

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

Trasplante hepático en receptores sexagenarios: utilización de injertos de donantes con muerte circulatoria no controlada en comparación con injertos de donantes con muerte encefálica

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Cristina Victoria Cobo Vázquez

DIRECTORES

Luis Carlos Jiménez Romero
Iago Justo Alonso
Alejandro Manrique Muncio

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía



TESIS DOCTORAL

**Trasplante hepático en receptores sexagenarios:
Utilización de injertos de donantes con muerte
circulatoria no controlada en comparación con injertos
de donantes con muerte encefálica.**

MEMORIA PARA OPTAR LA GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Cristina Cobo Vázquez

Directores

Luis Carlos Jiménez Romero

Iago Justo Alonso

Alejandro Manrique Muncio

Madrid, 2020

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN EN
CIENCIAS MÉDICO-QUIRÚRGICAS**

Departamento de Cirugía



***TRASPLANTE HEPÁTICO EN RECEPTORES SEXAGENARIOS:
UTILIZACIÓN DE INJERTOS DE DONANTES CON MUERTE
CIRCULATORIA NO CONTROLADA EN COMPARACIÓN CON
INJERTOS DE DONANTES CON MUERTE ENCEFÁLICA***

TESIS DOCTORAL

Cristina Cobo Vázquez

Madrid, 2020

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía



***TRASPLANTE HEPÁTICO EN RECEPTORES SEXAGENARIOS:
UTILIZACIÓN DE INJERTOS DE DONANTES CON MUERTE
CIRCULATORIA NO CONTROLADA EN COMPARACIÓN CON
INJERTOS DE DONANTES CON MUERTE ENCEFÁLICA***

Cristina Cobo Vázquez

Directores

Luis Carlos Jiménez Romero

Iago Justo Alonso

Alejandro Manrique Municio

Madrid, 2020

DEDICATORIA

DEDICATORIA

A mi marido, José Ángel, por su amor incondicional, su paciencia, su fe en mí y su inquebrantable apoyo durante toda mi carrera profesional.

A nuestra futura hija.

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Carlos Jiménez Romero, Jefe de la Unidad de Cirugía Hepato-Bilio-Pancreática y de Trasplante de Órganos Abdominales del hospital Doce de Octubre, director de esta tesis, por toda la paciencia y el apoyo que siempre me ha brindado.

Al Dr. Iago Justo Alonso, adjunto de la Unidad de Cirugía Hepato-Bilio-Pancreática y de Trasplante de Órganos Abdominales del hospital Doce de Octubre, porque sin él, yo no sería la cirujana que soy y esta tesis no habría visto la luz. Gracias por ser ejemplo, mentor y amigo.

Al Dr. Alejandro Manrique Municio, adjunto de la Unidad de Cirugía Hepato-Bilio-Pancreática y de Trasplante de Órganos Abdominales del hospital Doce de Octubre, por transmitirme la dedicación por los pacientes y enseñarme la búsqueda de la excelencia profesional.

A todo el equipo de Trasplante de Órganos Abdominales del hospital Doce de Octubre, quienes hacen posible esta tesis con su esfuerzo y entrega. En especial, al Dr. Alberto Marcacuzco Quinto, a la Dra. María García-Conde y a la Dra. Anisa Nutu por estar siempre dispuestos a ayudarme con una sonrisa.

A Carmen Romero Ferreiro y a David Lora Pablos, por su paciencia y su inestimable ayuda en el análisis estadístico de esta tesis.

A mi familia, uno de los pilares de mi vida, sin los que nunca habría llegado hasta aquí.

LISTADO DE ABREVIATURAS

LISTADO DE ABREVIATURAS

AAD	Antivirales de acción directa.
AcHBc	Anticuerpo anti-núcleo del virus hepatitis B.
AcHBs	Anticuerpos anti-superficie del virus hepatitis B.
ASA	American Society of Anesthesiologists.
AP	Actividad de protrombina.
CB	Complicaciones biliares.
CI	Colangiopatía Isquémica.
CMV	Citomegalovirus.
CPRE	Colangio-pancreatografía retrógrada endoscópica
CTPH	Colangiografía transparieto-hepática.
CV	Complicación vascular.
DMC	Donante en Muerte Circulatoria.
DMCc	Donación/donante en muerte circulatoria controlada.
DCMnc	Donación/donante en muerte circulatoria no controlada.
DM	Diabetes mellitus.
DME	Donante en Muerte Encefálica.
EBA	Estenosis biliar anastomótica.
EBM	Estenosis biliar mixta.
EBNA	Estenosis biliar no anastomótica.
ECMO	Circulación extracorpórea y oxigenación externa.
EE.UU.	Estados Unidos.
EGF	Factor de crecimiento epidérmico.
EHA	Esteatohepatitis alcohólica.

EHNA	Esteatohepatitis no alcohólica.
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica.
ERO	Especies reactivas de oxígeno.
FPI	Fallo primario del injerto.
GODT	Global Observatory on Donation and Transplantation.
GSCRI	Índice de Riesgo Cardíaco Sensible en Geriatría.
HCC	Hepatocarcinoma celular.
HPA	Hepatopatía alcohólica.
HTA	Hipertensión arterial.
IAM	Infarto agudo de miocardio.
ICN	Inhibidores de la calcineurina.
IGF-1	Factor de crecimiento 1 similar a la insulina.
IMC	Índice de masa corporal.
LETH	Lista de espera de trasplante hepático.
LUCAS®	Lund University Cardiac Assist System.
MELD	Model for End-stage Liver Disease.
MMF	Micofenolato mofetilo.
NK	Natural Killer.
ONT	Organización Nacional de Trasplante.
PCR	Parada cardiorrespiratoria.
PGA	Productos de la glicación avanzada.
Pmp	Por millón de población.
PRN	Perfusión regional normotérmica.
RAI	Rejection Activity Index.
RCP	Reanimación cardio-pulmonar.
SAHS	Síndrome de Apnea-Hipopnea del Sueño.

SPV	Supervivencia.
TAH	Trombosis de la arteria hepática.
TIC	Tiempo de isquemia caliente.
TIF	Tiempo de isquemia fría.
TH	Trasplante hepático.
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos.
UNOS	United Network for Organ Sharing.
VHB	Virus Hepatitis B.
VHC	Virus Hepatitis C.
VHC-V	VHC virémicos.
VHC-NV	VHC no virémicos.
VHD	Virus Hepatitis delta.
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana.

ÍNDICE

RESUMEN.....	XXIX
SUMMARY.....	XXXIX
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. ENVEJECIMIENTO.....	3
1.1.1. TEORÍAS DEL ENVEJECIMIENTO.....	3
1.1.1.1. Teorías de envejecimiento programado.....	4
1.1.1.2. Teorías del daño celular.....	4
1.1.1.3. Teorías combinadas.....	4
1.1.2. FISIOLÓGÍA DEL ENVEJECIMIENTO.....	5
1.1.2.1. Oxidación.....	5
1.1.2.2. Glicación.....	5
1.1.2.3. Carbamilación	6
1.1.2.4. Senescencia celular.....	6
1.1.3. CIRUGÍA EN PACIENTES MAYORES DE 60 AÑOS.....	6
1.1.3.1. Evolución de la Cirugía en pacientes mayores.....	6
1.1.2.2. Efectos del envejecimiento por sistemas.....	8
1.1.2.2.1. Sistema cardiovascular.....	8
1.1.2.2.2. Sistema respiratorio.....	10
1.1.2.2.3. Sistema renal.....	11
1.1.2.2.4. Sistema inmunológico.....	11

1.1.2.2.5. Neoplasias.....	12
1.1.2.1.6. Sistema hepático.....	13
1.2. RECUERDO HISTÓRICO DEL TRASPLANTE HEPÁTICO.....	14
1.3. TRASPLANTE HEPÁTICO EN MAYORES DE 60 AÑOS.....	15
1.3.1. EDAD DEL RECEPTOR.....	17
1.3.2. VALORACIÓN PRETRASPLANTE.....	18
1.3.3. INDICACIÓN DEL TRASPLANTE.....	20
1.3.4. RESULTADOS EN LISTA DE ESPERA.....	20
1.3.5. COMPLICACIONES.....	20
1.3.6. SUPERVIVENCIA.....	22
1.4. ESTADO ACTUAL DEL TRASPLANTE HEPÁTICO.....	24
1.4.1. ESTADO ACTUAL.....	24
1.4.2. DONANTES NO CONVENCIONALES.....	25
1.4.2.1. Donantes en Muerte Circulatoria.....	26
1.4.2.2. Donantes de Edad Avanzada.....	28
1.4.2.3. Donantes Virus Hepatitis B (VHB) +.....	29
1.4.2.4. Donantes Virus Hepatitis C (VHC) virémicos	29
1.4.2.5. Esteatosis.....	30
1.4.2.6. Injertos reducidos y procedentes de bipartición hepática.....	30
1.4.2.7. Donante Vivo.....	31
1.4.3. PRINCIPALES INDICACIONES DEL	

TRASPLANTE HEPÁTICO.....	32
1.4.3.1. Cirrosis víricas.....	33
1.4.3.1.1. Cirrosis VHB.....	33
1.4.3.1.2. Cirrosis VHC.....	33
1.4.3.2. Cirrosis enólica.....	34
1.4.3.3. Hepatocarcinoma.....	35
1.4.3.4. Otras etiologías.....	36
1.4.3.4.1. Cirrosis autoinmune.....	36
1.4.3.4.2. Cirrosis criptogénicas.....	36
1.5. DONANTES EN MUERTE CIRCULATORIA.....	37
1.5.1. DEFINICIÓN.....	37
1.5.2. CLASIFICACIÓN.....	38
1.5.3. ASPECTOS ÉTICO-LEGALES.....	39
1.5.4. ANÁLISIS DE LAS SERIES PUBLICADAS HASTA LA FECHA.....	40
1.5.4.1. Experiencia del Hospital Juan Canalejo, La Coruña.....	40
1.5.4.2. Experiencia del Hospital Clinic, Barcelona.....	41
1.5.4.3. Experiencia del Hospital 12 de Octubre. Madrid.....	42
1.5.4.4. Experiencia en Francia	43
1.5.4.5. Experiencia en Italia.....	44
1.5.5. CARACTERÍSTICAS DE LOS INJERTOS DE DMCnc.....	46

1.5.6. COMPLICACIONES ESPECÍFICAS.....	46
1.5.6.1. Fallo primario del injerto.....	46
1.5.6.2. Complicaciones biliares.....	47
1.5.6.2.1. Fístula biliar.....	48
1.5.6.2.2. Estenosis biliar anastomótica.....	48
1.5.6.2.3. Colangiopatía Isquémica.....	49
1.6. LESIONES POR ISQUEMIA-REPERFUSIÓN.....	52
1.6.1. MÁQUINAS DE PERFUSIÓN.....	53
1.6.1.1. Tiempo de aplicación	53
1.6.1.2. Lugar de aplicación.....	53
1.6.1.3. Temperatura	54
1.6.1.3.1. Hipotérmicas.....	54
1.6.1.3.2. Subnormotérmicas.....	55
1.6.1.3.3. Normotérmicas.....	55
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	57
2.1. HIPÓTESIS.....	59
2.2. OBJETIVOS.....	59
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	61
3.1. PLANTEAMIENTO METODOLÓGICO	63
3.1.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.....	63
3.1.1.1. Lugar del estudio.....	63

3.1.1.2. Periodo del estudio.....	63
3.1.2. POBLACION DE ESTUDIO.....	63
3.1.3. MUESTRA Y GRUPOS DE ESTUDIO.....	64
3.1.3.1. Grupos de estudio.....	64
3.1.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	65
3.1.4.1. Criterios de inclusión	65
3.1.4.2. Criterios de exclusión	65
3.2. PROTOCOLO DE DONACIÓN EN MUERTE	
CIRCULATORIA NO CONTROLADA DEL HOSPITAL	
12 DE OCTUBRE.....	67
3.2.1. TIEMPO EXTRAHOSPITALARIO.....	67
3.2.2. TIEMPO INTRAHOSPITALARIO.....	69
3.2.2.1. Llegada del potencial donante al hospital.....	69
3.2.2.2. Inicio de las maniobras de preservación.....	69
3.2.2.3. Mantenimiento y valoración del donante	71
3.2.2.4. Criterios de aceptación del injerto hepático.....	71
3.2.2.5. Extracción de órganos abdominales.....	73
3.2.3. SELECCIÓN DEL RECEPTOR.....	74
3.3. DEFINICIÓN DE VARIABLES Y MEDIDAS.....	77
3.3.1. CARACTERÍSTICAS DEL DONANTE.....	77
3.3.1.1. Tipo de donante.....	77

3.3.1.2. Edad del donante.....	77
3.3.1.3. Sexo del donante.....	77
3.3.1.4. Antropometría del donante	78
3.3.1.5. Causas de muerte de los donantes.....	78
3.3.1.6. Estancia en UCI.....	78
3.3.1.7. Parada cardiorrespiratoria.....	78
3.3.1.8. Datos analíticos de los donantes pre-extracción.....	78
3.3.1.9. Calidad del injerto extraído	79
3.3.1.9.1. Lesión de preservación del injerto	79
3.3.1.9.2. Grado de esteatosis del injerto	79
3.3.2. CARACTERÍSTICAS PRE-TRASPLANTE DEL RECEPTOR.....	80
3.3.2.1. Edad y sexo del receptor.....	80
3.3.2.2. Datos antropométricos del receptor.....	80
3.3.2.3. Antecedentes personales del receptor	80
3.3.2.4. Infección por VHC	80
3.3.2.5. Indicación del trasplante	81
3.3.2.6. Estado analítico previo al trasplante.....	81
3.3.2.7. Estadio funcional pretrasplante.	
Clasificación de Child-Pugh.....	81
3.3.2.8. Estadio funcional. Clasificación MELD y MELD-Na.....	82
3.3.2.9. Tiempo de estancia en lista de espera	83

3.3.3. CARACTERÍSTICAS DEL PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO.....	83
3.3.3.1. Tiempos de isquemia	83
3.3.3.1.1. Grupos A y B.....	83
3.3.3.1.2. Grupos A, B, C y D.....	84
3.3.3.2. Variables relacionadas con la PRN.....	84
3.3.3.3. Requerimientos transfusionales durante la intervención.....	85
3.3.3.4. Técnica de implante del injerto	85
3.3.3.4.1. Reconstrucción biliar	86
3.3.4. MANEJO Y EVOLUCIÓN TRAS EL TRASPLANTE	87
3.3.4.1. Estancia hospitalaria.....	87
3.3.4.2. Seguimiento analítico	87
3.3.4.3. Inmunosupresión.....	87
3.3.4.4. Complicaciones postrasplante	87
3.3.4.4.1. Fallo primario del injerto	87
3.3.4.4.2. Disfunción inicial del injerto (DII)	88
3.3.4.4.3. Trombosis de arteria hepática.....	88
3.3.4.4.4. Mortalidad postoperatoria	88
3.3.4.4.5. Rechazo agudo	88
3.3.4.4.6. Rechazo crónico	89
3.3.4.4.7. Complicaciones infecciosas	89
3.3.4.4.8. Insuficiencia renal “de novo”	89

3.3.4.4.9. Complicaciones biliares.....	89
3.3.5. SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE Y DEL INJERTO.....	91
3.3.5.1. Supervivencia actuarial del paciente.....	91
3.3.5.2. Supervivencia actuarial del injerto.....	91
3.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	91
3.4.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.....	91
3.4.2. ESTADÍSTICA ANALÍTICA	92
3.4.2.1. Análisis de supervivencia.....	92
3.4.2.2. Análisis bivariante.....	92
3.4.2.3. Análisis multivariante.....	92
4. RESULTADOS.....	95
4.1. ANÁLISIS DE LAS VARIABLES DE LOS DONANTES.....	97
4.1.1. MUESTRA, GRUPOS DE ESTUDIO Y CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	97
4.1.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS DONANTES.....	98
4.1.2.1. Edad de los donantes.....	98
4.1.2.2. Sexo de los donantes.....	98
4.1.2.3. Antropometría del donante.....	99
4.1.2.4. Causas de muerte de los donantes.....	99
4.1.2.5. Estancia en UCI	100
4.1.2.6. Parada cardiorrespiratoria	100

4.1.2.7. Datos analíticos de los donantes antes de la extracción....	101
4.1.2.8. Calidad del injerto extraído	103
4.1.2.8.1. Lesión de preservación del injerto	103
4.1.2.8.2. Grado de esteatosis del injerto.....	104
4.1.3. CARACTERÍSTICAS PRETRASPLANTE DEL RECEPTOR	105
4.1.3.1. Edad y sexo del receptor.....	105
4.1.3.2. Datos antropométricos del receptor.....	106
4.1.3.3. Antecedentes personales del receptor.....	106
4.1.3.4. Indicación de trasplante.....	107
4.1.3.5. Estado analítico previo al trasplante.....	107
4.1.3.6. Estadio funcional preTH según clasificación de Child-Pugh-Turcotte.....	108
4.1.3.7. Estadio funcional según clasificación MELD y MELD-Na.....	109
4.1.3.8. Tiempo de estancia en lista de espera.....	109
4.1.4. CARACTERÍSTICAS DEL PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO...	110
4.1.4.1. Tiempos de isquemia.....	110
4.1.4.1.1. Isquemia fría del donante en Grupos A y B (receptores de DMCnc).....	110
4.1.4.1.2. Isquemia fría del receptor en Grupos A, B, C y D.....	111
4.1.4.2. Variables relacionadas con la PRN.....	112

4.1.4.3. Requerimientos transfusionales intraoperatorios.....	113
4.1.4.4. Técnica de implante del injerto.....	114
4.1.4.4.1. Reconstrucción biliar.....	114
4.1.5. MANEJO Y EVOLUCIÓN TRAS EL TRASPLANTE	114
4.1.5.1. Estancia hospitalaria.....	114
4.1.5.2. Seguimiento analítico.....	115
4.1.5.3. Inmunosupresión.....	116
4.1.5.4. Complicaciones postrasplante.....	118
4.1.5.4.1. FPI y DPI.....	118
4.1.5.4.2. Trombosis de la arteria hepática.....	119
4.1.5.4.3. Rechazo agudo y crónico.....	119
4.1.5.4.4. Complicaciones infecciosas pos-TH.....	119
4.1.5.4.5. Insuficiencia renal de “novo”.....	120
4.1.5.4.6. Complicaciones biliares.....	120
4.1.5.4.7. Retrasplante hepático	122
4.1.5.4.8. Causa de éxitus en el seguimiento	122
4.1.6. SUPERVIVENCIA.....	123
4.1.6.1. Supervivencia global.....	123
4.1.6.2. Supervivencia actuarial del paciente	123
4.1.6.3. Supervivencia actuarial del injerto.....	124
4.1.7. ANÁLISIS MULTIVARIABLE DE LA SUPERVIVENCIA DE	

PACIENTE E INJERTO.....	126
4.1.7.1. Análisis de la supervivencia del paciente.....	126
4.1.7.2. Análisis de la supervivencia del injerto.....	126
5. DISCUSIÓN.....	129
6. CONCLUSIONES.....	147
7. BIBLIOGRAFÍA.....	151

RESUMEN

“Trasplante hepático en receptores sexagenarios: Utilización de injertos de donantes con muerte circulatoria no controlada en comparación con injertos de donantes con muerte encefálica”

1. INTRODUCCIÓN

El envejecimiento conlleva un deterioro funcional y una mayor vulnerabilidad ante cualquier cirugía. Sin embargo, la mejora de la calidad de vida de la población envejecida y la continua progresión en los resultados obtenidos con la cirugía han conseguido priorizar el estado funcional por encima de la edad.

En el trasplante hepático (TH) se han ampliado las indicaciones a los grupos de mayor edad, con buenos resultados en términos de supervivencia. Sin embargo, el aumento en la demanda y la elevada mortalidad en lista de espera, requieren la búsqueda de nuevas fuentes de donación, con los llamados donantes con criterios extendidos, como los donantes en muerte circulatoria no controlada (DMCnc), en los que se asumen mayores complicaciones biliares (CB) como la colangiopatía isquémica (CI) y el fallo primario del injerto (FPI).

En este escenario, es necesario optimizar recursos mediante una adecuada selección de pacientes e injertos.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Como **hipótesis** del trabajo, creemos que la utilización de injertos hepáticos, procedentes de donación con muerte circulatoria en receptores sexagenarios,

no debería influir de forma significativa sobre la supervivencia del paciente o del injerto.

Para la realización de este trabajo, nos proponemos los siguientes **objetivos**:

- Comparar las características de los donantes procedentes de DMCnc y donación en muerte encefálica (DME) entre los receptores mayores y menores de 60 años.
- Comparar las características de los receptores mayores y menores de 60 años trasplantados con hígados procedentes de DME y DMCnc.
- Analizar las complicaciones postrasplante de los cuatro grupos.
- Analizar los factores de riesgo de supervivencia del paciente e injerto.
- Analizar la influencia de la edad del receptor y de la DMCnc en la supervivencia del paciente y del injerto.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Se ha realizado un estudio longitudinal y retrospectivo de pacientes tratados mediante un TH entre enero de 2006 y diciembre de 2016, conformando cuatro grupos:

Grupo A: Pacientes < 60 años trasplantados con injertos de DMCnc.

Grupo B: Pacientes > 60 años trasplantados con injertos de DMCnc.

Grupo C: Pacientes < 60 años trasplantados con injertos de DME.

Grupo D: Pacientes > 60 años trasplantados con injertos de DME.

Se han analizado las características del donante, del receptor, de la técnica

quirúrgica, morbi-mortalidad y supervivencia del paciente y del injerto pos-TH. También se ha realizado un modelo multivariante de regresión de Cox para evaluar los factores pronósticos que puedan influir sobre la supervivencia del paciente y del injerto.

4. RESULTADOS

La serie comprende 340 pacientes, divididos en 4 grupos. Las características principales de los donantes se recogen en la Tabla 1, no hallando diferencias significativas entre los valores analíticos pre-TH, calidad de los injertos o estancia en UCI entre los pacientes de DME.

Tabla 1. Características de los donantes					
	GRUPO A (n=38)	GRUPO B (n=39)	GRUPO C (n=169)	GRUPO D (n=96)	p
Edad	47 (38 - 52)	39 (33 - 49)	49 (34 - 59)	51 (42 - 61)	0,009
Sexo					
• Hombre	90,50%	85,70%	69,60%	54,30%	0,003
• Mujer	9,50%	14,30%	30,40%	45,70%	
IMC (kg/m ²)	27,7 (24 - 31)	26 (24 - 29)	26,7 (24 - 29)	28,5 (25 - 31)	0,164
Parada cardiorrespiratoria	36 (100%)	39 (100%)	54 (31,1%)	22 (26,8%)	0,009
Causa de muerte					
• Arritmia	19 (52,8%)	24 (61,5%)	17 (10%)	10 (10,4%)	< 0,001
• IAM	15 (41,7%)	12 (30,1%)	6 (3,6%)	2 (2,1%)	
• Trauma	0 (0%)	0 (0%)	46 (27,2%)	24 (25%)	
• Otras	2 (5,6%)	3 (7,7%)	100 (59,2%)	60 (62,5%)	

Entre las características demográficas de los receptores (Tabla 2) no se han observado diferencias significativas excepto en relación a la indicación por hepatocarcinoma (HCC), predominante en el grupo B. También se han encontrado peores valores de albúmina, bilirrubina y actividad de protrombina (AP) pre-TH en el grupo A. Existen diferencias estadísticamente significativas entre las puntuaciones Child-Pugh-Turcotte, siendo superiores en los grupos de DMCnc.

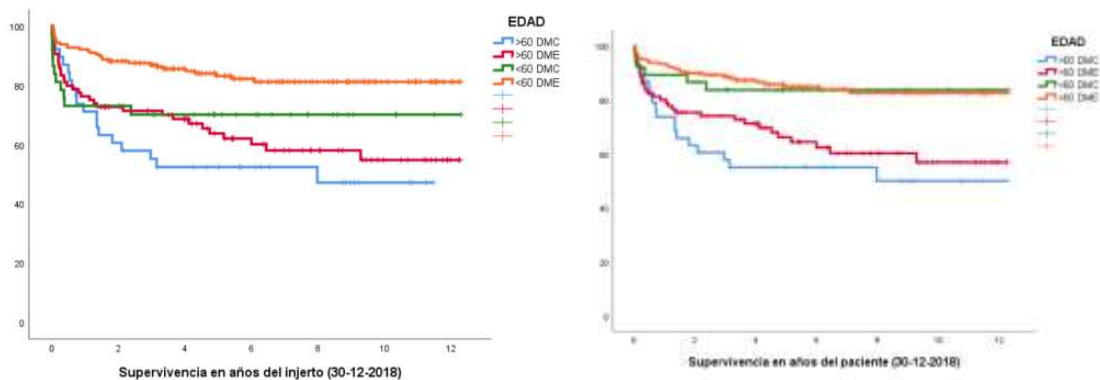
Tabla 2. Características de los receptores					
	GRUPO A (n=36)	GRUPO B (n=39)	GRUPO C (n=169)	GRUPO D (n=96)	P
Edad	54 (36 - 59)	64 (60 - 71)	51 (18 - 59)	64,5 (60 - 72)	< 0,001
Sexo					
• Hombre	83,30%	69,20%	78,70%	69,80%	0,199
• Mujer	16,70%	30,80%	21,30%	30,20%	
IMC (kg/m ²)	27,8 (19,5 - 36,6)	28,4 (17,4 - 40,4)	27,7 (21,9 - 33,4)	27,7 (16,6 - 38,2)	0,955
Antecedentes					
• HTA	4 (11,10%)	13 (33,30%)	23 (13,60%)	37 (38,50%)	< 0,001
• DM	11 (30,60%)	11 (28,20%)	44 (26,00%)	19 (19,80%)	0,793
• AP neumológicos	4 (11,10%)	1 (2,60%)	14 (8,30%)	8 (8,30%)	0,553
• AP cardiovasculares	3 (8,30%)	4 (10,20%)	10 (5,90%)	4 (4,20%)	0,137
• Insuficiencia renal	1 (2,80%)	4 (10,20%)	21 (12,40%)	8 (8,30%)	0,413
Indicación					
• Alcohol	17 (47,2%)	11 (28,2%)	67 (39,6%)	31 (32,3%)	0,228
• VHC	22 (61,1%)	23 (59%)	83 (49,1%)	50 (52,1%)	0,474
• HCC	16 (44,4%)	25 (64,1%)	58 (34,3%)	45 (46,9%)	0,005
Clasificación de Child-Pugh-Turcotte					
A	5 (13,9%)	7 (17,9%)	42 (24,8%)	41 (42,7%)	0,011
B	16 (44,4%)	17 (43,6%)	59 (34,9%)	27 (28,1%)	
C	15 (41,7%)	15 (38,5%)	68 (40,3%)	28 (29,2%)	
Tiempo en LETH	185 (110 - 260)	136 (33 - 239)	264 (82 - 446)	206 (71 - 341)	0,067

No se han hallado diferencias significativas en cuanto a los tiempos de isquemia, ni en los parámetros en bomba entre los 2 grupos de receptores de hígados de DMCnc. Se encontraron diferencias significativas en los requerimientos transfusionales, siendo superiores en el grupo A. La técnica de reconstrucción biliar mayoritaria fue la colédoco-coledociana sin Kehr.

La estancia hospitalaria y el manejo pos-TH fueron similares entre los grupos. Sin embargo, se evidenció un aumento en las CB, FPI y menor rechazo agudo en el grupo A que presentó mayor incidencia de retrasplante (Tabla 3).

Tabla 3. Resultados postrasplante					
	GRUPO A (n=36)	GRUPO B (n=39)	GRUPO C (n=169)	GRUPO D (n=96)	P
Tiempo UCI	4 (3 - 6)	4 (3 - 6)	3 (2 - 5)	3 (2 - 6)	0,457
Tiempo planta	13 (9 - 30)	16 (9 - 24)	13 (9 - 18)	13 (8 - 19)	0,515
Fallo Primario del Injerto	5 (13,9%)	1 (2,6%)	0 (0%)	2 (2,1%)	0,003
Rechazo Agudo	4 (11,1%)	16 (41%)	62 (36,7%)	44 (45,8%)	0,010
Rechazo Crónico	0 (0%)	3 (7,7%)	3 (1,8%)	3 (3,1%)	0,116
Complicaciones Infecciosas	8 (22,2%)	3 (7,7%)	40 (23,7%)	16 (16,7%)	0,301
Insuficiencia renal (1º mes)	9 (25%)	6 (15,4%)	24 (14,2%)	13 (13,5%)	0,310
Insuficiencia renal (1º año)	5 (13,9%)	10 (25,6%)	20 (11,8%)	16 (16,7%)	0,001
Complicaciones biliares	11 (30,6%)	12 (30,8%)	23 (13,6%)	9 (9,4%)	0,001
Re-TH	7 (19,4%)	2 (5,1%)	6 (3,6%)	6 (6,3%)	0,005

La supervivencia del paciente y del injerto ha sido significativamente más baja en el grupo B. En el análisis multivariante, la edad del receptor y la transfusión de hematíes impactaron en una menor supervivencia de paciente y receptor. Sin embargo, la DMCnc no demostró ser un factor de riesgo.



5. DISCUSIÓN

Nuestra serie constituye la más numerosa de receptores de DMCnc publicada hasta la fecha. Son programas con una alta exigencia y baja rentabilidad. Las características de nuestros donantes y la selección de nuestros receptores son similares a las descritas en la literatura. Existe un predominio en la indicación por HCC en los grupos de DMCnc > 60 años, que además presentan peor situación funcional, con menores tiempos en lista de espera para disminuir la morbi-mortalidad de la demora en el TH. Dichos injertos están asociados con una mayor incidencia de FPI, que conlleva mayores requerimientos transfusionales y se asocia con un aumento en la pérdida del injerto, así como también de CB. Nuestro análisis multivariante no demuestra que los injertos DMCnc sean un factor de riesgo en la supervivencia del injerto o del paciente, aunque sí lo fue la mayor edad del receptor.

6. CONCLUSIONES

1. Respecto a las características de los donantes, sólo se ha observado de forma significativa una menor edad entre los donantes de DMCnc con predominancia del género masculino.
2. No se han detectado diferencias estadísticamente significativas entre las características pretrasplante de los receptores de los cuatro grupos, salvo una mayor frecuencia de hipertensión arterial en los receptores mayores de 60 años y un peor estadio funcional Child-Pugh en los receptores de DMCnc.
3. Los pacientes trasplantados con injertos de DMCnc han precisado mayores requerimientos transfusionales independientemente de su edad.
4. Los receptores de DMCnc presentan tasas significativamente más altas de complicaciones biliares que los receptores de DME.
5. La tasa de FPI ha sido significativamente mayor en los receptores <60 años de DMCnc.
6. La tasa de rechazo agudo ha sido significativamente mayor entre los receptores mayores.
7. El análisis multivariable demuestra que la bilirrubina y la transfusión de sangre son factores de riesgo independientes relacionados con la supervivencia del paciente, mientras que el HCC, la creatinina y la transfusión de sangre son factores de riesgo para la supervivencia del injerto.

8. La edad del receptor menor de 60 años es un factor protector para la supervivencia del injerto.
9. El empleo de injertos de DMCnc no constituye un factor de riesgo para la supervivencia del injerto o del paciente.

SUMMARY

“Liver transplantation in sexagenarian recipients: use of grafts from donors from uncontrolled circulatory death compared to grafts from donors with brain death”

1. INTRODUCTION

Aging leads to functional deterioration and to a greater vulnerability to any surgery. However, the improvement in the quality of life of the elder population and the continuous progression in the results obtained with surgery have managed to prioritize functional status over age.

In liver transplantation (LT), the indications have been extended to elder age groups, with good results in terms of survival. However, the increase in demand and the high mortality on the waiting list require the search for new donation sources, with so-called extended criteria donors, such as donors from uncontrolled circulatory death (uDCD), in which greater biliary complications (BC) such as ischemic cholangiopathy (IC) and primary graft failure (PGF) are assumed.

In this scenario, it is necessary to optimize resources through an adequate selection of patients and grafts.

2. HYPOTHESIS AND OBJECTIVES

As a working hypothesis, we believe that the use of liver grafts from donation with circulatory death in sexagenarian recipients, should not significantly influence patient or graft survival.

To carry out this work, we propose the following objectives:

- To compare the characteristics of donors from uDCD and donors from brain death (DBD) in recipients over and under 60 years of age.
- To compare the characteristics of recipients over and under 60 years of age transplanted with livers from DBD and uDCD.
- To analyze the post-transplant complications in the four groups.
- To analyze the risk factors for patient and graft survival.
- To analyze the influence of age of the recipient and uDCD on patient and graft survival.

3. MATERIAL AND METHODS

A longitudinal and retrospective study of patients treated with LT was carried out between January 2006 and December 2016, comprising four groups:

Group A: Patients < 60 years old transplanted with uDCD grafts.

Group B: Patients > 60 years old transplanted with uDCD grafts.

Group C: Patients < 60 years old transplanted with DBD grafts.

Group D: Patients > 60 years old transplanted with DBD grafts.

Donor, recipient and surgical technique characteristics, as well as morbidity and mortality, and post-LT graft and patient survival have been analyzed. A multivariate Cox regression model has also been performed to assess prognostic factors that may influence patient and graft survival.

4. RESULTS

The series comprises 340 patients, divided into 4 groups. The main characteristics of the donors are shown in Table 1, with no significant differences regarding the pre-LT analytical values, the quality of the grafts, or the ICU stay between the DME patients.

Table 1. Donor characteristics					
	GROUP A (n=36)	GROUP B (n=39)	GROUP C (n=169)	GROUP D (n=96)	p
Age	47 (38 - 52)	39 (33 - 49)	49 (34 - 59)	51 (42 - 61)	0,009
Sex					
• Male	90,50%	85,70%	69,60%	54,30%	0,003
• Female	9,50%	14,30%	30,40%	45,70%	
BMI (kg/m ²)	27,7 (24 - 31)	26 (24 - 29)	26,7 (24 - 29)	28,5 (25 - 31)	0,164
Cardiac arrest	36 (100%)	39 (100%)	54 (31,1%)	22 (26,8%)	0,009
Cause of death					
• Arrhythmia	19 (52,8%)	24 (61,5%)	17 (10%)	10 (10,4%)	< 0,001
• Myocardial stroke	15 (41,7%)	12 (30,1%)	6 (3,6%)	2 (2,1%)	
• Trauma	0 (0%)	0 (0%)	46 (27,2%)	24 (25%)	
• Other	2 (5,6%)	3 (7,7%)	100 (59,2%)	60 (62,5%)	

Among the demographic characteristics of the recipients (Table 2), no significant differences were observed except for hepatocellular carcinoma as an indication (CHC), which was predominantly in group B. Worse pre-LT values of albumin, bilirubin and prothrombin activity (PA) were also found in group A. There are

statistically significant differences between Child-Pugh-Turcotte scores, these being higher in the uDCD groups.

