

Complicaciones de la vía biliar después de trasplante ortotópico de hígado: Experiencia en el Hospital Pablo Tobón Uribe - Medellín

Biliary duct complications after orthotopic liver transplants: experience from the Pablo Tobon Uribe Hospital – Medellín

Octavio Germán Muñoz Maya, MD,^{1,2,3} Margarita Rosa Insuasty Enríquez,^{1,2} Juan-Ignacio Marín, MD,^{1,2,3} Sergio Iván Hoyos Duque, MD, MSc,^{1,2,3} Carlos Ernesto Guzmán Luna, MD,^{2,3} Álvaro Mena Hurtado, MD,^{2,3} Rodrigo Castaño Llano, MD,^{1,2,3} Juan-Carlos Restrepo Gutiérrez, MD, MSc PhD.^{1,2,3}

¹ Grupo de Gastrohepatología, Universidad de Antioquia. Carrera 53 No. 61-30, SIU, Torre 2, Lab 434. Medellín, Colombia. De carácter público.

² Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Carrera 51d No. 62-29. Medellín, Colombia. De carácter público.

³ Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia. Calle 78B No. 69-240. De carácter privado.

Trabajo presentado en el XXI Congreso de la Asociación Latinoamericana para el Estudio del hígado. Porto Alegre, agosto de 2010.

Fecha recibido: 27-01-11

Fecha aceptado: 01-02-11

Resumen

Introducción: Las complicaciones del tracto biliar posteriores al trasplante ortotópico de hígado (TOH) son uno de los problemas más importantes, ya que pueden ocasionar disfunción del injerto y muerte.

Objetivo: Evaluar la incidencia de las complicaciones biliares posteriores al TOH en la serie de nuestra institución.

Metodología: De forma retrospectiva se evaluaron las historias clínicas de 254 pacientes a quienes se les realizó TOH con donante cadavérico y se identificaron aquellos pacientes que presentaron complicaciones biliares.

Resultados: Se documentaron 25 pacientes con complicaciones biliares, para una frecuencia de 9,84%; 21 casos (84%) de estenosis biliar, de estos, 16 (64%) estenosis anastomóticas y 5 (20%) estenosis no anastomóticas. Hubo 7 casos (28%) de fugas biliares. Otras complicaciones fueron menos frecuentes. La sobrevida es de 88% con una media de seguimiento de 37,8 meses.

Conclusión: Las complicaciones biliares pos-TOH continúan siendo frecuentes, sin embargo, el desarrollo en las técnicas de intervención endoscópica y percutánea han mejorado el pronóstico general de estos pacientes.

Palabras clave

Complicaciones de la vía biliar, estenosis biliares, fugas biliares, trasplante ortotópico de hígado.

Abstract

Introduction: Biliary duct complications following an orthotopic liver transplant (OLT) are some of the most important problems since they can cause graft dysfunction and death.

Objective: Evaluate the incidence level of biliary complications following OLTs in our institution.

Methodology: The clinical charts of 254 patients who had had OLTs with deceased liver donors were retrospectively evaluated to identify those who developed biliary complications.

Results: 25 patients with biliary complications, or a frequency of 9.84%, were documented. 21 cases (84%) had biliary strictures. Of these 16 (64%) had anastomotic strictures and 5 (20%) had non-anastomotic strictures. There were 7 cases (28%) of biliary leakage. Other complications were less frequent. The survival rate is 88% with mean follow up time of 37.8 months.

Conclusion: Post OLT biliary complications are still frequent; however, the development of endoscopic and percutaneous interventions has improved the general prognosis of these patients.

Key words

Biliary duct complications, biliary stricture, biliary leakage, orthotopic liver transplant.

