVue® aumenta notablemente la sensibilidad de la ecografía-Doppler convencional para la detección de flujos arteriales bajos: en los 13 pacientes de nuestro estudio con arteria permeable en los que no se detectó flujo arterial en el estudio Doppler, la aplicación del contraste ecográfico permitió constatar la permeabilidad de la arteria hepática sin necesidad de realizar una arteriografía. En un reciente estudio, Hom y col. [Hom 2006] apuntan una sensibilidad de la ecografía-Doppler del 91,3% para la detección de trombosis, mientras que llega a ser del 100% para la ecografía con contraste.

Por otra parte, dado que el contraste ecográfico también potencia la señal Doppler, en los casos en que se demuestra la permeabilidad de la arteria tras la administración de SonoVue® se puede caracterizar el tipo de flujo según la morfología de la onda Doppler obtenida. De esta forma, además de descartar la trombosis de la arteria hepática, es posible establecer, en muchas ocasiones, un diagnóstico de sospecha del proceso responsable del bajo flujo arterial que lo hacía indetectable en el estudio Doppler basal.

De esta forma, cuando la onda obtenida en el estudio contrastado tiene un retraso en la aceleración y es de baja amplitud, es decir, presenta un patrón tipo tardus-parvus, el diagnóstico de sospecha es el de estenosis de la arteria hepática [Dodd 1994]. Se trataría de una estenosis muy severa puesto que se trata de un flujo muy lento y por ello no detectable con la ecografía Doppler sin contraste. En estos casos, en que la estenosis es tan importante que llega a ser suboclusiva, es posible que no exista un punto de alta velocidad y flujo turbulento post-estenótico, que es el dato que nos permite realizar el

diagnóstico de estenosis significativa de la arteria hepática, lo cual contribuye a dificultar el diagnóstico. Casos de estenosis severa causante de falsos positivos para el diagnóstico de trombosis ya habían sido descritos por otros autores en una época previa al desarrollo de los contrastes ecográficos [Segel 1986].

Aunque menos frecuente, el patrón parvus-tardus, como se ha dicho anteriormente, podría también ser secundario a una trombosis proximal de la arteria, con repermeabilización de la arteria intrahepática más distal a través de colaterales, como se demostró en uno de los pacientes de nuestro estudio. Aunque la formación de colaterales es infrecuente en adultos, cuando la oclusión es sólo de alguna de las ramas intrahepáticas como ocurrió en el paciente de nuestra serie, la formación de colaterales a partir de ramas arteriales intrahepáticas es más rápida y eficiente, probablemente porque se trata de apertura de vasos de pequeño calibre ya existentes que se dilatan como respuesta a la hipoperfusión. De hecho, en nuestro paciente ya estaban presentes en la primera ecografía realizada antes de cumplirse las primeras 24 horas post-trasplante.

Si el registro Doppler obtenido en el estudio con contraste no es de baja amplitud sino de alta resistencia, constituido únicamente por pequeños picos sistólicos, establecer un diagnóstico de sospecha de la causa que lo provoca es más difícil. Como se ha descrito en el Estudio II, en los primeros días tras el trasplante es frecuente encontrar registros de alta resistencia, incluso ausencia de registro (sin uso de contraste) en respuesta a los cambios por isquemia-reperfusión. Por ello, un registro constituido únicamente por pequeños picos sistólicos detectado sólo tras la administración de SonoVue®, podría ser atribuido a cambios severos por el fenómeno de isquemia-reperfusión, siempre y cuando éste se normalice en unos días. En estos casos no sería necesaria la práctica de una arteriografía, aunque sí controles ecográficos estrictos cada 24 horas para comprobar la

permeabilidad arterial, ya que al tratarse de un flujo tan escaso y lento existe el riesgo de trombosis, especialmente si se detecta un empeoramiento progresivo del registro Doppler [Nolten 1996].

Sin embargo, en función de nuestros resultados, no todos los registros de este tipo pueden ser atribuidos a cambios fisiológicos por isquemia-reperfusión. Cinco de los pacientes incluidos en el presente estudio que presentaban este tipo de onda fueron diagnosticados de robo de la arteria esplénica en el estudio arteriográfico. A diferencia de lo que ocurre en los cambios por isquemia-reperfusión, el registro patológico de la arteria hepática en presencia de un síndrome de robo arterial no se normaliza en pocos días. Por ello ante la persistencia del registro patológico o la aparición de alteraciones analíticas importantes, es recomendable realizar una arteriografía. Los síndromes de robo arterial tanto de la arteria esplénica como de la gastroduodenal, olvidados durante muchos años, están cobrando cada vez más interés puesto que se ha demostrado que pueden provocar una disfunción del injerto por isquemia de la misma forma que la estenosis severa y la trombosis de la arteria hepática. Es por ello que merecen un capítulo aparte y serán comentados más adelante.

Una de las grandes ventajas del contraste ecográfico es que su aplicación puede, en ocasiones, evitar la práctica de arteriografías innecesarias. Tal es el caso de los 3 pacientes sin patología de la arteria hepática que recuperaron un flujo arterial normal en pocos días, del paciente que sufrió una disfunción precoz del injerto y de los 2 pacientes en estado de shock presentados en el Estudio III, en los que se comprobó la permeabilidad de la arteria con el estudio contrastado, evitando así el estudio arteriográfico.

Por último, otra gran ventaja de la utilización del SonoVue® en el estudio de la permeabilidad de la arteria hepática es el acortamiento del tiempo de exploración en pacientes muchas veces clínicamente inestables, que no pueden permanecer mucho tiempo fuera de la Unidad de Cuidados Intensivos y en los que hay que tomar decisiones rápidas en relación al diagnóstico y tratamiento de las posibles complicaciones. Sin la ayuda del contraste ecográfico, en los pacientes en que no se consigue encontrar registro Doppler, la exploración ecográfica habitualmente se prolonga en un intento de asegurar el diagnóstico de trombosis antes de indicar la práctica de una arteriografía. Sin embargo, si se dispone de la posibilidad de utilizar contrastes, éstos se pueden aplicar en cuanto se detecta la ausencia de flujo arterial en el estudio ecográfico. Como estos pacientes siempre tienen alguna vía venosa disponible para la administración de medicamentos, la aplicación del contraste ecográfico es muy rápida, y con sólo explorar el hígado durante 1 minuto se puede establecer el diagnóstico con mayor seguridad.

Dado que los efectos secundarios y las contraindicaciones de los nuevos contrastes ecográficos son muy escasos, creemos que su aplicación debería extenderse a todos los pacientes en que no se consiguiera detectar flujo arterial en el estudio Doppler basal. Debería incorporarse pues a la práctica diaria asistencial de la misma forma que lo está en el estudio de las lesiones focales hepáticas, con un papel reconocido en el diagnóstico del hepatocarcinoma [Bruix 2005]. Sería recomendable que los grupos que se dedican al estudio de los pacientes trasplantados de hígado contaran con equipos ecográficos y softwares adecuados para la aplicación de contrastes.

5.4. SÍNDROMES DE ROBO ARTERIAL. DIAGNÓSTICO MEDIANTE ECOGRAFÍA

Los síndromes de robo arterial en el hígado trasplantado no figuran entre las complicaciones descritas clásicamente para la arteria hepática (esto es, trombosis, estenosis y pseudoaneurisma). En la pasada década empezaron a reportarse algunos casos aislados de síndromes de robo arterial en pacientes trasplantados [*Manner 1991, De Carlis 1993, Langer 1992*]. Sin embargo, no ha sido hasta nuestra década cuando se ha empezado a dar importancia a estos síndromes como causa de disfunción hepática por hipoperfusión, con incidencias reportadas similares a la trombosis y estenosis de la arteria hepática (3,2% en la serie de Uflaker y cols. [*Uflaker 2002*], 5,9% en la que presenta el grupo de Nüssler [*Nüssler 2003*]). En todo caso, aún son escasos los trabajos que tratan de los síndromes de robo arterial en el trasplante hepático.

Los mecanismos por los cuales se llegan a producir los síndromes de robo arterial no están claramente establecidos. El factor fundamental en el robo de la arteria esplénica es el gran volumen sanguíneo que llega al bazo a través de una arteria esplénica de gran calibre en los enfermos que tenían hipertensión portal antes del trasplante. Los cambios hemodinámicos esplénicos en los pacientes con hipertensión portal están caracterizados por dos fenómenos aparentemente opuestos: por una parte existe una congestión pasiva del bazo con un aumento de las resistencias del flujo venoso que conllevan elevación de las resistencias arteriales esplénicas y por otra parte, un incremento del flujo esplénico debido a la hiperplasia del parénquima, que parece contribuir por sí mismo al mantenimiento de la hipertensión portal. El balance final entre ambos factores es diferente en cada paciente [*Bolognesi 1998*]. Tras el trasplante hepático, la esplenomegalia y el flujo esplénico elevado se mantienen, sin embargo las resistencias intra-esplénicas

descienden notablemente de forma inmediata y lo hacen en relación con la disminución de la presión portal [Piscaglia 1999]. Cuando esta reducción es importante, especialmente si se asocia a un aumento de las resistencias hepáticas, la sangre del tronco celiaco es mayoritariamente desviada hacia la arteria esplénica en detrimento de la arteria hepática, provocando el denominado síndrome de robo de la arteria esplénica [Uflacker 2002]. Un mecanismo similar sería el desencadenante del síndrome de robo la arteria gastroduodenal si el territorio que irriga esta arteria tiene baja resistencia. Para algunos autores [Uflacker 2002] la disminución de la resistencia de las arteriolas esplénicas descrita es por sí solo desencadenante del cuadro. Sin embargo, creemos que aún no está claramente establecido el efecto del aumento de las resistencias intrahepáticas en el desarrollo del síndrome. Como ha quedado reflejado en el Estudio II de la presente tesis, es frecuente la elevación de las resistencias intrahepáticas en el post-trasplante inmediato, factor que, a nuestro juicio, tendría un papel importante en el establecimiento de los síndromes de robo arterial.

Al igual que no se han establecido los mecanismos que llegan a provocar el desarrollo de este síndrome, tampoco lo están los criterios para su diagnóstico.

En la actualidad el diagnóstico se realiza exclusivamente mediante arteriografía, y se basa en la presencia de hallazgos arteriográficos compatibles con el síndrome en pacientes sin patología arterial que presentan signos clínicos de hipoperfusión hepática.

Los criterios arteriográficos que se han propuesto para su diagnóstico son:

- Presencia de una arteria esplénica de calibre aumentado (≥ 4 mm o 150% del diámetro de la arteria hepática) [Nüssler 2003]
- Dificultad para la opacificación de las ramas arteriales intrahepáticas [Uflacker 2002].