Table 2. Recipient characteristics					
	GROUP A (n=36)	GROUP B (n=39)	GROUP C (n=169)	GROUP D (n=96)	P
Age	54 (36 - 59)	64 (60 - 71)	51 (18 - 59)	64,5 (60 - 72)	< 0,001
Sex					
• Male	83,30%	69,20%	78,70%	69,80%	0,199
• Female	16,70%	30,80%	21,30%	30,20%	
BMI (kg/m ²)	27,8 (19,5 - 36,6)	28,4 (17,4 - 40,4)	27,7 (21,9 - 33,4)	27,7 (16,6 - 38,2)	0,955
Comorbidities					
• HTA	4 (11,10%)	13 (33,30%)	23 (13,60%)	37 (38,50%)	< 0,001
• DM	11 (30,60%)	11 (28,20%)	44 (26,00%)	19 (19,80%)	0,793
• Respiratory	4 (11,10%)	1 (2,60%)	14 (8,30%)	8 (8,30%)	0,553
• Cardiac	3 (8,30%)	4 (10,20%)	10 (5,90%)	4 (4,20%)	0,137
• Kydney	1 (2,80%)	4 (10,20%)	21 (12,40%)	8 (8,30%)	0,413
Indication					
• Alcohol	17 (47,2%)	11 (28,2%)	67 (39,6%)	31 (32,3%)	0,228
• HCV	22 (61,1%)	23 (59%)	83 (49,1%)	50 (52,1%)	0,474
• CHC	16 (44,4%)	25 (64,1%)	58 (34,3%)	45 (46,9%)	0,005
Child-Pugh-Turcotte Classification					
A	5 (13,9%)	7 (17,9%)	42 (24,8%)	41 (42,7%)	0,011
B	16 (44,4%)	17 (43,6%)	59 (34,9%)	27 (28,1%)	
C	15 (41,7%)	15 (38,5%)	68 (40,3%)	28 (29,2%)	
Duration waiting list	185 (110 - 260)	136 (33 - 239)	264 (82 - 446)	206 (71 - 341)	0,067

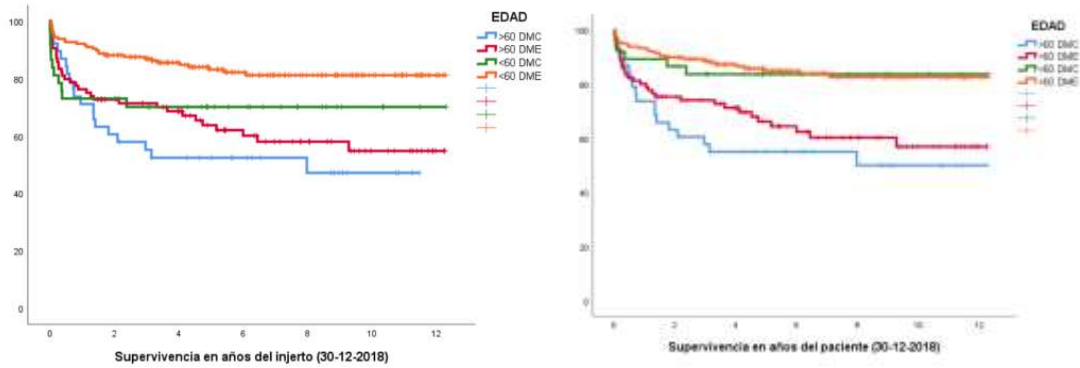
No significant differences were found in terms of ischemia times, nor in pump parameters between the 2 groups of uDCD liver recipients. Significant differences

were found in transfusion requirements, these being higher in group A. The most common bile duct reconstruction technique was choledochus-coledocian without Kehr.

Hospital stay and post-LT management were similar between the groups. However, an increase in BC, PGF, and less acute rejection was evidenced in group A, who had a higher incidence of retransplantation (Table 3).

Tabla 3. Transplantation outcomes					
	GROUP A (n=36)	GROUP B (n=39)	GROUP C (n=169)	GROUP D (n=96)	P
UCI duration	4 (3 - 6)	4 (3 - 6)	3 (2 - 5)	3 (2 - 6)	0,457
Hospitalization duration	13 (9 - 30)	16 (9 - 24)	13 (9 - 18)	13 (8 - 19)	0,515
Primary Graft Failure	5 (13,9%)	1 (2,6%)	0 (0%)	2 (2,1%)	0,003
Acute Rejection	4 (11,1%)	16 (41%)	62 (36,7%)	44 (45,8%)	0,010
Chronic Rejection	0 (0%)	3 (7,7%)	3 (1,8%)	3 (3,1%)	0,116
Infectious complications	8 (22,2%)	3 (7,7%)	40 (23,7%)	16 (16,7%)	0,301
Kidney failure (1 ^o month)	9 (25%)	6 (15,4%)	24 (14,2%)	13 (13,5%)	0,310
Kidney failure (1 ^o year)	5 (13,9%)	10 (25,6%)	20 (11,8%)	16 (16,7%)	0,001
Biliary complications	11 (30,6%)	12 (30,8%)	23 (13,6%)	9 (9,4%)	0,001
Re-LT	7 (19,4%)	2 (5,1%)	6 (3,6%)	6 (6,3%)	0,005

Patient and graft survival was significantly lower in group B. In the multivariate analysis, recipient age and red blood cell transfusion were associated with lower patient and recipient survival. However, uDCD was not proven to be a risk factor.



5. DISCUSSION

Our series constitutes the largest one of uDCD recipients published to date. These are programs with a high demand and low profitability. The characteristics of our donors and the selection of our recipients are similar to those described in the literature. There is a predominance of the indication for CHC in the uDCD groups > 60 years, who also present a worse functional situation and shorter waitlist times in order to decrease the morbidity and mortality of the delay in LT. These grafts are associated with a higher incidence of PGF, which implies higher transfusion requirements and is associated with an increase in graft loss, as well as BC. Our multivariate analysis does not demonstrate that uDCD grafts are a risk factor in graft or patient survival, although older recipient age is.

6. CONCLUSIONS

1. Regarding the donor characteristics, only a lower age has been observed among uDCD donors, with a male predominance.
2. We have not found significant differences among the pre-transplant characteristics of the recipients of the four groups, except for a higher frequency of arterial hypertension in recipients > 60 years, and a worse

Child-Pugh functional stage in the uDCD recipients.

3. uDCD recipients have higher transfusion requirements, regardless of age.
4. uDCD recipients have significantly higher BC rates than DME recipients.
5. The PGF rate was significantly higher in recipients < 60 years with uDCD.
The rejection rate was higher in groups > 60 years.
6. The acute rejection rate has been significantly higher among older recipients.
7. Multivariate analysis shows bilirubin and blood transfusion as independent risk factors for patient survival, being CHC, creatinine, and blood transfusion risk factors for graft survival.
8. Recipient age < 60 years was a protective factor for graft survival.
9. The use of uDCD grafts did not constitute a risk factor for graft or patient survival.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

1.1. ENVEJECIMIENTO

1.1.1. TEORÍAS DEL ENVEJECIMIENTO

Múltiples factores se han relacionado con el envejecimiento, tales como la reticulación molecular, los daños inducidos por radicales libres, cambios en las funciones inmunológicas, acortamiento de los telómeros o la presencia de genes de senescencia en el ADN. Existen más de 300 teorías del envejecimiento, muchas de las cuales se han abandonado por no poder ser ratificadas ⁽¹⁾. En la tabla 1 se muestran algunas de las principales teorías clásicas ⁽¹⁾.

Tabla 1. Principales teorías clásicas del envejecimiento.

AUTOR (AÑO)	TEORÍA
Weissman (1891)	División del trabajo entre células germinales (inmortales) y somáticas (destinadas a envejecer)
Minot (1907)	«Precio pagado por la diferenciación celular»
Pearl (1928)	El envejecimiento como efecto secundario del metabolismo
Harman (1956)	Lesiones causadas por los radicales libres de oxígeno
Williams (1957)	Efecto de genes beneficiosos para el vigor máximo en la edad reproductora y nocivos posteriormente
Gerschman (1962)	Efecto de la toxicidad del oxígeno, por insuficiencia de las defensas antioxidantes

Actualmente, se pueden agrupar en tres corrientes principales, aunque no existe un consenso claro.

1.1.1.1. Teorías de envejecimiento programado

Existen teorías que postulan la expresión genética ordenada en una secuencia determinada durante el ciclo vital, que puede afectarse por factores endógenos y exógenos ⁽²⁾. El envejecimiento sería el resultado final de una serie de eventos moleculares y celulares secundarios a las lesiones acumuladas en el ADN. Se ha relacionado de forma más importante el sistema endocrino y en especial el neuroendocrino, como moduladores de los genes.

1.1.1.2. Teorías del daño celular

Una de las ideas predominantes en el envejecimiento es el daño oxidativo como consecuencia de la reducción incompleta de oxígeno, que puede generar especies reactivas de oxígeno (ERO) que conducen al daño acumulado de ADN, proteínas y lípidos. La metilación del ADN es fundamental en la modulación de procesos epigenéticos y se ve interferida por el acúmulo de radicales libres de oxígeno, encontrándose una hipometilación típica en el envejecimiento. Dado que la mayor parte de radicales se producen en la mitocondria, el ADN mitocondrial sería especialmente sensible a este daño acumulado ⁽³⁾.

1.1.1.3. Teorías combinadas

Las primeras teorías unificadas comienzan en 1976, postulando que el envejecimiento es universal, intrínseco, progresivo y que no aporta ventajas al individuo. Se ha propuesto una nueva teoría integradora, basada en la noción de que el envejecimiento no es fundamentalmente un proceso químico, sino biofísico de naturaleza eléctrica. La teoría del envejecimiento de la electricidad decreciente de De Loof et al. ⁽⁴⁾ postula que, como consecuencia del deterioro bioquímico, las células pierden gradualmente la capacidad de producir su propia

electricidad conduciendo a la muerte.

1.1.2. FISIOLÓGÍA DEL ENVEJECIMIENTO

Por una u otra teoría, el envejecimiento se traduce en una pérdida del equilibrio entre los factores de degradación y de reparación que ocurren continuamente en todos los niveles del organismo. Esto supone una alteración en el funcionamiento normal celular y, por lo tanto, de los órganos. El daño molecular se produce por varios fenómenos:

1.1.2.1. Oxidación

La producción energética celular (generación de ATP) se lleva a cabo en las mitocondrias en un proceso que genera ERO, capaces de producir modificaciones postraduccionales no enzimáticas en las proteínas, lo que conlleva alteraciones funcionales y estructurales de sus propiedades. Como mencionábamos anteriormente, el ADN mitocondrial es el más expuesto a estos daños ⁽⁴⁾, con la consiguiente disminución de la producción de ATP. Cuando ésta disminuye por debajo de un umbral, la célula se convierte en incompetente y sufre un proceso de apoptosis. Existen diversos compuestos antioxidantes endógenos y exógenos detoxificadores de ERO ⁽⁵⁾.

1.1.2.2. Glicación

Se trata de otra modificación postraducciona no enzimática de las proteínas producida por la unión de los grupos carbonilo del azúcar a los grupos amino-proteicos. Estos productos están más expuestos a la oxidación, lo que conduce a la formación de productos de la glicación avanzada (PGA) en un fenómeno conocido como glicoxidación, cuya estructura y función se ven muy alterados ⁽⁶⁾.

Es un proceso acumulativo e irreversible que promueve la reticulación del colágeno, involucrado en enfermedades como la diabetes, la aterosclerosis, las cataratas, enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer o nefropatías.

1.1.2.3. Carbamilación

Recientemente se ha descrito otra modificación postraduccional relacionada con el envejecimiento de las proteínas, producida por la unión del ácido isociánico a grupos aminos libres, generando homocitrulina. Se ha relacionado con enfermedad renal, aterosclerosis, coronariopatía y alteraciones en las células inflamatorias ⁽⁷⁾.

1.1.2.4. Senescencia celular

Las células somáticas tienen una capacidad de replicación limitada que disminuye con el envejecimiento. Este fenómeno se asocia al acortamiento de los telómeros, que son secuencias cortas y repetidas de ADN en los extremos de los cromosomas, cuya función es estabilizar el genoma celular ⁽⁸⁾. Con cada división celular, estos telómeros se acortan, ya que el complejo ADN polimerasa no puede replicar completamente los extremos de los cromosomas ⁽⁹⁾. Una vez disminuyen por debajo de un límite, se activa un mecanismo de respuesta contra el daño celular mediado por el gen p53, que induce la apoptosis celular ⁽¹⁰⁾. Constituye por tanto un mecanismo de defensa frente a los errores acumulados en el ADN tras las sucesivas replications.

1.1.3. CIRUGÍA EN PACIENTES MAYORES DE 60 AÑOS

1.1.3.1. Evolución de la Cirugía en pacientes mayores

A principios del siglo XX, la edad avanzada era una contraindicación formal para

la cirugía ⁽¹¹⁾. Durante la primera mitad del siglo, comienzan las publicaciones de series de pacientes añosos, con una mortalidad del 14% en pacientes mayores de 70 años, aunque el porcentaje achacable directamente a la cirugía era mucho menor ⁽¹²⁾. Durante la segunda mitad del siglo, sigue descendiendo la mortalidad perioperatoria en pacientes de edad avanzada ⁽¹³⁾ y a pesar de que presentan diferencias significativas en términos de morbi-mortalidad con respecto a grupos de menor edad ⁽¹⁴⁾, se establece que la edad *per se* no debería ser una contraindicación absoluta para la cirugía ⁽¹⁵⁾.

Se estima que de aquí al año 2030 todos los países experimentarán un envejecimiento de la población sin precedentes. En las últimas seis décadas, la población mayor de 60 años ha pasado del 8% al 10%, pero se espera que aumente al 22%, lo que supone un cambio de 800 millones a 2.000 millones de personas ⁽¹⁶⁾. Con este incremento en la esperanza de vida, son cada vez más frecuentes en la práctica clínica los casos de pacientes mayores con indicación quirúrgica, lo cual supone un reto continuo para los equipos quirúrgicos. El esfuerzo actual se dirige a evidenciar los factores de riesgo prevenibles para mejorar los resultados en este tipo de pacientes. Kojima et al. ⁽¹⁷⁾ publican un estudio con 406 pacientes mayores de 80 años sometidos a cirugías bajo anestesia general, encontrando que sólo los pacientes independientes para las actividades de la vida diaria presentaban tasas de supervivencia comparables a las de la población general. Otros parámetros predictores de complicaciones son la hipoalbuminemia como marcador de enfermedades crónicas, la clasificación de la American Society of Anesthesiologists (ASA) o la cirugía de urgencias ⁽¹⁸⁾. Por todo ello, cobra especial importancia en estos enfermos la optimización preoperatoria y la realización de cirugías electivas ⁽¹⁹⁾.

1.1.2.2. Efectos del envejecimiento por sistemas

1.1.2.2.1. Sistema cardiovascular

La prevalencia de enfermedades cardiovasculares aumenta en pacientes mayores de 65 años y especialmente en mayores de 80 años. La esclerosis vascular mediada por los mecanismos previamente descritos, conlleva el aumento de la presión arterial sistólica, lo que induce una remodelación hipertrófica en el ventrículo izquierdo. Este hecho, junto con la disminución de la presión diastólica por la rigidez arterial, favorece la hipoperfusión coronaria a la vez que aumenta los requerimientos de oxígeno del miocardio, favoreciendo la aparición de eventos isquémicos ⁽²⁰⁾. La cirugía supone un incremento en el estrés cardiovascular. Olilla et al. ⁽²¹⁾ publican en un estudio prospectivo con 385 pacientes mayores de 50 años sometidos a cirugía mayor no cardíaca una incidencia del 7% de infarto de miocardio, con una mortalidad del 29,6% en estos pacientes.

La revascularización preoperatoria del miocardio rara vez está indicada antes de la cirugía no cardíaca, prefiriéndose estrategias de optimización médica ⁽²²⁾. Existen calculadoras del riesgo cardíaco perioperatorio específicas para pacientes mayores de 65 años, como el Índice de Riesgo Cardíaco Sensible en Geriatría (del inglés, GSCRI), con buena correlación predictiva ⁽²³⁾.

Tabla 2. Índice de Riesgo Cardíaco Sensible en Geriatría ⁽²³⁾.

ÍNDICE DE RIESGO CARDIACO PREOPERATORIO SENSIBLE EN GERIATRÍA (GSCRI)	
Historia de accidente cerebrovascular	<ul style="list-style-type: none"> • Sí • No
Clasificación ASA	<ul style="list-style-type: none"> • Paciente sano normal. • Paciente con enfermedad sistémica leve. • Paciente con enfermedad sistémica grave. • Paciente con enfermedad sistémica grave que es una amenaza constante para la vida. • Paciente moribundo que no se espera que sobreviva sin la operación.
Tipo de cirugía	Hernia, anorrectal, aórtica, bariátrica, cerebral, cardíaca, otorrinolaringológica, hepatobiliopancreática, vesícula biliar, suprarrenal, apéndice, bazo, intestinal, cuello, obstétrica / ginecológica, ortopédica, otra cirugía de abdomen, vascular periférica, piel, columna, torácico, flebológica, urológica.
Estado funcional	<ul style="list-style-type: none"> • Independiente. • Parcialmente dependiente. • Totalmente dependiente.
Creatinina	<ul style="list-style-type: none"> • 132 $\mu\text{mol} / \text{L}$. • $\leq 132 \mu\text{mol} / \text{L}$.
Historia de insuficiencia cardíaca	<ul style="list-style-type: none"> • Sí • No
Diabetes	<ul style="list-style-type: none"> • No • Sí, no insulino-dependiente. • Sí, insulino-dependiente.

1.1.2.2.2. Sistema respiratorio

Con la edad se produce una disminución en la elasticidad de la pared de los alvéolos, lo que predispone a la aparición de atelectasias ⁽²⁴⁾. La esclerosis alveolar conduce a una dilatación de los conductos alveolares, reduciendo la superficie de intercambio gaseoso y aumentando el espacio muerto anatómico ⁽²⁵⁾. La composición del surfactante pulmonar también se modifica con el envejecimiento. Desde el punto de vista mecánico, se produce una disminución en la distensibilidad de la pared torácica, un aplanamiento de los diafragmas y un decremento en la fuerza muscular que contribuyen a reducir la fuerza inspiratoria y en menor medida, la espiratoria máximas ⁽²⁶⁾. Todo ello disminuye los mecanismos de aclaramiento de secreciones. Estos cambios se ven agravados en pacientes fumadores, con antecedentes de patología pulmonar, sedentarismo o patología neurológica que favorezca la aparición de neumonías aspirativas.

La cirugía afecta al sistema respiratorio en varios aspectos: la utilización de fármacos que presentan como efecto adverso la depresión del centro respiratorio, el tiempo prolongado en decúbito supino durante la intervención, el dolor y la limitación respiratoria relacionada con la laparotomía que pueden llegar a reducir hasta el 70% la capacidad vital ⁽¹¹⁾, o el encamamiento postoperatorio. Todo ello favorece la aparición de complicaciones como la neumonía, el edema pulmonar, atelectasias o tromboembolismo. La neumonía en pacientes mayores se asocia con una tasa de mortalidad del 15-20% y debe tratarse con terapia respiratoria agresiva y antibióticos adecuados ⁽²²⁾. Hay evidencia de que la rehabilitación física preoperatoria puede reducir la neumonía y el ingreso hospitalario, pero no hay evidencia de una reducción en la mortalidad ⁽²⁴⁾.

1.1.2.2.3. Sistema renal

El principal hallazgo en el envejecimiento renal es la disminución en la tasa de filtración glomerular⁽²⁷⁾. Se produce por una disminución en el tamaño y número total de nefronas, cambios tubulointersticiales, engrosamiento de la membrana basal glomerular y aumento de la glomeruloesclerosis, cambios que se conocen como nefroesclerosis⁽²⁸⁾. Un estudio de donantes de riñón mostró nefroesclerosis en el 2,7% de las biopsias de donantes menores de 30 años, el 58% en donantes de 60 a 69 años y el 73% en donantes de más de 70 años⁽²⁹⁾. Esta pérdida de nefronas se ha relacionado con la disminución de la capacidad de replicación celular de la senescencia programada⁽²⁷⁾, y se traduce en una peor recuperación tras un fallo renal agudo.

Los pacientes mayores son más vulnerables a la hipoperfusión renal perioperatoria y al efecto de fármacos nefrotóxicos, por lo que precisarán una adecuación de la fluidoterapia y del empleo y la dosis de determinados fármacos⁽³⁰⁾.

1.1.2.2.4. Sistema inmunológico

Para la existencia de una respuesta inmune efectiva contra los organismos y células tumorales, es necesaria una rápida replicación clónica masiva de las células de la defensa ante la agresión, así como la persistencia de células memoria durante décadas. El envejecimiento inmune se asocia con una disminución de la inmunidad protectora combinada con el aumento de la incidencia de enfermedades inflamatorias⁽³¹⁾.

Con respecto a la inmunidad innata, se observa una disminución de células de reconocimiento (*Toll-like receptors*) y su producción de citocinas⁽³²⁾. Los

precursores celulares de la médula ósea de los macrófagos también se encuentran disminuidos y además, presentan una menor capacidad para liberar reactivos de oxígeno ⁽³³⁾. Aunque no existe una disminución con respecto a los neutrófilos circulantes, con la edad disminuye su capacidad fagocítica. Sin embargo, la actividad de las células NK (*Natural Killer*) se encuentra incluso aumentada ⁽³⁴⁾, y el número de células dendríticas, presentadoras de antígenos, no se modifica con la edad ⁽³⁵⁾.

En la inmunidad adquirida, el hallazgo más evidente es la involución de la glándula tímica, que es prácticamente completa entre los 40 y los 50 años ⁽³⁶⁾. Como consecuencia, el número de linfocitos T vírgenes también disminuye progresivamente ⁽³⁷⁾, aunque se ha observado un aumento de células B en el timo ⁽³⁸⁾. Las células B precursoras y las células B periféricas también descienden con la edad, pero los niveles de inmunoglobulinas podrían incluso incrementarse ⁽³⁹⁾.

1.1.2.2.5. Neoplasias

La edad se considera uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de patología neoplásica, siendo el 50% de los cánceres diagnosticados en adultos mayores de 65 años. La incidencia de neoplasias malignas comunes como tumores de mama, pulmón, próstata, colorrectal, gástrico, tiroides, pancreático y ovario, así como algunos tipos de leucemia, aumentan exponencialmente con la edad. La acumulación de mutaciones, considerada una de las causas del envejecimiento, también es responsable de la carcinogénesis. Estudios en ratones muestran que la regulación del factor de crecimiento 1 similar a la insulina (IGF-1) mediante la sobreexpresión del gen supresor de tumores PTEN promueve la longevidad, retrasa el envejecimiento y confiere

protección contra el cáncer, y que la expresión reducida del oncogén c-Myc aumenta la resistencia a varias patologías asociadas a la edad ⁽⁴⁰⁾.

Con la edad se produce un estado crónico de inflamación sistémica con aumento de las citoquinas circulantes. Además, la infección crónica por citomegalovirus (CMV) puede contribuir significativamente a la inmunosenescencia, a la disminución de la inmunidad contra el cáncer y al desarrollo de tumores malignos específicos en adultos mayores ⁽⁴⁰⁾.

1.1.2.2.6. Sistema hepático

El flujo hepático se reduce con el envejecimiento entre un 35 y un 50%, pudiendo ser la causa de la reducción del volumen hepático entre un 20 y un 40% con la edad. Esta reducción es más marcada en las mujeres ⁽⁴¹⁾. A nivel celular, los hepatocitos envejecidos muestran un aumento de poliploidía y un menor número de mitocondrias, siendo dichas mitocondrias de mayor tamaño. Se ha observado también una mayor cantidad de lisosomas y depósitos de lipofucsina en su citoplasma ⁽⁴²⁾.

La capacidad de regeneración hepática se ve reducida con la edad. Esto se ha relacionado con la disminución de los niveles circulantes de factor de crecimiento epidérmico (EGF) ⁽⁴³⁾ y con la inhibición de las quinasas dependientes de ciclina por interacción con una proteína de remodelación de la cromatina que presenta mayor expresión en hepatocitos envejecidos ⁽⁴⁴⁾.

A pesar de que la función hepática se conserva con el envejecimiento y que los valores analíticos se afectan mínimamente, el metabolismo hepático disminuye con la edad ⁽⁴⁵⁾. Se ha observado una reducción en los niveles del citocromo p450 de hasta el 32% en pacientes mayores de 70 años en relación con sujetos

de entre 20 y 29 años ⁽⁴⁶⁾. Estos hallazgos podrían explicar el enlentecimiento en la depuración hepática de muchos medicamentos en relación con la edad ⁽⁴⁷⁾.

Es por ello que la supervivencia de un injerto hepático añoso es factible con buenos resultados funcionales a largo plazo, no siendo actualmente una contraindicación la edad del donante para la utilización del injerto. Jiménez et al. ⁽⁴⁸⁾ publican una serie de 51 casos de trasplante hepático (TH) con donantes > 80 años, 4 de los cuales superan en el seguimiento los 100 años de edad en el receptor con buena función del injerto.

1.2. RECUERDO HISTÓRICO DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

El primer TH en humanos fue realizado por el Dr. Starzl, en 1963, en Denver (Colorado), en un varón de 3 años que falleció durante la intervención por coagulopatía ⁽⁴⁹⁾. Durante 1963 se llevaron a cabo TH en Boston (Massachusetts) y París (Francia), con una supervivencia máxima de 23 días ⁽⁵⁰⁾. Todos los pacientes recibieron inmunosupresión con azatioprina y corticoesteroides. Desalentados por los resultados, no se realizaron nuevos intentos hasta 1967, cuando Starzl, estimulado por Calne, utiliza un protocolo de triple terapia inmunosupresora con globulina anti-linfocitaria, prednisona y azatioprina, y realiza un TH con una supervivencia de un año postrasplante ^(51, 52). Durante los siguientes 10 años, se llevaron a cabo más de 200 TH en humanos. Con la introducción de la ciclosporina por Calne, en 1979, el TH aumenta su valor como recurso por la mejoría de resultados ⁽⁵³⁾. En 1983 los Institutos Nacionales de Salud alcanzan un consenso para aprobar el TH como terapia no experimental en el tratamiento de enfermedades hepáticas en estadio

terminal ⁽⁵⁰⁾. En 1990 Starzl describe el uso de tacrólimus como inmunosupresor con mayor potencia e igual seguridad, convirtiéndose en el inmunosupresor de elección en órganos abdominales y torácicos, y permitiendo el desarrollo del trasplante multivisceral e intestinal ⁽⁵⁴⁾. Gracias a la mejoría de las técnicas quirúrgicas y de la selección de receptores, la supervivencia ha ido aumentando hasta encontrarse actualmente en torno al 90% al año del TH ⁽⁵⁵⁾.

Estas mejoras en los resultados del TH, así como el descenso de pacientes con indicación por cirrosis VHC debido a las nuevas terapias antivirales, han abierto la puerta a plantear una expansión de los criterios considerados tradicionalmente de exclusión, como por ejemplo, la edad avanzada, el receptor añoso (> 70 años) o hepatocarcinomas que superen los criterios de Milán.

1.3. TRASPLANTE HEPÁTICO EN MAYORES DE 60 AÑOS

En los años 80, el límite para la realización de un TH era de 50 años ⁽⁵⁶⁾. En los años siguientes el límite fue aumentando por la mayor parte de los grupos hasta 60 años ⁽⁵⁷⁾, y aunque actualmente es lo habitual, el criterio que parece predominar es el estadio funcional ⁽⁵⁸⁾ por encima de lo demás. De esta forma, existen grupos que aceptan la realización del TH hasta por encima de los 70 años ⁽⁵⁹⁾, con resultados de supervivencia similares a los pacientes más jóvenes.

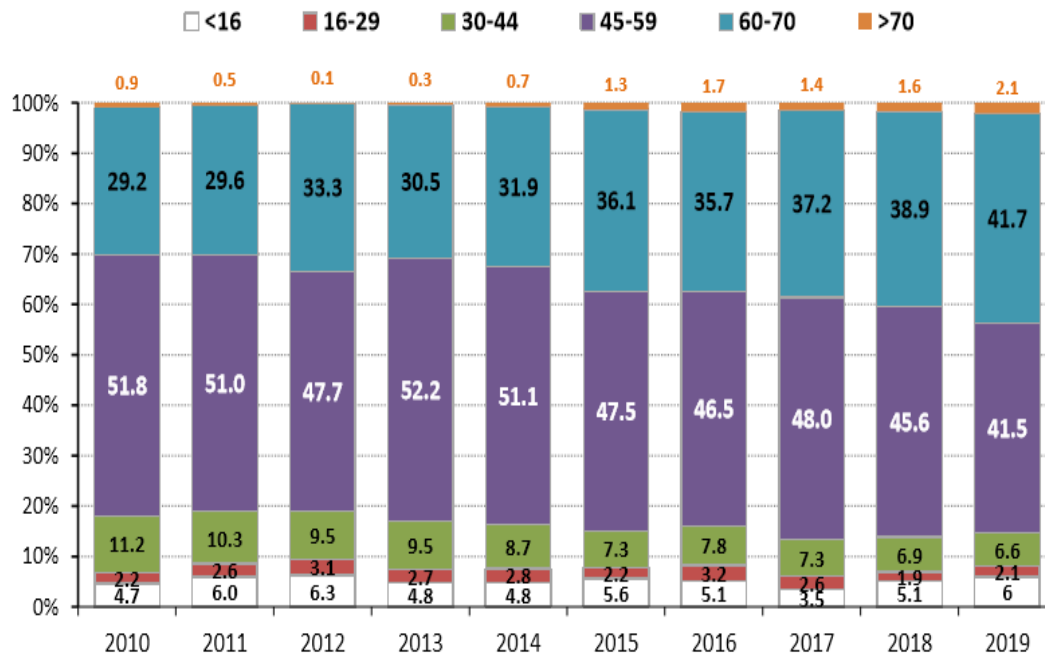


Figura 1. Evolución grupos de edad de los pacientes trasplantados hepáticos. España 2010-2019. (Memoria de Actividad Donación y Trasplante. Organización Nacional de Trasplante (ONT) 2019) ⁽⁶⁰⁾.

Debido a esto, resulta difícil encontrar una unificación de criterios en la literatura en cuanto a los grupos de edad y, con ello, extraer conclusiones.

Recientemente, Gómez-Gavara et al. ⁽⁶¹⁾ han publicado el primer meta-análisis que compara los resultados del TH en receptores de edad avanzada.

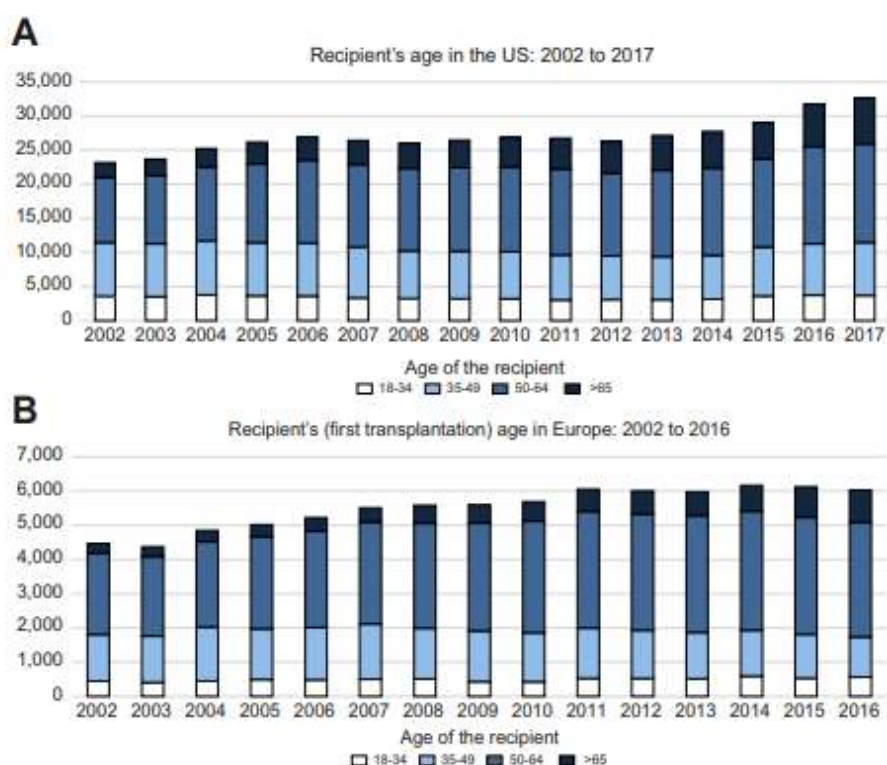


Figura 2. Evolución de la edad del receptor en TH en Estados Unidos y Europa ⁽⁶²⁾. (A) Datos de United Network for Organ Sharing (UNOS). (B) Datos de European Liver Transplantation Registry.

1.3.1. EDAD DEL RECEPTOR

La mayoría de los grupos analizados hasta el 2007 clasifican sus pacientes en un grupo < 60 años y otro > 60 años ^(63- 68), pero Cross et al. ⁽⁶⁹⁾ introducen un tercer grupo, separando a los pacientes entre 60-65 años y a los mayores de 65 años. A partir de 2007, es más frecuente encontrar series con 65 años como límite de edad ^(70 – 75). Adani et al. ⁽⁷⁶⁾ comparan un grupo de < 40 años con uno > 63 años, y Su F et al. ⁽⁷⁷⁾ amplían los grupos de estudio a 5: < 50 años, 50-59, 60-64, 65-69 y > 70.

Tabla 3. Descripción de las principales series publicadas que comparan los resultados del TH en pacientes de edad avanzada.

AUTOR (AÑO)	PAÍS	RANGOS DE EDAD
Jiménez C ⁽⁷⁸⁾ (1999)	España	< 60 vs > 60
Collins BH ⁽⁶³⁾ (2000)	Estados Unidos	< 60 vs > 60
García CE ⁽⁶⁴⁾ (2001)	Reino Unido	< 60 vs > 60
Filiponi F ⁽⁶⁵⁾ (2001)	Italia	< 60 vs > 60
Levy MF ⁽⁶⁶⁾ (2001)	Estados Unidos	< 60 vs > 60
Herrero JI ⁽⁶⁷⁾ (2003)	España	< 60 vs > 60
Cross TJS ⁽⁶⁹⁾ (2007)	Reino Unido	< 59; 60-65; > 65
Bilbao I ⁽⁷⁰⁾ (2008)	España	< 65 vs > 65
Adani GL ⁽⁷⁶⁾ (2009)	Italia	< 40 vs > 63
Montalti R ⁽⁷¹⁾ (2010)	Italia	< 65 vs > 65
Audet M ⁽⁷²⁾ (2010)	Francia	< 65 vs > 65
Slattery E (2012)	Irlanda	< 65 vs > 65
Ikegami T ⁽⁷³⁾ (2014)	Japón	< 65 vs > 65
Felga G ⁽⁷⁴⁾ (2014)	Brasil	< 65 vs > 65
Oezcelik A ⁽⁷⁹⁾ (2015)	Turquía	45-58 vs > 70
Abdelfattah MR ⁽⁷⁵⁾ (2015)	Egipto	< 65 vs > 65
Su F ⁽⁷⁷⁾ (2016)	(Datos de la UNOS)	18-49; 50-59; 60-64; 65-69; > 70

1.3.2. VALORACIÓN PRETRASPLANTE

En el meta-análisis de Gómez-Gavara et al.⁽⁶¹⁾, los pacientes de los grupos más jóvenes presentaron por lo general una menor incidencia de patología

cardiovascular (4,1-50% vs 2,5-15%), siendo significativa en el grupo de mayor edad en la serie de Audet et al. ⁽⁷²⁾, y no evidenciándose diferencias entre los grupos en las de Abdelfattah et al. ⁽⁷⁵⁾ y Bilbao et al. ⁽⁷⁰⁾.

El antecedente de diabetes entre los receptores de mayor edad aparecía entre el 8,7 - 78%, mientras que en el grupo más joven se presentó entre el 11,7 - 68%, sin encontrarse diferencias significativas en la mayoría de los estudios.

En algunas series, se encuentran índices de MELD (del inglés *Model for End-stage Liver Disease*) más bajos entre los grupos de mayor edad ^(64, 67, 69, 73), pudiendo traducir el empleo de criterios más restrictivos al plantear un trasplante en pacientes de edad avanzada, o la asociación a la mayor tasa de hepatocarcinoma celular (HCC) de este grupo.

Con respecto a los valores analíticos pretrasplante, Levy et al. ⁽⁶⁶⁾ concluyen que valores de albúmina por debajo de 3 g/dL en pacientes mayores de 60 años se asociaron significativamente con una peor supervivencia, no así en pacientes más jóvenes. También encuentran que una bilirrubina superior a 10 mg/dL en el grupo de mayor edad predice peores resultados de supervivencia, que se mantienen hasta 5 años tras el trasplante. Los resultados en dicho grupo también fueron significativamente inferiores cuando presentaban tiempos de protrombina > 20 segundos.

Felga et al. ⁽⁷⁴⁾, en su estudio comparativo en pacientes con HCC irresecable, encuentran valores significativamente mayores de AFP en el grupo de mayor edad, a pesar de tasas homogéneas de cirrosis por VHC y características tumorales.