INTRODUCCIÓN

El trasplante ortotópico de hígado (TOH) es el tratamiento de elección para la falla hepática aguda y crónica (1). Las complicaciones del tracto biliar son uno de los problemas más importantes, ya que pueden ocasionar disfunción del injerto o muerte (1, 2). La incidencia de complicaciones biliares en las series iniciales se presentaban en un 50% de los pacientes (3), pero en la actualidad, los reportes muestran una incidencia del 17,3% (rango 9%-30%) para los trasplantes de donante cadavérico y tasas más altas para los trasplantes hepáticos de donantes vivos 28,7% (rango 16,1%-33,3%) (4). El refinamiento en la técnica quirúrgica, los métodos de preservación y la inmunosupresión han reducido la frecuencia de esta complicación. El desarrollo del manejo endoscópico o percutáneo de este tipo de complicaciones ha mejorado el pronóstico general, sin embargo, continúan siendo importantes por la morbilidad que producen, el aumento del número y el tiempo de hospitalizaciones y los costos que generan. El objetivo de este estudio fue evaluar la frecuencia de las complicaciones de la vía biliar posteriores al TOH y describir las variables más importantes en la serie del grupo de trasplante hepático del Hospital Pablo Tobón Uribe y la Universidad de Antioquia en Medellín-Colombia.

MATERIALES Y MÉTODOS

En el programa de trasplante hepático del Hospital Pablo Tobón Uribe y la Universidad de Antioquia, desde febrero del año 2004 hasta noviembre del año 2010 se realizaron 269 trasplantes de hígado en adultos, de los cuales 15 corresponden a retrasplantes, todos con donantes cadavéricos. Se evaluaron las complicaciones biliares de los 254 pacientes a los cuales se les realizó TOH por primera vez. En todos los casos se usaron donantes cadavéricos, usando la técnica de Piggyback y reconstrucción de la vía biliar por colédoco-coledocostomía sin uso de tubo en T o derivación biliar en Y de Roux, según la indicación del caso.

En forma retrospectiva se revisaron las historias clínicas y la base de datos del grupo de trasplantes, incluyendo variables demográficas, la etiología de la enfermedad hepática y su severidad, la indicación del trasplante, los tiempos de isquemia, las técnicas quirúrgicas, las complicaciones operatorias, el tipo de complicación biliar, las técnicas de manejo y el pronóstico.

Las complicaciones biliares se clasificaron así:

- Estenosis anastomóticas: Lesiones únicas, cortas, localizadas en el sitio de la anastomosis (figura 1).
- Estenosis no anastomóticas: Lesiones múltiples de predominio hiliar o difusas intrahepáticas (figura 2).

- Fugas biliares: Salida de bilis fuera de la vía biliar, sea en el sitio de la anastomosis o en otro sitio (figura 3).
- Otras complicaciones fueron encontradas: Litiasis, barro biliar, bilomas (figura 4), disfunción del esfínter de Oddi.

Se clasificaron como complicaciones tempranas, aquellas que ocurrieron durante los primeros 30 días pos-TOH y tardías aquellas que se presentaron después del primer mes.

Los resultados se expresan de manera descriptiva en cuanto a las variables existentes en la población de estudio. Las variables continuas se presentan como medianas o como medias de acuerdo con la distribución de los datos.

RESULTADOS

Desde febrero del 2004 hasta noviembre de 2010 (81 meses), se realizaron 254 trasplantes de hígado con donante cadavérico en adultos. No se incluyen en este análisis los trasplantes pediátricos ni los retrasplantes. En el análisis retrospectivo, se documentaron 25 pacientes con complicaciones biliares, para una incidencia de 9,84%. Las características demográficas, la etiología, indicación del TOH y la severidad de la enfermedad se resumen en la tabla 1.

Tabla 1. Características de los pacientes con complicaciones biliares.

Característica	Total n: 25
Edad (años)	49 (±19)
Género	
Masculino	16 (64%)
Femenino	9 (36%)
Diagnóstico pretrasplante	
Cirrosis por alcohol	5 (20%)
Cirrosis biliar primaria	3 (12%)
Cirrosis biliar secundaria	3 (12%)
Cirrosis por VHB	2 (8%)
Cirrosis por VHC	2 (8%)
Cirrosis por VHC y CHC	2 (8%)
Cirrosis criptogénica	4 (16%)
Colangitis esclerosante primaria	1 (4%)
Falla hepática aguda	2 (8%)
Carcinoma fibrolamelar	1 (4%)
Clasificación de Child-Pugh	
A/ B/ C	2/14/7
Puntuación MELD *	17 (±6)

Abreviaturas: VHB, Virus de la hepatitis B; VHC, Virus de la hepatitis C; CHC, Carcinoma hepatocelular; MELD, por su sigla en inglés Model for End-Stage Liver Disease.