- Perfusión precoz de la arteria esplénica (o de la gastroduodenal en su caso) asociado a un retraso en la llegada de contraste a las arterias intrahepáticas [Nüssler 2003].
- Llegada de contraste a la arteria hepática al mismo tiempo que a la vena esplénica y a la vena porta [Uflacker 2002].

El primero de estos criterios (el criterio morfológico) por sí solo tiene un valor escaso, puesto que muchos pacientes con bazo grande no desarrollan posteriormente un síndrome de robo y, a la inversa, algunos síndromes de robo se observan en pacientes con esplenomegalias leves.

En lo que se refiere a la dificultad para que se opacifiquen las ramas arteriales intrahepáticas durante el estudio angiográfico, es un criterio que parece tener más valor diagnóstico que el anterior, aunque no permite distinguir los síndromes de robo arterial del aumento transitorio de las resistencias hepáticas que aparece en los primeros días tras el trasplante consecuencia del daño por isquemia-reperfusión como se ha descrito en el Estudio II de la presente tesis. En estos casos “fisiológicos” el flujo tiende a normalizarse pasados los primeros 3 días, por lo que su prolongación en el tiempo es lo que podría hacernos sospechar un síndrome de robo arterial.

De gran interés para el diagnóstico son los criterios dinámicos: retraso en la llegada de contraste al hígado, siempre posterior a su llegada al bazo, y concomitante en muchas ocasiones con el relleno de las venas esplénica y portal.

A pesar del escaso valor atribuido a la ecografía Doppler en el diagnóstico de los síndromes de robo arterial, a la luz de los resultados que se exponen en la presente tesis creemos que es posible establecer su diagnóstico de sospecha mediante ecografía Doppler con la ayuda del contraste ecográfico antes de la práctica de un estudio angiográfico invasivo.

Por una parte, el criterio arteriográfico morfológico relativo al calibre de la arteria esplénica, es fácilmente cuantificable mediante ecografía en escala de grises. En lo que se refiere al segundo de los criterios diagnósticos descritos, es decir, a la dificultad de la arteria intrahepática para rellenarse de contraste, se traduciría en el estudio Doppler por un flujo arterial de alta resistencia y de baja velocidad. Sería el descrito en nuestro estudio como flujo constituido únicamente por pequeños picos sistólicos (Figura 3.2c). Éste, como se ha comentado anteriormente, sería indistinguible del flujo arterial secundario a las altas resistencias hepáticas relacionadas con daño por isquemia-reperusión o flujo tipo 3 del Estudio II de nuestro trabajo, que se normaliza transcurridos los 3 ó 4 primeros días tras el trasplante. La única forma de diferenciarlo sería la comprobación del mantenimiento del flujo patológico pasados estos primeros días.

En los 5 pacientes diagnosticados de síndrome de robo de la arteria esplénica incluidos en nuestro estudio hemos podido observar que tras la administración de contraste ecográfico, la arteria hepática se rellena tardíamente, y lo hace de forma prácticamente sincrónica con la vena porta. Es decir, es posible constatar en el estudio ecográfico con contraste el criterio dinámico descrito para la arteriografía (Figura 5.1).

De esta forma, como queda reflejado en el Estudio III, hemos conseguido establecer el diagnóstico de sospecha de síndromes de robo arterial mediante ecografía en pacientes todavía asintomáticos (hecho no descrito en la literatura hasta la fecha), lo cual permitiría instaurar un tratamiento precoz, antes de que se produzca un daño hepático severo por la isquemia.

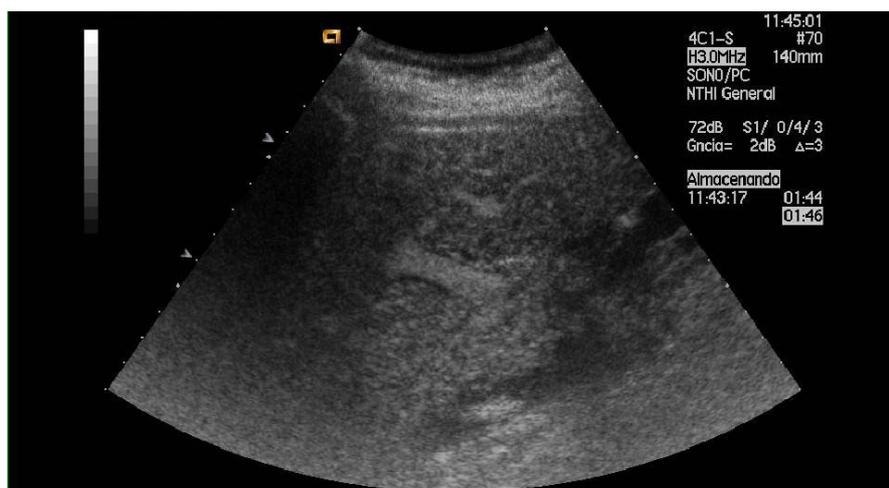


Figura 5.1. Ecografía con SonoVue® en un paciente con un síndrome de robo de la arteria esplénica que muestra la llegada de contraste a la arteria hepática en fase portal.

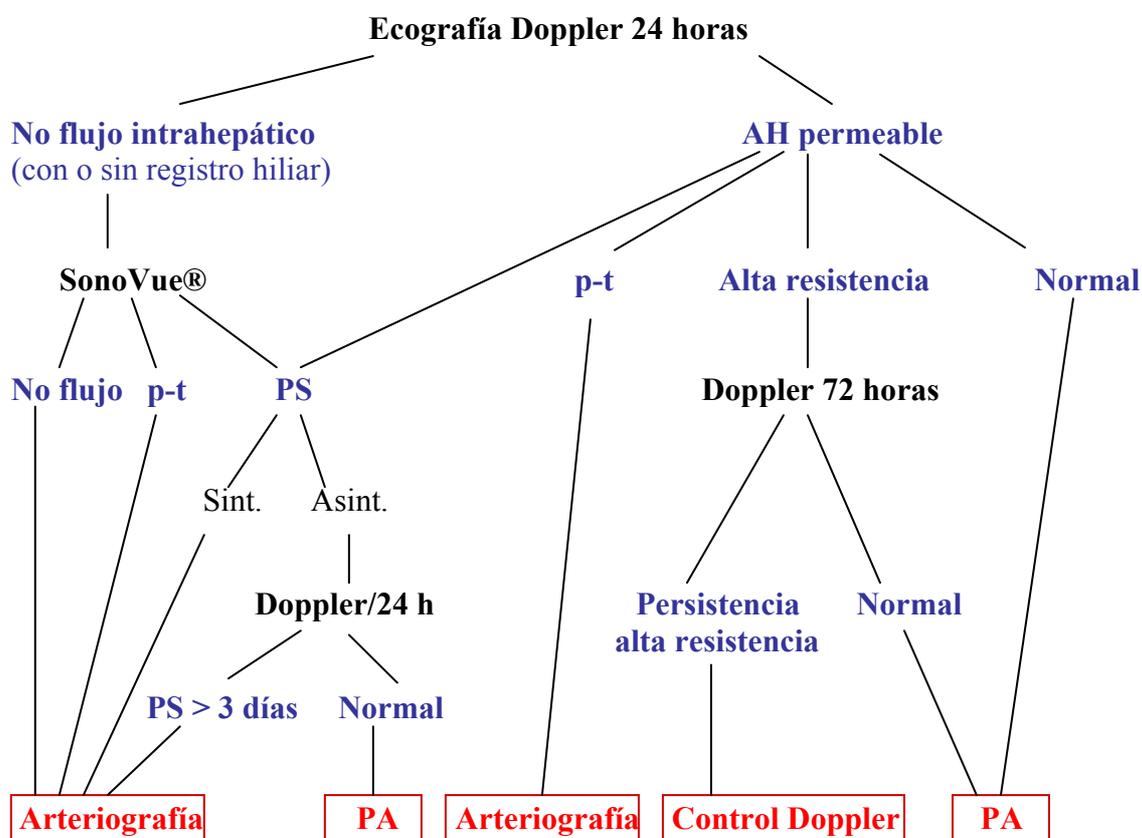
Sin embargo, no está clara la ventaja de tratar los pacientes cuando no aún hay repercusión clínica. En uno de los pacientes de nuestra serie con síndrome de robo de la arteria esplénica diagnosticado mediante ecografía Doppler y arteriografía en fase pre-clínica, en que se decidió seguir una conducta expectante y no realizar ningún tratamiento, se demostró una normalización espontánea del registro en los controles Doppler posteriores. Como las resistencias arteriales del hígado descienden de forma fisiológica pasados los primeros días tras el trasplante, es posible que el cuadro pueda revertir sin necesidad de tratamiento en algunos casos, por lo que se podría considerar la opción de mantener una conducta expectante. Sin embargo, en la mayor serie publicada de síndromes de robo arterial en el trasplante hepático [Nüssler 2003], la cuarta parte de los pacientes diagnosticados de este síndrome y tratados mediante embolización de la arteria esplénica terminaban siendo retrasplantados, probablemente porque el diagnóstico se hacía tarde [Farges 2003]. Por ello en nuestro protocolo de actuación, ante este hallazgo y siempre que no exista repercusión clínica, proponemos repetir diariamente la ecografía-Doppler, de modo que si el registro no se normaliza

transcurridos 3 días desde el primer control, se indica la práctica de una arteriografía con la sospecha diagnóstica de síndrome de robo arterial.

5.5. PROTOCOLO DE SEGUIMIENTO ECOGRÁFICO PROPUESTO PARA EL ESTUDIO DE LA ARTERIA HEPÁTICA EN EL POST-TRASPLANTE INMEDIATO

Con el paso de los años, la pauta diagnóstica óptima para el estudio Doppler de la arteria hepática en el post-trasplante inmediato ha sufrido ligeras modificaciones, especialmente tras la introducción de los contrastes ecográficos. En conjunto, después del análisis global de todos los resultados reflejados en los estudios de investigación de la presente tesis y tras la experiencia adquirida en el manejo diagnóstico de las complicaciones de la arteria hepática, lo cual ha sido motivo de estudio por parte de nuestro grupo durante más de 10 años, la pauta diagnóstica global que nosotros utilizamos y que proponemos para el estudio de la arteria hepática en el periodo del post-trasplante inmediato, quedaría reflejada en la Figura 5.2.