1.3.3. INDICACIÓN DEL TRASPLANTE

La incidencia de HCC parece ser más alta en los grupos de mayor edad ^(63, 64, 69, 70, 73), y constituye la indicación más común de TH. Ello podría explicarse por la historia natural de la enfermedad tumoral sobre un hígado enfermo, constituyendo en el grupo de pacientes añosos una indicación frecuente, sobreseleccionando los de mejor estadio funcional. Al contrario, las hepatitis ⁽⁶⁹⁾ y la cirrosis enólica parecen más frecuentes entre los grupos de menor edad ⁽⁷⁰⁾.

1.3.4. RESULTADOS EN LISTA DE ESPERA

Únicamente en el trabajo de Su et al. ⁽⁷⁷⁾ se describe un riesgo progresivo y significativamente mayor de fallecimiento de pacientes en lista de espera a medida que aumenta la edad de los grupos. Encuentran que el grupo de mayor edad se asocia a mayor mortalidad en lista o exclusión de la misma, especialmente en aquellos sin diagnóstico de HCC, y a presentar mortalidad con puntuaciones MELD inferiores, pudiendo traducir una menor tolerancia al deterioro funcional que en pacientes más jóvenes.

1.3.5. COMPLICACIONES

La mayoría de los estudios que las describen, no han encontrado diferencias significativas en términos de inmunosupresión, estancia en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), estancia hospitalaria, complicaciones vasculares, biliares o infecciosas. Sin embargo, Ikegami et al. ⁽⁷³⁾ y Bilbao et al. ⁽⁷⁰⁾ muestran tasas significativamente inferiores de rechazo agudo entre los pacientes del grupo de edad avanzada. También se han descrito incidencias mayores de

complicaciones neurológicas, no bien especificadas ⁽⁷³⁾.

Algunos estudios muestran que las complicaciones neoplásicas también fueron significativamente más prevalentes en el grupo de edad avanzada ^(67, 69) a expensas de la recurrencia de HCC.

Con respecto a las complicaciones infecciosas graves, los resultados de Ikegami et al. ⁽⁷³⁾ muestran un aumento en el grupo de menor edad (13,4% vs 4,3%), que alcanza la significación estadística.

Tabla 4. *Complicaciones postoperatorias de los principales grupos en función de la edad del receptor. (CB Complicación biliar; CV Complicación vascular)*

AUTOR	TROMBOSIS ARTERIAL		TROMBOSIS PORTAL		ESTENOSIS BILIAR	
	Menor edad	Mayor edad	Menor edad	Mayor edad	Menor edad	Mayor edad
Jiménez C (1999) ⁽⁷⁸⁾	CV 5,4%	CV 4,3%	-	-	CB 20,8%	CB 19,6%
Filiponi F (2001) ⁽⁶⁵⁾	CV 2,3%	CV 0%	-	-	CB 16,7%	CB 12,5%
Bilbao I (2008) ⁽⁷⁰⁾	2%	0%	1%	4%	-	-
Montalti R (2010) ⁽⁷¹⁾	0%	6,5%	-	-	22%	25%
Audet M (2010) ⁽⁷²⁾	6,1%	8,8%	2,7%	5,8%	5,5%	5,8%
Ikegami T (2014) ⁽⁷³⁾	1,9%	0%	2,2%	0%	18,9%	28,3%
Abdelfattah MR (2015) ⁽⁷⁵⁾	3,3%	8%	6,7%	0%	18,5%	17,4%

1.3.6. SUPERVIVENCIA

No se han encontrado diferencias significativas en términos de supervivencia en los distintos grupos ⁽⁶⁸⁾, excepto en la supervivencia a largo plazo en el estudio de Collins et al., Levy et al. y Bilbao et al. ^(63, 66, 70). Este estudio muestra que la mortalidad a 5 y 10 años respectivamente en el grupo de mayor edad fue del 52 y 35%, y en el grupo más joven, del 75 y 60%, respectivamente, encontrando que la primera causa de muerte en los receptores de más de 60 años fue la enfermedad neoplásica, y en los menores de 60 años, las complicaciones infecciosas. Los resultados de Herrero et al. ⁽⁶⁷⁾ coinciden en esta mayor tasa de neoplasias en el grupo de mayor edad, y sugieren que ello puede deberse a la mayor prevalencia de HCC en el grupo de mayor edad, matizando que al recibir un trasplante con puntuaciones bajas de MELD, los resultados podrían estar condicionados. También es posible que el envejecimiento del sistema inmunitario y el papel de la edad en la aparición de tumores pudieran explicar estos resultados.

Slattery et al. ⁽⁸⁰⁾ sugieren que el sexo femenino podría ser un factor que condicione mejores resultados en los grupos de edad avanzada, aunque reconoce un mayor impacto a la edad que al género en términos de supervivencia.

La mortalidad perioperatoria entre los dos grupos de pacientes no fue significativamente diferente en los estudios de Oezcelik et al. ⁽⁷⁹⁾, Audet et al. ⁽⁷²⁾ y Cross et al. ⁽⁶⁹⁾. En el meta-análisis de Gómez-Gavara et al. ⁽⁶¹⁾, la mortalidad postoperatoria entre los distintos grupos no fue significativamente diferente en el intervalo máximo de seguimiento, como tampoco lo fueron los resultados referentes a la pérdida del injerto.

Tabla 5. Supervivencia (SPV) del paciente y del injerto en los principales grupos en función de la edad del receptor.

AUTOR	SPV INJERTO 1 AÑO		SPV INJERTO 5 AÑOS*		SPV PACIENTE 1 AÑO		SPV PACIENTE 5 AÑOS*	
	Menor edad	Mayor edad	Menor edad	Mayor edad	Menor edad	Mayor edad	Menor edad	Mayor edad
Jiménez C (1999) ⁽⁷⁸⁾	67,1%	74,4%	58,4%	53,4%	74,5%	79,8%	66,6%	58,8%
Collins BH (2000) ⁽⁶³⁾	-	-	-	-	-	-	75%	52%
García CE (2001) ⁽⁶⁴⁾	78%	78%	69%	66%	83%	81%	76%	69%
Filiponi F (2001) ⁽⁶⁵⁾	76,5%	79,2%	*3 años 71%	*3 años 75%	77,8%	87,5%	*3 años 73,5%	*3 años 83,3%
Levy MF (2001) ⁽⁶⁶⁾	-	-	*3 años 74,7%	*3 años 57,1%	90%	72%	70%	65%
Herrero JI (2003) ⁽⁶⁷⁾	-	-	-	-	94%	89%	*3 años 92%	*3 años 78%
Cross TJS (2007) ⁽⁶⁹⁾	81%	82%	73%	73%	83%	82%	78%	73%
Bilbao I (2008) ⁽⁷⁰⁾	-	-	-	-	82%	77%	72%	55%
Adani GL (2009) ⁽⁷⁶⁾	74%	66%	60%	60%	78%	75%	78%	65%
Montalti R (2010) ⁽⁷¹⁾	80,6%	7,4%	73,8%	74,2%	80,6%	83,9%	73,8%	80,6%
Audet M (2010) ⁽⁷²⁾	-	-	-	-	84%	87%	*3 años 77%	*3 años 81,5%
Slattery E (2012) ⁽⁸⁰⁾	-	-	-	-	93%	77,8%	*3 años 85%	*3 años 64,5%
Ikegami T (2014) ⁽⁷³⁾	87,2%	95,4%	79,3%	89,8%	86,8%	93,2%	78%	82,8%
Felga G (2014) ⁽⁷⁴⁾	-	-	-	-	81%	78%	66%	64%
Su F (2016) ⁽⁷⁷⁾	-	-	-	-	-	-	78%	62%

1.4. ESTADO ACTUAL DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

1.4.1. ESTADO ACTUAL

Hoy en día, el TH es una alternativa terapéutica plenamente consolidada. Según datos del Registro Mundial de Trasplante, cada año se llevan a cabo más de 26.000 TH en todo el mundo, suponiendo la actividad de los equipos españoles el 4,5% de la misma. En España, desde el inicio de dicha actividad en 1984 hasta el año 2019, se han realizado 28.609 implantes ⁽⁶⁰⁾.

El éxito del TH como tratamiento de la patología hepática irreversible ha producido un aumento tanto de los pacientes en lista de espera como de las indicaciones de trasplante; así pacientes con HCC fuera de los criterios de Milán, pacientes con colangiocarcinoma o pacientes de mayor edad se consideran potenciales nuevos candidatos, con la consiguiente escasez de órganos, haciendo necesaria la búsqueda de nuevas fuentes de donación. En España, el 1 de enero de 2019 había 386 pacientes en lista de espera, y se incluyeron 1.412 pacientes a lo largo del año, lo que supuso un total de 1.978 pacientes. Se realizaron 1.227 TH durante 2019, 132 pacientes fueron excluidos de lista y 47 fallecieron ⁽⁶⁰⁾. En nuestro Hospital, la mortalidad en lista de espera del TH se estima en torno al 12%. Es por ello que muchos centros están empleando los llamados donantes con criterios expandidos o donantes marginales con el objetivo de atender a todos los pacientes que precisan un TH y reducir la mortalidad en lista de espera.

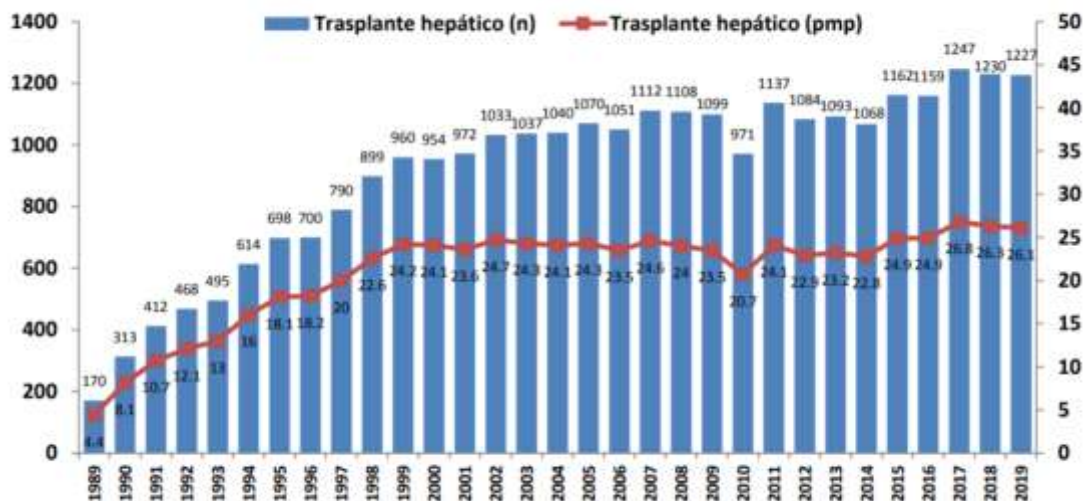


Figura 3. *Trasplante hepático. Actividad en España entre 1989-2019; número absoluto y por millón de población (pmp). (Memoria de Actividad Donación y Trasplante. ONT 2019) (60).*

1.4.2. DONANTES NO CONVENCIONALES

Debido a la necesidad de incrementar el número de donantes para responder a la demanda de pacientes incluidos en lista de espera, durante los últimos años han comenzado a utilizarse órganos procedentes de donantes que previamente se consideraban no válidos. De los 1.227 TH llevados a cabo en España en 2019, 227 fueron procedentes de Donantes en muerte circulatoria (DMC) tipo III y 1 de DMC tipo IIa (60).

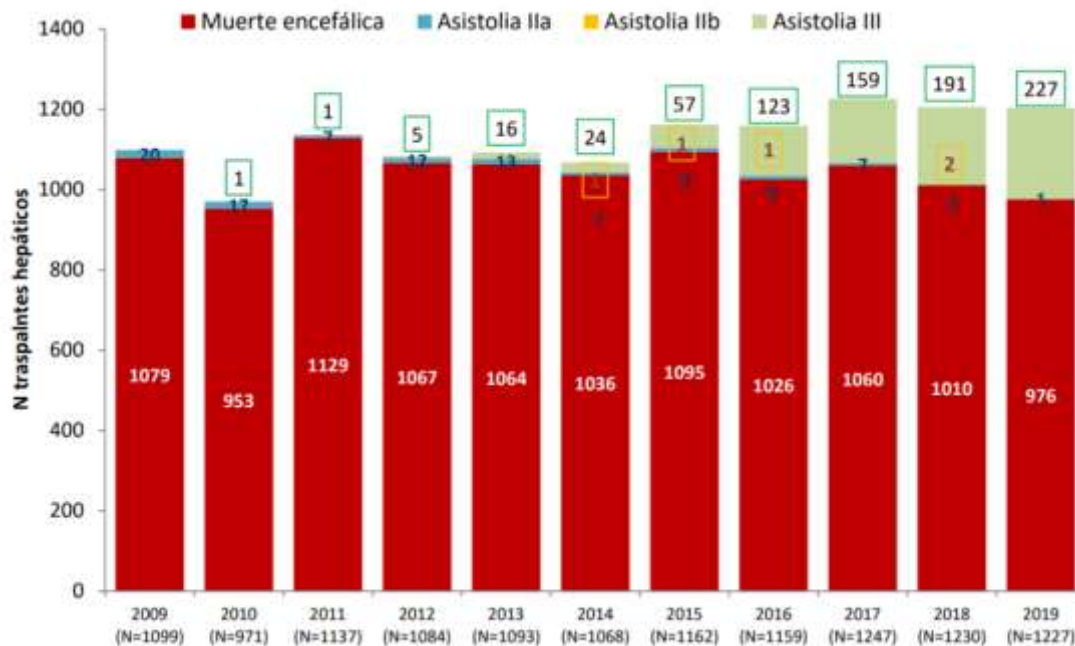


Figura 4. TH realizados en España entre 2009-2019 según el tipo de donante. (Memoria de Actividad. ONT 2019) ⁽⁶⁰⁾.

Aunque no existe una definición de consenso para este grupo de donantes, la mayoría de los equipos está de acuerdo en que son aquellos que conllevan un mayor riesgo de disfunción o fallo primario del injerto (FPI).

1.4.2.1. Donantes en Muerte Circulatoria

De acuerdo con los datos del Observatorio Mundial de Donación y Trasplante (en inglés, *Global Observatory on Donation and Transplantation, GODT*), hasta el año 2016, tan sólo 27 de los 77 países incluidos realizaban programas de DMC. Se trata de un pool de donantes en aumento, que en 2019 en España supuso el 18,5% del total de TH realizados. Se puede distinguir la donación en muerte circulatoria controlada (DMCc) de la no controlada (DMCnc) por definir la primera como la de aquellos pacientes con una limitación consensuada del

soporte vital. La DMC más extendida en nuestro país es la DMCc⁽⁶⁰⁾.

El uso de DMC se ha asociado a peores resultados en términos de FPI y colangiopatía isquémica (CI)⁽⁸¹⁾. Scalea et al.⁽⁸²⁾ publican un análisis retrospectivo de 52.271 pacientes de TH en los que identifican como factores predictores independientes de pérdida del injerto algunos propios del receptor como la edad, la raza, la puntuación MELD al trasplante, el requerimiento de soporte ventilatorio pretrasplante, el tiempo de isquemia fría (TIF), y otros del donante como donación en muerte encefálica (DME) > 60 años, o DMC 50 años independientemente del TIF, y en el que demuestran resultados de supervivencia del injerto similares entre DMC "ideales" y DME < 60 años, e incluso superiores a los de DME > 60 años.

Un reciente estudio de cohortes llevado a cabo en España entre junio de 2012 y diciembre de 2016 analizó los 342 potenciales injertos hepáticos procedentes de DMCc, comparando los resultados obtenidos al utilizar la perfusión regional normotérmica (PRN) frente a la técnica de recuperación súper rápida en la canulación del donante. Los resultados sugieren un aumento estadísticamente significativo en las complicaciones biliares (CB) y en la pérdida del injerto al utilizar la técnica súper rápida⁽⁸³⁾.

Las series publicadas de DMCnc describen tasas de FPI del 5-25%⁽⁷⁷⁻⁸¹⁾, y de CB que llegan al 41%⁽⁸⁴⁾. Jiménez et al.⁽⁸⁵⁾ describen recientemente que aunque la supervivencia del injerto de DMCnc también es significativamente menor comparada con la de DME, no se ha evidenciado en el análisis multivariante que la DMCnc fuera un factor de riesgo en la supervivencia del injerto, y la supervivencia de los pacientes a 5 años no presenta diferencias estadísticamente significativas. Encuentran como factores predictores de

pérdida del injerto a los receptores mayores de 60 años y la transfusión intraoperatoria de > 6 unidades de hematíes. Taylor et al. ⁽⁸⁶⁾ publican en el análisis de candidatos a TH en Reino Unido entre 2008 y 2015 que, a pesar de los peores resultados de la DMC, los pacientes y en especial aquellos con enfermedad avanzada, presentan mejores resultados de supervivencia aceptando un injerto de DMCC que esperando por uno de DME.

1.4.2.2. Donantes de Edad Avanzada

Con el aumento de la esperanza de vida, la edad de los potenciales donantes también se ha incrementado. No existe una edad límite universal en la comunidad de trasplante, ya que donantes de edad avanzada pueden presentar resultados similares a los obtenidos con donantes más jóvenes.

En un estudio a partir de los datos de la UNOS ⁽⁸⁷⁾, se encontraron peores resultados en términos de supervivencia del paciente y del injerto con donantes > 60 años, aunque curiosamente, la puntuación MELD no fue un modificador eficaz de la asociación entre la edad del donante y la supervivencia. Jiménez et al. ⁽⁸⁸⁾ no encuentran diferencias analíticas al mes del trasplante entre donantes ≥ 80 años y ≤ 65 , así como tampoco en términos de complicaciones postrasplante, supervivencia del paciente o del injerto. Según Ghinolfi et al. ⁽⁸⁹⁾, tampoco presentan per se un mayor riesgo de CB o CV.

Sin embargo, con el fin de optimizar estos resultados, Caso-Maestro et al. ⁽⁹⁰⁾ publican en una serie con donantes > 70 años la utilización de la puntuación D-MELD ajustada por la edad del donante y del receptor (DR-MELD), recomendando no utilizar el injerto si se obtiene una puntuación superior a 75.000, obteniendo con ello resultados comparables en cuanto a supervivencia del paciente y del injerto a los obtenidos con donantes más jóvenes.

1.4.2.3. Donantes Virus Hepatitis B (VHB) +

El uso de injertos con hepatitis B pasada, positivos al anticuerpo del núcleo de la hepatitis B (AcHBc+), es frecuente. Existen estudios ⁽⁹¹⁾ que demuestran que su uso es seguro, con infecciones *de novo* extremadamente raras, en especial con profilaxis con entecavir, mostrando resultados similares a los injertos AcHBc- en cuanto a la supervivencia del injerto y del paciente.

La experiencia con injertos con infección crónica, con anticuerpos anti-superficie positivos (AcHBs+) es más controvertida. En una revisión de la literatura en la que se analizaban 17 estudios ⁽⁹²⁾, se demostraron resultados prometedores, aunque los pacientes persisten con serología AcHBs+ a pesar del uso de inmunoglobulina, y la prevención de infecciones solo puede garantizarse mediante el uso de profilaxis antiviral. Sin embargo, este tipo de injertos debería evitarse en pacientes con coinfección del virus de la hepatitis delta (VHD).

1.4.2.4. Donantes Virus Hepatitis C (VHCz) virémicos

El empleo de donantes con infección por VHC virémicos (VHC-V) en pacientes VHC-V ha sido una práctica habitual debido a la escasez de órganos, con supervivencias similares respecto al uso de donantes no virémicos (VHC-NV) en estos pacientes ^(93 – 95), aunque algunos estudios concluyen un mayor riesgo de progresión a fibrosis ^(96, 97). Sin embargo, estos estudios son previos al uso de nuevos fármacos antivirales. Con su introducción, se han encontrado respuestas virales sostenidas por encima del 90-95%, lo que sumado al cambio demográfico debido a la epidemia de opiáceos, que ha generado donantes VHC-V más jóvenes y sin enfermedad crónica del órgano ⁽⁹⁸⁾, han hecho que se incremente su uso también en receptores VHC-NV, especialmente en Estados Unidos (EE.UU.). El implante accidental de órganos VHC-V en periodo ventana en

pacientes VHC-NV con seroconversión posterior se ha descrito, destacando la importancia del diagnóstico y tratamiento precoz en los resultados del paciente ⁽⁹⁹⁾. Recientemente, Cotter et al. ⁽¹⁰⁰⁾ publican un estudio en el que demuestran que en la era de los nuevos antivirales, los pacientes VHC-NV con injertos VHC-V, los donantes fueron significativamente más jóvenes, con menores índices de masa corporal, y presentaron un aumento en su supervivencia con respecto a la era previa a los nuevos antivirales, siendo similares a las de donantes VHC-NV. Su uso ha demostrado además beneficios en términos de coste-efectividad en pacientes con MELD ≥ 22 ^(101, 102).

1.4.2.5. Esteatosis

Debido al aumento de la obesidad en los países desarrollados, se estima que el rango de esteatosis hepática oscila entre el 10 - 24% ⁽¹⁰³⁾. Se distinguen dos tipos de esteatosis: microvesicular (que no parece tener efectos negativos en los resultados postrasplante ⁽¹⁰⁴⁾) y macrovesicular. Los hígados macroesteatósicos son más sensibles al daño por isquemia-reperfusión y la macroesteatosis grave se ha asociado con mayor riesgo de disfunción primaria del injerto ⁽¹⁰⁵⁾, por lo que su uso se desaconseja. Los resultados respecto a la esteatosis moderada son controvertidos. Un meta-análisis reciente ⁽¹⁰⁶⁾ describe peor supervivencia a corto plazo en donantes con esteatosis > 30%, pero sin embargo no encuentra diferencias significativas en los resultados a largo plazo. Existen varios estudios que concluyen la seguridad en el uso de este tipo de injertos siempre y cuando no se asocien otros factores de riesgo como edad > 40 años del donante, TIF > 11 horas o DMC ⁽¹⁰⁷⁾.

1.4.2.6. Injertos reducidos y procedentes de bipartición hepática

La bipartición hepática, también conocida como *split*, es una técnica que consiste

en la división de un único hígado para obtener dos injertos de acuerdo con la anatomía quirúrgica descrita por Couinaud ⁽¹⁰⁸⁾ y Bismuth ⁽¹⁰⁹⁾. Pese a su uso en pacientes pediátricos, aún es un recurso infrutilizado en pacientes adultos ⁽¹¹⁰⁾. Este hecho radica en su dificultad técnica, conllevando TIF prolongados, complicaciones vasculares, biliares e insuficiencia del injerto, aunque este riesgo se ha demostrado decreciente, estudiando para ello tres etapas en el trabajo de Sasaki et al. ⁽¹¹¹⁾. Un meta-análisis recientemente publicado por Gavriilidis et al. no muestra diferencias entre las complicaciones postoperatorias ni la supervivencia a 1, 3 y 5 años en comparación con el trasplante procedente de donante vivo ⁽¹¹²⁾. Varios estudios publicados también avalan supervivencias similares a las que presentan injertos completos ^(113, 114). Debido a esto, se están promoviendo políticas que incentiven este tipo de donación ^(115, 116).

1.4.2.7. Donante Vivo

El principio técnico, los riesgos y complicaciones del receptor de donante vivo son similares a los de la técnica de bipartición, pero con la complejidad ética añadida de preservar la seguridad del donante. Algunos estudios refieren tasas de complicación del donante que superan el 10% describiéndose, no obstante, una recuperación completa de la calidad de vida tanto física como mental transcurridos seis meses desde la intervención ⁽¹¹⁷⁾.

En cuanto a los resultados del implante, en centros de alto volumen (aquellos que realizan más de 50 trasplantes hepáticos procedentes de donante vivo anuales), la mortalidad intrahospitalaria puede ser del 2,8%, descendiendo hasta el 2% en aquellos centros con un volumen superior a 100 casos al año ⁽¹¹⁸⁾. Kwon et al. ⁽¹¹⁹⁾ publican una serie de 15 pacientes mayores de 70 años sometidos a TH procedente de donante vivo, con una mortalidad perioperatoria del 20%,

aunque con resultados de supervivencia del injerto y del paciente, al año y a los 5 años, del 80% y 68,6% respectivamente.

1.4.3. PRINCIPALES INDICACIONES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

Tabla 6. Principales indicaciones del TH en adultos.

INDICACIONES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO EN ADULTOS	
Hepatopatías crónicas (cirrosis)	
NO COLESTÁSICAS <ul style="list-style-type: none"> - Cirrosis por virus hepatitis C. - Cirrosis por virus hepatitis B. - Cirrosis enólica. - Hepatitis autoinmune. 	COLESTÁSICAS <ul style="list-style-type: none"> - Cirrosis biliar primaria. - Colangitis esclerosante primaria. - Fibrosis quística.
Enfermedades metabólicas	
<ul style="list-style-type: none"> - Déficit alfa-1-antitripsina. - Enfermedad de Wilson. - Esteatohepatitis no alcohólica (EHNA). 	<ul style="list-style-type: none"> - Hemocromatosis. - Cirrosis criptogénica. - Amiloidosis. - Hiperoxaluria.
Tumores primarios del hígado	
<ul style="list-style-type: none"> - Carcinoma hepatocelular. - Carcinoma hepatocelular fibrolamelar. - Hemangioendotelioma. 	
Insuficiencia hepática aguda grave	
Otras causas	
<ul style="list-style-type: none"> - Síndrome de Budd-Chiari. - Metástasis de tumores neuroendocrinos. - Poliquistosis hepatorrenal. 	
Retrasplante	

1.4.3.1. Cirrosis víricas

1.4.3.1.1. Cirrosis VHB

La incidencia acumulada a 5 años para el desarrollo de cirrosis en pacientes no tratados de VHB se estima entre el 8-20%, con un riesgo anual del 2-5% de desarrollar hepatocarcinoma, que puede incrementarse en presencia de otros factores de riesgo. Los pacientes con cirrosis compensada por VHB tienen un 84% de supervivencia a 5 años y un 68% a 10 años; sin embargo, los pacientes con cirrosis descompensada tienen una tasa de supervivencia a 5 años de sólo el 14% ⁽¹²⁰⁾. Actualmente, la supervivencia al año del trasplante para estos pacientes es del 80% y a los tres años, del 65%, por lo que el trasplante permite prolongar su supervivencia.

1.4.3.1.2. Cirrosis VHC

La cirrosis por VHC, en Estados Unidos, ha pasado a ser la tercera causa de TH desde 2015, por detrás de la cirrosis alcohólica y el HCC ⁽¹²¹⁾, gracias a la introducción de los nuevos antivirales de acción directa (AAD) y a la epidemia de obesidad, aunque en nuestro medio sigue siendo la primera causa de TH. En el curso natural de la infección, la mayoría de los pacientes con VHC se convierten en portadores crónicos. Se estima que el 20% desarrollarán cirrosis en un intervalo medio de 30 años, aunque existen grandes variaciones. La supervivencia a 10 años en pacientes con cirrosis compensada es del 80%, pero en pacientes con cirrosis descompensada, ésta disminuye al 50% a 5 años. La incidencia anual de HCC es del 3,5% cuando la cirrosis está establecida.

La reinfección del injerto tras el TH es universal y su evolución cursa de forma más agresiva que en los pacientes inmunocompetentes. Con los nuevos AAD,

este escenario está cambiando, observándose tasas de respuesta viral sostenida de hasta el 90% ⁽¹²²⁾. Actualmente, las guías Europeas de 2018 ⁽¹²¹⁾ recogen como indicación de tratamiento cualquier paciente infectado. Sin embargo, estudios recientes parecen indicar un aumento en la incidencia de HCC en la población de pacientes tratados con AAD, aunque ello podría deberse a los cambios en las tasas de TH y en la mortalidad en lista de espera en estos pacientes ⁽¹²³⁾. En cuanto a los resultados con DMC, algunos estudios muestran datos de recidiva precoz con respecto a aquellos trasplantados de DME ⁽¹²⁴⁾, aunque un meta-análisis reciente no se ha encontrado diferencias significativas entre estos grupos ⁽¹²⁵⁾.

1.4.3.2. Cirrosis enólica

La hepatopatía alcohólica (HPA) es la segunda causa de trasplante en Estados Unidos y Europa. El espectro de la HPA incluye esteatosis simple, esteatohepatitis alcohólica (EHA), fibrosis progresiva, cirrosis, y el desarrollo de HCC. Aunque la mayoría de pacientes que consumen más de 60 g diarios de alcohol desarrollan esteatosis, sólo una minoría progresa a EHA y sólo el 10-20% acaban desarrollando cirrosis ⁽¹²⁶⁾.

Los estudios poblacionales realizados en pacientes diagnosticados de cirrosis hepática alcohólica han mostrado que el riesgo de mortalidad al año y a los 5 años está en torno al 30% y del 60%, respectivamente. La incidencia de HCC en pacientes con cirrosis alcohólica varía entre el 7 y el 16% a los 5 años y hasta un 29% a los 10 años. Además, existe un efecto sinérgico del alcohol en combinación con el tabaco, que puede resultar en un riesgo hasta siete veces mayor de aparición de tumores *de novo* ⁽¹²⁷⁾.

Se ha demostrado que la supervivencia de estos pacientes ha aumentado al 84%

al año, 78% a los 3 años, 73% a los 5 años y 58% a los 10 años.

1.4.3.3. Hepatocarcinoma

Con la introducción de las nuevas terapias antivirales, desde 2015 el HCC supone la primera indicación de TH en Estados Unidos. Aunque de origen multifactorial, se considera que los principales factores de riesgo para el desarrollo de HCC son la hepatopatía crónica y la cirrosis, siendo la etiología más importante las hepatitis víricas seguida de la ingesta excesiva de alcohol. El riesgo anual de desarrollo de HCC en pacientes con hepatitis sin fibrosis significativa es del 1%, llegando al 7% en caso de cirrosis ⁽¹²⁸⁾.

El TH es actualmente la primera línea de tratamiento para los pacientes con hepatopatía que cumplan los criterios de Milán, descritos por Mazzaferro en 1996 ⁽¹²⁹⁾, con una mortalidad perioperatoria estimada del 3% e inferior al 10% al año. Se han propuesto otros criterios de carácter menos restrictivo para establecer qué pacientes se benefician más de un trasplante, destacando entre ellos los criterios ampliados de San Francisco, que incluyen a pacientes con una lesión < 6,5 cm, o hasta 3 nódulos < 4,5 cm, con diámetro acumulado < 8 cm, y ausencia de invasión tumoral ⁽¹³⁰⁾.

Durante el periodo en lista de espera, es habitual el uso de terapias adyuvantes (puente) para prevenir la progresión tumoral, especialmente si se prevé un tiempo superior a los seis meses en lista de espera. También se están empleando tratamientos que permiten reducir el estadio tumoral y rescatar a los pacientes para un posible trasplante (infraestadificación).

1.4.3.4. Otras etiologías

1.4.3.4.1. Cirrosis autoinmune

Se trata de una enfermedad relativamente infrecuente que afecta especialmente a mujeres, caracterizada por la presencia de autoanticuerpos circulantes. El TH se reserva para los casos que no responden al tratamiento médico o que desarrollan cirrosis, lo cual se estima en un 10-20% ⁽¹³¹⁾. La recurrencia de hepatitis autoinmune afecta al 20-30% de los pacientes trasplantados. La aparición de novo de hepatitis autoinmune ocurre en el 6-10% de los pacientes trasplantados por otras enfermedades no autoinmunes y ocurre predominantemente en pacientes jóvenes.

1.4.3.4.2. Cirrosis criptogénicas

Incluye aquellas enfermedades hepáticas cuya causa se desconoce. Se trata por tanto de un diagnóstico de exclusión, aunque se estima que entre el 7 y el 10% de los pacientes trasplantados pertenecen a este grupo ⁽¹³²⁾.

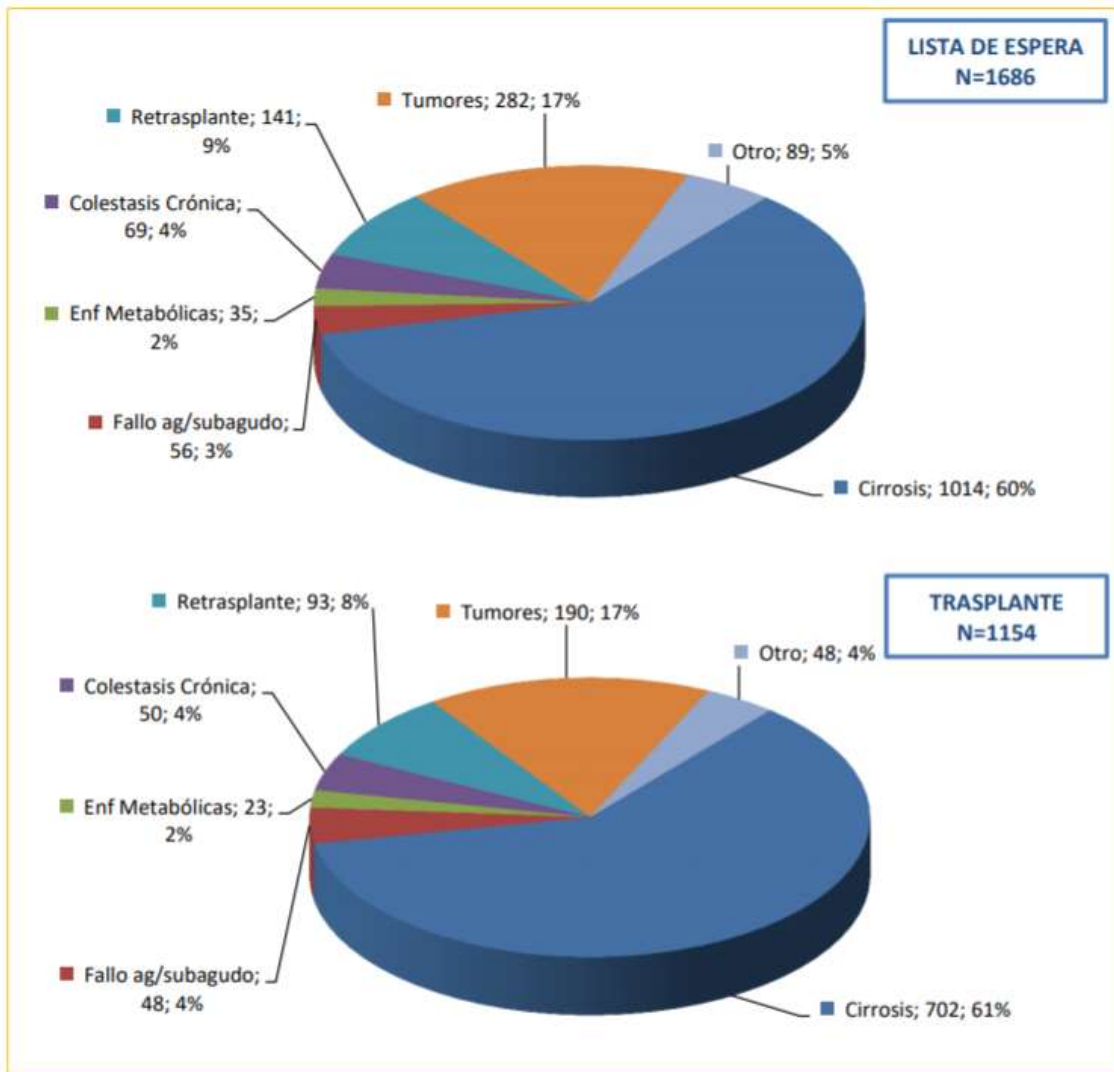


Figura 5. Indicaciones de TH en pacientes adultos en lista de espera y trasplantados en 2019. (Memoria de Actividad. ONT 2019) ⁽⁶⁰⁾.

1.5. DONANTES EN MUERTE CIRCULATORIA

1.5.1. DEFINICIÓN

La DMC fue la primera fuente de donantes empleada en el inicio del trasplante de forma habitual. Sin embargo, dados los malos resultados obtenidos se descartó como fuente útil de órganos. En 1995, tuvo lugar en

Maastricht la 1ª Conferencia Internacional sobre la entonces llamada *Non-Heart-Beating Donation Conference* (o donantes a corazón parado), para referirse a los donantes previamente denominados procedentes de asistolia^(133Koostra). Sin embargo, esta nueva definición resultaba inadecuada por concebir la muerte en base a un único órgano, siendo reemplazada por la *American National Academy of Sciences*, en 2006, por la nomenclatura actualmente empleada de "donantes tras muerte circulatoria"⁽¹³⁴⁾. Por tanto, este tipo de donantes se distingue de la muerte neurológica (previamente conocida como muerte encefálica) en la que se produce la muerte cerebral, por presentar un fracaso irreversible de la función circulatoria.