* No se incluyen los pacientes con falla hepática aguda.

DIFERENTES TIPOS DE COMPLICACIONES BILIARES EN EL TOH



Figura 1. Estenosis única en anastomosis manejada exitosamente con recambios sucesivos de *stents* plásticos por casi un año.

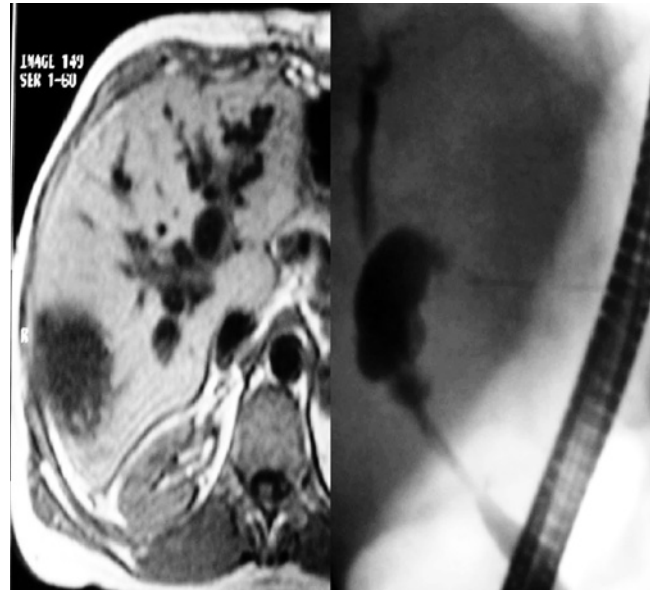


Figura 2. Correlación endoscópica con la resonancia magnética en paciente con estenosis no anastomótica larga y múltiple.

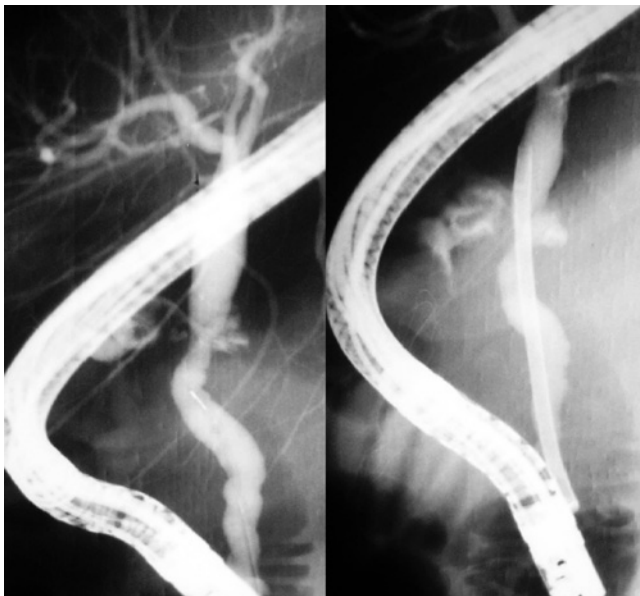


Figura 3. Estenosis anastomótica leve con fuga biliar local, manejada endoscópicamente con CPRE y colocación de un *stent* plástico.



Figura 4. Bilomas múltiples en el hígado explantado en paciente con estenosis isquémica de la anastomosis

En 22 casos (88%), la anastomosis de la vía biliar se realizó por colédoco-coledocostomía y en 3 casos (12%) se requirió derivación biliar en Y de Roux por cirrosis biliar secundaria a hepatolitis en 2 casos y un caso de lesión posquirúrgica de la vía biliar.

El promedio de edad de los donantes fue de 38 años, el promedio de isquemia fría e isquemia caliente fue de 345 minutos y 28 minutos respectivamente. Dentro de las complicaciones intra y perioperatorias se encuentran 3 casos de trombosis de la arteria hepática, un caso de trombosis de

la vena porta y 4 pacientes requirieron reintervención por sangrado (tabla 2).

Tabla 2. Características técnicas del TOH.