Sobre el esquema de actuación propuesto, habría que puntualizar que el registro de morfología tipo tardus-parvus, obliga a estudiar las velocidades en la anastomosis arterial. En caso de no encontrar ningún punto de alta velocidad que sugiera estenosis significativa en pacientes asintomáticos, se puede mantener una conducta expectante realizando una nueva ecografías Doppler de control a los 3 días del trasplante y reservando la arteriografía para los casos en que el registro no se normalice o el paciente comience a tener síntomas de hipoperfusión hepática. Cuando se detectan velocidades elevadas en la anastomosis se indica la práctica de una arteriografía con el diagnóstico de sospecha de estenosis de la arteria hepática, exista o no repercusión clínica.



p-t: Registro tipo parvus-tardus ($IR < 0,55$, $a < 3,5 \text{ m/s}^2$, tiempo de aceleración $> 0,08$ seg).

Alta resistencia: $IR > 0,80$ intra y extrahepático. Incluye los registros sin diástole. ($IR=1$) pero con velocidades sistólicas conservadas.

PS: Registro constituido únicamente por pequeños picos sistólicos, de baja velocidad.

Sint.: Sintomático. Existe sospecha clínica de hipoperfusión hepática.

Asint.: Asintomático. No existe sospecha clínica de hipoperfusión hepática.

PA: Protocolo asistencial habitual, que incluye controles clínicos y analítico. Se realizarán ecografías según indicación clínica.

Figura 5.2. Algoritmo diagnóstico general propuesto para el estudio de la arteria hepática.

La angio-TC y la angio-RM han demostrado ser técnicas de gran utilidad en el diagnóstico de las complicaciones arteriales en el post-trasplante [Stafford-Johnson 1998, Brancatelli 2002, Cheng 2004], de modo que algunos autores proponen la realización de una de ellas en los casos en que el estudio ecográfico no sea concluyente [Glocker 2000] antes de indicar la práctica de una arteriografía. En nuestra experiencia, cuando el estudio

Doppler es realizado por personal experimentado, su rendimiento diagnóstico es tan elevado (especialmente si se tiene la disponibilidad de aplicar contraste ecográfico cuando se precisa), que la realización de estudios complementarios (angio-TC o angio-RM) como paso previo a la indicación de una arteriografía, no suelen ser necesarios.

Pasado el periodo del post-trasplante inmediato, la incidencia de las complicaciones arteriales disminuye notablemente. No obstante, todos los estudios Doppler que se realicen en un paciente trasplantado de hígado en cualquier momento de su evolución, deberían incluir un estudio Doppler de la arteria hepática y si éste es patológico, actuar según el esquema descrito para el post-trasplante inmediato.

5.6. ESTUDIOS FUTUROS A QUE DA PIE EL PRESENTE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

A pesar de los avances en el campo del diagnóstico de las complicaciones arteriales en el trasplante hepático, quedan aún muchas incógnitas por resolver.

¿Qué valor tiene un registro arterial de alta resistencia detectado en el seguimiento del paciente trasplantado, fuera del periodo del post-trasplante inmediato? Dado que en este periodo ya no puede ser atribuido a los cambios relacionados con el daño por preservación del injerto, sería interesante buscar la causa de este hallazgo y su posible valor pronóstico.

Los denominados síndromes de robo arterial ¿tienen realmente una identidad propia relacionada con las bajas resistencias arteriales esplénicas? ¿o simplemente se trata de casos severos de incremento de resistencias hepáticas post-trasplante que llegan a provocar signos de isquemia? Podría ser interesante en este aspecto determinar el IR en arterias intraesplénicas en los pacientes trasplantados que desarrollan el síndrome y

compararlo con el IR esplénico de los pacientes trasplantados que evolucionan favorablemente.

¿Es posible detectar factores predisponentes al robo de la arteria esplénica antes del trasplante? Se podrían buscar criterios ecográficos pre-trasplante para seleccionar pacientes con riesgo elevado de padecer un síndrome de robo arterial tras el trasplante, lo que permitiría tomar actitudes preventivas en el mismo acto quirúrgico del trasplante (ligadura de la arteria esplénica, banding de la arteria esplénica). Estos criterios ecográficos a evaluar podrían ser el volumen esplénico, IR en arterias intraesplénicas, el calibre de la arteria esplénica y el flujo estimado en la arteria esplénica (mediante determinación de velocidades y diámetro del vaso).

Con la ayuda de los contrastes ecográficos ¿sería posible evitar la práctica de arteriografías diagnósticas para la trombosis de la arteria hepática y el síndrome de robo de la arteria esplénica? ¿Podrían estos pacientes ser tratados quirúrgicamente sin necesidad de realizar pruebas invasivas? Con estudios futuros que amplíen el número de pacientes y avalen nuestros resultados, se podría instaurar la ecografía con contraste como la técnica de elección para establecer el diagnóstico definitivo de estas complicaciones, reservándose la arteriografía para fines terapéuticos.

6. CONCLUSIONES

1. El seguimiento de un protocolo diagnóstico basado en el control del injerto hepático mediante ecografía Doppler permite detectar la trombosis de la arteria hepática en los primeros días tras el trasplante antes de que exista sospecha clínica de hipoperfusión hepática.
2. El diagnóstico de la trombosis de la arteria hepática en fase pre-clínica mediante la ecografía Doppler permite revascularizar la arteria antes de que exista daño hepático por isquemia. Este hecho condiciona un importante descenso de la morbi-mortalidad y de la necesidad de retrasplante en relación con esta complicación.
3. El registro Doppler arterial de alta resistencia es un hallazgo frecuente en el periodo inmediato tras el trasplante hepático y habitualmente revierte de forma espontánea en pocos días. Este aumento transitorio de las resistencias arteriales hepáticas se asocia a un tiempo de isquemia prolongado del injerto previo a su implante y a la edad avanzada del donante.
4. La presencia de un flujo transitorio de alta resistencia en la arteria hepática en los primeros días tras el trasplante es irrelevante desde el punto de vista clínico y carece de valor pronóstico, siempre que las velocidades sistólicas estén conservadas. Por ello, ante este hallazgo se aconseja únicamente una conducta expectante basada en la práctica de ecografías de control.

Sólo en aquellos casos con registro Doppler constituido por pequeños picos sistólicos que se mantiene por un periodo superior a 3 días está indicada la práctica de un estudio arteriográfico.

5. El contraste ecográfico de última generación es de gran utilidad en el estudio de la arteria hepática en el hígado trasplantado presentando las siguientes ventajas:
 - Aumenta la sensibilidad de la ecografía para la detección de flujos bajos permitiendo un estudio morfológico de la arteria en escala de grises y contribuyendo a reducir el número de arteriografías.
 - Permite caracterizar el tipo de registro cuando existen flujos bajos indetectables con el Doppler convencional gracias a que también potencia la señal Doppler.
 - Aumenta la seguridad del diagnóstico ecográfico de trombosis de la arteria hepática.

6. Es posible establecer el diagnóstico de sospecha de los síndromes de robo arterial en los primeros días tras el trasplante mediante la ecografía Doppler (con ayuda del contraste ecográfico en los casos necesarios) siempre que se detecte una arteria hepática permeable con escaso flujo, constituido únicamente por picos sistólicos de baja velocidad, que se mantiene pasados los 3 primeros días tras el trasplante o se asocia a signos clínicos de hipoperfusión hepática.

7. REFERENCIAS

7. Referencias

- [Abbasoglu 1997]
Abbasoglu O, Levy M, Vodapally M, Goldstein R, Husberg Bo, Gonwa T, Klintmalm G.
Hepatic artery stenosis after liver transplantation- incidence, presentation, treatment and long term outcome.
Transplantation 1997;63:250-255
- [Abdullah 2006]
Abdullah SS, Mabrut JY, Garbit V, De La Roche E, Olagne E, Rode A, Morin A, Berthezene Y, Baulieux J, Ducerf C.
Anatomical variations of the hepatic artery: study of 932 cases in liver transplantation.
Surg Radiol Anat 2006;28:468-473
- [Albrecht 2001]
Albrecht T, Hoffmann CW, Schmitz SA, Schettler S, Overberg A, Germer CT, Wolf KJ.
Phase-inversion sonography during the liver-specific late phase of contrast enhancement: improved detection of liver metastases.
AJR 2001;176:1191-1198
- [Albrecht 2005]
Albrecht T, D'Onofrio, Frauscher F, Frinking P, Lee H, Nicolau C, Sidhu P.
Contrast-enhanced general purpose ultrasound.
IBISCUS. Ed. Springer, 2005
- [Allen 1988]
Allen KS, Jorkasky DK, Arger PH, Velchik MG, Grumbach K, Coleman BG, Mintz MC, Betsch SE, Perloff LJ.
Renal allografts: prospective analysis of Doppler sonography.
Radiology 1988;169:371-376
- [Atri 1992]
Atri M, Bret P, Frasher-Hill M.
Intrahepatic portal venous variations: prevalence with US.
Radiology 1992;184:157-158
- [Bárcena 2006]
Bárcena R, Moreno A, Foruny JR, Moreno A, Sánchez J, Gil-Grande L, Blázquez J, Nuño J, Fortín J, Rodríguez-Gandía MA, Otón E.
Improved graft function in liver-transplanted patients after partial splenic embolization: reversal of splenic artery steal syndrome?
Clin Transplant 2006;20:517-523
- [Belzer 1988]
Belzer FO, Southard JH.
Principles of solid organ-preservation by cold storage.
Transplantation 1988;45(4):673-676
- [Belzer 1990]
Belzer FO, Kalayoglu M, D'Alessandro AM, Pirsch JD, Sollinger HW, Hoffmann R, Boudjema K, Southard JH.
Organ preservation: experience with University of Wisconsin solution and plans for the future.
Clin Transplant. 1990;4(2):73-77
- [Berger 1993]
Berger H, Hilbertz T, Zühlke K, Forst H, Pratschke E.
Balloon dilatation and stent placement of suprahepatic caval anastomotic stenosis following liver transplantation.
Cardiovasc Intervent Radiol 1993;16:384-387