En 2011, se lleva a cabo, en Madrid, una modificación de la clasificación de Maastricht, que actualmente es la más utilizada por su simplicidad y la que emplearemos en el presente trabajo. Los resultados de la 6ª Conferencia Internacional, llevada a cabo en París en 2013, incluyeron un acuerdo sobre la definición y tipos de DMC⁽¹³⁴⁾.

1.5.2. CLASIFICACIÓN

A continuación, se presenta la clasificación de Maastricht modificada en 2011.

Tabla 7. Clasificación de Maastricht modificada de donantes tras muerte circulatoria.

DONACIÓN EN MUERTE CIRCULATORIA NO CONTROLADA		
Tipo I	Fallecidos fuera del hospital	Víctimas no resucitables.
Tipo II	Fallecidos tras resucitación infructuosa	Ila Extrahospitalaria
		IIb Intrahospitalaria
DONACIÓN EN MUERTE CIRCULATORIA CONTROLADA		
Tipo III	Fallecidos tras parada cardíaca esperada	Limitación del soporte vital.
Tipo IV	Parada cardíaca en pacientes en muerte neurológica	Pacientes que sufren una parada cardíaca mientras se establece el diagnóstico de muerte neurológica, o cuando ésta se ha establecido, pero aún no han sido llevados al quirófano.

En el trabajo que desarrollaremos, nos centraremos en los DMC fallecidos fuera del hospital, con resultado infructuoso en las medidas de resucitación, denominando estos donantes DMCnc.

1.5.3. ASPECTOS ÉTICO-LEGALES

La obtención de órganos de donantes fallecidos se regula en la legislación española según el Real Decreto 1723/2012, que permite la obtención de órganos para trasplante, previo diagnóstico y certificación de la muerte por un profesional cualificado que no intervendrá en la extracción o el trasplante, entendida la muerte como cese irreversible de las funciones circulatoria y respiratoria o del

cese irreversible de las funciones encefálicas, en ausencia de oposición expresa a que después de su muerte se realice la obtención de órganos. En el anexo I del Real Decreto 1723/2012 ⁽¹³⁵⁾ se especifica el diagnóstico de muerte por criterios cardiacos o respiratorios, exigiendo que se constaten inequívocamente dichas funciones durante un periodo de tiempo no inferior a cinco minutos y que las maniobras de resucitación resulten infructuosas tras aplicarlas durante un tiempo adecuado. La ausencia de circulación se establecerá mediante la ausencia de trazado electrocardiográfico, de flujo sanguíneo en la monitorización invasiva o de flujo aórtico en un ecocardiograma.

En dicho anexo también se regula el inicio de las medidas de preservación previas a la extracción, pudiendo iniciarse tras la constancia escrita de la muerte por el equipo médico, tras la autorización por el juzgado en los casos que lo amerite o transcurridos quince minutos sin respuesta del mismo.

1.5.4. ANÁLISIS DE LAS SERIES PUBLICADAS HASTA LA FECHA

1.5.4.1. Experiencia del Hospital Juan Canalejo, La Coruña

Otero et al. ⁽¹³⁶⁾ publican en 2003 la primera serie de 20 pacientes trasplantados con injertos DMCnc, y en 2004 ⁽⁸⁴⁾, el primer análisis comparativo de 20 pacientes trasplantados de injertos procedentes de DMCnc y 20 pacientes de DME. En dicho estudio presentan una supervivencia del injerto a 2 años del 55% en el grupo de DMCnc frente al 73% del grupo de DME y una tasa de FPI en DMCnc del 25%, siendo del 3% en DME.

En 2008, Suárez et al. ⁽¹³⁷⁾ actualizan la serie con 27 pacientes comparándolos con los resultados de los 471 pacientes trasplantados de DME en el mismo

periodo (1994-2004). Utilizan dos métodos de preservación del injerto: bypass cardiopulmonar hipotérmico en 7 casos, normotérmico en 10 casos, y soporte cardiopulmonar con compresión abdominal y torácica simultánea en 10 casos, siendo éste el método con mejores resultados en cuanto a la supervivencia del injerto. En dicho estudio se centran en las CB con una incidencia significativamente superior en el grupo de DMCnc frente al grupo de DME (41,7% vs 16,8%), a expensas de las estenosis no anastomóticas, y mayor disfunción primaria del injerto (18% vs 3%). Sin embargo, los resultados en términos de supervivencia del paciente fueron similares en ambos grupos. Cabe destacar que en este estudio no se analiza la edad de los receptores.

1.5.4.2. Experiencia del Hospital Clinic, Barcelona

En 2007, Fondevila et al. ⁽¹³⁸⁾ publican una serie con 10 pacientes trasplantados de DMCnc en la que destacan el uso de la circulación extracorpórea normotérmica con membrana de oxigenación o PRN para la preservación del injerto. En 2012, presentan una serie de 34 pacientes ⁽¹³⁹⁾, con una edad media de 55 años, con un límite superior de 60 años. La supervivencia al año del injerto fue del 70% y la del paciente del 82%, con una incidencia del 12% de complicaciones biliares.

En 2016, Blasi et al. ⁽¹⁴⁰⁾ actualizan la serie hasta 40 pacientes trasplantados de DMCnc, con un 5% de FPI y un 15% de retrasplante, en la que abogan por un manejo precoz de soporte vasoactivo y de los niveles de hematíes, plaquetas y fibrinógeno, con el fin de mejorar la significativa inestabilidad hemodinámica que presentan los receptores de este tipo de órganos durante la reperfusión.

1.5.4.3. Experiencia del Hospital 12 de Octubre. Madrid

Jiménez-Galanes et al. ⁽¹⁴¹⁾ publican en 2009 una serie de 20 pacientes trasplantados con hígados de DMCnc en comparación con un grupo control procedente de DME en proporción 2:1. Para la preservación de los órganos también se utilizó PRN. En la tabla 8 se resumen los criterios de inclusión de DMCnc.

Tabla 8. *Criterios de inclusión de los donantes procedentes de DMCnc en el Hospital 12 de Octubre.*

CRITERIOS DE INCLUSIÓN DE LOS DONANTES PROCEDENTES DE DMCnc	
Edad	< 50 años
Tiempo de parada	< 15 minutos
Tiempo de isquemia caliente	< 150 minutos
Tiempo en NECMO	< 240 minutos → posteriormente 300 minutos
Flujo en bomba	2 – 3,5 L/minuto
Elevación transaminasas	< 4 veces su valor normal superior

La edad media de los receptores procedentes de DMCnc fue de 59,6 años y la de los receptores de DME fue de 53,5 años, sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas. La supervivencia al año del injerto en DMCnc fue del 80% vs 87,5% en DME, y la del paciente fue del 85,5% en DMCnc vs 87,5% en DME, pero estas diferencias tampoco fueron significativas estadísticamente.

Ninguno de los pacientes del grupo control presentó CI ni requirió retrasplante, frente a un paciente en el grupo de DMCnc (5%) que presentó CI y 3 (15%) que precisaron retrasplante.

Recientemente, Jiménez-Romero et al. ⁽⁸⁵⁾ han publicado la serie con mayor número hasta la fecha de DMCnc, con 75 pacientes. La edad media de los receptores de este grupo fue significativamente superior a la de los receptores procedentes de DME con los que se comparan (58,8 años vs 54,7 años). La disfunción primaria del injerto comunicada también fue superior en receptores de injertos por DMCnc (8% vs 1,5%), así como las CB (30,6% vs 12,1%); sin embargo, ambas cifras han ido disminuyendo en los últimos cinco años ⁽¹⁴²⁾. Por otra parte, el tiempo en lista de espera también fue significativamente inferior en el grupo de DMCnc. En el análisis multivariante se demostraron como factores de riesgo independientes para la supervivencia del paciente y del injerto la transfusión intraoperatoria de más de seis unidades de hematíes y la edad de los receptores superior a 60 años.

1.5.4.4. Experiencia en Francia

Savier et al. ⁽¹⁴³⁾ publican en 2015, en Francia, la primera serie no española de DMCnc con 13 pacientes. En relación con el grupo control de DME, la supervivencia de los pacientes (85% vs 93%, $p=0,39$) no fue significativamente distinta entre los grupos, mientras que la del injerto fue significativamente inferior en el grupo de DMCnc (69 vs 93%, $p=0,03$). Presentan una tasa de retrasplante asociada a FPI del 23%. Cabe destacar que entre los receptores, se incluye un paciente de 63 años, que requirió retrasplante al 3º día postoperatorio por disfunción primaria del injerto, y falleció al 57º por aspergilosis y fallo multiorgánico.

1.5.4.5.Experiencia en Italia

La experiencia italiana en el trasplante con donantes procedentes de DMCnc se ha visto condicionada por el requerimiento legal de la ausencia de actividad cardiaca eléctrica transcurridos 20 minutos desde la parada cardiaca ^(144, 145).

A pesar de ello, en 2016, De Carlis et al. ⁽¹⁴⁴⁾ publican la primera experiencia italiana con 6 pacientes procedentes de DMCnc y 1 paciente de DMCC, utilizando de forma combinada la preservación normotérmica regional, seguida de la preservación con máquina de perfusión hipotérmica del órgano durante el tiempo de la hepatectomía en el receptor. Los órganos se implantaron preferentemente en pacientes con HCC con criterios de Milán y cirrosis compensada. Los resultados en un seguimiento medio de 6,1 meses fueron del 100% en cuanto a la supervivencia del paciente y del injerto, sin casos de FPI ni de CI, comunicando un único caso de estenosis de la anastomosis biliar.

En 2018 ⁽¹⁴⁵⁾, realizan un estudio comparando 20 casos de DMCnc preservados según los métodos previamente descritos, con 17 donantes de DMCnc mantenidos con ECMO y con 52 donantes de DME. En el grupo de DMC se encontró un 10% de fallo primario del injerto, con un 15% de casos retrasplantados y un 20% de complicaciones biliares, de las cuales la mitad corresponden a CI. La supervivencia del paciente al año fue del 95%, sin diferencias significativas con los otros dos grupos (Tabla 9).

Tabla 9. Análisis de las series de DMCnc publicadas hasta la fecha.

AUTOR/CENTRO	AÑO	n	EDAD RECEPTOR	SPV PACIENTE	SPV INJERTO	FPI	CB
Otero (La Coruña) ⁽⁸⁴⁾	2004	20	56 (36 - 66)	2 años: 80%	2 años: 55%	25%	30%
Fondevilla (Barcelona) ⁽¹³⁸⁾	2007	10	56 (39 - 65)	2 años: 70%	2 años: 50%	10%	10%
Suárez (La Coruña) ⁽¹³⁷⁾	2008	27	-	5 años: 62%	5 años: 49%	18%	41,7% CI 25%
Jiménez-G (Madrid) ⁽¹⁴¹⁾	2009	20	59,6 (48 - 67)	1 año: 85,5%	1 año: 80%	10%	CI 5%
Fondevilla (Barcelona) ⁽¹³⁹⁾	2012	34	55 (49 - 60)	1 año: 82%	1 año: 70%	-	12% CI 8%
Savier (Francia) ⁽¹⁴³⁾	2015	13	54,4 (48 - 63)	1 año: 85%	1 año: 69%	23%	CI 8%
Blasi (Barcelona) ⁽¹⁴⁰⁾	2016	40	55 (49 - 66)	1 año: 90%	1 año: 75%	8%	CI 7%
De Carlis (Italia) ⁽¹⁴⁵⁾	2017	6	54 (40 - 62)	6,1 meses: 100%	6,1 meses: 100%	0%	16,6%; CI 0%.
De Carlis (Italia) ⁽¹⁴⁵⁾	2018	20	56 (54 - 63)	1 año: 95%	1 año: 85%	10%	20%; CI 10%
Jiménez-R (Madrid) ⁽⁸⁵⁾	2019	75	58,8 (56 - 70)	5 años: 71,5%	5 años: 63,6%	8%	30,6%; CI 16%

1.5.5. CARACTERÍSTICAS DE LOS INJERTOS DE DMCnc

La principal característica de estos donantes es la interrupción del flujo sanguíneo a los órganos durante el periodo de parada cardiorrespiratoria y durante el periodo de intento de resucitación. Ello conlleva TIC más prolongados, que condicionan una peor calidad de este tipo de injertos por la mayor lesión isquémica.

La selección adecuada del donante y del receptor es uno de los criterios que influyen en el éxito del trasplante. Existen diferencias entre los criterios de selección de los donantes entre los distintos grupos, pero el Documento Nacional de Consenso sobre DMCnc (2012), aún algunas recomendaciones en relación con la experiencia adquirida ⁽¹⁴⁶⁾.

Estos procesos de selección pueden dividirse por etapas según los diferentes momentos desde la parada cardiorrespiratoria hasta finalmente la decisión de implantar el órgano ⁽¹⁴⁷⁾.

Con respecto a la fase intrahospitalaria, que puede considerarse como continuación de la extrahospitalaria, cada uno de los distintos equipos añaden algunos criterios propios en función de su experiencia.

1.5.6. COMPLICACIONES ESPECÍFICAS

1.5.6.1. Fallo primario del injerto

El FPI es una complicación grave caracterizada por la ausencia de función del injerto desde las primeras horas del trasplante. Se manifiesta por la aparición de citolisis hepática con elevación de transaminasas, ausencia de producción de bilis, coagulopatía, hipoglucemia, elevación de los niveles de lactato e

inestabilidad hemodinámica durante las dos primeras semanas post-TH ⁽¹⁴⁸⁾.

Existe evidencia de su relación con factores tanto del donante (edad, hipotensión grave, requerimiento de drogas vasoactivas, TIF > 10 horas, DMC, macroesteatosis), como del receptor (retrasplante, MELD, grandes volúmenes transfusionales, dificultades técnicas o síndrome post-reperusión) ^(149, 150).

En un reciente meta-análisis se evidencia de manera significativa una *Odds Ratio* de FPI del 1,74 en injertos procedentes de DMC frente a los de DME ⁽¹²⁵⁾.

El único tratamiento actualmente aceptado es el retrasplante precoz.

1.5.6.2. Complicaciones biliares

Las CB en el trasplante se encuentran íntimamente relacionadas tanto con la técnica quirúrgica propia de la anastomosis biliar como con las complicaciones vasculares derivadas de las características propias del donante, con la isquemia a la que es sometido el injerto durante el proceso y con factores inmunológicos.

En el caso de los pacientes trasplantados de DMCC y DMCCnc se ha evidenciado un aumento en el número de complicaciones biliares. Se acepta que una de las causas principales es el daño por isquemia-reperusión que se produce en el árbol biliar. De acuerdo con la revisión de Axelrod et al. ⁽¹⁵¹⁾, los receptores de injertos de DMCC presentan un aumento estadísticamente significativo en el grupo de pacientes que requerirán procedimientos invasivos para solucionarlas, o en el riesgo de pérdida del injerto. Sin embargo, un estudio multicéntrico español reciente ha demostrado que el uso de la PRN post mortem frente a la recuperación súper rápida en los donantes de DMCC reduce significativamente las CB (8 vs 31%) ⁽⁸³⁾.

A continuación, se describe cada uno de los tipos de CB.

1.5.6.2.1. Fístula biliar

Se trata de una complicación en descenso en el TH. La más habitual está en relación con fugas de la anastomosis biliar, aunque puede darse en el borde cruento de un injerto parcial, o de radicales biliares periféricos. Se producen con mayor frecuencia en el postrasplante inmediato, siendo poco frecuentes las fístulas tardías.

Las fugas biliares de bajo débito sin repercusión clínica grave pueden ser manejadas mediante CPRE (colangio-pancreatografía retrógrada endoscópica) o CTPH (colangiografía transparieto-hepática) y colocación de prótesis biliar en caso de persistencia. Las fístulas de alto débito, mal toleradas o secundarias a dehiscencia completa suelen precisar revisión quirúrgica. De ser necesaria la reconstrucción biliar, se recomienda la realización de una hepático-yeyunostomía en Y de Roux.

La morbimortalidad asociada a la fístula biliar es baja, pero tiene importancia en el desarrollo tardío de estenosis biliares.

1.5.6.2.2. Estenosis biliar anastomótica

La estenosis biliar anastomótica (EBA) se define como una disminución del calibre de la unión entre la vía biliar del donante y la del receptor. A pesar de las mejoras en la técnica quirúrgica, las soluciones de preservación y la selección de los donantes, se trata de una complicación con una incidencia estable a lo largo de los años. Cuando se producen de forma precoz (< 6 meses), suelen estar en relación con la técnica quirúrgica, mientras que si se producen de forma tardía, cabe considerar los antecedentes de fístula biliar o alteración del flujo de la arteria hepática. Clínicamente puede cursar como una ictericia obstructiva. La

colangio-RMN es considerada el *gold-standar* diagnóstico, aunque el tratamiento puede precisar CPRE, CTPH o incluso reconstrucción de la anastomosis (hepático-yeyunostomía en Y de Roux). De Oliveira et al. ⁽¹⁵²⁾ publican una serie de 500 pacientes en la que la estenosis anastomótica fue la complicación biliar más común representando el 60% del total, siendo su prevalencia del 10,5% en pacientes trasplantados de DMC frente al 8,2% de DME.

1.5.6.2.3. Colangiopatía Isquémica

La CI carece de una definición de consenso, pero se caracteriza por la aparición de estenosis biliares no anastomóticas (EBNA) incluyendo cualquier estenosis, dilatación o irregularidad de la vía biliar tanto intra como extrahepática, en ausencia de trombosis de la arteria hepática (TAH).

Su etiología no está completamente esclarecida, pero algunos de los factores que se han relacionado con su aparición son el daño isquémico (TIF > 8 horas y caliente > 20 minutos, lesión por isquemia-reperfusión, lesión del plexo vascular perihiliar producido por disección excesiva ⁽¹⁵³⁾, o perfusión insuficiente del plexo perihiliar por soluciones de preservación de alta viscosidad ⁽¹⁵⁴⁾), citotoxicidad producida por un lavado inadecuado de las sales biliares durante la extracción ⁽¹⁵⁵⁾, o causas inmunológicas (incompatibilidad ABO, rechazo, infección CMV) ⁽¹⁵⁶⁾. En el meta-análisis publicado por Jay et al. ⁽¹⁵⁷⁾ se comparan los resultados de los injertos procedentes de DMCC frente a los de DME, obteniendo una incidencia de CI del 16% vs 3%. La incidencia de CI en las series publicadas de DMCC es del 5-25% ^(84, 85, 136-145), siendo superior a la presentada en las series de DMCC, probablemente por los mayores tiempos de isquemia de los primeros ⁽⁸⁵⁾.

De acuerdo con la localización anatómica de la lesión, Buis et al. ⁽¹⁵⁶⁾ clasifican

las EBNA en cuatro tipos: A (vía biliar extrahepática hasta la bifurcación hiliar); B (conductos biliares entre la primera y la segunda división de sus ramas); C (Conductos biliares entre la segunda y la tercera división); y D (conductos biliares periféricos). (Figura 6)

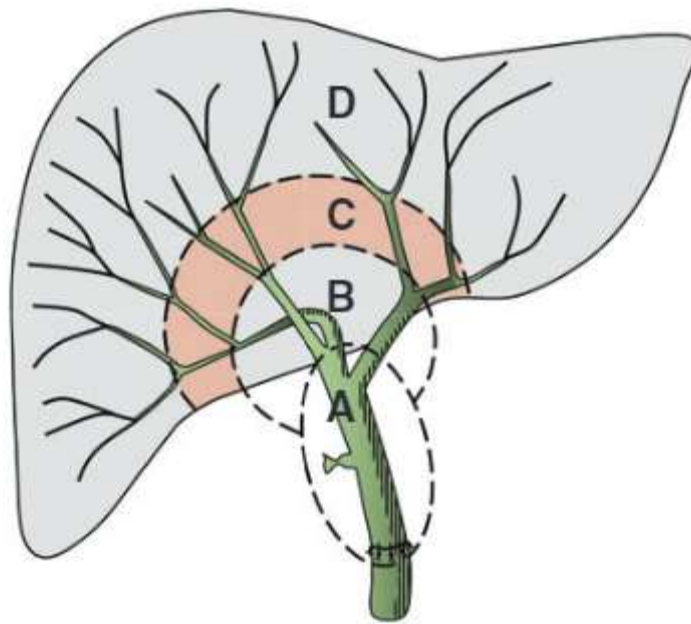


Figura 6. Clasificación de las EBNA, de Buis.

Un adecuado tiempo de seguimiento es importante para el estudio de estas complicaciones, ya que aunque es frecuente que en pacientes con trasplantes de DMC se manifieste en los primeros tres meses, pueden aparecer hasta pasado el primer año. Mientras que las EBNA precoces suelen ser causadas por lesión isquémica y su localización es de predominio en la zona A, en las EBNA tardías predomina el componente autoinmune y aparecen más frecuentemente en ramas biliares distales ^(85, 158).

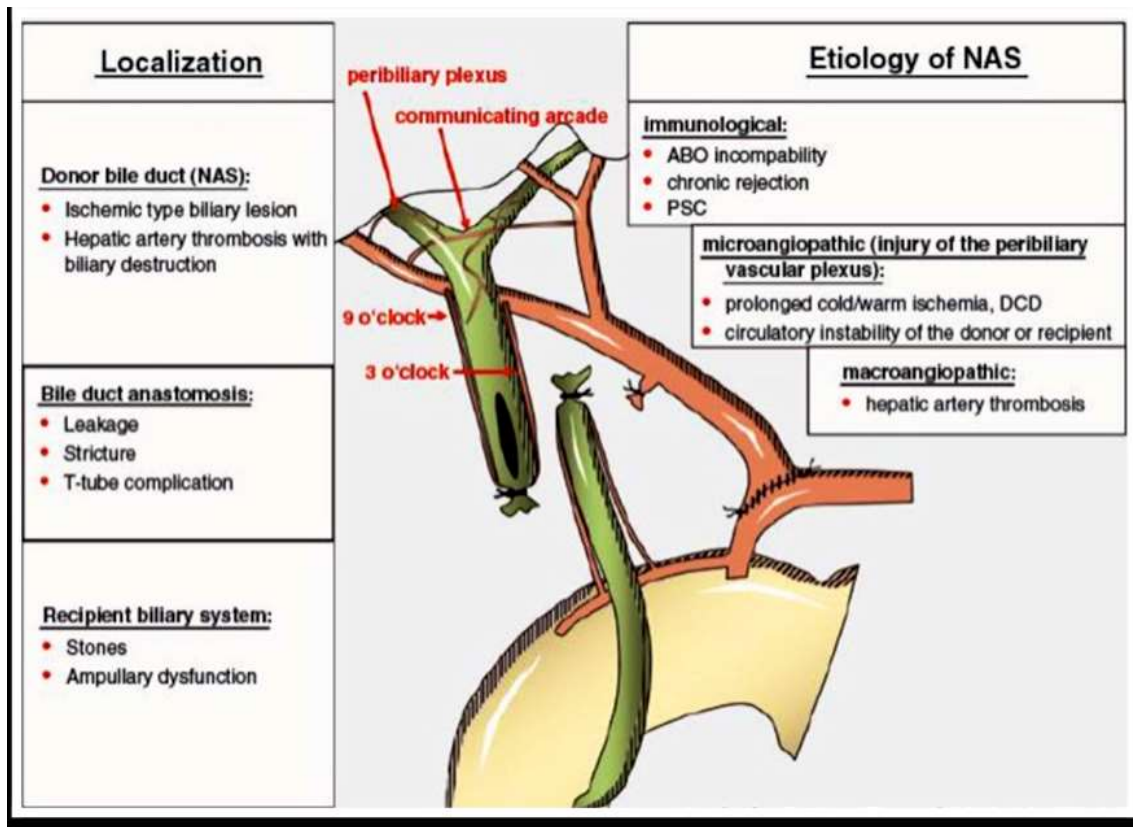


Figura 7. *Irrigación biliar post-trasplante, clasificación de CB y etiología de las EBNA (tomado de Seehofer D, et al. Am J Transp 2013;13:253-256) ⁽¹⁵⁸⁾.*

El tratamiento de los pacientes sintomáticos puede precisar manejo médico de los cuadros de colangitis, drenaje biliar y dilatación mediante CPRE o CTPH dependiendo de la localización anatómica o menos frecuentemente, reintervención quirúrgica para realizar resección hepática del segmento predominantemente afecto o técnicas de derivación biliar ⁽¹⁵⁸⁾. Se ha descrito que hasta el 50% de los pacientes con CI pueden requerir retrasplante. No obstante, la incidencia de retrasplante por CI en DMCnc en las series publicadas está entre el 4,5-8,5% ^(85,138).

1.6. LESIONES POR ISQUEMIA-REPERFUSIÓN

La extracción, almacenamiento e implante de un órgano conllevan la alteración de la homeostasis interna de dicho órgano, de fisiopatología aún no bien conocida, pudiendo resultar en disfunción del injerto o FPI.

Se pueden diferenciar dos tipos de lesión: una primera fase de isquemia-reperfusión caliente, producida durante la interrupción de la circulación del órgano *in situ*, que produce un daño a nivel hepatocelular, y una segunda fase de isquemia-reperfusión fría que acontece durante la preservación *ex vivo*, más lesiva a nivel del endotelio sinusoidal ⁽¹⁵⁹⁾.

Existen dos estadios de isquemia-reperfusión: en primer lugar, la isquemia produce una reducción del aporte de oxígeno, que conlleva una depleción en los niveles de ATP, induciendo una glicolisis anaeróbica insuficiente para el soporte energético de la célula, que desencadenará finalmente la muerte celular. En segundo lugar, durante la reperfusión se produce la liberación de citoquinas y radicales libres que provocan una activación inflamatoria.

Se han considerado varias estrategias para prevenir el daño por isquemia-reperfusión. Una de ellas, es la mejora en las soluciones de preservación, con tendencia a utilizar las de menor viscosidad para conseguir una mejora en el edema intracelular e intersticial, prevenir el daño inducido por radicales libres y la acidosis intracelular, y aportar precursores del ATP que restauren precozmente el funcionamiento de la bomba Na/K. Otra de las estrategias se basa en el preacondicionamiento isquémico, con resultados prometedores ⁽¹⁶⁰⁾.

Un estudio de cohortes reciente que comparaba injertos procedentes de DME

frente a DMC observaba en los segundos una disminución en la infiltración leucocitaria antes y después del trasplante, aunque con una mayor destrucción celular, con lo que concluyen que este tipo de injertos podría ser más propenso a la necrosis que a la inflamación ⁽¹⁶¹⁾.

1.6.1. MÁQUINAS DE PERFUSIÓN

Las máquinas de perfusión permiten aportar al injerto hepático un flujo continuo de oxígeno y nutrientes que minimizan los efectos sobre sus funciones metabólicas de la isquemia caliente y la preservación en frío ⁽¹⁶²⁾. Aunque los resultados experimentales resultan prometedores, por ahora la experiencia en su uso es escasa y de momento no existe una técnica estandarizada.

Las máquinas de perfusión se pueden clasificar con arreglo a los parámetros que las definen:

1.6.1.1. Tiempo de aplicación

Pueden iniciarse desde que se instaura la parada circulatoria, durante la extracción del injerto, una vez finalizada la extracción, durante el transporte del órgano o en la fase de preimplantación.

1.6.1.2. Lugar de aplicación

Cuando la circulación se inicia inmediatamente tras la parada circulatoria, se instaura una perfusión normotérmica *in-situ*, que tiene la ventaja de restaurar precozmente los niveles de ATP que se agotan durante el periodo de isquemia caliente. En el año 2002 se inició en el Hospital Clinic de Barcelona un protocolo que incluía la PRN *in-situ* para los donantes de injerto hepático procedentes de

DMC tipo II de la clasificación de Maastricht, con resultados comparables a los obtenidos en DMC tipo III, con tasas de CB del 17% y de EBNA del 7% ⁽¹⁶³⁾.

Cuando se aplican *ex-vivo*, las máquinas de preservación pueden iniciarse antes de la conservación en frío, antes del implante o durante el tiempo de preservación.

1.6.1.3. Temperatura

1.6.1.3.1. Hipotérmicas

La circulación hepática es mantenida entre 0°C y 12°C mediante la perfusión con una solución oxigenada, minimizando el impacto de la isquemia caliente al disminuir los requerimientos metabólicos, restaurando los niveles de ATP y minimizando la producción de radicales libres de oxígeno. Existen dos estudios destacados que evalúan los resultados de las máquinas de perfusión hipotérmica:

- *Estudio HOPE (Hypothermic oxygenated perfusion)*: Schlegel et al. ⁽¹⁶⁴⁾ publican en 2013 un estudio en ratas demostrando resultados prometedores en términos de reducción del daño biliar. Recientemente, han realizado un estudio comparativo de 50 casos procedentes de DMC tratados con perfusión hipotérmica, 50 injertos de DMC sin tratar, y 50 injertos procedentes de DME. La pérdida del injerto por causas no tumorales fue del 8% frente al 32% en injertos de DMC tratados y no tratados respectivamente, y la supervivencia a 5 años, del 94% frente al 78% ⁽¹⁶⁵⁾.
- *Estudio D-HOPE (Dual Hypothermic oxygenated perfusion)*. Van Rijn et al. ⁽¹⁶⁶⁾ describen en 2018 una mejoría en el daño biliar post-reperfusión

en los órganos procedentes de DMC tratados con D-HOPE. Actualmente están realizando un estudio internacional multicéntrico aleatorizado en el que la incidencia de EBNA en el grupo de DMC tipo III se ha reducido del 29% al 10% en los resultados analizados en la primera fase ⁽¹⁶⁷⁾.

1.6.1.3.2. Subnormotérmicas

Mantienen la temperatura de perfusión entre 13 y 34°C. Su objetivo es mejorar el daño por reperfusión manteniendo los beneficios metabólicos de una baja temperatura, pero minimizando el daño de la hipotermia sobre el endotelio. De momento se encuentran en fase experimental ⁽¹⁶⁸⁾.

1.6.1.3.3. Normotérmicas

Presentan una temperatura de perfusión entre 35 y 38°C, buscando las condiciones más fisiológicas posibles para la preservación del órgano, perfundiéndose nutrientes tanto por arteria hepática como por vena porta, y permitiendo la monitorización hepática del aclaramiento de lactato y de la producción de bilis ⁽¹⁶⁸⁾.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. HIPÓTESIS

Dada la escasez de donantes y la elevada mortalidad en lista de espera, se hace necesaria la búsqueda de nuevas fuentes de donación y la optimización de los injertos disponibles. No solo la edad del donante se ha identificado como un factor de riesgo de supervivencia de paciente e injerto, sino que se ha sugerido que la edad de los receptores también lo es; en ausencia de una adecuada selección.

En ese sentido, nuestra hipótesis es que con una adecuada selección de injerto y receptor, el TH con donantes procedentes de DCMnc puede ofrecer resultados similares en términos de supervivencia de injerto y paciente a la DME.

2.2. OBJETIVOS

1. Comparar las características de los donantes de trasplante hepático procedentes de DMCnc y DME entre los receptores mayores y menores de 60 años.
2. Comparar las características de los receptores mayores y menores de 60 años con donantes procedentes de DME y DMCnc.
3. Analizar las complicaciones postrasplante de los cuatro grupos de estudio.
4. Analizar los factores de riesgo de supervivencia del paciente y del injerto entre los cuatro grupos de estudio.

5. Analizar la influencia de la edad del receptor y de la DMCnc en la supervivencia del paciente y del injerto en el trasplante hepático.

MATERIAL Y MÉTODOS

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. PLANTEAMIENTO METODOLÓGICO

3.1.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se ha realizado un estudio de cohortes longitudinal retrospectivo, constituido por cuatro grupos, siendo los Grupos A y B los compuestos por los receptores de TH procedentes de DMCnc, y los Grupos C y D por aquellos procedentes de DME. Los Grupos A y C están compuestos por pacientes menores de 60 años, y los Grupos B y D, por pacientes mayores de 60 años. Fueron descartados los pacientes que cumplían los criterios de exclusión.

3.1.1.1. Lugar del estudio

Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid (España). Unidad de Cirugía Hepato-Bilio-Pancreática y Trasplante de Órganos Abdominales.

3.1.1.2. Periodo del estudio

La inclusión de pacientes comienza en enero de 2006 y finaliza en diciembre de 2016. El seguimiento de los pacientes finalizó en diciembre de 2018.

3.1.2. POBLACION DE ESTUDIO

La población de estudio comprende 1974 pacientes trasplantados de hígado realizados entre abril de 1986 y diciembre de 2016. La selección de la muestra fue realizada durante el periodo comprendido entre enero de 2006, fecha de inicio del programa de DMCnc, y diciembre de 2016. En dicho periodo se llevaron a cabo un total de 764 trasplantes.

El seguimiento de los pacientes comienza el día en que se realiza al trasplante y concluye con cualquiera de los siguientes eventos:

- Fecha de cierre del estudio.
- Fallecimiento del paciente.
- Pérdida de seguimiento.

3.1.3. MUESTRA Y GRUPOS DE ESTUDIO

Tras la aplicación de los criterios de inclusión y exclusión, se obtiene una muestra final de 340 pacientes trasplantados en el Hospital Universitario 12 de Octubre. El 4 de diciembre de 2016 se realizó el último trasplante de la serie, finalizando el seguimiento el 30 de diciembre de 2018. Así pues, todos los pacientes tuvieron un seguimiento mínimo de 24 meses, con la excepción de las pérdidas sucedidas con anterioridad a esta fecha.

3.1.3.1. Grupos de estudio

Después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, para analizar la interacción entre la edad del donante y receptor utilizando DMCnc frente a DME, la muestra de 340 pacientes con TH se subdividió en 4 grupos:

- Grupo A (n=36): Pacientes < 60 años trasplantados con injertos de DMCnc.
- Grupo B (n=39): Pacientes > 60 años trasplantados con injertos de DMCnc.
- Grupo C (n=169): Pacientes < 60 años trasplantados con injertos de DME.
- Grupo D (n=96): Pacientes > 60 años trasplantados con injertos de DME.

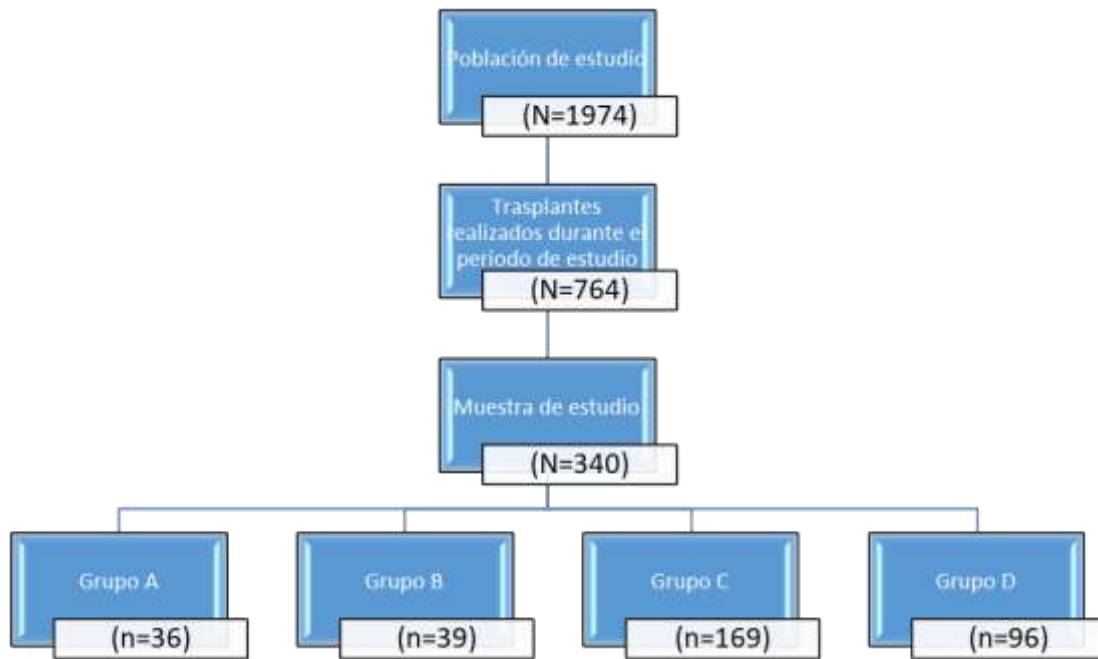


Figura 8. *Diagrama de flujo del estudio.*

3.1.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

3.1.4.1. Criterios de inclusión

- Pacientes con TH realizado entre enero de 2006 y diciembre de 2016.
- Pacientes trasplantados de hígado que no cumplen ningún criterio de exclusión, que se exponen a continuación.