Edad del donante (años)	38 (±13)
Tiempo de isquemia fría (minutos)	345 (±101)
Tiempo de isquemia caliente (minutos)	28 (±7)
Complicaciones intraoperatorias	
Trombosis de la arteria hepática	1
Sangrado masivo	1
Complicaciones perioperatorias	
Trombosis de la arteria hepática	2
Trombosis de la vena porta	1
Reintervención por sangrado	4
Infección	3
Insuficiencia renal aguda	1
Tipo de anastomosis	
Colédoco-coledocostomía	22 (88%)
Derivación biliar en Y de Roux	3 (12%)

Abreviaturas: TOH, Trasplante ortotópico de hígado.

En los 25 pacientes se encontraron 35 tipos de complicaciones biliares, dado que un paciente puede tener más de una complicación. Se presentaron 21 casos (84%) de estenosis de la vía biliar, de los cuales 16 pacientes (64%) tuvieron estenosis anastomóticas y 5 (20%) estenosis no anastomóticas. Hubo 7 casos (28%) de fugas biliares de los cuales 4 fueron aisladas y 3 se asociaron a estenosis biliar. Otras complicaciones como litiasis, barro biliar y bilomas, se presentaron en menor frecuencia, usualmente asociadas a estenosis biliar y no se encontraron casos de disfunción del esfínter de Oddi. Respecto al tiempo de presentación, 8 casos (50%) de las estenosis anastomóticas y la gran mayoría de las fugas biliares y bilomas (88%) se presentaron dentro del primer mes pos-TOH. Complicaciones como el barro biliar y la litiasis se encontraron siempre de forma tardía, después del primer mes pos-TOH (tabla 3).

En cuanto al manejo de las complicaciones biliares, 64% de los casos se manejaron con *stent* biliar a través de colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), en 4 casos (16%) se requirió dren biliar interno-externo por colangiografía percutánea transparietohepática, tres pacientes fueron trasplantados por lesiones asociadas a trombosis de la arteria hepática y colangiopatía isquémica severa y solo una paciente requirió reintervención en la vía biliar por necrosis de la anastomosis y nueva colédoco-coledocostomía. La sobrevida de este grupo de pacientes al momento de este análisis es del 88% con una media de seguimiento de 37,8 meses (tabla 4).

Tabla 3. Complicaciones de la vía biliar.

Tipo	Complicación		Tiempo de presentación (meses) *
	Temprana	Tardía	
Estenosis anastomóticas	16 (64%)	8/8	1,23 (0,2-24)
Estenosis no anastomóticas	5 (20%)	3/2	0,83 (0,63-24)
Fugas biliares †	7 (28%)	6/1	0,82 (0,1-1,5)
Otras			
Litiasis biliar	3 (12%)	0/3	18,4 (3,5-24)
Barro biliar	2 (8%)	0/2	12,75 (1,5-24)
Bilomas	2 (8%)	2/0	0,65 (0,6-0,7)
Disfunción del esfínter de Oddi	0 (0%)	--	--

* Los datos se expresan como medianas

† Un paciente tuvo además estenosis no anastomótica y dos pacientes estenosis anastomóticas.

Tabla 4. Manejo de las complicaciones biliares y sobrevida de los pacientes.

Tipo de intervención	EA (n:14)	ENA (n: 4)	FB (n: 4)*	FB y EA (n: 2)	FB y ENA (n: 1)	Total n: 25
<i>Stent</i> biliar	11	2	1	2	0	16 (64%)
Dren biliar I/E	3	1	0	0	0	4 (16%)
ReTOH	0	1	1	0	1	3 (12%)
Reintervención vía biliar	0	0	1	0	0	1 (4%)
Sobrevida del paciente						
Vivo	13	4	2	2	1	22 (88%)
Muerto	1	0	2	0	0	3 (12%)

Abreviaturas: EA, estenosis anastomóticas; ENA, estenosis no anastomóticas; FB, fugas biliares; Dren biliar I/E, dren biliar interno-externo; ReTOH, retrasplante ortotópico de hígado.

* Un paciente no requirió intervención específica.