7. Referencias

- [Billing 1990]
Billing H, Kubota K, Ericzon BG, Groth CG.
Ultrasonography with Doppler technique in the postoperative evaluation of the transplanted liver.
Transplant Proc 1990;22:180
- [Blumhardt 1993]
Blumhardt G, Lemmens P, Topalidis T, Meissler M, Baer P, Steffen R, Schön M, Müller C.
Increased flow rate of preservation solution in the hepatic artery during organ preservation can improve posts ischemic liver function.
Transplant Proc 1993;25:2540-2542
- [Boillot 1990]
Boillot O, Sarfati PO, Bringier J, Moncorge CL, Houssin D, Chapuis Y.
Orthotopic liver transplantation and pathology of the inferior vena cava.
Transplant Proc 1990;22:1567-1568
- [Bolognesi 1998]
Bolognesi M, Sacerdoti D, Bombonato G, Angeli P, Gerunda G, Merenda R, Volpin R, Iemmolo R, Gatta A.
Splenic impedance indices: a useful method to monitor patients after liver transplantation?
Hepatology 1998;27:674-678
- [Bolognesi 2002]
Bolognesi M, Sacerdoti D, Bombonato G, Merkel C, Sartori G, Merenda R, Nava V, Angeli P, Feltracco P, Gatta A.
Change in portal flow after liver transplantation: effect on hepatic artery resistance indices and role of spleen size.
Hepatology 2002;35:601-608
- [Boraschi 2005]
Boraschi P, Donati F, Cossu MC, Gigoni R, Vignali C, Filipponi F, Bartolozzi C, Falaschi F.
Multi-detector computed tomography angiography of the hepatic artery in liver transplant recipients.
Acta Radiol 2005;46:455-461
- [Brancatelli 2002]
Brancatelli G, Katyal S, Federle MP, Fontes P.
Three-dimensional multislice helical computed tomography with the volume rendering technique in the detection of vascular complications after liver transplantation.
Transplantation 2002;73:237-242
- [Browsers 1994]
Browsers MAM, de Jong KP, Peeters PM, Bijleveld CM, Klompmaker IJ, Sloof MJH.
Inferior vena cava obstruction after orthotopic liver transplantation.
Clin Transpl 1994;8:19-22
- [Bruix 2001]
Bruix J, Sherman M, Llovet JM, Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs A, Christensen E, Pagliaro L, Columbo M, Rodés J.
Management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference.
Journal of Hepatology 2001;35:421-430
- [Bruix 2005]
Bruix J, Sherman M.
Management of hepatocellular carcinoma.
Hepatology 2005;42:1208-1236

7. Referencias

- [Buis 2006]
Buis CI, Hoekstra H, Verdonk RC, Porte RJ.
Causes and consequences of ischemic-type biliary lesions after liver transplantation.
J Hepatobiliary Pancreat Surg 2006;13:517-524
- [Cadwell-Kenkel 1989]
Cadwell-Kenkel JC, Currin RT, Tanaka Y, Thurman RG, Lemasters JJ.
Reperfusion injury to endothelial cells following cold ischemic storage of rat livers.
Hepatology 1989;10:292-299
- [Caillet 1992]
Caillet H, Cauquil P, Ajavon Y, Rouhana G, Verdier JP, Azoulay D, Bismuth H, Tessier JP.
Arterial and pseudoaneurysm ruptures complicating liver transplantation.
Eur Radiol 1992;2:330-334
- [Cameron 2005]
Cameron AM, Busuttil RW.
Ischemic cholangiopathy after liver transplantation.
Hepatobiliary Pancreat Dis Int 2005 ;4:495-501
- [Cavallari 2001]
Cavallari A, Vivarelli M, Bellusci R, Jovine E, Mazziotti A, Rossi C.
Treatment of vascular complications following liver transplantation: multidisciplinary approach.
Hepatology 2001;48(37):179-183
- [Chen 2006]
Chen W, Facciuto M, Rocca J, Marvin M, Sheiner P, Rachlin S, Rodriguez M.
Doppler ultrasonographic findings on hepatic arterial vasospasm early after liver transplantation.
J Ultrasound Med 2006;25:631-638
- [Chen 2004]
Cheng YF, Chen CL, Chen TY, Chen YS, Wang CC, Tsang LL, Chiu KW, Jawan B, Eng HL.
3DCT angiography for detection of vascular complications in pediatric liver transplantation.
Liver Transpl. 2004;10:248-252
- [Cherukuri 1998]
Cherukuri R, Haskal ZJ, Naji A, Shaked A.
Percutaneous thrombolysis and stent placement for the treatment of portal vein thrombosis after liver transplantation: long-term follow-up.
Transplantation 1998;65:1124-1126
- [Clavien 1998]
Clavien P.
Sinusoidal endothelial cell injury during hepatic preservation and reperfusion.
Hepatology 1998;28:281-285
- [Cofán 1997]
Cofán F, Gilabert R, Oppenheimer F, Brú C, Lomeña F, Setoain F, Del Amo M, Pagés M, Carretero P.
Duplex-Doppler ultrasound and MAG-3 scintigraphy in the evaluation of acute tubular necrosis after kidney transplantation.
Transplant Proc 1997;29:1376-1377
- [Covey 2002]
Covey AM, Brody LA, Maluccio MA, Getrajdman GI, Brown KT.
Variant hepatic arterial anatomy revised: digital subtraction angiography performed in 600 patients.
Radiology 2002;224:542-547

7. Referencias

- [Cretin 1997]
Cretin N, Buhler L, Giostra E, Huber O, Mentha G, Morel P.
Management of hepatic artery complications after orthotopic liver transplantation.
Transl Proc 1997;29:2414-2415
- [Crossin 2003]
Crossin J, Muradali D, Wilson S.
US of liver transplants: normal and abnormal.
Radiographics 2003;23:1093-1113
- [De Candia 2002]
De Candia A, Como G, Tedeschi L, Zanardi R, Vergendo M, Rositani P, Bazzocchi M.
Color Doppler sonography of hepatic artery reconstruction in liver transplantation.
J Clin Ultrasound 2002;30:12-17
- [De Carlis 1993]
De Carlis L, Sansalone CV, Rondinara GF, Belli LS, Rimoldi P, Romani F, Puttini M, Meroni A, Riolo F, Rossetti O.
Splenic artery steal syndrome after orthotopic liver transplantation: diagnosis and treatment.
Transplant Proc 1993;25:2594-2596
- [De Gaetano 2000]
De Gaetano AM, Cotroneo AR, Maresca G, Di Stasi C, Evangelisti R, Gui B, Agnes S.
Color Doppler sonography in the diagnosis and monitoring of arterial complications after liver transplantation.
J Clin Ultrasound 2000;28(8):373-380
- [Deschenes 1999]
Deschenes M, Forbes C, Tchervenkov J, Barkun J, Metrakos P, Tector J, Alpert E.
Use of older donor livers is associated with more extensive ischemic damage on intraoperative biopsies during liver transplantation.
Liver Transpl Surg 1999;5:357-361
- [Dodd 1994]
Dodd GD III, Memel DS, Zajko AB, Baron RL, Santaguida LA.
Hepatic artery stenosis and thrombosis in transplant recipients: Doppler diagnosis with resistive index and systolic acceleration time.
Radiology 1994;192:657-661
- [Drazan 1996]
Drazan K, Shaked A, Olthoff K, Imagawa D, Jurim O, Kiai K, Shackelton C, Busuttill R.
Etiology and management of symptomatic adult hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation.
Am Surg 1996;62:237-240
- [Duerschmied 2006]
Duerschmied D, Olson L, Olschewski M, Rossknecht A, Freund G, Bode C, Hehrlein C.
Contrast ultrasound perfusion imaging of lower extremities in peripheral arterial disease: a novel diagnostic method.
Eur Heart J 2006;27:310-315
- [Ernst 1996]
Ernst H, Hahn EG, Balzer T, Schlieff R, Heyder N.
Color Doppler ultrasonography of liver lesions: signal enhancement after intravenous injection of the ultrasound contrast agent Levovist.
J Clin Ultrasound 1996;24:31-33

7. Referencias

- [Farges 2003]
Farges O, Belghiti J.
Editorial on “Diagnosis and treatment of arterial steal syndromes in liver transplantation recipients”.
Liver Transplantation 2003;9:603-604

- [Fichelle 1997]
Fichelle JM, Colacchio G, Castaing D, Bismuth H.
Infected false hepatic artery aneurysm after orthotopic liver transplantation treated by resection and reno-hepatic vein graft.
Ann Vasc Surg 1997;11:300-303

- [Figueras 1997]
Figueras J, Jaurrieta E, Valls C, Benasco C, Rafecas A, Xiol X, Fabregat J, Casanovas T, Torras J, Baliellas C, Ibáñez L, Moreno P, Casais L.
Survival after liver transplantation in cirrhotic patients with and without hepatocellular carcinoma: a comparative study.
Hepatology 1997; 25:1485-1489

- [Fistouris 2006]
Fistouris J, Herlenius G, Backman L, Olausson M, Rizell M, Mjornstedt L, Riman S.
Pseudoaneurysm of the hepatic artery following liver transplantation.
Transplant Proc 2006;38:2679-2682

- [Flint 1988]
Flint E, Sumkin J, Zajko A, Bowen A.
Duplex sonography of hepatic artery thrombosis after liver transplantation.
AJR 1988;151:481-483

- [Foley 2005]
Foley DP, Fernández LA, Levenson G, Chin LT, Krieger N, Cooper JT, Shames BD, Becker YT, Odorico JS, Knechtle SJ, Sollinger HW, Kalayoglu M, D’Alessandro AM.
Donation after cardiac death: the University of Wisconsin experience with liver transplantation.
Ann Surg 2005;242:724-731

- [Fraser-Hill 1990]
Fraser-Hill M, Atri M, Bret P, Aldis A, Illescas F, Herschorn S.
Intrahepatic portal venous system: variations demonstrated with Duplex and Color Doppler US.
Radiology 1990;177:523-526

- [Fukumori 1999]
Fukumori T, Ohkohchi N, Tsukamoto S, Satomi S.
The mechanism of injury in a steatotic liver graft during cold preservation.
Transplantation 1999;67:195-200

- [Funaki 2000]
Funaki B, Rosenblum JD, Leef JA, Zaleski GX, Farrell T, Lorenz J, Brady L.
Percutaneous treatment of portal venous stenosis in children and adolescents with segmental hepatic transplants: long-term results.
Radiology 2000;215:147-151

- [García-Valdecasas 1992]
García-Valdecasas JC, González FX, Grande L, Rimola A, Navasa M, Fuster J, Lacy AM, Cugat E, Visa J.
The use of University of Wisconsin (UW), and Euro-Collins (EC) solutions either alone or in a combined method.
Transplant Int 1992;5:77-80