3.1.4.2. Criterios de exclusión

- Receptores menores de 18 años.
- Receptores de donantes mayores de 70 años.

- Receptores con seropositividad para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).
- Receptores trasplantados por fallo hepático fulminante.
- Receptores con TH previo.
- Receptores de donantes parciales, reducidos o de donante vivo.
- Receptores de trasplantes combinados.
- Receptores de injertos con macroesteatosis > 30%.
- Receptores de DMC tipo Maastricht IIB y III.
- Receptores de DMC tipo Maastricht IIA con injertos procedentes de otros centros hospitalarios.
- Receptores con datos insuficientes o seguimiento incompleto.

De los 764 TH que se realizaron durante el periodo de estudio, fueron excluidos 424 por los motivos que se recogen en el siguiente diagrama.

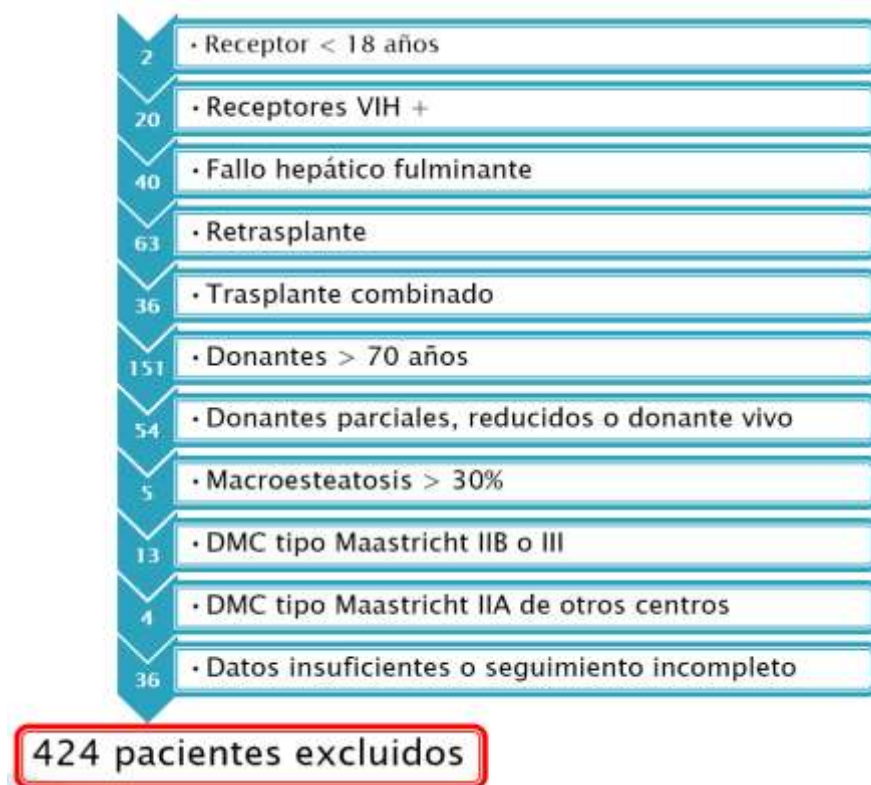


Figura 9. *Pacientes excluidos del estudio.*

3.2. PROTOCOLO DE DONACIÓN EN MUERTE CIRCULATORIA NO CONTROLADA DEL HOSPITAL 12 DE OCTUBRE

El protocolo comprende una parte que se lleva a cabo a nivel extrahospitalario, correspondiente a los servicios de emergencias de la comunidad de Madrid y otra intrahospitalaria en el Hospital 12 de Octubre.

3.2.1. TIEMPO EXTRAHOSPITALARIO

Cuando ocurre una parada cardíaca extrahospitalaria presenciada, los servicios de emergencias (SAMUR y SUMMA) son movilizados, realizando las maniobras de resucitación oportunas. Si dichas maniobras resultan ineficaces y se diagnostica una parada cardiorrespiratoria (PCR) irreversible, el equipo de

atención extrahospitalaria debe verificar la idoneidad del paciente y certificar que reúne los criterios requeridos para la donación en muerte circulatoria. En caso de confirmarse, se notifica el evento a la Coordinación de Trasplantes y se activa el protocolo de DMCnc. El posible donante es trasladado a la Unidad de Cuidados Intensivos y Politraumatizados del Hospital Universitario 12 de Octubre, con medidas continuas de soporte vital avanzado: ventilación mecánica con vía aérea aislada, cardiocompresión mecánica externa con dispositivos como LUCAS® (Lund University Cardiac Assist System), accesos venosos y monitorización.

Los criterios de selección del potencial DMC se describen en la Tabla 10.

Tabla 10. *Criterios extrahospitalarios de la DMC* ⁽¹⁴⁷⁾.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN EXTRAHOSPITALARIA	
Edad	1-55 años, aunque podría ampliarse.
Parada cardiorrespiratoria (PCR)	Cualquiera salvo agresiones, salvo comunicación judicial.
Tiempo desde PCR hasta maniobras de resucitación	< 15 minutos
Tiempo desde PCR hasta llegada al hospital	< 120 minutos
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN EXTRAHOSPITALARIA	
Aspecto externo indicativo de adicción a drogas por vía parenteral.	
Lesiones sangrantes en tórax/abdomen.	
Infecciones sistémicas o enfermedades potencialmente transmisibles.	

3.2.2. TIEMPO INTRAHOSPITALARIO

3.2.2.1. Llegada del potencial donante al hospital.

Los servicios de emergencias comunican la existencia de un posible DMC (código 0 o 9) directamente a la Coordinación de Trasplantes, la cual a su vez activa a los diferentes equipos implicados en el proceso.

El potencial donante es trasladado a la Unidad de Cuidados Intensivos y Politraumatizados del Hospital Universitario 12 de Octubre, donde se mantienen las medidas de soporte iniciadas por los servicios extrahospitalarios, llevándose a cabo la filiación del donante y la recogida de datos relacionados con el evento que motivó la parada cardiorrespiratoria. Los criterios de inclusión y exclusión extrahospitalaria para una posible donación son comprobados de nuevo. Es imprescindible localizar a algún familiar en un tiempo inferior a 4 horas.

En esta fase, se realiza el primer control analítico, una radiografía de tórax y se administra heparina sódica a dosis de 300 UI/Kg (3 mg/Kg). Posteriormente, tras comprobar la ausencia de respiración espontánea, latido cardiaco y ausencia de trazado electrocardiográfico de acuerdo con el Real Decreto 1723/2012, Anexo I, se detienen todas las medidas de soporte del potencial donante durante un periodo de 5 minutos, con el fin de diagnosticar la PCR irreversible. El fallecimiento es certificado por el médico intensivista responsable del paciente, solicitando al Juzgado de Guardia la autorización para iniciar el procedimiento de preservación de los órganos.

3.2.2.2. Inicio de las maniobras de preservación

El potencial donante es trasladado a quirófano, donde se procederá a la inserción de las cánulas necesarias para la perfusión. Este procedimiento sólo

puede ser iniciado tras la obtención de una autorización judicial o en caso de silencio administrativo, esto es, en ausencia de respuesta transcurridos 15 minutos desde la notificación.

Una vez en quirófano, el proceso se inicia mediante una incisión longitudinal amplia a nivel inguinal derecho, para la disección de la arteria y vena femorales. En primer lugar, se realiza la canulación de la arteria con una cánula arterial multiperforada pediátrica de 16 Fr y 25 cm de longitud. La vena se canaliza con una cánula anillada de 75 cm y 16 Fr.

El mismo procedimiento se lleva a cabo en el miembro contralateral, colocando un catéter de Fogarty a través de la arteria femoral e inflando el balón a nivel de la aorta supraceliaca con el objetivo de aislar la circulación cardiopulmonar y evitar la perfusión de estructuras cardio-encefálicas, creando un circuito normotérmico de perfusión abdominal. En caso de retorno venoso insuficiente, se canulará la vena contralateral y se conectará el retorno venoso en Y. Las cánulas son adaptadas al sistema de recirculación, iniciándose el proceso de PRN y permitiendo entonces la retirada del cardiocompresor externo, así como la ventilación del donante. El tiempo máximo permitido desde el inicio de las maniobras de reanimación cardio-pulmonar (RCP) avanzadas hasta el inicio de la PRN era inicialmente de 120 minutos, pero actualmente se permite un tiempo de hasta 150 minutos.

El cebado y funcionamiento del circuito de circulación extracorpórea y oxigenación externa (ECMO) son controlados por un enfermero perfusionista durante todo el procedimiento.

La composición del cebado es la siguiente: 800 cc de Plasmalyte®, 800 cc de coloides (Voluven®), bicarbonato sódico 1M a 1mEq/l, 250 cc de manitol 20% y

50 mcg heparina sódica 1%. El flujo del circuito debe comprender entre 2,2 – 2,4 l/min/m², realizando simultáneamente hemofiltración veno-venosa continua.

3.2.2.3. Mantenimiento y valoración del donante

La perfusión en el donante se realiza en condiciones de normotermia a 37°C. El tiempo límite de permanencia del donante en PRN era inicialmente de 240 minutos, habiendo sido actualmente ampliado a 300 minutos. Durante este periodo, se realizan controles analíticos seriados cada media hora para valorar la repercusión analítica de la isquemia-reperfusión en el injerto, así como controles del flujo en bomba, medidas destinadas a identificar la validez del donante.

3.2.2.4. Criterios de aceptación del injerto hepático

A continuación, se presentan los criterios de aceptación del injerto hepático. Si no existe contraindicación, una vez obtenida la autorización judicial y familiar, se procede a la extracción hepática.

Tabla 11. Criterios de inclusión intrahospitalaria de DMCnc.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN INTRAHOSPITALARIA	
Temperatura del circuito	37°C
Flujo de perfusión óptimo	2,2 – 2,4 l/min/m ² . Se acepta hasta 1,7 l/min/m ² si existe oclusión de la aorta supraceliaca.
pH	7,35 – 7,45
PaO2	100 - 150 mmHg
Hematocrito	> 20%
GOT-GPT iniciales	< 3 veces el límite inicial de la normalidad
GOT-GPT finales	< 4 veces el límite inicial de la normalidad
Tiempo en bomba	< 4 horas, aunque puede alargarse hasta 6 horas si los parámetros bioquímicos, gasométricos y hematológicos lo permiten
Heparinización	1,5 mg/Kg cada 90 minutos
iones, glucosa y lactato en rango	
Serología viral negativa	
Buen aspecto macroscópico del hígado, ausencia de isquemia en vesícula o vía biliar	
Biopsia hepática sin fibrosis o macroesteatosis > 30%	

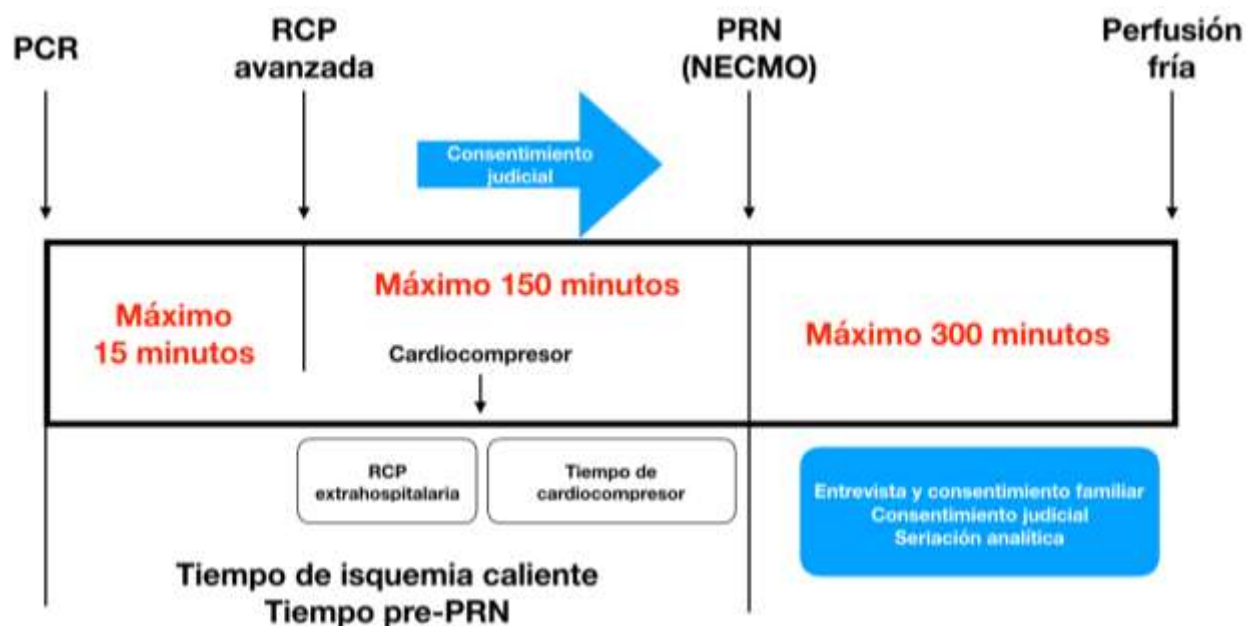


Figura 10. *Tiempos de ischemia en DMCnc.*

3.2.2.5. Extracción de órganos abdominales

La técnica de extracción rápida descrita por Starlz et al.¹⁶⁶ es la más frecuentemente utilizada en nuestro servicio para DMCnc. Se realiza una laparotomía media xifopubiana ampliada con una incisión transversa bilateral supraumbilical. La primera maniobra a realizar es una exploración de la cavidad abdominal en busca de posibles contraindicaciones para la donación, como tumores, visualización del resto de vísceras y datos de ischemia biliar. El hilio hepático y el tronco celiaco son disecados, para comprobar el adecuado estado de las arterias y descartar posibles anomalías vasculares. Posteriormente, se procede a la sección y lavado de la vía biliar de forma anterógrada con

abundante suero salino fisiológico, hasta comprobar ausencia de bilis en el colédoco. Posteriormente se realiza la disección y ligadura de la arteria gastroduodenal, la arteria esplénica, la arteria gástrica izquierda y de la arteria mesentérica inferior. No es necesaria la disección de grandes vasos (aorta y cava) puesto que la perfusión se realizará por las mismas cánulas de la PRN. El páncreas es seccionado para tener acceso a la confluencia espleno-portomesaraica. La vena mesentérica inferior es identificada y canulada para una adecuada perfusión portal inicial, generalmente cambiando la perfusión directamente a la porta a lo largo de la misma.

La perfusión se realiza por la cánula arterial con solución de preservación de Celsior® y 20.000 Unidades/L de heparina sódica por vía arterial y portal, con el fin de garantizar la correcta perfusión, realizándose un enfriamiento abdominal previo a completar la extracción. El drenaje sanguíneo se realiza a través de la cánula venosa femoral y se suele mejorar al abrir la vena cava infrahepática por encima de la salida de las venas renales.

El aspecto macroscópico del hígado, vía biliar, vesícula biliar, así como de otros órganos abdominales, tanto antes como después de la perfusión fría, son fundamentales, prestando especial atención a los signos de isquemia, que contraindicarían la utilización del injerto hepático. En caso de no poder completarse el proceso de donación, se retiraría la PRN.

3.2.3. SELECCIÓN DEL RECEPTOR

El equipo de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante de Órganos Abdominales evalúa en la consulta a todos los candidatos a TH, con la colaboración de otros especialistas cuando es preciso.

Inicialmente, los injertos de DMCnc se reservaban a aquellos pacientes con diagnóstico de HCC con enfermedad hepática poco avanzada y con una situación basal que permitiese tolerar las posibles complicaciones asociadas a dicho trasplante, especialmente la necesidad de un retrasplante. Sin embargo, con la evolución del programa y la mejora de los resultados, esta limitación se ha ido abandonando; actualmente no se realiza una selección exhaustiva de los candidatos en términos de indicación del trasplante o situación funcional. No obstante, aquellos candidatos que presentan características más favorables sí son preferenciados en dicho programa, tales como:

- Pacientes con MELD < 26-30.
- Primer trasplante (considerando el retrasplante como una contraindicación relativa).
- Ausencia de cirugías supramesocólicas previas que puedan dificultar la hepatectomía y prolongar el TIF del injerto.

En cuanto a las contraindicaciones para los receptores de DMCnc, la edad < 18 años y la ausencia de consentimiento del paciente son las únicas contraindicaciones absolutas específicas. La infección VIH, que inicialmente se consideraba como una contraindicación absoluta, ha dejado de serlo con el desarrollo de antirretrovirales más eficaces. Con respecto a las contraindicaciones relativas, es necesaria una revisión individualizada y exhaustiva del riesgo en cada paciente. La existencia de varios factores de riesgo puede suponer un importante efecto negativo en la evolución del trasplante (Tabla 12).

Tabla 12. *Contraindicaciones absolutas y relativas para el TH de DMCnc del Hospital Universitario 12 de Octubre.*

ABSOLUTAS	RELATIVAS
Contraindicación para trasplante hepático	Cirugías abdominales previas
Trasplante pediátrico	Retrasplante
No firma de consentimiento informado	Trombosis de la vena porta
	Edad > 60 años
	Estado funcional que imposibilite soportar una coagulopatía
	MELD no corregido para HCC
	Gran distancia desde el domicilio hasta el hospital
	Infección VHC

Los pacientes candidatos a recibir un trasplante procedente de DMCnc son debidamente informados de los riesgos atribuibles a este tipo de donante y deben firmar un consentimiento informado específico, validado por la Unidad de Calidad del hospital.

A continuación, el candidato debe realizar el protocolo preoperatorio, que incluye:

- Estudio analítico completo: hemograma, bioquímica (con perfil hepático, iones en sangre, proteinograma, colinesterasa, perfil férrico, amoniemia,

aclaramiento de creatinina), coagulación, ceruloplasmina, alfafetoproteína, alfa-1-antitripsina, serología y estudio de orina (sistemático e iones).

- Radiografías de tórax, abdomen, columna dorsal, lumbar y ortopantomografía.
- Ecografía doppler abdominal y del hilio hepático.
- Pruebas de función respiratoria: gasometría arterial y espirometría.
- Estudio cardiológico: electrocardiograma, ecocardiograma y valoración por el servicio de Cardiología.
- Test de Mantoux.
- Colonoscopia en pacientes mayores de 55 años.

Cuando el candidato llega al hospital el día de la realización del trasplante, se realiza una nueva analítica completa (con hemograma, bioquímica y estudio de coagulación), estudio serológico, hemocultivos y urocultivo.

3.3. DEFINICIÓN DE VARIABLES Y MEDIDAS

3.3.1. CARACTERÍSTICAS DEL DONANTE

3.3.1.1. Tipo de donante

Se han considerado los DME y los DMCnc

3.3.1.2. Edad del donante:

Descrita en años enteros. En este estudio se ha considerado el límite de edad del DMCnc entre 18 y 55 años, y del DME de edad no superior a 70 años.

3.3.1.3. Sexo del donante

Hombre o mujer.

3.3.1.4. Antropometría del donante

Se describe el índice de masa corporal (IMC, kg/m²) obtenido a partir del peso en kilogramos y la estatura en centímetros.

3.3.1.5. Causas de muerte de los donantes

Las causas de muerte de los donantes DME se clasificaron como:

- Traumatismo craneoencefálico.
- Accidente cerebrovascular (isquémico o hemorrágico).

Para los donantes de DMCnc, la causa de la parada cardíaca se clasificó como:

- Muerte súbita o arritmia.
- Cardiopatía isquémica.
- PCR por otras causas.

3.3.1.6. Estancia en UCI

Contabilizado en días, se define como el tiempo transcurrido desde el ingreso en la UCI hasta la extracción del órgano. Se ha considerado si el donante permaneció en UCI por un tiempo inferior a 12 horas.

3.3.1.7. Parada cardiorrespiratoria

Considerado como evento previo e independiente al de la donación en los DME. Es universal en el DMCnc.

3.3.1.8. Datos analíticos de los donantes pre-extracción

Se recogen los parámetros analíticos de GPT (U/L), GOT (U/L), sodio (mEq/l), potasio (mEq/l) y pH, en la analítica previa a la extracción.

3.3.1.9. Calidad del injerto extraído

La realización de una biopsia hepática de los injertos procedentes de DMCnc es sistemática para su estudio histopatológico en congelación previo al implante del órgano. En el caso de los DME, la biopsia pre-implante se realiza de acuerdo al criterio del cirujano responsable de la extracción, en función de las características del donante e injerto. En todos los casos, se realiza una "biopsia de tiempo cero" tras la reperusión.

3.3.1.9.1. Lesión de preservación del injerto

Descrita a partir de la "biopsia de tiempo cero". Estas lesiones se han definido según la presencia de esteatosis, el acúmulo sinusoidal de leucocitos polimorfonucleares (leve, moderado o intenso), colestasis y necrosis hemorrágica (aislada, focal o zonal/confluyente). En función de la gravedad de los hallazgos, se han clasificado como:

1. Mínima o cambios de recolección grado 0.
2. Leve o grado I.
3. Moderada o grado II.
4. Grave o grado III ⁽¹⁶⁹⁾.

3.3.1.9.2. Grado de esteatosis del injerto

Descrito en el examen histológico de la "biopsia de tiempo cero". Se ha clasificado en función de la ausencia de esteatosis, presencia de microesteatosis o macroesteatosis. La macroesteatosis se clasifica en leve (< 30%), moderada (30-60%) y grave (> 60%), aunque sólo los injertos con esteatosis leve fueron aceptados para su implante.

3.3.2. CARACTERÍSTICAS PRE-TRASPLANTE DEL RECEPTOR

3.3.2.1. Edad y sexo del receptor

3.3.2.2. Datos antropométricos del receptor

3.3.2.3. Antecedentes personales del receptor

Se ha especificado la existencia de los siguientes antecedentes:

- Hipertensión arterial (HTA).
- Diabetes Mellitus (DM).
- Cardiológicos: cardiopatía estructural, cardiopatía isquémica o fibrilación auricular.
- Respiratorios: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) o Síndrome de Apnea-Hipopnea del Sueño (SAHS).
- Insuficiencia renal previa, definida como niveles de creatinina sérica superiores a 1,5 mg/dl o valores de filtrado glomerular inferiores a 40 ml/min/1,73m².
- Carcinoma hepatocelular: Receptor diagnosticado histológicamente de HCC en el hígado nativo.

3.3.2.4. Infección por VHC

Serología preoperatoria compatible con infección o contacto VHC.

3.3.2.5. Indicación del trasplante

Se realiza según la hepatopatía de base, establecida e el análisis anatomopatológico del órgano extraído del receptor. Se ha clasificado en los siguientes grupos:

- Cirrosis enólica.
- Cirrosis asociada a VHC.
- Cirrosis asociada a VHB.
- Hepatocarcinoma.
- Otras: Síndrome de Budd Chiari, hemocromatosis, hepatopatía autoinmune, cirrosis de origen criptogénico, poliquistosis hepática, etc.

3.3.2.6. Estado analítico previo al trasplante

Se han recogido los parámetros referentes a la creatinina (mg/dl), sodio (mEq/l), albúmina (g/dl), bilirrubina total (mg/dl), hemoglobina (g/dl), recuento plaquetario (/mm³) e INR en la analítica extraída al ingreso, previo al trasplante.

3.3.2.7. Estadio funcional pretrasplante. Clasificación de Child-Pugh

En dicha clasificación se asocian los valores séricos de albúmina, bilirrubina, INR y la presencia de ascitis o encefalopatía, obteniendo una puntuación. Se clasifican los pacientes según la puntuación obtenida en tres grupos: A (5-6 puntos), B (7-9 puntos) y C (10-15 puntos), que se correlacionan con la predicción pronóstica de supervivencia al año. (Tabla 13).

Tabla 13. Clasificación de Child-Pugh-Turcotte

CLASIFICACIÓN DE CHILD-PUGH-TURCOTTE			
	1	2	3
Albúmina sérica (g/dl)	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8
Bilirrubina sérica (mg/dl)	≤ 2	2-3	> 3
INR	< 1,8	1,8-2,3	> 2,3
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Encefalopatía	No	Grado I-II	Grado II-III

3.3.2.8. Estadio funcional. Clasificación MELD y MELD-Na

Se ha establecido la puntuación de la escala MELD (Model-for-End-Stage-Liver-Disease) y la del MELD-sodio, basadas en la analítica extraída previa al trasplante ⁽¹⁷⁰⁾.

$$\text{MELD} = 11,2 \text{ LN (INR)} + 3,78 \text{ LN (Bilirrubina)} + 9,57 \text{ LN (Creatinina)} + 6,43$$

$$\text{MELD-Na} = \text{MELD} + 1,59 \times (135 - \text{Na})$$

3.3.2.9. Tiempo de estancia en lista de espera

Tiempo calculado en días desde la inclusión en lista de espera hasta la realización del TH.

3.3.3. CARACTERÍSTICAS DEL PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO

3.3.3.1. Tiempos de isquemia

3.3.3.1.1. Grupos A y B

- Tiempo de parada circulatoria total: tiempo cuantificado en minutos desde la parada cardiorrespiratoria hasta la instauración de medidas de RCP avanzada. No debe ser superior a 15 minutos.
- Tiempo de resucitación cardiopulmonar extrahospitalaria: tiempo transcurrido en minutos desde el inicio de la RCP avanzada hasta la llegada del donante al hospital.
- Tiempo de isquemia caliente del donante: tiempo transcurrido en minutos desde que ocurre la parada cardiorrespiratoria hasta que se inicia la PRN. No debe superar los 150 minutos.
- Tiempo de cardiocompresión: tiempo descrito en minutos desde que se inician las medidas de soporte del donante mediante cardiocompresor mecánico (LUCAS™) hasta que se inicia la PRN, deteniendo la cardiocompresión.
- Tiempo de preservación: también llamado tiempo en bomba, es el tiempo transcurrido en minutos desde el inicio de la PRN hasta la perfusión en frío del injerto mediante la perfusión con solución de preservación. No debe superar los 300 minutos.

3.3.3.1.2. Grupos A, B, C y D

- Tiempo de isquemia fría (TIF): tiempo transcurrido en minutos desde que se realiza el clampaje de la aorta y se inicia la perfusión de solución de preservación en el donante hasta el momento en que se saca el hígado donante de la solución de preservación para iniciar las anastomosis vasculares.
- Tiempo de isquemia caliente (TIC): tiempo transcurrido en minutos desde que finaliza la isquemia fría hasta que se realiza la reperfusión venosa con desclampaje portal y de venas suprahepáticas.

3.3.3.2. Variables relacionadas con la PRN

- Flujo medio en bomba: descrito en l/min. Se trata del valor medio del flujo de perfusión en bomba recogido por el equipo perfusionista durante la PRN. No debe ser inferior a 2,5 l/min.
 - Flujo inferior a 2 l/min: flujo en bomba de PRN inferior a 2 l/min en cualquier momento de la monitorización.
 - Flujo inferior a 3 l/min: flujo en bomba de PRN inferior a 3 l/min en cualquier momento de la monitorización.
- Volúmenes administrados en bomba de Plasmalyte, bicarbonato, hidroxietilalmidón y concentrados de hematíes. Se expresan en ml.
- Evolución analítica del donante en PRN: valores de GOT (U/l), GPT (U/l), GGT (U/l) y bilirrubina (mg/dl) obtenidos a la llegada del donante a la UCI, inmediatamente tras la instauración de PRN, y la última analítica registrada en PRN.

3.3.3.3. Requerimientos transfusionales durante la intervención

Se han considerado los volúmenes transfundidos de hematíes (400 ml en cada concentrado), plasma fresco congelado (200 ml en cada unidad), plaquetas (40 ml en cada pool) y fibrinógeno. Los valores se describen en unidades transfundidas. Todos los pacientes fueron monitorizados mediante tests viscoelásticos de la coagulación intraoperatoria y se aplicó una estrategia restrictiva de la transfusión de hemoderivados para prevenir el sangrado. Además, los pacientes que recibieron un injerto de DMCnc fueron tratados profilácticamente con ácido tranexámico para prevenir la hiperfibrinólisis.

Se ha calculado el índice McCluskey, como valor predictor del riesgo de transfusión masiva (> 6 Unidades de sangre). Considerando siete datos clínico-analíticos, se clasifica el riesgo de los pacientes en tres grupos: bajo riesgo (0 puntos), riesgo intermedio (1-2 puntos) y alto riesgo (3-8 puntos) ^(122, 169).

Tabla 14. Puntuación asignada a los parámetros del Índice de McCluskey.

ÍNDICE DE McCLUSKEY		
Edad	> 40 años	1 punto
INR	1,2 - 2	1 punto
	> 2	2 puntos
Creatinina	Mujeres > 1,2 mg/dl	1 punto
	Hombres > 1,3 mg/dl.	1 punto
Hemoglobina	< 10 g/dl	1 punto
Plaquetas	< 70.000	1 punto
Albúmina	< 2,8 g/dl	1 punto
Retrasplante		1 punto

3.3.3.4. Técnica de implante del injerto

En los cuatro grupos se ha realizado una técnica de implante similar, con preservación de vena cava mediante técnica de *piggy-back* y sin *by-pass* venoso. Las anastomosis del implante se han llevado a cabo mediante la técnica habitual, como se describe a continuación.

- Anastomosis cavo-cava: 2 suturas continuas con hilo monofilamento no reabsorbible de 4/0.
- Anastomosis portal: 2 suturas continuas con hilo monofilamento no reabsorbible de 6/0.
- Anastomosis arterial: según el calibre de la arteria, puntos entrecortados o sutura continua con hilo monofilamento no reabsorbible, de 6/0 o 7/0.

3.3.3.4.1. Reconstrucción biliar

La anastomosis más habitual en ambos grupos ha sido la colédoco-coledociana término-terminal con puntos entrecortados de monofilamento reabsorbible 5/0 o 6/0, en la mayoría de los casos sin colocación de tubo de Kehr. No obstante, se dividen las técnicas descritas en:

- Coledoco-coledocostomía sin tubo de Kehr.
- Coledoco-coledocostomía con tubo de Kehr.
- Hepático-yeyunostomía en Y d Roux.

Todas las técnicas se han empleado en ambos grupos. El criterio de realización de una u otra se ha basado en el tamaño y discrepancias de calibre entre la vía biliar del donante y del receptor a criterio del cirujano que realiza el implante.

3.3.4. MANEJO Y EVOLUCIÓN TRAS EL TRASPLANTE

3.3.4.1. Estancia hospitalaria

Tiempo en días de permanencia del paciente desde que ingresa para la realización del trasplante hasta que es dado de alta, incluyendo estancia en UCI.

3.3.4.2. Seguimiento analítico

Se han obtenido los valores de GOT, GPT, GGT, actividad de protrombina (AP) e INR del paciente los días 1^o, 7^o y 30^o pos-TH.

3.3.4.3. Inmunosupresión

El esquema de inmunosupresión inicial de todos los pacientes sometidos a TH en nuestro centro se basa en el empleo de esteroides e inhibidores de la calcineurina (ICN): ciclosporina o tacrolimus. Se ha registrado también el uso de micofenolato mofetilo (MMF) (generalmente en aquellos casos de daño renal secundario) y mTOR (especialmente en pacientes con HCC fuera de los criterios de Milán), así como los cambios realizados en la pauta de inmunosupresión al año del trasplante.

3.3.4.4. Complicaciones postrasplante

3.3.4.4.1. Fallo primario del injerto

Definido de acuerdo con los criterios de Broering ⁽¹⁷¹⁾, se han considerado todos aquellos pacientes que requirieron un retrasplante urgente en los diez primeros días por pérdida de función hepatocelular.

3.3.4.4.2. Disfunción inicial del injerto (DII)

Fallo temporal y reversible de la función del injerto hepático. De acuerdo con el trabajo de Olthoff et al. ⁽¹⁷²⁾, se define por uno o más de los siguientes hallazgos hasta el 7^o día postoperatorio:

- Bilirrubina \geq 10 mg/dl.
- INR \geq 1,6.
- GOT o GPT > 2000 U/l.

3.3.4.4.3. Trombosis de arteria hepática

Se realizó una ecografía-doppler en todos los pacientes trasplantados en las primeras 48 horas y tras la primera semana. Se define la trombosis arterial como ausencia de señal de la arteria hepática, o la presencia de una obstrucción al flujo superior al 90% de la misma. En caso de duda diagnóstica se realizó un angio-TC.

3.3.4.4.4. Mortalidad postoperatoria

Se definió como el fallecimiento del paciente en los 30 primeros días pos-TH.

3.3.4.4.5. Rechazo agudo

Se describió de acuerdo con los hallazgos anatomopatológicos de la biopsia hepática. Para establecer su gravedad se han empleado los criterios de la clasificación de Banff ⁽¹⁷³⁾ y el índice RAI (Rejection Activity Index). Se han registrado el número de episodios de rechazo y el tiempo transcurrido desde el trasplante.

3.3.4.4.6. Rechazo crónico

Se ha registrado de acuerdo con los hallazgos anatomopatológicos en la biopsia, consistentes en ductopenia y necrosis segmentaria del epitelio biliar, necrosis hepatocitaria, colestasis central lobulillar, endarteriopatía fibroproliferativa e infiltrado portal mononuclear leve o moderado.

3.3.4.4.7. Complicaciones infecciosas

Pacientes trasplantados que presenten una clínica compatible con infección bacteriana, vírica y/o fúngica, con aislamientos microbiológicos positivos durante el seguimiento.

3.3.4.4.8. Insuficiencia renal “de novo”

Se ha evaluado la incidencia tras el primer mes y al año del trasplante. La insuficiencia renal se ha considerado a partir de niveles superiores a 1,5 g/dl de creatinina en pacientes sin deterioro de función renal previa, o cuando se duplica el valor de la creatinina pre-TH ⁽¹⁷⁴⁾.

3.3.4.4.9. Complicaciones biliares

- Estenosis biliar anastomótica (EBA): disminución del calibre a nivel de la anastomosis biliar, que condiciona dilatación de la vía biliar proximal o colangitis.
- Estenosis biliar no anastomóticas: disminución del calibre a otro nivel distinto de la anastomosis, tanto intrahepática como extrahepática.
- Estenosis biliar mixta (EBM): presencia sincrónica de las dos anteriores formas de estenosis.
- Fístula biliar o fuga de bilis, se ha definido como la aparición de bilis por

los drenajes o coleperitoneo, justificado en dehiscencia de la anastomosis colédoco-coledociana.

- Colangiopatía isquémica: presencia de estenosis difusa no anastomótica del árbol biliar, incluyendo tanto las EBNA como las EBM, en ausencia de TAH. Todos los pacientes fueron diagnosticados mediante una de las siguientes técnicas de imagen: ecografía-doppler, colangio-RM, CTPH.
- Se han recogido los siguientes datos referentes a la presencia de CI:
 - Tiempo de aparición: se dividen en CI precoz, cuando ocurre durante el primer año postrasplante, o tardía, si ocurre con posterioridad al primer año.
 - Requerimiento de CTPH.
 - Tiempo hasta la realización de la primera CTPH: se describe como el número de días desde la realización del TH hasta la primera sesión de CTPH.
 - Número de sesiones de CTPH realizadas.
 - Requerimiento de colocación de prótesis (ya sea plástica o metálica) para el tratamiento de la estenosis biliar.
 - Efectividad de la CTPH: definida como la resolución de la complicación biliar, en ausencia de clínica o de alteraciones analíticas relacionadas durante los 6 meses posteriores.
 - Realización de CPRE.
 - Requerimiento de intervención quirúrgica por la complicación biliar. Se especifica, en los casos que la precisaron, el tipo de técnica derivativa

biliar.

- Retrasplante hepático: se describe también la causa de pérdida del injerto.