DISCUSIÓN

Las complicaciones de la vía biliar continúan siendo frecuentes y representan mayor morbilidad, costos y pueden causar la pérdida del injerto o del paciente (5). En nuestra institución, el análisis de 254 casos de TOH demuestra una baja frecuencia de complicaciones biliares, presentes en el 9,84% de los casos y comparable con las series más actuales (6, 7). En los reportes iniciales de las complicaciones biliares, las fugas y las fistulas biliares eran las complicaciones más frecuentes, relacionadas con la técnica quirúrgica y el uso del tubo en T para reconstrucción de la vía biliar (8). En nuestra serie, fueron las estenosis biliares que se presentan en el 84% de los casos y se pueden encon-

trar asociadas a otro tipo de complicación como fuga biliar o litiasis. En cuanto al tiempo de presentación encontramos que las lesiones tempranas más usuales son las fugas biliares y los bilomas y que las lesiones estenóticas pueden presentarse desde la primera semana y hasta dos años posttrasplante (9).

Los factores de riesgo para la aparición de complicaciones biliares podrían dividirse en mecánicos, como aquellos dependientes de la técnica quirúrgica, isquémicos como la trombosis de la arteria hepática, lesiones por disección de la vía biliar, isquemia-reperusión y los inmunológicos como la incompatibilidad ABO y las complicaciones indirectas de la infección por CMV (10). En nuestra serie no hacemos ninguna asociación con factores de riesgo, pero sí evidenciamos casos de trombosis de la arteria hepática, sangrado masivo intraoperatorio y reintervenciones por sangrado postoperatorio que pueden relacionarse con lesiones isquémicas de la vía biliar.

La presentación clínica de las complicaciones biliares es variable, algunos pacientes son asintomáticos con alteraciones en el perfil hepático, elevación de transaminasas, bilirrubinas, fosfatasa alcalina y gama glutamil transferasa, otros se presentan con ictericia, dolor abdominal, fiebre y signos de obstrucción biliar (11).

A estos pacientes se les realiza inicialmente ecografía y doppler del hígado trasplantedo, si este estudio inicial sugiere complicaciones de la arteria hepática se realiza arteriografía para descartar trombosis o estenosis de la arteria hepática.

En el caso de las complicaciones de la vía biliar, si la ecografía muestra dilatación de la vía biliar el valor predictivo positivo es alto, pero si no hay dilatación la sensibilidad es baja (38%-68%) (12, 13). En nuestra serie en 11 casos que representan el 52% de los 21 pacientes con estenosis de la vía biliar, la ecografía mostró dilatación. El siguiente paso en la evaluación consiste en la realización de colangiografía o colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), con el fin de clasificar la lesión y determinar el tipo de intervención para su manejo.

En las últimas dos décadas ha existido una transición en cuanto al manejo de las complicaciones biliares del TOH, desde el predominantemente quirúrgico hasta el endoscópico y percutáneo, este último de segunda línea por su naturaleza invasiva y necesario en los casos de enteroanastomosis donde es técnicamente más difícil acceder a la vía biliar por endoscopia (14). El manejo quirúrgico está indicado como terapia de última línea y el trasplante cuando las lesiones son complejas, especialmente asociadas a colangiopatía isquémica severa. La dilatación con balón sin colocación de *stent* es exitosa en aproximadamente el 40% de los casos (15) y la colocación de *stents* plásticos puede ser exitosa hasta en el 90% de las lesiones (16). En

los últimos años se ha explorado la colocación de *stents* metálicos autoexpandibles con la ventaja de disminuir las intervenciones en la vía biliar, pero con menos publicaciones en este sentido (17, 18). En el presente estudio, 64% de los casos se solucionaron con *stent* biliar por CPRE, en 4 casos se requirió dren biliar interno-externo de los cuales 3 correspondían a derivación en Y de Roux, 3 pacientes fueron retrasplantedos por trombosis de la arteria hepática asociada y solo una paciente se reintervino por necrosis de la anastomosis biliar y fuga biliar.

Cuando las complicaciones biliares son tratadas adecuadamente, la supervivencia es comparable a los controles sin complicaciones biliares (19), como también se evidencia en nuestro reporte donde la supervivencia de este grupo de pacientes es de 88%. La supervivencia del injerto se ve afectada en los casos de complicaciones vasculares mayores asociadas y colangiopatía isquémica severa que indiquen la necesidad de trasplante de hígado.