7. Referencias

- [Geissler 2002]
Geissler I, Lamesch P, Witzigmann H, Jost U, Hauss J, Fangmann J.
Splenohepatic arterial steal syndrome in liver transplantation: clinical features and management.
Transpl Int 2002;15:139-141
- [Gilabert 1996]
Gilabert R, Bargalló X, Forns X, Brú C, Rimola A, Salmerón JC, García-Valdecasas JC, Grande L, Visa J, Rodés J.
Value of duplex-Doppler ultrasound findings in liver transplant recipients with initial poor graft function.
Transplantation 1996;61:832-835
- [Glockner 2000]
Glockner J, Forauer A, Solomon H, Varma C, Perman W.
Three-dimensional gadolinium-enhanced MR angiography of vascular complications after liver transplantation.
AJR 2000;174:1447-1453
- [González 1994]
González FX, Rimola A, Grande L, Antolín M, García-Valdecasas JC, Fuster J, Lacy AM, Cugat E, Visa J, Rodés J.
Predictive factors of early postoperative graft function in human liver transplantation.
Hepatology 1994;20:565-573
- [Gradinscak 2004]
Gradinscak DJ, Young N, Jones Y, O'Neil D, Sindhusake D.
Risks of outpatient angiography and interventional procedures: a prospective study.
AJR 2004;183:377-381
- [Gramiak 1968]
Gramiak R, Shah PM.
Echocardiography of the aortic root.
Invest Radiol 1968;3:356-366
- [Grande 1992]
Grande L, Rimola A, García-Valdecasas JC, Mas A, Fuster J, Navasa M, Lacy AM, Llach J, González FX, Robuste J.
Initial poor function in liver graft can recover fully.
Transplantation 1992;53:228-230
- [Gunsar 2003]
Gunsar F, Rolando N, Pastacaldi S, Patch D, Raimondo M, Davidson, Rolles K, Burroughs A.
Late hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation.
Liver Transpl 2003;9:605-611
- [Hall 1990]
Hall T, Diarmid S, Grant E, Boechat MI, Busuttil R.
False-negative Duplex Doppler studies in children with hepatic artery thrombosis after liver transplantation.
AJR 1990;154:573-575
- [Harihara 1998]
Harihara Y, Makuuchi M, Takayama T, Kawarasaki H, Kubota K, Ito M, Tanaka H, Aoyanagi N, Matsukura A, Kita Y, Saiura A, Sakamoto Y, Kobayashi T, Sano K, Hashizume K, Nakatsuka
Arterial waveforms on Doppler ultrasonography predicting or supporting hepatic arterial thrombosis in liver transplantation.
Transplant Proc 1998;30:3188-3189

7. Referencias

- [Hassoun 2002]
Hassoun Z, Gores GJ, Rosen CB.
Preliminary experience with liver transplantation in selected patients with unresectable hilar carcinoma.
Surg Oncol Clin N Am 2002;11:909-921
- [Herold 2001]
Herold C, Reck T, Ott R, Schneider HT, Becker D, Schuppan D, Hahn EG.
Contrast-enhanced ultrasound improves hepatic vessel visualization after orthotopic liver transplantation.
Abdom Imaging 2001;26:597-600
- [Hiatt 1994]
Hiatt JR, Gabbay J, Busuttil RW.
Surgical anatomy of the hepatic arteries in 1000 cases.
Ann Surg 1994;220:50-52
- [Hom 2006]
Hom BK, Shrestha R, Palmer SL, Katz MD, Selby RR, Asatryan Z, Wells JK, Grant EG.
Prospective evaluation of vascular complications after liver transplantation: comparison of conventional and microbubble contrast-enhanced US.
Radiology 2006;24:267-274
- [Huet 2004]
Huet P, Nagaoka M, Desbiens G, Tarrab E, Brault A, Bralet MP, Bilodeau M.
Sinusoidal endothelial cell and hepatocyte death following cold ischemia-warm reperfusion of the rat liver.
Hepatology 2004;39(4):1110-1119
- [Hutchinson 1993]
Hutchinson CE, Mackinlay JY, Buckels JA.
Case report: pseudoaneurysm of transplant hepatic artery: a late presentation.
Br J Radiol 1993;66:158-160
- [Ishigami 2004]
Ishigami K, Zhang Y, Rayhill S, Katz D, Stolpen A.
Does variant hepatic artery anatomy in a liver transplant recipient increase the risk of hepatic artery complications after transplantation?
AJR 2004;183:1577-1584
- [Ishigami 2005]
Ishigami K, Stolpen A, Al-Kass FM, Zhang Y, Rayhill SC, Katz DA, Abu-Yousef M.
Diagnostic value of gadolinium-enhanced 3D magnetic resonance angiography in patients with suspected hepatic arterial complications after liver transplantation.
J Comput Assist Tomogr 2005;29:464-471
- [Jain 2006]
Jain A, Costa G, Marsch W, Fontes P, Devera M, Mazariegos G, Reyes J, Patel K, Mohanka R, Gadomski M, Fung J, Marcos A.
Thrombotic and non thrombotic hepatic artery complications in adults and children following primary liver transplantation with long-term follow-up in 1000 consecutive patients.
Transplant International 2006;19:27-37
- [Jamieson 1988]
Jamieson NH, Sudberg R, Lindell S, Claesson K, Moen J, Vreugdenhil PK, Wight DG, Southard JH, Belzer FO.
Preservation of the canine liver for 24-48 hours using simple cold storage with UW solution.
Transplantation 1988;46:517-522

7. Referencias

- [Justesen 1997]
Justesen P, Downes M, Grynne BH, Lang M, Rasch W, Seim E.
Injection-associated pain in femoral angiography: a European multicenter study comparing safety, tolerability and efficacy of iodixanol and iopromide. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 1997;20:251-256
- [Kaneko 2004 a]
Kaneko J, Sugawara Y, Togashi J, Kishi Y, Akamatsu N, Makuuchi M.
Simultaneous hepatic artery and portal vein thrombosis after living donor liver transplantation. *Transpl Proc* 2004;36:3087-3089
- [Kaneko 2004 b]
Kaneko J, Sugawara Y, Akamatsu N, Kishi Y, Niiya T, Kokudo N, Makuuchi M, Mizuta K.
Prediction of hepatic artery thrombosis by protocol Doppler ultrasonography in pediatric living donor liver transplantation. *Abdom Imaging* 2004;29:603-605
- [Kaneko 2005]
Kaneko J, Sugawara Y, Akamatsu N, Kishi Y, Kokudo N, Makuuchi M.
Implantable Doppler probe for continuous monitoring of blood flow after liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 2005;52:194-196
- [Karakayali 2006]
Karakayali H, Boyvat F, Coskun M, Isiklar I, Sozen H, Filik L, Yilmaz U, Gur G, Haberal M.
Venous complications after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2006;38:604-606
- [Karani 2005]
Karani JB, Yu D, Kane PA.
Interventional radiology in liver transplantation. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005;28:271-283
- [Katzenschlager 1995]
Katzenschlager R, Ugurluoglu A, Ahmadi A, Hulsmann M, Koppensteiner R, Larch E, Maca T, Minar E, Stumflen A, Ehringer H.
Incidence of pseudoaneurism after diagnostic and therapeutic angiography. *Radiology* 1995;195:463-466
- [Kim 2003]
Kim BS, Kim TK, Jung DJ, Kim JH, Bae IY, Sung KB, Kim PN, Ha HK, Lee SG, Lee MG.
Vascular complications after living related liver transplantation: evaluation with gadolinium-enhanced three-dimensional MR angiography. *AJR* 2003;181:467-474
- [Kim 2005]
Kim HJ, Kim KW, Kim AY, Kim TK, Byun JH, Won HJ, Shin YM, Kim PN, Ha HK, Lee SG, Lee MG.
Hepatic artery pseudoaneurysms in adult living-donor liver transplantation: efficacy of CT and Doppler sonography. *AJR* 2005;184:1549-1555
- [Kim 2006]
Kim SY, Kim KW, Kim MJ, Shin YM, Lee MG, Lee SG.
Multidetector row CT of various hepatic artery complications after living donor liver transplantation. *Abdom Imaging* 2006; sep 30 (*en prensa*)

7. Referencias

- [Klintmalm 1988]
Klintmalm GB, Olson LM, Nery JR, Husberg BS, Paulsen AW.
Treatment of hepatic artery thrombosis after liver transplantation with immediate vascular reconstruction: a report of three cases.
Traspl Proc 1988;20:610-612
- [Ko 2003]
Ko EY, Kim TK, Kim PN, Kim AY, Ha HK, Lee MG.
Hepatic vein stenosis after living donor liver transplantation: evaluation with Doppler US.
Radiology 2003;229(3):806-810
- [Kok 1996]
Kok T, Haagsma EB, Klompmaker IJ, Zwaveling JH, Peeters PM, Bijleveld CM, Meerman L, Slooff MJ.
Doppler ultrasound of the hepatic artery and vein performed daily in the first two weeks after orthotopic liver transplantation: useful for the diagnosis of acute rejection?.
Invest Radiol 1996;31:173-179
- [Koops 2004]
Koops A, Wojciechowski B, Broering DC, Adam G, Krupski-Berdien G.
Anatomic variations of the hepatic arteries in 604 selective celiac and superior mesenteric angiographies.
Surg Radiol Anat 2004;26:239-244
- [Kronzon 1997]
Kronzon I.
Diagnosis and treatment of iatrogenic femoral artery pseudoaneurysm: a review.
J Am S Echocardiogr. 1997;10:236-245
- [Kubota 1990]
Kubota K, Billing H, Ericzon BG, Kelter U, Groth CG.
Duplex Doppler ultrasonography for monitoring liver transplants.
Acta Radiologica 1990;31:279-283
- [Kukan 2001]
Kukan M, Haddad P.
Role of hepatocytes and bile duct cells in preservation-reperfusion injury of liver grafts.
Liver transplantation 2001;7(5):381-400
- [La Barba 2004]
La Barba G, Vivarelli M, Golfieri R, Tamè R, Caputo M, Piscaglia F, Cavallari
Hepatic artery thrombosis and graft ischemia in the presence of preserved arterial inflow: not a contradiction but a real possibility.
Liver Transplantation 2004;5:710-711
- [Lafortune 1999]
Lafortune M, Patriquin H.
The hepatic artery. Studies using Doppler Sonography.
Ultrasound Quaterly 1999;15:9-26
- [Langer 1992]
Langer R, Langer M, Scholz A, Felix R, Neuhaus P, Keck H.
The splenic steal syndrome and the gastroduodenal steal syndrome in patients before and after liver transplantation.
Aktuelle Radiol 1992;2:55-58
- [Langnas 1991 a]
Langnas AN, Marujo W, Stratta RJ, Wood RP, Shaw BW.