3.3.5. SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE Y DEL INJERTO

3.3.5.1. Supervivencia actuarial del paciente

Se define como el tiempo estimado de supervivencia en días desde la realización del TH hasta que el paciente fallece o se pierde el seguimiento. Se ha descrito a 1, 3 y 5 años.

3.3.5.2. Supervivencia actuarial del injerto

Se define como el tiempo estimado en días desde la realización del TH hasta que el paciente fallece o se realiza un re-TH. Se ha descrito a 1, 3 y 5 años.

3.4. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

3.4.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Se ha estudiado la normalidad de las variables cuantitativas con el test de Kolmogorov-Smirnov. Cuando cumplieron las condiciones de normalidad, se expresaron como media y desviación estándar, y en el resto de los casos, como mediana y valores de rango entre el percentil 25 y percentil 75.

Los valores de las variables cualitativas se expresaron en números absolutos y frecuencias relativas en forma de porcentaje.

3.4.2. ESTADÍSTICA ANALÍTICA

3.4.2.1. Análisis de supervivencia

Las supervivencias del injerto y del paciente se han calculado utilizando la curva de supervivencia de Kaplan Meier. Para comparar la supervivencia actuarial entre los grupos, se ha utilizado el test de *Log-Rank*. Se ha considerado que alcanzaban la significación estadística aquellos valores cuya $p < 0,05$.

3.4.2.2. Análisis bivalente

Para el estudio de la relación entre variables cualitativas se ha utilizado el test de chi-cuadrado de Pearson (χ^2) o la prueba exacta de Fisher cuando $\geq 20\%$ de los casos presentaban valores esperados inferiores a 5.

En el caso de las variables cuantitativas, se empleó el test no paramétrico de Kruskal-Wallis.

Para las comparaciones de los grupos A y B en lo referente a los parámetros en bomba se ha asumido el no cumplimiento de la normalidad por el tamaño de la muestra y se ha estudiado mediante el test de la U de Mann-Whitney.

La significación estadística se consideró para valores de $p < 0,05$.

3.4.2.3. Análisis multivariante

Para el análisis de la supervivencia del injerto y del paciente, se construyó un modelo de regresión de Cox.

- Se ha ajustado el evento tiempo dependiente con la variable intervención.
- Se ha evaluado de manera conjunta cada una de las variables con la variable de intervención en el modelo con el fin de evaluar el efecto de confusión en la variable intervención.

- Las variables significativas o con relevancia clínica han sido consideradas para realizar el modelo de análisis, incluyéndose junto con la variable de intervención a través del método de selección de pasos hacia atrás. El modelo final se ha calculado para las variables independientes mediante el *Hazard Ratio*, y se describe junto a su intervalo de confianza al 95% y su significación estadística ($p < 0,05$).

Los análisis estadísticos se realizaron mediante el programa IBM SPSS Statistics para Macintosh versión 20.0.0 (IBM Corp. Released 2011. Armonk, NY).

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. ANÁLISIS DE LAS VARIABLES DE LOS DONANTES

4.1.1. MUESTRA, GRUPOS DE ESTUDIO Y CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se incluyeron en el estudio 340 pacientes tratados con TH. Se realizaron cuatro grupos, en función de la edad de los pacientes y del tipo de donante empleado.

Grupo A (n=36): Pacientes < 60 años trasplantados con injertos de DMCnc.

Grupo B (n=39): Pacientes > 60 años trasplantados con injertos de DMCnc.

Grupo C (n=169): Pacientes < 60 años trasplantados con injertos de DME. Grupo

D (n=96): Pacientes > 60 años trasplantados con injertos de DME.

Tabla 15. *Distribución de pacientes en los cuatro grupos.*

	EDAD < 60 AÑOS	EDAD > 60 AÑOS
DMC	Grupo A (n = 36)	Grupo B (n = 39)
DME	Grupo C (n = 169)	Grupo D (n = 96)

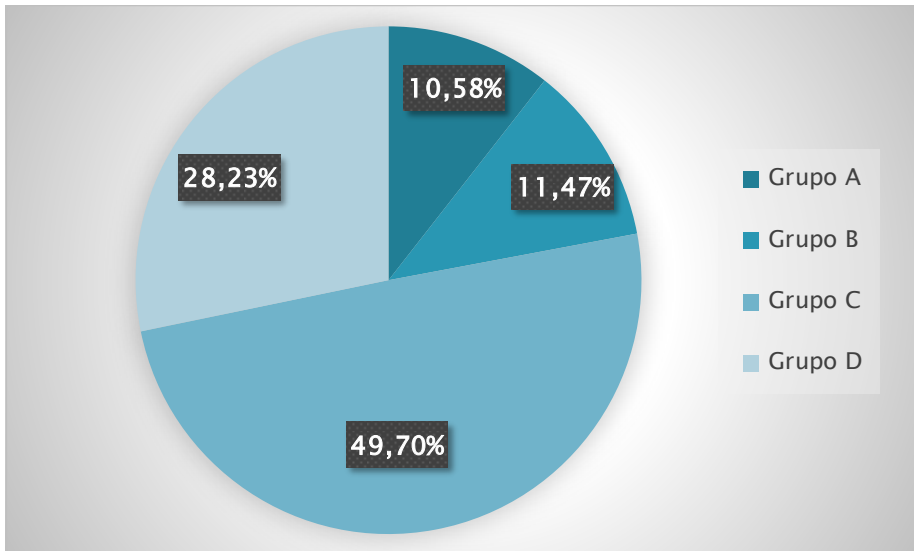


Figura 11. *Distribución de los grupos de estudio.*

4.1.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS DONANTES

4.1.2.1. Edad de los donantes

La mediana de edad y rango de los donantes en los cuatro grupos se describe a continuación.

Tabla 16. *Distribución de edades de los donantes.*

	GRUPO A (n=36)	GRUPO B (n=39)	GRUPO C (n=169)	GRUPO D (n=96)	p
Edad del donante	47 (38 - 52)	39 (33 - 49)	49 (34 - 59)	51 (42 - 61)	0,009

4.1.2.2. Sexo de los donantes

En la siguiente figura puede verse la distribución por sexos de los donantes de los distintos grupos. En todos los grupos se observa un predominio masculino,

siendo éste significativamente predominante en los grupos de DMCnc ($p = 0,003$).

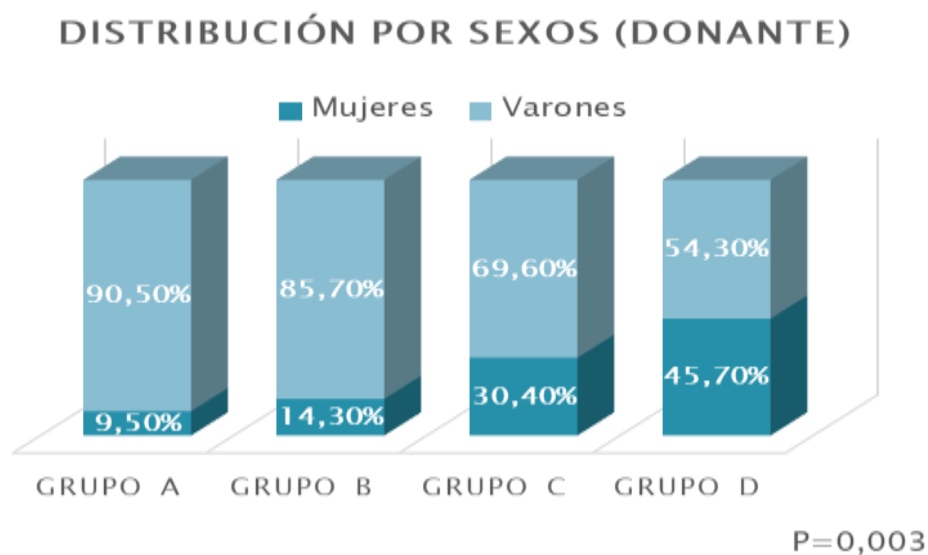


Figura 12. Distribución por sexos de los donantes de la muestra.

4.1.2.3. Antropometría del donante

No hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto al IMC (kg/m^2) de los donantes.

Tabla 17. Distribución del IMC de los donantes.

	GRUPO A (n=36)	GRUPO B (n=39)	GRUPO C (n=169)	GRUPO D (n=96)	p
IMC (kg/m^2)	27,7 (24 - 31)	26 (24 - 29)	26,7 (24 - 29)	28,5 (25 - 31)	0,164

4.1.2.4. Causas de muerte de los donantes

La principal causa de muerte en los grupos procedentes de DMCnc (A y B) es de origen cardiogénico, destacando la arritmia y la isquemia de miocardio como primeras causas. Entre los grupos de DME (C y D), la principal causa fue el

accidente cerebrovascular seguido de los traumatismos craneoencefálicos. En el análisis estadístico se observó diferencia significativa entre los grupos ($p < 0,001$).

Tabla 18. *Distribución de las causas de fallecimiento de los donantes en la muestra.*

CAUSA DE MUERTE	GRUPO A (n=36)	GRUPO B (n=39)	GRUPO C (n=169)	GRUPO D (n=96)	p
Arritmia	19 (52,8%)	24 (61,5%)	17 (10%)	10 (10,4%)	< 0,001
IAM	15 (41,7%)	12 (30,1%)	6 (3,6%)	2 (2,1%)	
Trauma	0 (0%)	0 (0%)	46 (27,2%)	24 (25%)	
Otras	2 (5,6%)	3 (7,7%)	100 (59,2%)	60 (62,5%)	

4.1.2.5. Estancia en UCI

La estancia en UCI de los dos grupos de DMCnc fue lógicamente de 0 días. No se han encontrado diferencias en el ingreso en UCI entre los grupos de DME.

Tabla 19. *Tiempo de estancia en UCI de los donantes de DME.*

	GRUPO C (n=169)	GRUPO D (n=96)	p
Estancia en UCI (días)	2 (0 - 25)	1,5 (0 - 17)	0,612

4.1.2.6. Parada cardiorrespiratoria

Dado que la parada cardiorrespiratoria es universal en los grupos procedentes de DMCnc, existen diferencias significativas con respecto a los grupos procedentes de DME.

Tabla 20. Evento de parada cardiorrespiratoria en los donantes.

	GRUPO A (n=36)	GRUPO B (n=39)	GRUPO C (n=169)	GRUPO D (n=96)	p
Parada cardiorrespiratoria	36 (100%)	39 (100%)	54 (31,1%)	22 (26,8%)	0,009

4.1.2.7. Datos analíticos de los donantes antes de la extracción

En los grupos de donantes de DMCnc (grupos A y B) se han recogido los valores analíticos que se muestran en las Tablas 21-23 en tres momentos: durante su estancia en UCI, inmediatamente tras la canulación y la última analítica registrada durante la PRN. Dichas variables no cumplen la normalidad. En el análisis estadístico no se han encontrado diferencias significativas en los parámetros analizados en ninguno de los tres momentos.

Tabla 21. Variables analíticas en UCI de los donantes de DMCnc.

ANALÍTICAS EN UCI	GRUPO A (n=36)	GRUPO B (n=39)	p
GOT	121 (71 - 199)	76 (50 - 136)	0,400
GPT	127 (59 - 232)	60 (41 - 165)	0,339
GGT	23 (19 - 62)	23 (18 - 48)	0,907
pH	6,87 (6,75 - 6,95)	6,87 (6,80 - 6,97)	0,777
Na	139 (136 - 148)	144 (139 - 149)	0,803
K	5,2 (4,6 - 8)	4,3 (3,2 - 5,9)	0,266

Tabla 22. Variables analíticas pos-canulación de los donantes de DMCnc.

ANALÍTICAS POST-CANULACIÓN	GRUPO A (n=36)	GRUPO B (n=39)	p
GOT	141 (69 - 269)	62 (41 - 85)	0,439
GPT	144 (60 - 234)	50 (34 - 86)	0,439
GGT	39 (18 - 65)	20 (11 - 28)	0,796
pH	7,26 (6,99 - 7,39)	7,20 (6,99 - 7,26)	0,337

Tabla 23. Últimas determinaciones analíticas en bomba de los donantes de DMCnc.

ANALÍTICAS POST-CANULACIÓN	GRUPO A (n=36)	GRUPO B (n=39)	p
GOT	141 (69 - 269)	62 (41 - 85)	0,439
GPT	144 (60 - 234)	50 (34 - 86)	0,439
GGT	39 (18 - 65)	20 (11 - 28)	0,796
pH	7,26 (6,99 - 7,39)	7,20 (6,99 - 7,26)	0,337

Como se aprecia en la Figura 13, los parámetros de función hepática (citólisis) del grupo A son más elevados que los del grupo B. En ambos grupos se aprecia una mejoría analítica tras la canulación, existiendo posteriormente una elevación brusca similar. Con respecto a la GGT, a pesar de partir de valores similares, en

el grupo A existe una tendencia a elevarse por encima del grupo B, aunque no alcance significación estadística.

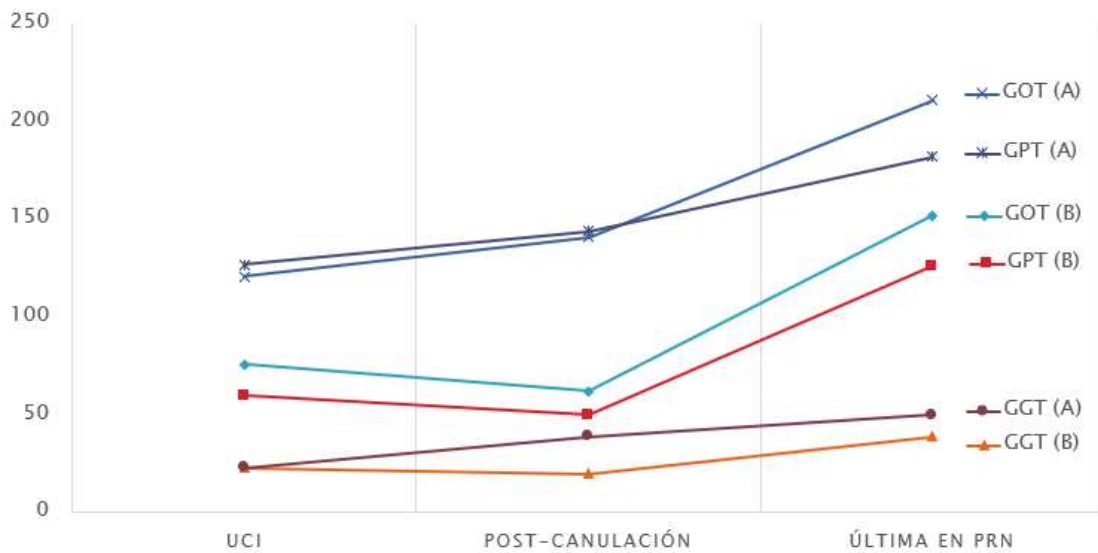


Figura 13. Evolución de los parámetros analíticos según el momento de extracción.

4.1.2.8. Calidad del injerto extraído

4.1.2.8.1. Lesión de preservación del injerto

No existen diferencias significativas entre los cuatro grupos, en cuanto al grado de lesión de preservación hepática.

Tabla 24. *Grado de lesión de preservación hepática en las biopsias de tiempo cero.*

LESIÓN DE PRESERVACIÓN	GRUPO A (n=36)	GRUPO B (n=39)	GRUPO C (n=169)	GRUPO D (n=96)	p
Sin daño	5 (13,9%)	8 (20,5%)	24 (14,2%)	29 (30,2%)	0,067
Daño 1	18 (50%)	20 (51,2%)	68 (40,2%)	29 (30,2%)	
Daño 2	8 (25%)	6 (15,4%)	51 (30,2%)	38 (39,6%)	
Daño 3	5 (13,9%)	5 (12,8%)	26 (15,4%)	0 (0%)	

4.1.2.8.2. Grado de esteatosis del injerto

Se realizó en todos los injertos una biopsia hepática para investigar la presencia de esteatosis. No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la distribución de esteatosis del injerto entre los grupos.

Tabla 25. *Determinación de la esteatosis del injerto por biopsia hepática*

ESTEATOSIS	GRUPO A (n=36)	GRUPO B (n=39)	GRUPO C (n=169)	GRUPO D (n=96)	p
Ausencia	15 (41,7%)	21 (53,8%)	87 (51,5%)	61 (63,5%)	0,434
Macroesteatosis < 30%	19 (52,8%)	14 (35,9%)	64 (37,8%)	28 (29,2%)	
Microesteatosis	0 (0%)	4 (10,3%)	10 (5,9%)	7 (7,3%)	
Macro y microesteatosis	2 (5,5%)	0 (0%)	8 (4,7%)	0 (0%)	

4.1.3. CARACTERÍSTICAS PRETRASPLANTE DEL RECEPTOR

4.1.3.1. Edad y sexo del receptor

Lógicamente, existen diferencias significativas entre las edades de los receptores, ya que la naturaleza del estudio divide a la muestra entre pacientes < 60 años (grupos A y C) y pacientes > 60 años (grupos B y D).

Tabla 26. Distribución de la edad de los receptores.

	GRUPO A (n=36)	GRUPO B (n=39)	GRUPO C (n=169)	GRUPO D (n=96)	p
Edad del receptor	54 (36 - 59)	64 (60 - 71)	51 (18 - 59)	64,5 (60 - 72)	< 0,001

Con respecto a la distribución por sexos, a pesar de que predominan los receptores varones en todos los grupos, no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p=0,199$).

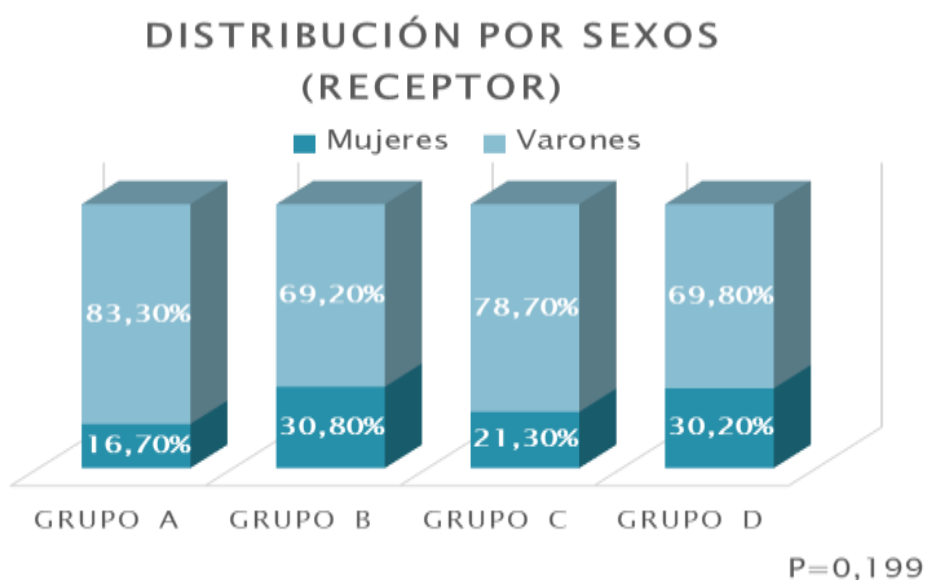


Figura 14. Distribución por sexos en los grupos de estudio.

4.1.3.2. Datos antropométricos del receptor

En el IMC de los pacientes de los cuatro grupos tampoco se han encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p=0,885$).

Tabla 27. Distribución del IMC de los receptores.

	GRUPO A (n=36)	GRUPO B (n=39)	GRUPO C (n=169)	GRUPO D (n=96)	p
IMC (kg/m²) del receptor	27,8 (19,5 - 36,6)	28,4 (17,4 - 40,4)	27,7 (21,9 - 33,4)	27,7 (16,6 - 38,2)	0,955

4.1.3.3. Antecedentes personales del receptor

La presencia de HTA en los receptores muestra diferencias estadísticamente significativas ($p=0,000$), encontrándose incidencias superiores en los grupos de mayor edad.

Con respecto a los antecedentes de DM, patología respiratoria, antecedentes cardiovasculares o insuficiencia renal no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 28. Antecedentes personales de los receptores.

	GRUPO A (n=36)	GRUPO B (n=39)	GRUPO C (n=169)	GRUPO D (n=96)	p
HTA	4 (11,10%)	13 (33,30%)	23 (13,60%)	37 (38,50%)	< 0,001
DM	11 (30,60%)	11 (28,20%)	44 (26,00%)	19 (19,80%)	0,793
A. Neumológicos	4 (11,10%)	1 (2,60%)	14 (8,30%)	8 (8,30%)	0,553
A. Cardiovasculares	3 (8,30%)	4 (10,20%)	10 (5,90%)	4 (4,20%)	0,137
Insuficiencia renal	1 (2,80%)	4 (10,20%)	21 (12,40%)	8 (8,30%)	0,413

4.1.3.4. Indicación de trasplante

En la Tabla 29 se pueden observar las indicaciones del trasplante en los cuatro grupos. Sólo se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la indicación por HCC, siendo ésta más frecuente en el grupo B.

Tabla 29. *Indicación del TH en los receptores.*

INDICACIÓN	GRUPO A (n=36)	GRUPO B (n=39)	GRUPO C (n=169)	GRUPO D (n=96)	p
Alcohol	17 (47,2%)	11 (28,2%)	67 (39,6%)	31 (32,3%)	0,228
VHC	22 (61,1%)	23 (59%)	83 (49,1%)	50 (52,1%)	0,474
HCC	16 (44,4%)	25 (64,1%)	58 (34,3%)	45 (46,9%)	0,005

4.1.3.5. Estado analítico previo al trasplante

En los parámetros pre-TH analizados (Tabla 30), existen diferencias significativas con respecto a los valores de albúmina y AP, y una tendencia a la significación estadística en cuanto a los niveles de bilirrubina, presentando peores parámetros en el grupo A.

Tabla 30. Valores analíticos previos al TH.

	PARÁMETROS ANALÍTICOS PRETRASPLANTE				P
	GRUPO A (n=36)	GRUPO B (n=39)	GRUPO C (n=169)	GRUPO D (n=96)	
Creatinina	0,9 (0,5 - 1,7)	0,9 (0,5 - 1,8)	0,8 (0,2 - 4,3)	0,9 (0,4 - 3,4)	0,539
Na	136 (125 - 144)	138 (106 - 150)	137 (114 - 151)	137 (122 - 146)	0,543
Albúmina	3 (2,1 - 4)	3,2 (2,3 - 4,7)	3,3 (1,6 - 5)	3,5 (2,3 - 4,5)	0,016
Bilirrubina	2,7 (2 - 4,6)	2,1 (1,2 - 2,9)	2,3 (1,3 - 4,3)	1,59 (0,75 - 3)	0,064
Hb	12,2 (9,2 - 16)	11,6 (8,4 - 17)	11,6 (5,8 - 16,6)	11,8 (7,4 - 17,1)	0,654
Plaquetasx10 ³	80 (23 - 177)	79 (19 - 195)	78 (13 - 345)	83 (30 - 337)	0,951
AP	59 (31 - 87)	63 (27 - 119)	63 (20 - 117)	69 (26 - 124)	0,028
INR	1,4 (1,1 - 2,6)	1,3 (0,8 - 2,6)	1,4 (0,9 - 3,7)	1,3 (0,8 - 2,6)	0,215

4.1.3.6. Estadio funcional preTH según clasificación de Child-Pugh-Turcotte

Los pacientes del grupo A presentan puntuaciones grado A inferiores al resto de los grupos, siendo superior esta puntuación en los receptores del grupo D (p=0,011).

Tabla 31. Distribución de las puntuaciones de Child-Pugh en los receptores.

CHILD-PUGH-TURCOTTE	GRUPO A (n=36)	GRUPO B (n=39)	GRUPO C (n=169)	GRUPO D (n=96)	p
A	5 (13,9%)	7 (17,9%)	42 (24,8%)	41 (42,7%)	0,011
B	16 (44,4%)	17 (43,6%)	59 (34,9%)	27 (28,1%)	
C	15 (41,7%)	15 (38,5%)	68 (40,3%)	28 (29,2%)	

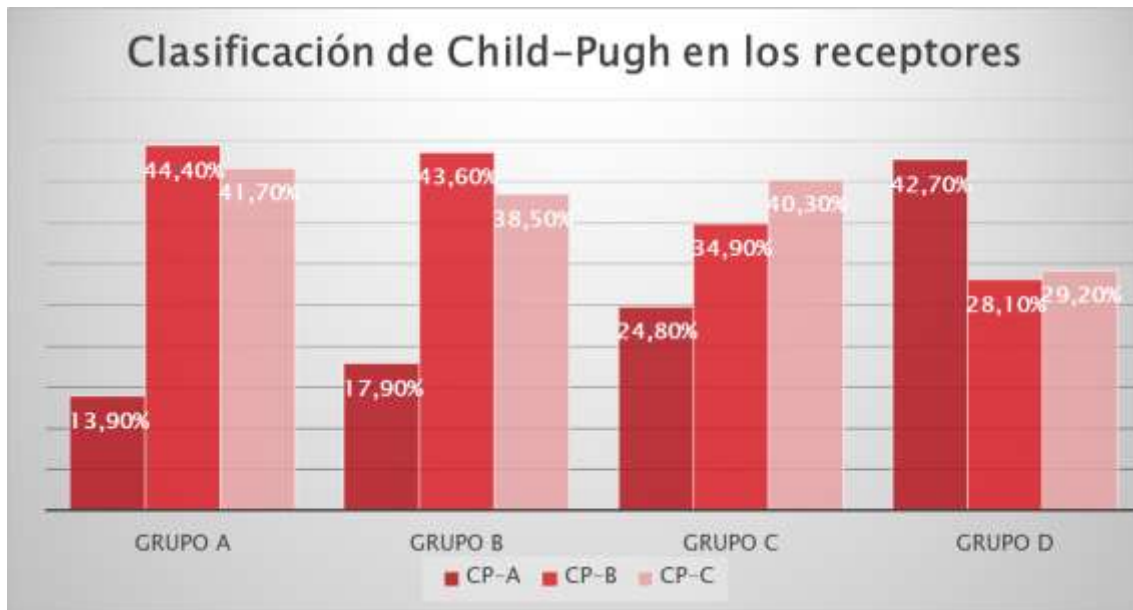


Figura 15. Distribución de las puntuaciones de Child-Pugh en los receptores.

4.1.3.7. Estadio funcional según clasificación MELD y MELD-Na

No se han encontrado diferencias en las puntuaciones de MELD y MELD-Na entre los grupos.

Tabla 32. Puntuaciones MELD y MELD-Na.

	GRUPO A (n=36)	GRUPO B (n=39)	GRUPO C (n=169)	GRUPO D (n=96)	p
MELD	15 (8-29)	13 (6-28)	14 (3-41)	12 (6-35)	0,138
MELD-Na	17 (8-31)	15 (7-36)	16 (4-41)	14 (5-37)	0,101

4.1.3.8. Tiempo de estancia en lista de espera

No se han encontrado diferencias con respecto al tiempo en lista de espera entre los grupos ($p=0,067$), aunque como se aprecia en la Figura 16, los receptores de

los grupos procedentes de DMCnc tienden a presentar tiempos inferiores en lista de espera.

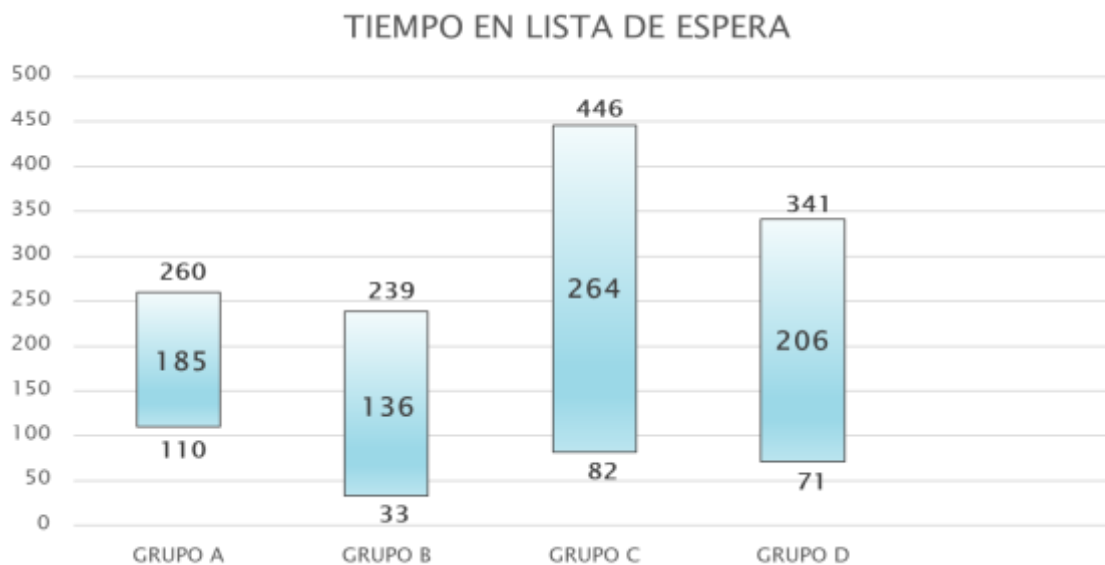


Figura 16. *Tiempo en lista de espera.*

4.1.4. CARACTERÍSTICAS DEL PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO

4.1.4.1. Tiempos de isquemia

4.1.4.1.1. Isquemia fría del donante en Grupos A y B (receptores de DMCnc)

Los tiempos de parada circulatoria total son inferiores a 15 minutos en ambos grupos y no se han encontrado diferencias entre ellos. Tampoco se han hallado diferencias entre los tiempos de RCP extrahospitalaria entre los dos grupos, en los tiempos de cardiocompresión (< 150 minutos), en los tiempos de isquemia caliente del donante (< 165 minutos en todos) o en los tiempos en bomba (< 300 minutos).

Tabla 33. *Tiempos de isquemia de los DMCnc.*

TIEMPOS DE ISQUEMIA DMC	GRUPO A (n=36)	GRUPO B (n=39)	p
Tiempo de parada circulatoria total	5 (0 - 8)	5 (0 - 10)	0,873
Tiempo de RCP Extrahospitalaria	80 (65 - 88)	77 (60 - 87)	0,591
Tiempo de cardiocompresión	115 (105 - 127)	115 (99 - 125)	0,801
Tiempo de isquemia caliente del donante	130 (125 - 145)	130 (117 - 140)	0,903
Tiempo de isquemia fría del donante	223 (205 - 240)	206 (165 - 240)	0,137

4.1.4.1.2. *Isquemia fría del receptor en Grupos A, B, C y D*

No se han encontrado diferencias entre los TIF ($p=0,645$) o caliente ($p=0,337$) entre los cuatro grupos, aunque, como se puede apreciar en la Figura 18, los rangos de tiempo en los grupos procedentes de DME y, en especial, en el grupo C son más amplios.

Tabla 34. *Distribución de los tiempos de isquemia entre los cuatro grupos.*

	GRUPO A (n=36)	GRUPO B (n=39)	GRUPO C (n=169)	GRUPO D (n=96)	p
Tiempo de isquemia fría (horas)	6 (4 - 8)	6 (3 - 10)	6 (1 - 17)	7 (2 - 19)	0,892
Tiempo de isquemia caliente (minutos)	57 (30 - 80)	65 (40 - 105)	65 (25 - 135)	60 (40 - 100)	0,426

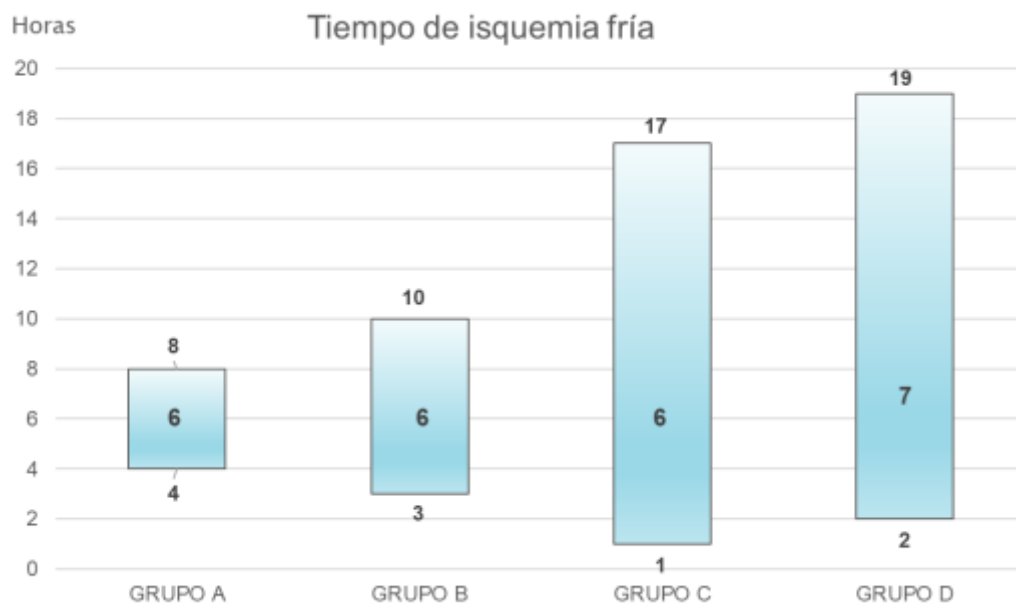


Figura 17. *Tiempo de isquemia fría.*

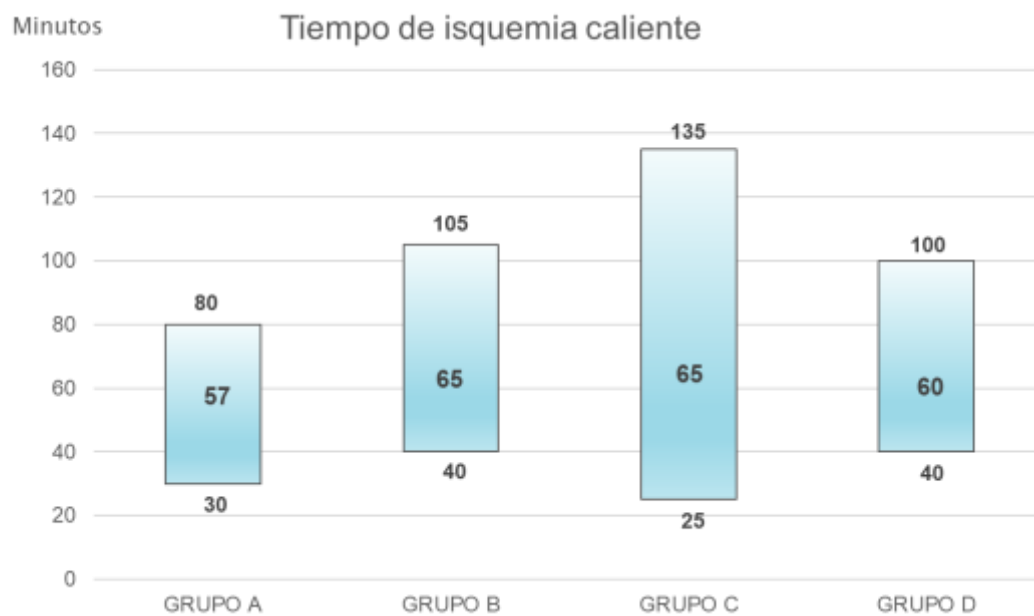


Figura 18. *Tiempo de isquemia caliente.*

4.1.4.2. Variables relacionadas con la PRN

No se han encontrado diferencias estadísticas en cuanto a la PRN (parámetros en bomba) en los grupos de DMCnc. Dado que las variables no cumplen la normalidad, se han expresado como mediana y percentiles 25 y 75.

Tabla 35. PRN. Parámetros en bomba.

VARIABLES DE BOMBA	GRUPO A (n=36)	GRUPO B (n=39)	p
Flujo medio	3680 (3294 - 4041)	3800 (3491 - 4068)	0,898
Flujo < 3L	8 (22,2%)	6 (15,4%)	0,780
Flujo < 2L	0 (0%)	1 (2,6%)	0,843
Bicarbonato (1/6 M) en bomba	500 (275 - 525)	400 (250 - 500)	0,989
Sangre en bomba	0 (0 - 500)	500 (0 - 500)	0,814

4.1.4.3. Requerimientos transfusionales intraoperatorios

Todos los requerimientos de sangre, plaquetas, plasma y fibrinógeno fueron superiores en los grupos procedentes de DMCnc, especialmente en el grupo A.