En conclusión, las complicaciones biliares posttrasplante hepático continúan siendo frecuentes, y generan mayor morbilidad para los pacientes y costos en la atención; sin embargo, el desarrollo en las técnicas de intervención endoscópica y percutánea han mejorado el pronóstico general de estas complicaciones y el trasplante es la terapia de elección en los casos severos especialmente asociada a trombosis de la arteria hepática.

REFERENCIAS

1. Grossman EJ, Millis JM. Liver transplantation for non-hepatocellular carcinoma malignancy: Indications, limitations, and analysis of the current literature. *Liver Transpl* 2010; 16(8): 930-42.
2. Klein AS, Savader S, Burdick JF, et al. Reduction of morbidity and mortality from biliary complications after liver transplantation. *Hepatology* 1991; 14(5): 818-23.
3. Maguire D, Rela M, Heaton N. Biliary Complications after Orthotopic Liver Transplantation. *Transplant Rev* 2002; 16: 220-40.
4. Duailibi DF, Ribeiro MA Jr. Biliary Complications Following Deceased and Living Donor Liver Transplantation: A Review. *Transplantation Proceedings* 2010; 42(2): 517-20.
5. Iwatsuki S, Shaw BW, Starzl TE. Biliary tract complications in liver transplantation under cyclosporine-steroid therapy. *Transplant Proc* 1983; 15: 1288-91.
6. Sherman S, Jamidar P, Shaked A, et al. Biliary tract complications after orthotopic liver transplantation. Endoscopic approach to diagnosis and therapy. *Transplantation* 1995; 60(5): 467-70.
7. Fleck A, Zanotelli ML, Meine M, et al. Biliary Tract Complications after Orthotopic Liver Transplantation in Adult Patients. *Transplantation Proceedings* 2002; 34(2): 519-20.

8. Lerut J, Gordon RD, Iwatsuki S, et al. Biliary complications in human orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1987; 43(1): 47-51.
9. Ayoub WS, Esquivel CO, Martin P. Biliary complications following liver transplantation. *Dig Dis Sci* 2010; 55(6): 1540-6.
10. Londoño MC, Balderramo D, Cárdenas A. Management of biliary complications after orthotopic liver transplantation: the role of endoscopy. *World J Gastroenterol* 2008 28; 14(4): 493-7.
11. Thuluvath PJ, Pfau PR, Kimmey MB, et al. Biliary complications after liver transplantation: the role of endoscopy. *Endoscopy* 2005; 37(9): 857-63.
12. Sharma S, Gurakar A, Jabbour N. Biliary strictures following liver transplantation: past, present and preventive strategies. *Liver Transplant* 2008; 14(6): 759-69.
13. Kok T, Van der Sluis A, Klein JP, et al. Ultrasound and cholangiography for the diagnosis of biliary complications after orthotopic liver transplantation: a comparative study. *J Clin Ultrasound* 1996; 24(3): 103-15.
14. Williams ED, Draganov PV. Endoscopic management of biliary strictures after liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2009; 15(30): 3725-33.
15. Schwartz DA, Petersen BT, Poterucha JJ, et al. Endoscopic therapy of anastomotic bile duct strictures occurring after liver transplantation. *Gastrointest Endosc* 2000; 51(2): 169-74.
16. Morelli J, Mulcahy HE, Willner IR, et al. Long-term outcomes for patients with post liver transplant anastomotic biliary strictures treated by endoscopic stent placement. *Gastrointest Endosc* 2003; 58(3): 374-9.
17. Kahaleh M, Behm B, Clarke BW, et al. Temporary placement of covered self-expandable metal stents in benign biliary strictures: a new paradigm? *Gastrointest Endosc* 2008; 67(3): 446-54.
18. Tee HP, James MW, Kaffes AJ. Placement of removable metal biliary stent in post-orthotopic liver transplantation anastomotic stricture. *World J Gastroenterol*. 2010; 16(28): 3597-600.
19. Rizk RS, McVicar JP, Emond MJ, et al. Endoscopic management of biliary strictures in liver transplant recipients: effect on patient and graft survival. *Gastrointest Endosc* 1998; 47(2): 128-35.