7. Referencias

- Vascular complications after orthotopic liver transplantation.
Am J Surg 1991;161:76-82
- [Langnas 1991 b]
Langnas AN, Marujo W, Stratta RJ, Wood RP, Li SJ, Shaw BW.
Hepatic allograft rescue following arterial thrombosis. Role of urgent revascularization.
Transplantation 1991;51:86-90
 - [Lee 1996]
Lee J, Ben-Ami T, Yousefzadeh D, Ramirez J, Funaki B, Rosenblum J, Piper J, Whittington PF.
Extrahepatic portal vein stenosis in recipients of living-donor allografts: Doppler sonography.
AJR 1996;167(1):85-90
 - [Leen 1994]
Leen E, Angerson WJ, Warren HW, O'Gorman P, Moule B, Carter EC, McArdle CS.
Improved sensitivity of colour Doppler flow imaging of colorectal hepatic metastases using
galactose microparticles: a preliminary report.
Br J Surg 1994;81:252-254
 - [Legmann 1995]
Legmann P, Costes V, Tudoret L, Girardot C, Hazebroucq V, Uzan E, Fery-Lemonnier E,
Bonnin A.
Hepatic artery thrombosis after liver transplantation: diagnosis with spiral CT.
AJR 1995;164:97-101
 - [Lemasters 1995]
Lemasters J, Buzendhal H, Thurman R.
Reperfusion injury to donor livers stored for transplantation.
Liver Transpl Surg 1995;2:124-138
 - [Leonardi 2004]
Leonardi MI, Boin I, Leonardi LS.
Late hepatic artery thrombosis after liver transplantation: clinical setting and risk factors.
Transplant Proc 2004;36:967-969
 - [Lerut 1986]
Lerut J, Tzakis A, Bron K, Gordon R, Iwatsuki S, Esquivel C, Makowka L, Todo S, Starzl T.
Complications of venous reconstruction in human orthotopic liver transplantation.
Ann Surg 1986;205:404-414
 - [Lerut 1988]
Lerut GP, Gordon RD, Iwatsuki S, Starzl TE.
Human orthotopic liver transplantation: surgical aspects in 393 consecutive grafts.
Transpl Proc 1988;20:603-606
 - [Letourneau 1991]
Letourneau JG, Day DL, Ascher NL.
Radiology of organ transplantation.
Paterson AS et al (eds). St Louis: Mosby-Year Book 1991. Págs 161-169
 - [Lin 2002]
Lin M, Crawford M, Fisher J, Hitos K, Verran D.
Hepatic artery thrombosis and intraoperative hepatic artery flow rates in adult orthotopic liver
transplantation.
ANZ J Surg 2002;72:798
 - [Lindner 2003]
Lindner P, Norrby J, Olausson M, Rizell M, Cahlin C, Friman S.

7. Referencias

- Survival after liver transplantation for cholangiocarcinoma has increased during the last decade.
Transplant Proc 2003;35:811-812
- [Llovet 1998]
Llovet JM, Bruix J, Fuster J, Castells A, García-Valdecasas JC, Grande L, França A, Brú C, Navasa M, Ayuso MC, Solé M, Real MI, Vilana R, Rimola A, Visa J, Rodés J.
Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma: the tumor-node-metastasis classification does not have prognostic value.
Hepatology 1998;27:1572-1576
 - [Llovet 1999]
Llovet JM, Brú C, Bruix J.
Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification.
Semin Liver Dis 1999;19:329-338
 - [Lomas 1992]
Lomas DJ, Britton PD, Farman P, Coulden R, Egan A, Jamieson GN, Revell S, Johnston P.
Duplex Doppler ultrasound for the detection of vascular occlusion following liver transplantation in children.
Clin Radiol 1992;46(1):38-42
 - [Longley 1988]
Longley DG, Skolnick ML, Sheahan DG.
Acute allograft rejection in liver transplant recipients: lack of correlation with loss of hepatic artery diastolic flow.
Radiology 1988;169:417-420
 - [Lusebrink 1994]
Lusebrink R, Blumhardt G, Lohmann R, Bachmann S, Knoop M, Lemmens HP, Neuhaus P.
Does concomitant splenectomy raise the mortality of liver transplant recipients?
Transpl Int 1994;7:S634-636
 - [Makuuchi 1983]
Makuuchi M, Hasegawa H, Yamazaki S, Bandai Y, Watanabe G, Ito T.
The inferior right hepatic vein: ultrasonic demonstration.
Radiology 1983;148:213-217
 - [Manner 1991]
Manner M, Otto G, Senninger N, Kraus T, Goerich J, Herfarth C.
Arterial steal: an unusual cause for hepatic hypoperfusion after liver transplantation.
Transplant Int 1991;4:122-124
 - [Marcos 2000]
Marcos A, Olzinski AT, Ham JM, Fisher RA, Posner MP.
The interrelationship between portal and arterial blood flow after adult living donor liver transplantation.
Transplantation 2000;70:1697-1703
 - [Marder 1989]
Marder DM, DeMarino GB, Sumkin JH, Sheahan DG.
Liver transplant rejection: value of the resistive index in Doppler US of hepatic arteries.
Radiology 1989;173:127-129
 - [Marino 1989]
Marino IR, Esquivel CO, Zajkp AB, Malatack J, Scantlebury VP, Shaw BW, Starzl TE.
Distal splenorenal shunt for portal vein thrombosis after liver transplantation.
Am J Gastroenterol 1989;84:67-70

7. Referencias

- [Marshall 2001]
Marshall MM, Muiresan P, Srinivasan P, Kane PA, Rela M, Heaton ND, Karani JB, Sidhu PS.
Hepatic artery pseudoaneurysms following liver transplantation: incidence, presenting features and management.
Clin Radiol 2001;57:579-587

- [Marujo 1991]
Marujo WC, Langnas AN, Wood RP, Stratta RJ, Li S, Shaw BW Jr.
Vascular complications following liver transplantation: outcome and role of urgent revascularization.
Transpl Proc 1991;23:1484-1486

- [Marzi 1988]
Marzi I, Lemasters JJ, Thurman RG.
UW cold storage solution is superior to Euro-Collins solution in rat liver transplantation.
Hepatology 1988;8:246

- [Marzi 1989]
Marzi I, Zhong Z, Lemasters JJ, Thurman RG.
Evidence that graft survival is not related to parenchymal cell viability in rat liver transplantation.
Transplantation 1989;48:463-468

- [Mazzaferro 1989]
Mazzaferro V, Esquivel CO, Makowka L, Belle S, Kahn D, Koneru B, Scantlebury VP, Stieber AC, Todo S, Tzakis AG.
Hepatic artery thrombosis after pediatric liver transplantation – a medical or surgical event?.
Transplantation 1989;47:971-977

- [McKeown 1988]
McKeown C, Edwards V, Phillips M, Harvey P, Petrunka C, Strasberg S.
Sinusoidal lining cell damage: the critical injury in cold preservation of liver allografts in the rat.
Transplantation 1988;46:178-191

- [Meyer 2000]
Meyer CG, Penn I, James L.
Liver transplantation for cholangiocarcinoma: results in 207 patients.
Transplantation 2000;69:1633-1637

- [Michels 1966]
Michels NA.
Newer anatomy of the liver and its variant blood supply and collateral circulation.
Am J Surg 1966;112:337-347

- [Millis 1996]
Millis M, Seaman D, Piper J, Alonso E, Kelly S, Hackworth C, Newell KA, Bruce DS, Woodlee ES, Thistlethwaite JR, Whittington PF.
Portal vein thrombosis and stenosis in pediatric liver transplantation.
Transplantation 1996;62:748-754

- [Molmenti 2002]
Molmenti E, Levy M, Molmenti H, Casey D, Fasola C, Hamilton M, Jung G, Marubashi S, Gogel B, Goldstein R, Gonwa T, Klintmalm G.
Correlation between intraoperative blood flows and hepatic artery strictures in liver transplantation.
Liver Transplantation 2002;8:160-163

7. Referencias

- [Momii 1990]
Momii S, Koga A.
Time-related morphological changes in cold-stored rat livers. A comparison of Euro-Collins solution with UW solution.
Transplantation 1990;50(5):745-750
- [Mondragón 1994]
Mondragón RS, Karani JB, Heaton ND, Thomas S, Wong P, O'Grady JG, Willians R.
The use of percutaneous transluminal angioplasty in hepatic artery stenosis after transplantation.
Transplantation 1994;57:228-231
- [Nghiem 1996]
Nghiem H, Tran K, Winter T, Schmiedl U, Althaus S, Patel N, Freeny P.
Imaging of complications in liver transplantation.
Radiographics 1996;16:825-840
- [Nghiem 1998]
Nghiem HV.
Imaging of hepatic transplantation.
Radiol Clin North Am 1998;36:429-443
- [Nicolau 2004]
Nicolau C, Brú C.
Focal liver lesions: evaluation with contrast-enhanced ultrasonography.
Abdomin Imaging 2004;29:348-359
- [Nicolau 2006]
Nicolau C, Vilana R, Catalá V, Bianchi L, Gilabert R, García A, Brú C.
Importance of evaluating all vascular phases on contrast-enhanced sonography in the differentiation of benign from malignant focal liver lesions.
AJR 2006;186:158-167
- [Nishida 2005]
Nishida S, Kadono J, DeFaria W, Levi DM, Moon JI, Tzakis AG, Madariaga JR.
Gastroduodenal artery steal syndrome during liver transplantation: intraoperative diagnosis with Doppler ultrasound and management.
Transplant International 2005;18:350-353
- [Nishida 2006]
Nishida S, Nakamura N, Kadono J, Komokata T, Sakata R, Madariaga JR, Tzakis AG.
Intrahepatic biliary strictures after liver transplantation.
J Hepatobiliary Pancreat Surg 2006;13:511-516
- [Nolten 1996]
Nolten A, Sproat IA.
Hepatic artery thrombosis after liver transplantation: temporal accuracy of diagnosis with Duplex US and the syndrome of impending thrombosis.
Radiology 1996;198:553-559
- [Nowak 2002]
Nowak G, Ungerstedt J, Wernerson A, Ungerstedt U, Ericzon BG.
Metabolic changes in the liver graft monitored continuously with microdialysis during liver transplantation in a pig model.
Liver Transpl 2002;8:424-432
- [Nowak 2003]
Nowak G, Ungerstedt J, Wernerson A, Ungerstedt U, Ericzon BG.