Tabla 36. Requerimiento transfusional durante el TH.

RECEPTOR	GRUPO A (n=36)	GRUPO B (n=39)	GRUPO C (n=169)	GRUPO D (n=96)	p
Sangre	10 (4 - 17)	8 (3 - 13)	7 (3 - 12)	5 (2 - 9)	0,024
Plasma	15 (11 - 24)	13 (8 - 19)	10 (5 - 14)	8 (4 - 14)	0,001
Plaquetas	2 (1 - 3)	2 (1 - 3)	1 (1 - 2)	1 (0 - 2)	0,007
Fibrinógeno	2 (0 - 5)	1 (0 - 4)	0 (0 - 2)	0 (0 - 2)	0,002

Se ha calculado el índice de McCluskey para estimar el riesgo de transfusión masiva, no encontrándose diferencias entre los grupos.

Tabla 37. Índice de McCluskey.

	GRUPO A (n=36)	GRUPO B (n=39)	GRUPO C (n=169)	GRUPO D (n=96)	p
Índice de McCluskey	3 (1 - 6)	3 (1 - 5)	3 (0 - 6)	2 (0 - 6)	0,771

4.1.4.4. Técnica de implante del injerto

4.1.4.4.1. Reconstrucción biliar

No existen diferencias entre las técnicas de reconstrucción de la vía biliar en el TH entre los cuatro grupos.

Tabla 38. Técnicas de reconstrucción biliar utilizadas en el TH.

TÉCNICA	GRUPO A (n=36)	GRUPO B (n=39)	GRUPO C (n=169)	GRUPO D (n=96)	p
Colédoco-coledociana	36 (100%)	37 (94,9%)	159 (94,1%)	93 (96,9%)	0,635
Colédoco-coledociana con Tubo de Kehr	0 (0%)	2 (5,1%)	8 (4,7%)	1 (1%)	
Hepático-yeyunostomía	0 (0%)	0 (0%)	2 (1,2%)	2 (2,1%)	

4.1.5. MANEJO Y EVOLUCIÓN TRAS EL TRASPLANTE

4.1.5.1. Estancia hospitalaria

El tiempo de ingreso en UCI y en planta no presenta diferencias estadísticamente significativas al analizar los cuatro grupos de pacientes

Tabla 39. *Tiempo de ingreso tras el TH.*

RECEPTOR	GRUPO A (n=36)	GRUPO B (n=39)	GRUPO C (n=169)	GRUPO D (n=96)	P
Tiempo UCI	4 (3 - 6)	4 (3 - 6)	3 (2 - 5)	3 (2 - 6)	0,457
Tiempo planta	13 (9 - 30)	16 (9 - 24)	13 (9 - 18)	13 (8 - 19)	0,515

4.1.5.2. Seguimiento analítico

Los valores analíticos no cumplen la normalidad. Se han encontrado diferencias significativas fundamentalmente en los parámetros citolíticos, de bilirrubina e INR del 1º día postoperatorio (DPO), siendo los valores más altos de éstos en el grupo A. En el 7º DPO se encuentran niveles de GOT superiores en el grupo C con respecto a los demás. El INR del 30º DPO es algo inferior en los pacientes del grupo B.

Tabla 40. *Valores analíticos en el 1º día tras el TH.*

1º DÍA POST-TH	GRUPO A (n=36)	GRUPO B (n=39)	GRUPO C (n=169)	GRUPO D (n=96)	P
GOT	1037 (371 - 2203)	852 (396 - 2051)	337 (233 - 667)	471 (217 - 1587)	0,038
GPT	1105 (604 - 1903)	959 (427 - 1561)	429 (252 - 757)	592 (300 - 1481)	0,019
GGT	56 (40 - 79)	52 (41 - 68)	45 (29 - 81)	60 (45 - 109)	0,267
Bilirrubina	2,8 (1,2 - 4,6)	2,2 (1 - 4)	1,8 (0,8 - 3,4)	1,4 (0,9 - 2,3)	0,027
INR	1,69 (1,4 - 1,9)	1,50 (1,3 - 1,8)	1,37 (1,2 - 1,6)	1,26 (1,1 - 1,5)	0,066

Tabla 41. Valores analíticos en el 7º día tras el TH.

7º DÍA POST-TH	GRUPO A (n=36)	GRUPO B (n=39)	GRUPO C (n=169)	GRUPO D (n=96)	p
GOT	39 (33 - 55)	38 (22 - 67)	49 (33 - 76)	36 (28 - 63)	0,009
GPT	136 (118 - 240)	165 (89 - 293)	182 (127 - 285)	142 (78 - 371)	0,163
GGT	302 (143 - 550)	159 (103 - 408)	219 (150 - 427)	231 (145 - 398)	0,644
Bilirrubina	0,98 (0,7 - 6,3)	1 (0,7 - 4,7)	1,2 (0,8 - 2,3)	0,9 (0,7 - 1,4)	0,335
INR	1 (0,9 - 1,1)	1 (0,9 - 1,1)	1,1 (1 - 1,2)	1,1 (1 - 1,1)	0,289

Tabla 42. Valores analíticos en el 30º día tras el TH.

30º DÍA POST-TH	GRUPO A (n=36)	GRUPO B (n=39)	GRUPO C (n=169)	GRUPO D (n=96)	p
GOT	20 (13 - 40)	17 (14 - 38)	22 (15 - 35)	28 (14 - 43)	0,849
GPT	31 (18 - 63)	28 (20 - 68)	44 (21 - 75)	51 (18 - 87)	0,664
GGT	107 (50 - 215)	64 (60 - 183)	116 (64 - 198)	128 (72 - 244)	0,352
Bilirrubina	0,73 (0,5 - 1,2)	0,68 (0,5 - 0,8)	0,82 (0,5 - 1,2)	0,72 (0,5 - 1)	0,176
INR	1,1 (1 - 1,2)	0,96 (0,9 - 1)	1,1 (1 - 1,2)	1 (1 - 1,1)	0,010

4.1.5.3. Inmunosupresión

Al analizar el esquema de inmunosupresión inicial y al año entre los cuatro grupos de pacientes no se observaron diferencias estadísticamente significativas. Casi la mitad de los pacientes recibieron tratamiento complementario con micofenolato mofetilo, que se mantuvo al año del trasplante.

Durante el primer año, también se modificó la pauta de inmunosupresión con mTOR entre un 14,8-28,1% de los pacientes.

Tabla 43. Esquema de inmunosupresión inicial tras el TH.

INMUNOSUPRESIÓN INICIAL	GRUPO A (n=36)	GRUPO B (n=39)	GRUPO C (n=169)	GRUPO D (n=96)	p
Tacrólimus	36 (100%)	38 (97,4%)	160 (94,7%)	92 (95,8%)	0,570
Ciclosporina	0 (0%)	1 (2,6%)	9 (5,3%)	4 (4,2%)	0,161
Micofenolato mofetilo	15 (41,7%)	21 (53,8%)	89 (52,7%)	48 (50%)	0,632
mTOR	0 (0%)	0 (0%)	1 (0,6%)	2 (2%)	0,437

Tabla 44. Esquema de inmunosupresión al año del TH.

INMUNOSUPRESIÓN AL AÑO	GRUPO A (n=36)	GRUPO B (n=39)	GRUPO C (n=169)	GRUPO D (n=96)	p
Tacrólimus	33 (91,7%)	31 (79,5%)	135 (79,8%)	74 (77%)	0,237
Ciclosporina	0 (0%)	0 (0%)	10 (5,9%)	0 (0%)	0,078
Micofenolato mofetilo	20 (55,6%)	17 (43,6%)	95 (56,2%)	56 (58,3%)	0,635
mTOR	6 (16,7%)	9 (23,1%)	25 (14,8%)	27 (28,1%)	0,159

4.1.5.4. Complicaciones postrasplante

4.1.5.4.1. FPI y DPI

Se ha encontrado una mayor incidencia de FPI en los pacientes del grupo A, con diferencias estadísticamente significativas con respecto a los otros grupos ($p=0,003$).

Tabla 45. *Fallo primario del injerto tras el TH.*

	GRUPO A (n=36)	GRUPO B (n=39)	GRUPO C (n=169)	GRUPO D (n=96)	p
Fallo Primario del Injerto	5 (13,9%)	1 (2,6%)	0 (0%)	2 (2,1%)	0,003

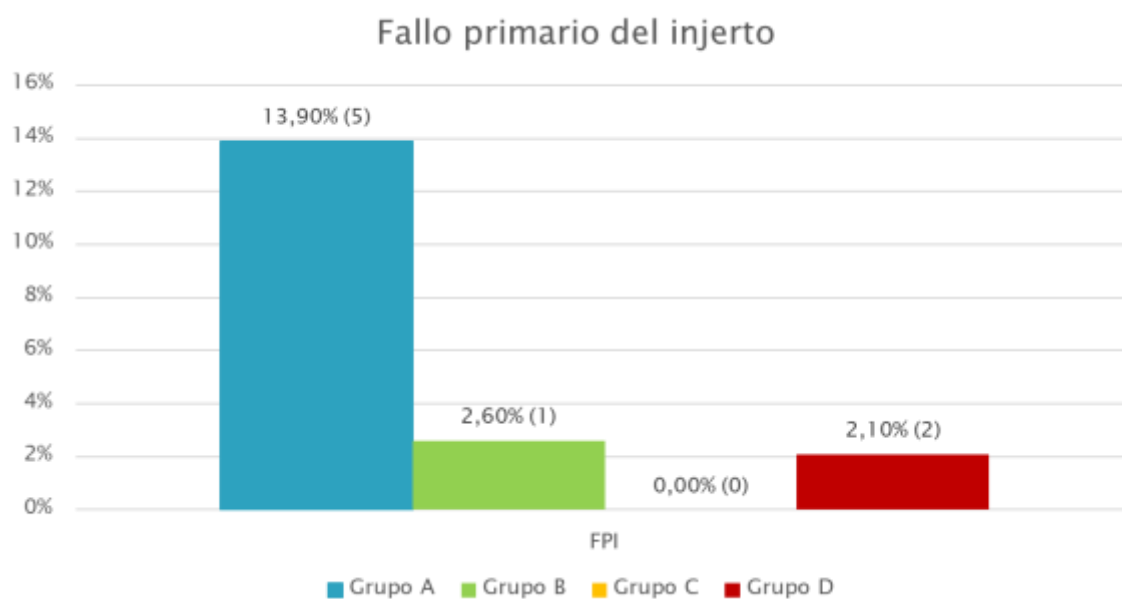


Figura 19. *Fallo primario del injerto.*

Tan sólo se produjo 1 caso de DPI (2,8%) del grupo A y en el 1,2% (2 pacientes) del grupo C, sin diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ($p=0,641$).

4.1.5.4.2. Trombosis de la arteria hepática

No se han encontrado diferencias en la aparición de TAH entre los grupos, presentándose en el 5,6% (2 pacientes) del grupo A, en el 2,6% (1 paciente) del grupo B, en el 4,1% (7 pacientes) del grupo C, y en el 2,1% (2 pacientes) del grupo D, con una $p=0,807$.

4.1.5.4.3. Rechazo agudo y crónico

Existió una incidencia significativamente menor de rechazo agudo en los pacientes del grupo A, sin encontrarse diferencias en los casos de rechazo crónico entre los distintos grupos.

Tabla 46. Rechazo agudo y crónico tras el TH.

	GRUPO A (n=36)	GRUPO B (n=39)	GRUPO C (n=169)	GRUPO D (n=96)	p
Rechazo Agudo	4 (11,1%)	16 (41%)	62 (36,7%)	44 (45,8%)	0,010
Rechazo Crónico	0 (0%)	3 (7,7%)	3 (1,8%)	3 (3,1%)	0,116

4.1.5.4.4. Complicaciones infecciosas pos-TH

Aunque la menor incidencia de complicaciones infecciosas se encuentra en el grupo B, las diferencias no han sido estadísticamente significativas entre los grupos ($p=0,301$).

Tabla 47. Complicaciones infecciosas pos-TH.

	GRUPO A (n=36)	GRUPO B (n=39)	GRUPO C (n=169)	GRUPO D (n=96)	p
Complicaciones Infecciosas	8 (22,2%)	3 (7,7%)	40 (23,7%)	16 (16,7%)	0,301

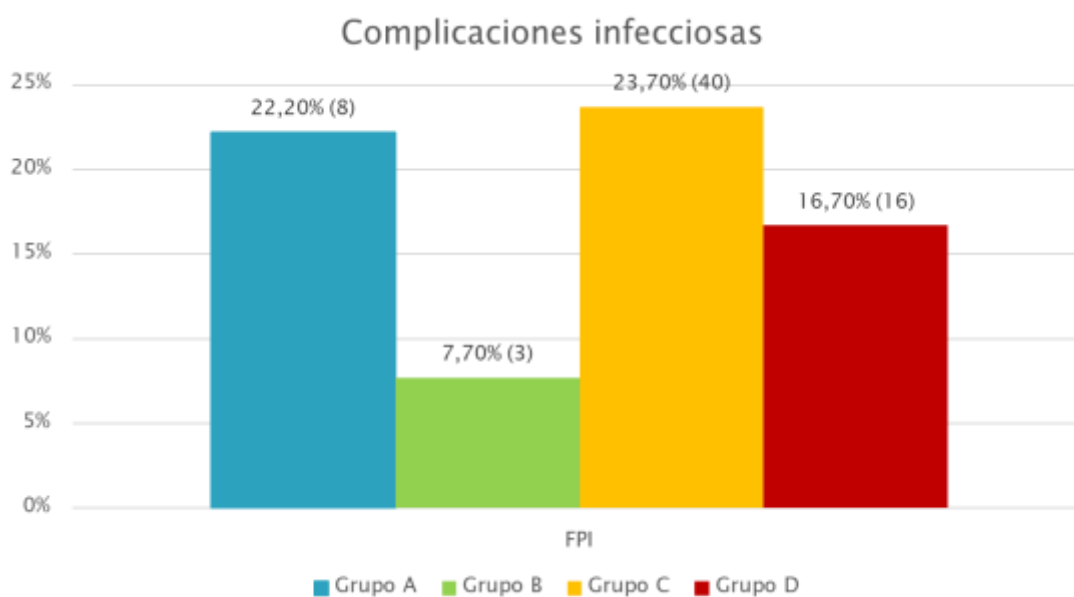


Figura 20. *Complicaciones infecciosas post-TH.*

4.1.5.4.5. *Insuficiencia renal de “novo”*

Se ha encontrado una mayor incidencia de insuficiencia renal al año del trasplante en los pacientes del grupo B, sin diferencia significativa con respecto a la incidencia del postoperatorio temprano.

Tabla 48. *Insuficiencia renal pos-TH.*

	GRUPO A (n=36)	GRUPO B (n=39)	GRUPO C (n=169)	GRUPO D (n=96)	p
Insuficiencia renal (1º mes)	9 (25%)	6 (15,4%)	24 (14,2%)	13 (13,5%)	0,310
Insuficiencia renal (1º año)	5 (13,9%)	10 (25,6%)	20 (11,8%)	16 (16,7%)	0,001

4.1.5.4.6. *Complicaciones biliares*

Los grupos A y B presentaron una incidencia significativamente mayor de complicaciones biliares.

Tabla 49. *Complicaciones biliares pos-TH.*

	GRUPO A (n=36)	GRUPO B (n=39)	GRUPO C (n=169)	GRUPO D (n=96)	p
Complicaciones biliares	11 (30,6%)	12 (30,8%)	23 (13,6%)	9 (9,4%)	0,001

En el análisis comparativo entre los grupos de DMCnc no se halló diferencia significativa respecto a la incidencia o tipo de complicación biliar, así como tampoco en las medidas de tratamiento empleadas o en el porcentaje de resolución.

Tabla 50. *Complicaciones biliares de los grupos procedentes de DMC.*

	GRUPO A (n=36)	GRUPO B (n=39)	p
COMPLICACIÓN BILIAR	11 (30,6%)	12 (30,8%)	0,984
Fístula biliar	1 (2,8%)	1 (2,6%)	0,954
MBS	2 (5,6%)	2 (5,1%)	0,934
NABS	7 (19,4%)	5 (12,8%)	0,434
Estenosis anastomosis	1 (2,8%)	4 (10,3%)	0,195
TRATAMIENTO			
Hepato-yeyunostomía	3 (8,8%)	2 (5,4%)	0,574
CPRE	2 (5,7%)	1 (2,6%)	0,507
CTPH	9 (25%)	11 (28,9%)	0,796
Prótesis	5 (14,3%)	6 (15,8%)	0,858
Resolución	6 (60%)	7 (58,3%)	0,937

4.1.5.4.7. Retrasplante hepático

En el análisis de la incidencia de retrasplante entre los grupos se observó un aumento significativo de la tasa de retrasplante en los pacientes del grupo A, siendo la causa más común el FPI seguida de las complicaciones biliares.

Tabla 51. *Incidencia y causas de retrasplante.*

	GRUPO A (n=36)	GRUPO B (n=39)	GRUPO C (n=169)	GRUPO D (n=96)	p
Retrasplante Hepático	7 (19,4%)	2 (5,1%)	6 (3,6%)	6 (6,3%)	0,005
• FPI	5 (71,4%)	1 (50%)	0 (0%)	2 (33,3%)	
• Recidiva VHC	0 (0%)	0 (0%)	1 (16,7%)	2 (33,3%)	
• CB	2 (28,6%)	1 (50%)	1 (16,7%)	0 (0%)	
• TAH	0 (0%)	0 (0%)	2 (33,3%)	1 (16,7%)	
• Otros	0 (0%)	0 (0%)	2 (33,3%)	1 (16,7%)	

4.1.5.4.8. Causa de éxitus en el seguimiento

La mayor mortalidad en el seguimiento se evidencia en el grupo de pacientes > 60 años con injertos procedentes de DMC, siendo la causa predominante la recurrencia del VHC, seguida por causas cardiovasculares y el desarrollo de tumores.

Tabla 52. Causas de fallecimiento durante el seguimiento.

	GRUPO A (n=36)	GRUPO B (n=39)	GRUPO C (n=169)	GRUPO D (n=96)	p
Éxitus	4 (11,1%)	14 (35,9%)	8 (4,7%)	12 (12,5%)	< 0,001
• Cardiovascular	0 (0%)	3 (21,4%)	2 (25%)	4 (33,3%)	
• Recurrencia de HCC	0 (0%)	2 (14,3%)	0 (0%)	3 (25%)	
• Otros tumores	0 (0%)	3 (21,4%)	2 (25%)	2 (16,7%)	
• Recurrencia de VHC	1 (25%)	4 (28,6%)	3 (37,5%)	0 (0%)	
• Infecciones	1 (25%)	1 (7,1%)	0 (0%)	1 (8,3%)	
• Complicaciones biliares	0 (0%)	1 (7,1%)	1 (12,5%)	1 (8,3%)	
• Otros	2 (50%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (8,3%)	

4.1.6. SUPERVIVENCIA

4.1.6.1. Supervivencia global

Con un seguimiento medio de 1867 ± 1292 días (rango 3 – 4243 días), fallecieron 81 pacientes (23,8%), siendo la supervivencia global a 1, 3 y 5 años del 90,4%, 86,3% y 82,7%, respectivamente.

4.1.6.2. Supervivencia actuarial del paciente

Se han encontrado supervivencias más altas en los grupos de menor edad al año, a los 3 años y a los 5 años. Los peores resultados de supervivencia se obtienen en el grupo B. Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Tabla 53. *Supervivencias del paciente.*

SPV DEL RECEPTOR	GRUPO A (n=36)	GRUPO B (n=39)	GRUPO C (n=169)	GRUPO D (n=96)	p
1 año	91,7%	71,8%	94,1%	80%	< 0,001
3 años	85,9%	56,3%	89,8%	73,6%	
5 años	85,9%	48,7%	86,7%	66,3%	

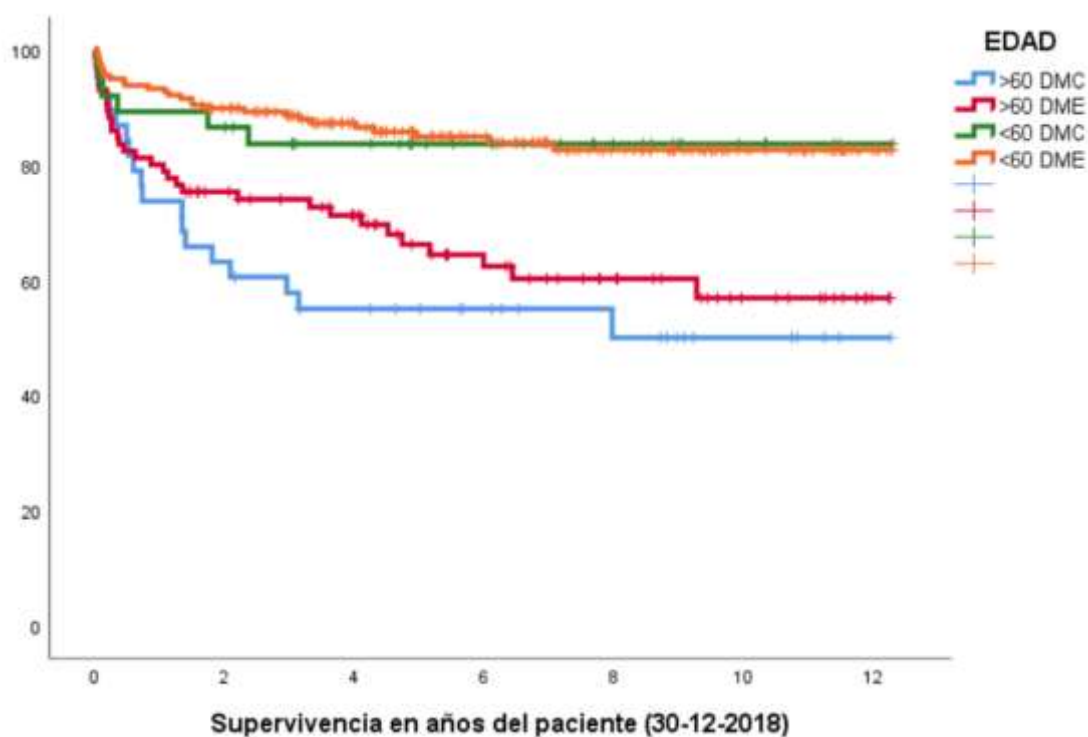


Figura 21. *Supervivencia actuarial del paciente.*

4.1.6.3. Supervivencia actuarial del injerto

La supervivencia al año del injerto es superior en los grupos procedentes de DME, siendo el peor resultado obtenido en el grupo B, seguido por el grupo A. A los 3 y 5 años, la pérdida del injerto sigue siendo más alta en el grupo B, mientras que se

estabiliza en el grupo A, de forma que los pacientes de mayor edad presentan peores resultados. Se han encontrado diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 54. *Supervivencias del injerto.*

SPV DEL INJERTO	GRUPO A (n=36)	GRUPO B (n=39)	GRUPO C (n=169)	GRUPO D (n=96)	p
1 año	75%	69,2%	92,9%	76,8%	< 0,001
3 años	72%	51%	88%	70,3%	
5 años	72%	45,9%	84,3%	62,8%	

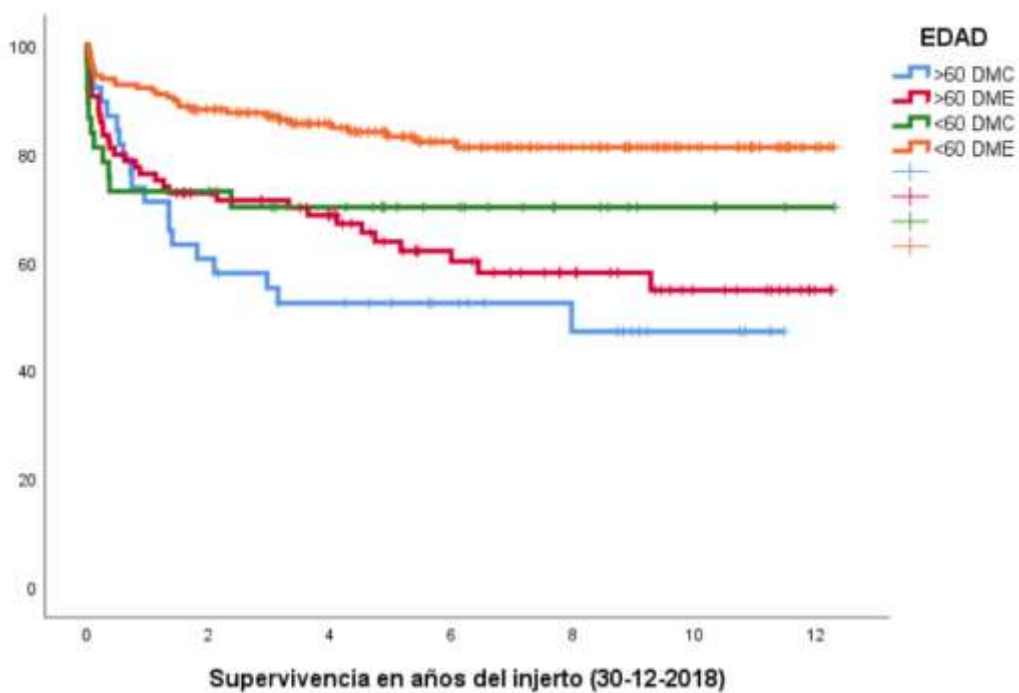


Figura 22. *Supervivencia actuarial del injerto.*

4.1.7. ANÁLISIS MULTIVARIABLE DE LA SUPERVIVENCIA DE PACIENTE E INJERTO

Para el análisis de la supervivencia del injerto y del paciente, se ha realizado un modelo de regresión de Cox, en el que se han incluido las variables con significación estadística o con relevancia clínica para realizar el modelo de análisis.

4.1.7.1. Análisis de la supervivencia del paciente

Las variables que han demostrado tener un impacto en la supervivencia del paciente son la edad del receptor, la bilirrubina pretrasplante y la transfusión de hematíes (Tabla 55).

Tabla 55. Modelo de regresión de la supervivencia del paciente.

	HR	IC (95%)	p
Hepatocarcinoma	3,807	0,87 – 16,67	0,076
Edad del receptor < 60 años	0,253	0,12 – 0,53	< 0,001
Bilirrubina pretrasplante	0,764	0,63 – 0,93	0,008
Transfusión de hematíes	1,084	1,05 – 1,12	< 0,001

4.1.7.2. Análisis de la supervivencia del injerto

Con respecto a la supervivencia del injerto, se ha encontrado relación con la edad del receptor y con la transfusión de hematíes. El resto de los parámetros también han demostrado un impacto significativo en la supervivencia del injerto (Tabla 56).

Tabla 56. Modelo de regresión de la supervivencia del injerto.

	HR	IC (95%)	p
Hepatocarcinoma	5,007	1,18 – 21,32	0,029
Edad del receptor < 60 años	0,392	0,21 – 0,74	0,004
Creatinina pretrasplante	2,430	1,21 – 4,86	0,012
Transfusión de hematíes	1,042	1,02 – 1,06	< 0,001

DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

Durante los últimos años los resultados del TH han mejorado de forma notable y por este motivo se han ampliado las indicaciones a receptores de mayor edad (77, 175).

En Europa, entre 2012 y 2016, hemos experimentado un incremento de más del 16% en el número de trasplantes en receptores mayores de 65 años (175-178), mientras que en EEUU, en la última década, el 25% de los pacientes que recibieron un TH eran mayores de 65 años (179). En España, en el año 2010, el 29,2% de los pacientes que recibieron un TH eran mayores de 60 años, mientras que en 2019 dicha proporción se incrementó hasta el 43,8% (538 pacientes de un total de 1227 trasplantes), permaneciendo en lista de espera 660 receptores por encima de 60 años (60).

En el contexto de nuestro centro, que en el 2019 ha presentado el mayor tiempo en lista de espera a nivel nacional (mediana de 124 días) (60), se hace imperiosa la necesidad de plantearse nuevas fuentes de donación, recurriendo a aquellas con criterios expandidos (donantes en muerte circulatoria, donante vivo e injertos parciales).

En el año 2006 iniciamos el programa de DMCnc. Se trata de un proceso muy demandante en cuanto a la movilización de recursos humanos (servicio de urgencias, coordinadores de trasplante, cirujanos, etc.) y materiales, suponiendo actualmente en nuestro centro algo más del 10% de los donantes válidos para TH. Nuestra serie de TH realizada con injertos de DMCnc es la más numerosa hasta ahora publicada (85). Este tipo de TH exige una cuidadosa selección del

donante y receptor porque, debido al prolongado periodo de isquemia, está asociado a altos porcentajes de FPI y de CI ^(83, 142).

No existe evidencia en las series publicadas sobre la influencia de la edad del receptor en los resultados del TH con DMCnc ^(84, 136-141, 143-145), destacándose solamente en la última revisión de nuestra serie como un factor de riesgo negativo con un hazard ratio de 3,38 (IC 95% 2,11–5,42) para la supervivencia del paciente y del 2,31 (IC 95% 1,48–3,58) para la supervivencia del injerto ⁽⁸⁵⁾.

La eficiencia del programa de DMCnc en nuestro estudio es de un 12% con respecto a las alertas de potenciales DMCnc, habiendo disminuido con los años a la par que se mejoraban los resultados, debido a una selección más estricta de donante y receptor ⁽¹⁴²⁾. No obstante, la rentabilidad de los programas de DMCnc es baja en otras experiencias; así el grupo del hospital Clinic publica una rentabilidad del 8,5% ⁽¹³⁹⁾, incluso menor en el estudio francés multicéntrico con un 4,34% ⁽¹⁴³⁾. La mayoría de los donantes rechazados se debieron a alteraciones analíticas y flujos inadecuados en bomba o tiempos de isquemia prolongados. Llama la atención el bajo índice de rechazo familiar a la donación, explicado entre otras causas por la menor estancia en el centro de los donantes ⁽¹⁸⁰⁾.

En nuestro estudio existe una diferencia estadísticamente significativa respecto a la edad del donante entre los grupos, especialmente si contrastamos los grupos de DMCnc con los DME. Ello es debido en parte a la selección del DMCnc por protocolo, que es siempre inferior a 55 años, siendo las causas más frecuentes de fallecimiento del DMC el infarto de miocardio y la arritmia al igual que en la mayoría de las experiencias publicadas ^(137, 139, 143) y a diferencia del DME, que en nuestro estudio se debe mayoritariamente a accidentes

cerebrovasculares. De hecho, en la serie del hospital Clinic los donantes descartados presentaban mayor edad media que los donantes válidos, insinuándose una cierta relación de la edad del donante con la validez del mismo (47 años versus 51 años $p=0,02$) ⁽¹³⁹⁾. En la serie francesa ⁽¹⁴³⁾, la edad de los donantes está limitada a 55 años, con una edad media de 37 años (rango: 19-54 años) y en la italiana ⁽¹⁴⁵⁾ se utilizaron donantes con una edad media de 51 años (rango: 46-61), sin diferencia significativa con los injertos descartados, también con una media de 51 años (rango: 41-59). Esta menor edad media del DMCnc se ha compensado en parte en nuestra serie al limitar la edad de los DME a 70 años, lo que significa la exclusión de un tercio de nuestros receptores de TH por la edad del donante.

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los tiempos de parada, parámetros en bomba ni analíticas durante el proceso de donación de los DMCnc entre los receptores mayores y menores de 60 años, lo que confirma la ausencia de selección de receptores por edad en función de las características de los donantes en bomba. Dichos parámetros son un reflejo no perfecto del sufrimiento de los órganos del donante por fenómenos de isquemia reperusión ⁽¹⁸¹⁾.

También existe un sesgo muy importante respecto al sexo de los donantes, consistente en que, si bien entre los varones es más frecuente la DMCnc debido a las causas de fallecimiento, el sexo femenino generalmente acumula menor morbilidad, siendo los donantes más frecuentemente válidos para la DMCnc. No obstante, en nuestro estudio la mayoría de los donantes de DMCnc han sido varones (90,6%). Este hecho es común en la mayoría de las series de DMCnc publicadas, donde el sexo masculino era el donante predominante, 82% en la

serie del Clinic ⁽¹³⁹⁾, 77% en la serie francesa ⁽¹⁴³⁾ y un 85% en la italiana ⁽¹⁴⁵⁾. Asimismo, el donante de sexo femenino en receptor de sexo masculino se ha relacionado con una peor supervivencia de paciente e injerto en algunos estudios ^(182, 183).

Tampoco hemos encontrado diferencias respecto al IMC de los donantes, generalmente por debajo de 30, aunque cada vez está más en controversia, que éste sea un punto de corte adecuado para los donantes hepáticos ⁽¹⁸⁴⁾.

En nuestro estudio no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas respecto a la calidad histológica de los injertos entre los cuatro grupos, en relación al daño histológico de preservación o a los parámetros de esteatosis. Ello se debe en parte a la exclusión por protocolo de los DMCnc con macroesteatosis por encima del 30% y también de los injertos con macroesteatosis mayor del 30% del grupo control, al asociarse ambos parámetros a una mayor tasa de FPI ⁽¹⁰⁵⁾.

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas con respecto al sexo o al IMC de los receptores; sin embargo, si hemos encontrado diferencias con respecto a la edad, debido a los criterios en la configuración de los grupos. En nuestra serie de DMCnc no se ha limitado la edad de los receptores en el momento del trasplante, con una media de 58,8 años, si bien es cierto que la mayoría de las series de DMCnc no realizan el TH en receptores mayores de 60 años. Así, en el grupo de La Coruña la edad media fue de 56 años (rango: 36-66 años) ⁽⁸⁴⁾; en el del Clinic, de 55 años (rango: 49-60 años) ⁽¹³⁹⁾; en el multicéntrico francés se limitó la edad de los receptores por debajo de 65 años, con una media de 54 años (rango: 48-63 años) ⁽¹⁴³⁾; y en la experiencia italiana la edad media fue de 56 años (54-63 años) ⁽¹⁴⁵⁾.

En nuestro estudio no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas con respecto a la distribución de los factores de riesgo cardiovasculares, que deberían ser más frecuentes según aumentamos la edad del receptor. Sí encontramos diferencias con respecto a la distribución de la hipertensión, más frecuente en los grupos de mayor edad, lo que concuerda con otros estudios como un factor leve de riesgo cardiovascular ^(61, 77). Ello traduce una selección cuidadosa con respecto a los antecedentes personales de nuestros receptores de mayor edad, especialmente con respecto a los antecedentes cardiovasculares, estatus funcional e investigación de posibles tumores, más allá de la evaluación convencional, puesto que son reconocidos factores de riesgo de supervivencia del paciente y del injerto ^(61, 62). Otro importante factor de riesgo independiente de mortalidad como es la función renal ^(186, 187), también ha sido similar entre los grupos de nuestra serie, así como la diabetes que también se ha referido como un factor que condiciona una disminución de la supervivencia del paciente ^(70, 72, 75, 187).

Respecto a las indicaciones de trasplante, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en referencia a la cirrosis por VHC o cirrosis enólica, siendo distinta la distribución del hepatocarcinoma. Al igual que en nuestra experiencia, los injertos procedentes de DMCnc se han empleado más frecuentemente en receptores con HCC ^(84, 139, 143, 145). Asimismo, dichos injertos de DMCnc también los hemos implantado con más frecuencia en receptores con una edad significativamente más avanzada, confirmando además los datos de otras series en las que los receptores de hígados procedentes de DMCnc se han trasplantado en un periodo más corto en lista de espera, aunque sin alcanzar significación estadística ⁽¹⁴³⁾. Todo esto se justifica

en parte por el hecho de que al principio de nuestro programa de DMCnc se seleccionaban pacientes con HCC y una buena reserva funcional, lo que permitiría asumir un trasplante en caso de FPI, hecho en el que coinciden otros autores ^(137, 139, 143, 145). Por otro lado, en los últimos años se ha observado un aumento en cuanto a la indicación de TH por HCC en la población de mayor edad ^(188, 189).