7. Referencias

- Hepatic cell membrane damage during cold preservation sensitizes liver grafts to rewarming injury.
J Hepatobiliary Pancreat Surg 2003;10:200-205
- [Nüssler 2003]
Nüssler N, Settmacher U, Haase R, Stange B, Heise M, Neuhaus P.
Diagnosis and treatment of arterial steal syndromes in liver transplant recipients.
Liver Transpl 2003;9:596-602
 - [Okaya 2005]
Okaya T, Blanchard J, Schuster R, Kuboki S, Husted T, Caldwell CC, Zingarelli B, Wong H, Solomkin JS, Lentsch AB.
Age-dependent responses to hepatic ischemia/reperfusion injury.
Shock 2005;24:421-427
 - [Orons 1995]
Orons P, Sheng R, Zajko A.
Hepatic artery stenosis in liver transplant recipients: prevalence and cholangiographic appearance of associated biliary complications.
AJR 1995;165:1145-1149
 - [Park 2007]
Park Y, Hirose R, Coatney JL, Ferrell L, Behrends M, Roberts JP, Serkova NJ, Niemann CU.
Ischemic-Reperfusion injury is more severe in older versus young rat livers.
J Surg Res 2007;137:96-102
 - [Patel 2003]
Patel JV, Weston MJ, Kessel DO, Prasad R, Toogood GJ, Robertson I.
Hepatic artery pseudoaneurysm after liver transplantation: treatment with percutaneous thrombin injection.
Transplantation 2003;75:1755-1757
 - [Pfammatter 1997]
Pfammatter T, Williams DM, Lane KL, Campbell DA, Cho, KJ.
Suprahepatic caval anastomotic stenosis complicating orthotopic liver transplantation: treatment with percutaneous transluminal angioplasty, wallstent placement, or both.
AJR 1997;168:477-480
 - [Pfitzmann 2007]
Pfitzmann R, Benschmidt B, Langrehr J, Schumacher G, Neuhaus R, Neuhaus P.
Trends and experiences in liver retransplantation over 15 years.
Liver Transpl 2007;13:248-257
 - [Pinna 1996]
Pinna A, Smith C, Furukawa H, Starlz T, Fung J.
Urgent revascularization of liver allografts after early hepatic artery thrombosis.
Transplantation 1996;62:1584-1587
 - [Piscaglia 1999]
Piscaglia F, Zironi G, Gaiani S, Mazziotti A, Cavallari A, Gramantieri L, Valgimigli M, Bolondi
Systemic and splanchnic hemodynamic changes after liver transplantation for cirrhosis: a long-term prospective study.
Hepatology 1999;30:58-64
 - [Piscaglia 2004]
Piscaglia F, Cecilioni L, Gaiani S, Rossi C, Losinno F, Cescon M, Camaggi V, Mancini M, Bolondi L.

7. Referencias

- Use of perfusional angiosonography in liver transplantation and conservative management of post-transplant intra-hepatic pseudo-aneurysm.
Transpl Int 2004;17:634-638
- [*Piscaglia 2007*]
Piscaglia F, Vivarelli M, La Barba G, Morselli-Labate AM, Taddei S, Cucchetti A, Martinelli G, Pinna A, Cavallari A, Bolondi L.
Analysis of risk factors for early hepatic artery thrombosis after liver transplantation. Possible contribution of reperfusion in the early morning.
Dig Liver Dis 2007;39:52-59
 - [*Platt 1997*]
Platt J, Yutzy G, Bude R, Ellis J, Rubin J.
Use of Doppler sonography for revealing hepatic artery stenosis in liver transplant recipients.
AJR 1997;168:473-476
 - [*Ploeg 1993*]
Ploeg R, D'Alessandro A, Knechtle S, Stegall M, Pirsch J, Hoffmann R, Sasaki T, Sollinger H, Belzer F, Kalayoglu.
Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation – a multivariate analysis.
Transplantation 1993;55:807-813
 - [*Prince 1995*]
Prince MR, Narasimham DL, Stanley JC, Chenevert TL, Williams DM, Marx MV, Cho KJ.
Breath-hold gadolinium-enhanced MR angiography of the abdominal aorta and its major branches.
Radiology 1995;197:785-792
 - [*Propeck 1992*]
Propeck PA, Scanlan KA.
Reversed or absent hepatic arterial diastolic flow in liver transplants shown by Duplex sonography: a poor predictor of subsequent hepatic artery thrombosis.
AJR 1992;159:1199-1201
 - [*Prozniak 1992*]
Prozniak MA, Kelcz F, D'Alessandro A, Oberley T, Stratta R.
Sonography of renal transplants in dogs : the effect of acute tubular necrosis, cyclosporine nephrotoxicity, and acute rejection on resistive index and renal length.
AJR 1992;158:791-797
 - [*Puhl 2006*]
Puhl G, Olschewski P, Schoning W, Neumann U, Sredznizki D, Dankof A, Settmacher U, Neuhaus P.
24-h storage of pig livers in UW, HTK hydroxyethyl starch, and saline solution: is microdialysis an appropriate method for the continuous graft monitoring during preservation?.
Transpl Int 2006;19:303-309
 - [*Quaia 2004*]
Quaia E, Calliada F, Bertolotto M, Rossi S, Garioni L, Rosa L, Pozzi-Mucelli R.
Characterization of focal liver lesions with contrast-specific US modes and a sulfur hexafluoride-filled microbubble contrast agent: diagnostic performance and confidence.
Radiology 2004;232:420-430
 - [*Quiroga 1991*]
Quiroga J, Colina I, Demetris AJ, Starzl TE, Van Thiel DH.
Cause and timing of first allograft failure in orthotopic liver transplantation: a study of 177 consecutive liver patients.
Hepatology 1991;14:1054-1062

7. Referencias

- [Raby 1991]
Raby N, Karani J, Thomas S, O'Grady J, Williams R.
Stenoses of vascular anastomoses after hepatic transplantation: treatment with balloon angioplasty.
AJR 1991;157:167-171

- [Rela 1996]
Rela M, Muiesan P, Bhatnagar V, Baker A, Mowat AP, Mieli-Vergani G, Karani J, Williams R, Heaton D.
Hepatic artery thrombosis after liver transplantation in children under 5 years of age.
Transplantation 1996;61:1355-1357

- [Rifkin 1987]
Rifkin MD, Needleman L, Pasto ME, Kurtz AB, Foy PM, McGlynn E, Canino C, Baltarowich OH, Pennell RG, Goldberg BB.
Evaluation of renal transplant rejection by duplex Doppler examination: value of resistive index.
AJR 1987;148:759-762

- [Rollins 1993]
Rollins NK, Timmons CT, Superina RA, Andrews WS.
Hepatic artery thrombosis in children with liver transplants: false-positive findings at Doppler sonography and arteriography in four patients.
AJR 1993;160:291-294

- [Rossi 1993]
Rossi AR, Prozniak MA, Zarvan NP.
Upper inferior vena caval anastomotic stenosis in liver transplant recipients: Doppler US diagnosis.
Radiology 1993;187(2):387-389

- [Rossi 2005]
Rossi S, Rosa L, Ravetta V, Cascina A, Quaretti P, Azzaretti A, Scagnelli P, Tinelli C, Dionigi P, Calliada F.
Contrast-enhanced versus conventional and color Doppler sonography for the detection of thrombosis of the portal and hepatic venous systems.
AJR 2005;186:763-773

- [Rouch 1988]
Rouch DA, Emond JC, Ferrari M, Yousefzadeh D, Whittington P, Broelsch CE.
The successful management of portal vein thrombosis after liver transplantation with a splenorenal shunt.
Surg Gynecol Obstet 1988;166:311-316

- [Saad 2005]
Saad WE, Davies MG, Sahler L, Lee DE, Patel NC, Kitanosono T, Sasson T, Waldman DL.
Hepatic artery stenosis in liver transplant recipients: primary treatment with percutaneous transluminal angioplasty.
J Vasc Interv Radiol 2005;16:795-805

- [Sayage 1989]
Sayage LH, Husberg BS, Klintmalm GB, Goldstein RM, Gonwa TA.
Vascular complications in adult liver transplant patients: value of post-operative Doppler ultrasound screening and the surgical management of hepatic arterial thrombosis.
Clin Transplant 1989;3:344-348

- [Schneider 1995]
Schneider M, Arditi M, Barrau MB, Brochot J, Broillet A, Ventrone R, Yan F.
BR1: a new ultrasonographic contrast agent based on sulfur hexafluoride-filled microbubbles.

7. Referencias

- Invest Radiol 1995;30:451-457
- [Segel 1986]
Segel M, Zajko A, Bowen A, Bron K, Skolnick ML, Penkrot RJ, Starzl TE.
Hepatic artery thrombosis after liver transplantation: Radiologic evaluation.
AJR 1986;146:137-141
 - [Settmacher 2000]
Settmacher U, Nüssler NC, Glanemann M, Haase R, Heise M, Bechstein WO, Neuhaus P.
Venous complications after orthotopic liver transplantation.
Clin transplant 2000;14:235-241
 - [Sevmis 2006]
Sevmis S, Boyvat F, Aytakin C, Gorur SK, Karakayali H, Moray G, Haberal M.
Arterial steal syndrome after orthotopic liver transplantation.
Transplant Proc 2006;38:3651-3655
 - [Sheiner 1997]
Sheiner PA, Varma CVR, Guarrera JV, Cooper J, Garatti M, Emre S, Guy SR, Schwartz ME, Miller CH.
Selective revascularization of hepatic artery thromboses after liver transplantation improves patient and graft survival.
Transplantation 1997;64:1295-1299
 - [Sidhu 2000]
Sidhu PS, Marshall MM, Ryan SM, Ellis SM.
Clinical use of Levovist, an ultrasound contrast agent, in the imaging of liver transplantation: assessment of the pre- and post-transplant patient.
Eur Radiol 2000;10:1114-1126
 - [Sidhu 2002]
Sidhu PS, Ellis SM, Karani JB, Ryan SM.
Hepatic artery stenosis following liver transplantation: significance of the tardus parvus waveform and the role of microbubble contrast media in the detection of a focal stenosis.
Clinical Radiology 2002;57:789-799
 - [Sidhu 2004]
Sidhu PS, Shaw AS, Ellis SM, Karani JB, Ryan SM.
Microbubble ultrasound contrast in the assessment of hepatic artery patency following liver transplantation: role in reducing frequency of hepatic artery arteriography.
Eur Radiol 2004;14:21-30
 - [Sidhu 2006]
Sidhu PS, Allan PL, Cattin F, Cosgrove DO, Davies AH, Do DD, Karakagil S, Langholz J, Legemate DM, Martegani A, Llull JB, Pezzoli C, Spinazzi A.
Diagnostic efficacy of SonoVue, a second generation contrast agent, in the assessment of extracranial carotid or peripheral arteries using colour and spectral Doppler ultrasound: a multicentre study.
Br J Radiol 2006;79:44-51
 - [Silva 2005]
Silva MA, Richards DA, Bramhall SR, Adams DH, Mirza DF, Murphy N.
A study of the metabolites of ischemia-reperfusion injury and selected amino acids in the liver using microdialysis during transplantation.
Transplantation 2005;79:828-835
 - [Silva 2006]
Silva M, Jambulingam P, Gunson B, Mayer D, Buckels J, Mirza D, Bramhall S.

7. Referencias

- Hepatic artery thrombosis following orthotopic liver transplantation: a 10-year experience from a single centre in the United Kingdom.
Liver Transpl 2006;12:146-151
- [Solbiati 2003]
Solbiati L, Martegani A, Leen E, Correas JM, Burns PN, Becker D.
Contrast-enhanced ultrasound of liver diseases.
Ed Springer, 2003
 - [Sameda 1995]
Sameda H, Moriyasu F, Fujimoto M, Hamato N, Nabeshima M, Nishikawa K, Okuma M, Tanaka K, Ozawa K.
Vascular complications in living related liver transplantation detected with intraoperative and postoperative Doppler US.
J Hepatol 1995;22(6):623-632
 - [Stafford-Johnson 1998]
Stafford-Johnson D, Hamilton B, Dong Q, Cho K, Turcotte J, Fontana R, Prince M.
Vascular complications of liver transplantation: evaluation with gadolinium-enhanced MR angiography.
Radiology 1998;207:153-160
 - [Stange 2003]
Stange B, Glanemann M, Nuessler N, Settmacher U, Steinmüller T, Neuhaus P.
Hepatic artery thrombosis after adult liver transplantation.
Liver Transpl 2003;9:612-620
 - [Starzl 1985]
Starzl TE, Iwatsuki S, Esquivel CO, Todo S, Kam I, Lynch S, Gordon RD, Shaw BW Jr.
Refinements in the surgical technique of liver transplantation.
Semin Liver Dis 1985;5:349-356
 - [Stell 2004]
Stell D, Downey D, Marotta P, Solano E, Khakhar A, Quan D, Ghent C, McAlister V, Wall W.
Prospective evaluation of the role of quantitative Doppler ultrasound surveillance in liver transplantation.
Liver Transpl 2004 ;10 :1183-1188
 - [Takei 1991]
Takei Y, Gao W, Hijioka T, Savier E, Lindert K, Lemasters J, Thurman R.
Increase in survival of liver grafts after rising with warm Ringer's solution due to improvement of hepatic microcirculation.
Transplantation 1991 ;52 :225-230
 - [Takeuchi 1998]
Takeuchi Y, Arai Y, Inaba Y, Ohno K, Maeda T, Itai Y.
Extrahepatic arterial supply to the liver: observation with a unified CT and angiography system during temporary balloon occlusion of the proper hepatic artery.
Radiology 1998;209:121-128
 - [Tan 1988]
Tan KC, Yandza T, de Hemptinne B, Clapuyt P, Claus D, Otte JB.
Hepatic artery thrombosis in pediatric liver transplantation.
J Pediatr Surg 1988;23:927-930
 - [Taylor 1986]
Taylor K, Morse S, Weltin G, Riely C, Flye MW.
Liver transplant recipients: portable duplex US with correlative angiography.

7. Referencias

- Radiology 1986;159:357-363
- [Tian 2004]
Tian MG, Tso WK, Lo CM, Liu CL, Fan ST.
Treatment of hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation.
Asian J Surg 2004;27:213-217
 - [Tisone 1988]
Tisone G, Gunson BK, Buckels JA, McMaster P.
Raised hematocrit - a contributing factor to hepatic artery thrombosis following liver transplantation.
Transplantation 1988;46:162-163
 - [Tobben 1988]
Tobben PJ, Zajko AB, Sumkin JH, Bowen A, Fuhrman CR, Skolnick ML, Bron KM, Esquivel CO, Starzl TE.
Pseudoaneurysms complicating organ transplantation: roles of CT, duplex sonography, and angiography.
Radiology 1988;169:65-70
 - [Tzakis 1985 a]
Tzakis A, Gordon R, Shaw B, Iwatsuki S, Starzl T.
Clinical presentation of hepatic artery thrombosis after liver transplantation in the cyclosporine era.
Transplantation 1985;40:667-671
 - [Tzakis 1985 b]
Tzakis A.
The dearterialized liver graft.
Semin Liver Dis 1985;5:375-376
 - [Uflacker 2002]
Uflacker R, Selvy JB, Chavin K, Rogers J, Baliga P.
Transcatheter splenic artery occlusion for treatment of splenic artery steal syndrome after orthotopic liver transplantation.
Cardiovasc Intervent Radiol 2002;25:300-306
 - [Uzochukwu 2005]
Uzochukwu L, Bluth E, Smetherman D, Troxclair L, Loss G, Cohen A, Eason J.
Early postoperative hepatic sonography as a predictor of vascular and biliary complications in adult orthotopic liver transplant patients.
AJR 2005;185:1558-1570
 - [Vajdová 2000]
Vajdová K, Smreková R, Mislánová C, Kukan M, Lutterová M.
Cold-preservation-induced sensitivity of rat hepatocyte function to rewarming injury and its prevention by short-term reperfusion.
Hepatology 2000;32:289-296
 - [Valente 1996]
Valente JF, Alonso MH, Weber FL, Hanto DW.
Late hepatic artery thrombosis in liver allograft recipients is associated with intrahepatic biliary necrosis.
Transplantation 1996;61:61-65
 - [Vignali 2004]
Vignali C, Bargellini I, Cioni R, Petruzzi P, Cicorelli A, Lazzereschi M, Urbani L, Filipponi F, Bartolozzi C.

7. Referencias

- Diagnosis and treatment of hepatic artery stenosis after orthotopic liver transplantation.
Traspl Proc 2004;36:2771-2773
- [Vit 2003]
Vit A, De Candia A, Como G, Del Frate C, Marzio A, Bazzocchi M.
Doppler evaluation of arterial complications of adult orthotopic liver transplantation.
J Clin Ultrasound 2003;31:339-345
 - [Vivarelli 2004]
Vivarelli M, Cucchetti A, La Barba G, Bellusci R, De Vivo A, Nardo B, Cavallari A, Pinna A.
Ischemic arterial complications after liver transplantation in the adult. Multivariate analysis of the risk factors.
Arch Surg 2004;139:1069-1074
 - [Wachsberg 1995]
Wachsberg RH, Koneru B, Levine CD.
Transcapsular arterial collateralization of a liver allograft after hepatic artery occlusion in an adult: color Doppler ultrasonographic diagnosis.
J Ultrasound Med 1995;14:859-861
 - [Wachsberg 1998]
Wachsberg R.
Sonography of liver transplants.
Ultrasound Quarterly 1998;14:76-94
 - [Wang 1998]
Wang L, Florman S, Royae S, Basile J, Zhang Z, Machac J, Boros P, Miller C.
Differential in vivo recovery of sinusoidal endothelial cells, hepatocytes, and Kupffer cells after cold preservation and liver transplantation in rats.
Transplantation 1998;66:573-578
 - [Wang 2005]
Wang SL, Sze DY, Busque S, Razavi MK, Kee ST, Frisoli JK, Dake MD.
Treatment of hepatic venous outflow obstruction after piggyback liver transplantation.
Radiology 2005;236:325-329
 - [Wellings 1993]
Wellings RM, Ollif SP, Ollif FC, Deakin M, Alton H.
Duplex Doppler detection of hepatic artery thrombosis following liver transplantation.
Clin Radiol 1993;47:180-182
 - [Winter 1995]
Winter TC III, Freeny PC, Nghiem HV, Hommeyer SC, Barr D, Croghan AM, Coldwell DM, Althaus SJ, Mack LA.
Hepatic arterial anatomy in transplantation candidates: evaluation with three-dimensional CT arteriography.
Radiology 1995;195:363-370
 - [Wozney 1986]
Wozney P, Zajko A, Bron K, Point S, Starlz T.
Vascular complications after liver transplantation: a 5-year experience.
AJR 1986;147:657-663.
 - [Yedlicka 1991]
Yedlicka JW Jr, Halloran J, Payne WD, Hunter DW, Castañeda-Zúñiga WR, Amplatz K, Letourneau JG.
Angiogenesis after hepatic arterial occlusion in liver transplant patients.
J Vasc Interv Radiol 1991;2:235-240

7. Referencias

- [Yanaga 1990]
Yanaga K, Lebeu G, Marsh W, Gordon R, Makowka L, Tzakis A, Todo S, Stieber A, Iwatsuki S, Starzl T.
Hepatic artery reconstruction for hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation.
Arch Surg 1990;125:628-631

- [Young 2002]
Young N, Chi K, Ajaka J, McKay L, O'Neil D, Wong KP.
Complications with outpatient angiography and interventional procedures.
Cardiovasc Intervent Radiol 2002;25:123-126

- [Zajko 1985]
Zajko AB, Bron KM, Starzl TE, Van Thiel DH, Gartner C, Iwatsuki S, Shaw BW Jr, Zitelli J, Malatack J, Urbach AH.
Angiography of liver transplantation patients.
Radiology 1985;157:305-311

- [Zajko 1994]
Zajko AB, Sheng R, Bron K, Reyes J, Nour B, Tzakis A.
Percutaneous transluminal angioplasty of venous anastomotic stenoses complicating liver transplantation: intermediate-term results.
J Vasc Interv Radiol 1994;5:121-126

8. PUBLICACIONES SURGIDAS DE LA PRESENTE INVESTIGACIÓN

ARTÍCULOS

- **García-Criado A**, Gilabert R, Nicolau C, Real I, Arguis P, Bianchi L, Vilana R, Salmerón JM, García-Valdecasas JC, Brú C.

Early detection of hepatic artery thrombosis after liver transplantation by Doppler ultrasonography: prognostic implications.

Journal of Ultrasound in Medicine 2001;20:51-58.

- **García-Criado A**, Gilabert R, Bargalló X, Brú C.

Radiology in liver transplant.

Seminars in US, CT and RM. 2002;23:114-129.

- **García-Criado A**, Gilabert R, Salmerón JM, Nicolau C, Vilana R, Bianchi L, Buñesch L, García-Valdecasas JC, Rimola A, Brú C.

High resistive index on hepatic artery Doppler in the immediate postoperative period: significance, contributing factors and prognostic implications in liver transplant recipients.

AJR 2003;181:831-838.

CAPÍTULOS DE LIBROS

- Gilabert R, **García-Criado A**, Brú C.

Radiology in liver transplant.

Rodés et al. Eds. Therapy in Hepatology. Barcelona: Ars Medica, 2001:447-456.