No hemos observado diferencias estadísticamente significativas con respecto a los valores analíticos previos al trasplante. Dichos resultados concuerdan con la mayoría de las series publicadas ^(64, 67, 70, 190) y representan una mejor selección de los receptores de mayor edad. De hecho, en otras experiencias se han identificado los niveles pre-TH de albúmina < 2,5 mg/dL o de creatinina > 1,6 mg/dL como factores de riesgo de supervivencia a 5 años ⁽¹⁸⁷⁾, e incluso como factores que aumentaban la mortalidad intrahospitalaria ⁽¹⁹⁰⁾.

Se ha relacionado la edad avanzada del receptor con malos resultados en pacientes con índice de MELD elevado ⁽⁷⁷⁾. Asimismo, los pacientes con elevado MELD no suelen ser buenos receptores de hígados de DCMnc ⁽¹⁴⁵⁾. En nuestro estudio, el índice de MELD no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, siendo discretamente inferior en los grupos de receptores > 60 años, debido en gran parte a la presencia de hepatocarcinoma, especialmente notable en los receptores de injertos hepáticos procedentes de DMCnc (64% de nuestros pacientes).

Llamativamente sí hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas respecto a la clasificación de Child-Pugh, especialmente con mayor deterioro los pacientes de los grupos trasplantados con injertos de DMCnc, donde en más del 80% eran Child-Pugh B o C. Esto se debe en parte al concepto subjetivo de la

clasificación de Child-Pugh en cuanto a la catalogación de la encefalopatía y descompensación edemato-ascítica se refiere, traduciendo una mayor urgencia a la hora de trasplantar a estos pacientes, que a pesar de mantener una buena reserva funcional analítica hepática presentan mayores complicaciones de la cirrosis, por lo que se les ofrece un injerto hepático de DMCnc para minimizar el tiempo en lista de espera.

Para un mejor conocimiento de la situación real en lista de espera algunos autores han propuesto mejorar las escalas de MELD y Child-Pugh con la valoración de la hipoalbuminemia, la sarcopenia, la ascitis o la hipertensión portal, que fisiológicamente estarían más disminuidas en la población de mayor edad ^(186, 191).

En nuestro estudio, los pacientes que reciben un órgano procedente de DMCnc presentan un menor tiempo en lista de espera, con una disminución estadísticamente significativa ⁽⁸⁵⁾. Este dato resulta especialmente relevante en aquellos receptores con HCC y de mayor edad por la mayor tendencia a ser descartados durante su estancia en lista de espera ^(188, 192). No obstante, debido a unos índices más elevados de FPI, CI y retrasplante que presentan estos injertos ^(85, 142) varios grupos han cuestionado el beneficio real de la disminución del tiempo en lista de espera. Así, Dageforde et al. ⁽¹⁹³⁾ demuestran que para un paciente medio en un centro donde los DMC sean menos del 10% y las tasas de retrasplante < 21% estos órganos resultan coste-efectivos y mejoran la supervivencia en lista de espera.

No existen diferencias entre los grupos de nuestra serie en cuanto a los TIF, aunque sí se observa una cierta tendencia a un menor TIF en los receptores de DMCnc, ya que todo el proceso se lleva a cabo dentro del centro hospitalario,

siendo un factor relevante cuando es mayor de 6 horas por asociarse a la pérdida de injerto ⁽⁸²⁾. También existe una cierta tendencia a menores TIC, que probablemente se deba a la ausencia de cirugías previas en los receptores de DMCnc. Tampoco hemos encontrado diferencias entre los grupos de DMCnc respecto a los flujos en bomba y transfusiones en bomba, siendo muy similares a los comunicados en la literatura ^(84, 139); resultando parámetros indirectos de vasoconstricción del donante, que se asocia a una mayor incidencia de FPI ^(142, 168).

En el presente estudio, la transfusión de hemoderivados ha sido significativamente mayor entre los dos grupos de pacientes trasplantados con injertos de DMCnc. Clásicamente se ha atribuido un mayor sangrado en los receptores de hígados de DMCnc por el estrés isquémico al que están sometidos dichos injertos ⁽¹⁸¹⁾ y al desarrollo de una mayor hiperfibrinólisis secundaria al prolongado periodo de parada cardiaca que sufren estos donantes ⁽¹⁹⁴⁾. Asimismo, la mayor tasa de FPI en el grupo de DMCnc provoca una mayor necesidad de transfusión, por lo que la disminución de esta complicación, así como una mejor selección de donantes y receptores ha disminuido la necesidad de transfusión en los últimos años ⁽¹⁴²⁾.

No hemos encontrado diferencias significativas respecto a la reconstrucción biliar pos-TH, siendo la reconstrucción colédoco-coledociana sin Kehr la más frecuentemente empleada en todos los grupos. Esto concuerda con otros equipos que han empleado injertos de DMCnc ^(137, 139, 145), aunque el grupo francés reconstruye mayoritariamente utilizando un tubo de Kehr ⁽¹⁴³⁾. Al analizar varios meta-análisis, se ha recomendado la utilización del tubo de Kehr especialmente cuando se realiza un TH con DMCC para prevenir la estenosis

anastomótica ⁽¹⁵⁸⁾ o para minimizar el efecto de la fístula biliar, al igual que en el meta-análisis de la Universidad de Zhejiang ⁽¹⁹⁵⁾. Ciertos grupos defienden el empleo de una derivación bilioentérica para minimizar las CB intrahepáticas, pero el estudio de Suárez et al. ⁽¹³⁷⁾, demuestra un aumento hasta 4,4 veces más en la tasa de CB cuando se emplea dicha técnica, probablemente no relacionado tanto con la técnica en sí como por la selección de pacientes en las que se realiza ⁽¹³⁷⁾. La técnica de colocación de tubo de Kehr no está exenta de desarrollar CB tanto en DME como en DMCC o DMCnc, observando en dos meta-análisis un aumento del riesgo de fístula biliar cuando se utiliza el Kehr ^(196, 197), mientras que, en otro meta-análisis, con el uso del Kehr no se observan diferencias en la morbilidad biliar, pero sí una menor tasa de fístulas ⁽¹⁹⁵⁾. Estos meta-análisis están referidos a la utilización de injertos de DME, donde las estenosis biliares son fundamentalmente anastomóticas, pero en el caso de los injertos de DMCnc la mayoría de las fístulas biliares son no anastomóticas, es decir por CI y de localización fundamentalmente en la confluencia biliar y en la vía biliar intrahepática ⁽¹⁴²⁾. Por tanto, poco beneficio puede ofrecer el tubo de Kehr en el TH con hígados de DMCnc.

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los receptores respecto a la estancia en UCI ni en planta, al igual que otros grupos previamente han comunicado ^(59, 190). Por otro lado, hemos hallado un mayor pico de citolisis en los injertos procedentes de DMCnc, así como un mayor INR, debiéndose en gran medida a la mayor tasa de FPI y al efecto de la parada cardíaca prolongada en estos donantes. Dichas diferencias prácticamente desaparecen a partir de la primera semana, confirmándose en los análisis al 30º día del TH.

Contrariamente a otros autores ^(68, 70, 198), nuestra tasa de rechazo agudo por biopsia ha sido mayor en el grupo de mayor edad de forma estadísticamente significativa. A pesar de no existir diferencias en cuanto a la inmunosupresión al mes ni al año del trasplante, en los grupos de mayor edad tendemos a la minimización de la inmunosupresión para intentar no dañar la función renal y disminuir la incidencia de tumores *de novo*. Asimismo, en los grupos de mayor edad se realiza biopsia con mayor frecuencia para confirmar rechazo y evitar los efectos secundarios del tratamiento del mismo, ya que en los grupos más jóvenes, ante la sospecha, se aumenta la inmunosupresión y solo se realiza biopsia en caso de no mejoría de la función hepática. Con el tiempo, nuestro protocolo de reducción de inmunosupresión se basa en el cambio del régimen de inmunosupresión basado en inhibidores de calcineurina (ICN) por regímenes de monoterapia con micofenolato mofetilo o con mTORi tratando de reducir los efectos secundarios producidos por los ICN (nefrotoxicidad, hipertensión, dislipemia, diabetes, aumento del riesgo de desarrollo de tumores y recurrencia de HCC) ⁽¹⁹⁹⁻²⁰²⁾. Además, dichas complicaciones se han relacionado con más frecuencia con los receptores mayores de 60 años, y son factores que generan sinergia con los ICN para el desarrollo de enfermedad renal y mortalidad pos-TH ⁽²⁰³⁻²⁰⁶⁾. De hecho, en nuestra experiencia, el porcentaje de daño renal en el primer mes es similar entre los grupos, pero al cabo del año el daño renal fue significativamente mayor en los grupos de mayor edad, especialmente entre los receptores de injertos de DMCnc.

Las CB y el FPI, ambas atribuidas a un prolongado tiempo de isquemia, son más frecuentes entre receptores de DMCC ^(151, 207, 208) y aún más frecuentes entre los receptores de DMCnc ^(137, 139, 143, 145). Las CB son el talón de Aquiles de la DMC

y, en nuestra experiencia, son la causa principal de retrasplante entre los receptores de DMCnc, al igual que en otras series ya publicadas ^(84, 139, 142, 145). A pesar de ello, muchos de nuestros pacientes con CB han sido manejados con procedimientos menos invasivos sin necesidad de retrasplante, como son las dilataciones por CTPH o CPRE, así como mediante derivación bilioentérica en presencia de estenosis no anastomóticas con función hepática adecuada ⁽¹⁴²⁾. En nuestra serie, las CB fueron tratadas mediante dilataciones por CTPH o CPRE, y mediante hepático-yeyunostomía en Y de Roux en caso de fracaso por las dos primeras terapias conservadoras, realizándose un TH en los tres casos en que las anteriores medidas fracasaron ⁽¹⁴²⁾.

Tampoco hemos encontrado diferencias en la edad de los receptores de injertos de DMCnc en relación a las distintas complicaciones biliares, ni a la incidencia de retrasplante por dicha causa. Por otra parte, llama la atención la mayor tasa de FPI entre los receptores más jóvenes de DMCnc, debido a que se concentran en la primera época de la serie (primeros 5 años), donde la edad de los candidatos era un criterio de selección de nuestros receptores. De hecho, según algunos autores ⁽¹⁴⁸⁾, la edad del receptor no se ha asociado a una mayor tasa de FPI.

En una reciente publicación, la utilización de la PRN en DMCC frente a la extracción super-rápida del injerto hepático se ha asociado a un descenso significativo de la tasa de CB y FPI ⁽⁸³⁾.

No hemos encontrado diferencias significativas, respecto a las tasas de TAH, entre los grupos de estudio, en parte probablemente debido a la selección entre los DMCnc de donantes menores de 50 años con poca comorbilidad y a la exclusión de donantes mayores de 70 años en el grupo de DME.

Las complicaciones infecciosas no se han mostrado diferentes entre los cuatro grupos, lo que concuerda con otras experiencias empleando solo DME ^(63, 70). Se han demostrado supervivencias similares a un año entre receptores mayores y menores de 60 años, pero la mayoría de las series empleando DME comunican supervivencias a 5 años significativamente inferiores en los receptores mayores de 60 años con respecto a los más jóvenes ^(63, 69, 77, 200). Sin embargo, el único meta-análisis publicado al respecto no encuentra diferencias significativas a largo plazo en relación a la supervivencia del paciente e injerto entre los receptores mayores y menores de 65 años ⁽⁶¹⁾, ni otros estudios entre mayores y menores de 70 años ⁽⁵⁹⁾. Incluso hay series publicadas con buenos resultados del TH en receptores por encima de 75 años ⁽²¹⁰⁾.

La edad superior a 65 años se ha identificado como un factor de riesgo de mortalidad a 1 año, y la presencia de coronariopatía o arritmia también se han señalado como factores de riesgo independientes de pobre supervivencia a largo plazo ⁽¹⁹⁰⁾. Varias series han publicado supervivencias similares del paciente a 1 año entre receptores de DMCnc y DME, aunque la supervivencia del injerto fuese significativamente inferior en receptores de DCMnc ^(85, 135-137, 143), demostrando una mayor tasa de retrasplante entre los receptores de DMCnc.

Nuestro estudio es el único que analiza el impacto del empleo de injertos procedentes de DMCnc en receptores mayores y menores de 60 años, encontrando diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia a 5 años del paciente y del injerto. Las tres principales causas de mortalidad durante el seguimiento, que especialmente han penalizado la supervivencia a los receptores mayores de 60 años con hígados procedentes de DMCnc, han sido la enfermedad cardiovascular (3 casos), la recurrencia de VHC (4 pacientes) y el

desarrollo de neoplasias *de novo* (3 pacientes), enfermedades todas ellas relacionadas con la población trasplantada de mayor edad ^(63, 77, 211, 212). Así, la mayoría de la mortalidad en receptores mayores de 60 años de injertos de DMCnc no es inherente al tipo de injerto o a complicaciones técnicas del procedimiento, sino a la indicación de cirrosis VHC y consiguiente recidiva (en el momento en el que se desarrolló este estudio no estaba establecido el tratamiento del VHC con los AAD) y al desarrollo de tumores *de novo* asociado al proceso de envejecimiento. El tratamiento eficaz con los nuevos AAD de los pacientes con cirrosis por VHC se debe asociar prácticamente a la ausencia de recidiva del VHC y, por tanto, ser unos buenos candidatos a TH utilizando injertos de DMCnc sin ninguna diferencia en cuanto a supervivencia al compararlos con injertos de DME ⁽²¹³⁾.

La selección cuidadosa de los receptores de edad avanzada debe ser la norma a seguir con todos los candidatos a TH, especialmente entre los receptores con enfermedad alcohólica y consumo de tabaco, dada la alta prevalencia de tumores *de novo* ^(127, 214). La minimización de la inmunosupresión que resulte eficaz y el cribado periódico en busca de neoplasias *de novo* deben ser parte del protocolo de seguimiento de dichos pacientes ⁽¹⁸⁵⁾. Asimismo, la mayoría de la mortalidad postrasplante en pacientes de edad avanzada está asociada a factores de riesgo cardiovascular y a tumores ⁽²¹¹⁾. Sin embargo, las guías americanas siguen concluyendo que la edad por encima de 70 años no es una contraindicación absoluta para trasplante ⁽²¹⁵⁾, mientras que en España se están ampliando las indicaciones para trasplante en la misma dirección ⁽²¹⁶⁾.

Recientemente se han identificado 5 factores de riesgo en receptores con negatividad para el VHC como contribuyentes de morbimortalidad en el pos-TH:

la edad mayor de 60 años, la necesidad de intubación previa al trasplante, la diabetes, la necesidad de hemodiálisis y la creatinina > 1,5 mg /dl, pero hay que recordar que la mortalidad también se ve modificada por factores del donante, especialmente cuando la edad avanzada recae en donantes con criterios extendidos ⁽¹⁸⁵⁾, como es el caso de los receptores mayores de 60 años con donantes DMCnc, con isquemias significativamente mayores que los DME. Un artículo reciente sostiene que la edad del receptor sigue siendo un factor de riesgo clave a considerar en el TH ⁽²¹⁷⁾.

El análisis multivariable de nuestro estudio muestra la bilirrubina y la transfusión de sangre como factores de riesgo independientes relacionados con la supervivencia del paciente, siendo el HCC, la creatinina y la transfusión de sangre factores de riesgo para la supervivencia del injerto. De hecho, la edad del receptor por debajo de 60 años es un factor protector para la supervivencia del injerto. Dicho análisis no demuestra que el empleo de injertos de DMCnc constituya un factor de riesgo para la supervivencia del injerto o del paciente.

Tanto en el empleo de injertos de DMCnc como en el de DMCc se han establecido límites y restricciones para el empleo seguro de dichos donantes. Sin embargo, la utilización de máquinas de perfusión antes del implante podría mitigar la disfunción primaria del injerto ⁽²¹⁸⁾ y reducir las complicaciones inherentes al uso de DMC (bilíares y FPI) ^(164, 219) siendo probablemente en el futuro el estándar de uso de los DMC, habiéndose publicado un único caso de DMCnc con criterios expandidos con PRN ⁽²²⁰⁾, lo que podría ampliar en un futuro la rentabilidad de este tipo de donación. De cualquier forma, es importante reseñar que, con la selección más cuidadosa de estos DMCnc en nuestro centro,

en los últimos años, se ha reducido la tasa de FPI y han mejorado las supervivencias del paciente y del injerto empleando injertos de DMCnc ⁽⁸⁵⁾.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones, como son la recolección de datos, que es retrospectiva y la escasa cantidad de pacientes en los grupos de DMCnc, a pesar de que la serie constituye la más numerosa hasta ahora publicada en la literatura.

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

Del análisis de los cuatro grupos de estudio se concluye:

1. Respecto a las características de los donantes, sólo se ha observado de forma significativa una menor edad entre los donantes de DMCnc con predominancia del género masculino.
2. No se han detectado diferencias estadísticamente significativas entre las características pretrasplante de los receptores de los cuatro grupos, salvo una mayor frecuencia de hipertensión arterial en los receptores mayores de 60 años y un peor estadio funcional Child-Pugh en los receptores de DMCnc.
3. Los pacientes trasplantados con injertos de DMCnc han precisado mayores requerimientos transfusionales independientemente de su edad.
4. Los receptores de DMCnc presentan tasas significativamente más altas de complicaciones biliares que los receptores de DME.
5. La tasa de FPI ha sido significativamente mayor en los receptores <60 años de DMCnc.
6. La tasa de rechazo agudo ha sido significativamente mayor entre los receptores mayores.
7. El análisis multivariable demuestra que la bilirrubina y la transfusión de sangre son factores de riesgo independientes relacionados con la supervivencia del paciente, mientras que el HCC, la creatinina y la transfusión de sangre son factores de riesgo para la supervivencia del injerto.
8. La edad del receptor menor de 60 años es un factor protector para la supervivencia del injerto.

9. El empleo de injertos de DMCnc no constituye un factor de riesgo para la supervivencia del injerto o del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA.

1. Miquel J. Integración de teorías del envejecimiento (parte I). *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2006; 41:55-63.
2. Da Costa JP, Vitorino R, Silva GM, Vogel C, Duarte AC, Rocha-Santos T. A synopsis on aging - Theories, mechanisms and future prospects. *Ageing Res Rev.* 2016; 29:90-112.
3. Cui H, Kong Y, Zhang H. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging. *J Signal Transduct.* 2012; 2012:646354.
4. De Loof A, De Haes W, Boerjan B, Schoofs L. The fading electricity theory of ageing: the missing biophysical principle? *Ageing Res Rev.* 2013; 12:58-66.
5. Haddad JJ. Redox and oxidant-mediated regulation of apoptosis signaling pathways: immuno-pharmaco-redox conception of oxidative siege versus cell death commitment. *Int Immunopharmacol.* 2004; 4:475-493.
6. Sadowska-Bartosz I, Bartosz G. Effect of glycation inhibitors on aging and age-related diseases. *Mech Ageing Dev.* 2016; 160:1-18.
7. Gorisse L, Pietrement C, Vuiblet V, Schmelzer CE, Köhler M, Duca L, et al. Protein carbamylation is a hallmark of aging. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016; 113:1191-1196.
8. Shay JW. Telomeres and aging. *Curr Opin Cell Biol.* 2018; 52:1-7.
9. Blackburn EH. Structure and function of telomere. *Nature* 1991; 350:569-573.
10. Roake CM, Artandi SE. Control of cellular aging, tissue function, and

- dancer by p53 downstream of telomeres. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2017; 7:a026088.
11. Zenilman ME. Surgery in the elderly. *Curr Probl Surg* 1998; 35:103-179.
 12. Brooks B. Surgery in patients of advanced age. *Ann Surg* 1937; 105:481-495.
 13. Djokovic JL, Hedley-Whyte J. Prediction of outcome of surgery and anesthesia in patients over the age of 80. *JAMA.* 1979; 242:2301-2306.
 14. Kim JP, Kim SJ, Lee JH, Kim SW, Choi MG, Yu HJ. Surgery in the aged in Korea. *Arch Surg.* 1998; 133:18-23.
 15. Bufalari A, Ferri M, Cao P, Cirocchi R, Bisacci R, Moggi L. Surgical care in octogenarians. *Br J Surg.* 1996; 83:1783-1787.
 16. Bloom DE, Chatterji S, Kowal P, Lloyd-Sherlock P, McKnee M, Rechel B et al. Macroeconomic implications of population ageing and selected policy responses. *Lancet* 2015; 385:649-657.
 17. Kojima Y, Narita M. Postoperative outcome among elderly patients after general anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006; 50:19-25.
 18. Story DA. Postoperative complications in elderly patients and their significance for long-term prognosis. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2008; 21:375-279.
 19. Louis DJ, Hsu A, Brand MI, Saclarides TJ. Morbidity and mortality in octogenarians and older undergoing major intestinal surgery. *Dis Colon Rectum.* 2009; 52:59-63.
 20. Paneni F, Diaz Cañestro C, Libby P, Lüscher TF, Camici GG. The aging

- cardiovascular system: Understanding it at the cellular and clinical levels. *J Am Coll Cardiol.* 2017; 69:1952-1967.
21. Ollila A, Vikatmaa L, Virolainen J, Vikatmaa P, Leppäniemi A, Albäck A. Perioperative myocardial infarction in non-cardiac surgery patients: A prospective observational study. *Scand J Surg.* 2017; 106:180-186.
 22. Knittel JG, Wildes TS. Preoperative assessment of geriatric patients. *Anesthesiol Clin.* 2016; 34:171-183.
 23. Alrezk R, Jackson N, Al Rezk M, Elashoff R, Weintraub N, Elashoff D, et al. Derivation and validation of a geriatric-sensitive perioperative cardiac risk index. *J Am Heart Assoc.* 2017;16: 6:e006648.
 24. Setiati S. Perioperative assessment and management of the elderly. *Acta Med Indones.* 2007; 39:194-201.
 25. Janssens JP. Aging of the respiratory system: Impact on pulmonary function tests and adaptation to exertion. *Clin Chest Med* 2005; 26:469-484.
 26. Polkey MI, Harris ML, Hughes PD. The contractile properties of the elderly human diaphragm. *AM J Respir Crit Care Med* 1997; 155:1560-1564.
 27. Schmitt R, Melk A. Molecular mechanisms of renal aging. *Kidney Int.* 2017; 92:569-579.
 28. O'Sullivan ED, Hughes J, Ferenbach DA. Renal aging: Causes and consequences. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28:407-420.
 29. Rule AD, Amer H, Cornell LD, Taler SJ, Cosio FG, Kremers WK, et al. The association between age and nephrosclerosis on renal biopsy among

- healthy adults. *Ann Intern Med* 2010; 152:561-567.
30. Aubrum F, Gazon M, Schoeffler M, Benyoub K. Evaluation of perioperative risk in elderly patients. *Minera Anesthesiol* 2012; 78:605-618.
 31. Weyand CM, Goronzy JJ. Aging of the immune system. Mechanisms and therapeutic targets. *Ann Am Thorac Soc.* 2016; 13:s422-s428.
 32. Bohemer ED, Goral J, Faunce DE, Kovacs EJ. Age-dependent decrease in Toll-like receptor 4-mediated proinflammatory cytokine production and mitogen-activated protein kinase expression. *J Leucok Biol* 2004; 75:342-349.
 33. Plowden J, Renshaw-Hoelscher M, Engleman C, Katz J, Sambhara S. Innate immunity in aging: Impact on macrophage function. *Aging Cell* 2004; 3:161-167.
 34. Ogata K, An E, Shioi Y, Nakamura K, Luo S, Yokose N, et al. Association between natural killer cell activity and infection in immunologically normal elderly people. *Clin Exp Immunol.* 2001; 124:392-397.
 35. Panda A, Arjona A, Sapey E, Bai F, Fikrig E, Montgomery RR, et al. Human innate immunosenescence: causes and consequences for immunity in old age. *Trends Immunol.* 2009; 30:325-333.
 36. Flores KG, Li J, Sempowski GD, Haynes BF, Hale LP. Analysis of the human thymic perivascular space during aging. *J Clin Invest.* 1999; 104:1031-1039.
 37. Flores KG, Li J, Hale LP. B cells in epithelial and perivascular compartments of human adult thymus. *Hum Pathol.* 2001; 32:926-934.

38. Naylor K, Li G, Vallejo AN, Lee WW, Koetz K, Bryl E, et al. The influence of age on T cell generation and TCR diversity. *J Immunol.* 2005; 174:7446-7452.
39. Frasca D, Diaz A, Romero M, D'Eramo F, Blomberg BB. Aging effects on T-bet expression in human B cell subsets. *Cell Immunol.* 2017; 321:68-73.
40. Zhang X, Meng X, Chen Y, Leng SX, Zhang H. The biology of aging and cancer: Frailty, inflammation, and immunity. *Cancer J.* 2017; 23:201-205.
41. Schmucker DL. Age-related changes in liver structure and function: Implications for disease? *Exp Gerontol* 2005; 40:650-659.
42. Tajiri K, Shimizu Y. Liver physiology and liver diseases in the elderly. *World J Gastroenterol.* 2013; 19:8459-8467.
43. Sawada N. Hepatocytes from old rats retain responsiveness of c-myc expression to EGF in primary culture but do not enter S phase. *Exp Cell Res* 1989; 181:584-588.
44. Iakova P, Awad SS, Timchenko NA. Aging reduces proliferative capacities of liver by switching pathways of C/EBPalpha growth arrest. *Cell* 2003; 113:495-506.
45. Hall KE, Proctor DD, Fisher L, Rose S. American gastroenterological association future trends committee report: effects of aging of the population on gastroenterology practice, education, and research. *Gastroenterology.* 2005; 129:1305-1338.
46. Sotaniemi EA, Arranto AJ, Pelkonen O, Pasanen M. Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans: an analysis of 226 subjects with equal histopathologic conditions. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61:331-339.

47. Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol.* 2003;38(8):843-53.
48. Jiménez-Romero LC, Caso O, Cambra F, Manrique A, Calvo J, Marcacuzco A, et al. Octogenarian liver grafts reaching centennial age after transplantation. *Transplantation* 2017; 101:e218-e219.
49. Starzl TE, Marchioro TL, Von Kaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet* 1963; 117:659-676.
50. Sass DA, Doyle AM. Liver and Kidney Transplantation. A half-century historical perspective. *Med Clin North Am.* 2016; 100:435-448.
51. Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, Penn I, Fulginiti VA, Moon JB, et al. Orthotopic homotransplantations of the human liver. *Ann Surg* 1968; 168:392-415.
52. Meirelles Júnior RF, Salvalaggio P, Rezende MB, Evangelista AS, Guardia BD, Matielo CE, et al. Liver transplantation: history, outcomes and perspectives. *Einstein* 2015; 13:149-152.
53. Calne RY, Rolles K, White DJ, Thiru S, Evans DB, McMaster P, et al. Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. *Lancet* 1979; 2:1033-1036.
54. Starzl TE, Todo S, Fung J, Demetris AJ, Venkataraman R, Jain A. FK506 for human liver, kidney and pancreas transplantation. *Lancet* 1989; 334:1000-1004.
55. Zarinpar A, Bussutil R. Liver transplantation: past, present and future. *Nat*

Rev Gastroenterol Hepatol 2013; 10:434-440.

56. Stieber AC, Gordon RD, Todo S, Tzakis AG, Fung JJ, Casavilla A, et al. Liver transplantation in patients over sixty years of age. *Transplantation* 1991; 51:271-273.
57. Garfia C, Castellano G. Selección de candidatos para el trasplante hepático. En: Jiménez C, Riaño D, Moreno E, Jabbour N. *Avances en trasplante de órganos abdominales*. Editorial Cuadecon SL, Madrid 1997:13-32.
58. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant*. 2005; 5:307-313.
59. Wilson GC, Quillin RC 3rd, Wima K, Sutton JM, Hoehn RS, Hanseman DJ, et al. Is liver transplantation safe and effective in elderly (≥ 70 years) recipients? A case-controlled analysis. *HPB (Oxford)*. 2014; 16:1088-1094.
60. Memoria de Actividad Donación y Trasplante. ONT 2019. <https://unos.org>.
61. Gómez-Gavara C, Esposito F, Gurusamy K, Salloum C, Lahat E, Feray C, et al. Liver transplantation in elderly patients: a systematic review and first meta-analysis. *HPB (Oxford)*. 2019; 21:14-25.
62. Durand F, Levitsky J, Cauchy F, Gilgenkrantz H, Soubrane O, Francoz C. Age and liver transplantation. *J Hepatol* 2019; 70:745-758.
63. Collins BH, Pirsch JD, Becker YT, Hanaway MJ, Van der Werf WJ, D'Alessandro AM, et al. Long-term results of liver transplantation in older patients 60 years of age and older. *Transplantation*. 2000; 70:780-783.

64. Garcia CE, Garcia RF, Mayer AD, Neuberger J. Liver transplantation in patients over sixty years of age. *Transplantation*. 2001; 72:679-684.
65. Filipponi F, Roncella M, Boggi U, Pietrabissa A, Romagnoli J, Urbani L, et al. Liver transplantation in recipients over 60. *Transplant Proc*. 2001; 33:1465-1466.
66. Levy MF, Somasundar PS, Jennings LW, Jung GJ, Molmenti EP, Fasola CG, et al. The elderly liver transplant recipient: a call for caution. *Ann Surg*. 2001; 233:107-113.
67. Herrero JI, Lucena JF, Quiroga J, Sangro B, Pardo F, Rotellar F, et al. Liver transplant recipients older than 60 years have lower survival and higher incidence of malignancy. *Am J Transplant*. 2003; 3:1407-1412.
68. Ferman TJ, Keaveny AP, Schneekloth T, Heckman MG, Vargas E, Vasquez A, et al. Liver transplant recipients older than 60 years show executive and memory function improvement comparable to younger recipients. *Psychosomatics*. 2019; 60:488-498.
69. Cross TJ, Antoniadis CG, Muiesan P, Al-Chalabi T, Aluvihare V, Agarwal K, et al. Liver transplantation in patients over 60 and 65 years: an evaluation of long-term outcomes and survival. *Liver Transpl*. 2007; 13:1382-1388.
70. Bilbao I, Dopazo C, Lazaro JL, Castells L, Escartin A, Lopez I et al. Our experience in liver transplantation in patients over 65 yr of age. *Clin Transplant* 2008; 22:82–88.
71. Montalti R, Rompianesi G, Di Benedetto F, Ballarin R, Gerring RC, Busani S et al. Liver transplantation in patients aged 65 and over: a case-control

- study. *Clin Transplant* 2010; 24:e188-e193.
72. Audet M, Piardi T, Panaro F, Cag M, Ghislotti E, Habibeh H, et al. Liver transplantation in recipients over 65 yr old: a single center experience. *Clin Transplant* 2010; 24:84-90.
 73. Ikegami T, Bekki Y, Imai D, Yoshizumi T, Ninomiya M, Hayashi H, et al. Clinical outcomes of living donor liver transplantation for patients 65 years old or older with preserved performance status. *Liver Transpl* 2010; 20:408-415.
 74. Felga G, Silva Evangelista A, Rogerio de Oliveira Salvalaggio P, Bruno de Rezende M, Dias de Almeida M. Liver transplantation for unresectable hepatocellular carcinoma in elderly patients: what to expect. *Transplant Proc* 2014; 46:1764-1767.
 75. Abdelfattah MR, Elsiey H. Reappraisal of upper age limit for adult living-donor liver transplantation using right lobe grafts: an outcome analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2015; 27:593-599.
 76. Adani GL, Baccarani U, Lorenzin D, Rossetto A, Nicolini D, Vecchi A, et al. Elderly versus young liver transplant recipients: patient and graft survival. *Transplant Proc* 2009; 41:1293-1294.
 77. Su F, Yu L, Berry K, Liuo IW, Landis CS, Rayhill SC, et al. Aging of liver transplant registrands and recipients: trends and impact on the waiting list outcomes, and transplant-related survival benefit. *Gastroenterol* 2016; 150:441-453.
 78. Jiménez C, Gándara N, Chamorro AG, Romano DR, Rodríguez F, Loinaz C, et al. Orthotopic liver transplantation in patients over 60 years of age.

- Transplant Proc. 1999; 31:2449-2452.
79. Oezcelik A, Dayangac M, Guler N, Yaprak O, Erdogan Y, Akyildiz M et al. Living donor liver transplantation in patients 70 years or older. Transplantation 2015; 99:1436-1440.
 80. Slattery E, Hegarty JE, McCormick PA. It's a man's world: does orthotopic liver transplantation in the elderly male confer an additional risk on survival? Can J Gastroenterol. 2012; 26:697-700.
 81. Blok JJ, Detry O, Putter H, Rogiers X, Porte RJ, van Hoek B. Longterm results of liver transplantation from donation after circulatory death. Liver Transpl. 2016; 22:1107-1114.
 82. Scalea JR, Redfield RR, Foley DP. Liver transplant outcomes using ideal donation after circulatory death livers are superior to using older donation after brain death donor livers. Liver Transp 2016; 22:1197-1204.
 83. Hessheimer AJ, Coll E, Torres F, Ruíz P, Gastaca M, Rivas JI, et al. Normothermic regional perfusion vs. super-rapid recovery in controlled donation after circulatory death liver transplantation. J Hepatol. 2019; 70:658-665.
 84. Otero A, Gómez-Gutiérrez M, Suárez F, Arnal F, Fernández-García A, Aguirrezabalaga J, et al. Liver transplantation from Maastricht category 2 non-heart-beating donors: a source to increase the donor pool? Transplant Proc. 2004; 36:747-750.
 85. Jiménez-Romero C, Manrique A, Calvo J, Caso Ó, Marcacuzco A, García-Sesma Á, et al. Liver transplantation using uncontrolled donors after circulatory death: A 10-year single-center experience. Transplantation.

2019; 103:2497-2505.

86. Taylor R, Allen E, Richards JA, Goh MA, Neuberger J, Collett D, et al. Survival advantage for patients accepting the offer of a circulatory death liver transplant. *J Hepatol.* 2019; 70:855-865.
87. Montenovo MI, Hansen RN, Dick AAS, Reyes J. Donor Age Still Matters in Liver Transplant: Results From the United Network for Organ Sharing-Scientific Registry of Transplant Recipients Database. *Exp Clin Transplant.* 2017; 15:536-541.
88. Jiménez-Romero C, Cambra F, Caso O, Manrique A, Calvo J, Marcacuzco A, et al. Octogenarian liver grafts: Is their use for transplant currently justified? *World J Gastroenterol.* 2017; 23:3099-3110.
89. Ghinolfi D, Lai Q, Pezzati D, De Simone P, Rreka E, Filipponi F. Use of Elderly Donors in Liver Transplantation: A paired-match analysis at a single center. *Ann Surg.* 2018; 268:325-331.
90. Caso-Maestro O, Jiménez-Romero C, Justo-Alonso I, Calvo-Pulido J, Lora-Pablos D, Marcacuzco-Quinto A, et al. Analyzing predictors of graft survival in patients undergoing liver transplantation with donors aged 70 years and over. *World J Gastroenterol.* 2018; 24:5391-5402.
91. Wong TC, Fung JY, Cui TY, Lam AH, Dai JW, Chan AC, et al. Liver transplantation using hepatitis B core positive grafts with antiviral monotherapy prophylaxis. *J Hepatol.* 2019; 70:1114-1122.
92. Loggi E, Conti F, Cucchetti A, Ercolani G, Pinna AD, Andreone P. Liver grafts from hepatitis B surface antigen-positive donors: A review of the literature. *World J Gastroenterol* 2016; 22:8010-8016.

93. Northup PG, Argo CK, Nguyen DT, McBride MA, Kumer SC, Schmitt TM, et al. Liver allografts from hepatitis C positive donors can offer good outcomes in hepatitis C positive recipients: a US National Transplant Registry analysis. *Transplant International* 2010; 23:1038-1044.
94. Álvaro E, Abradelo M, Fuertes A, Manrique A, Colina F, Alegre C, et al. Liver transplantation from anti-hepatitis C virus positive donors. *Transplant Proc* 2012; 44:1475-1478.
95. Stepanova M, Sayiner M, De Avila L, Younoszai Z,M, Long term outcomes of liver transplantation in patients with hepatitis C infection are not affected by HCV positivity of a donor. *BMC Gastroenterol* 2016; 16:137.
96. Ballarin R, Cucchetti A, Spaggiari M, Montalti R, Di Benedetto F, Nadalin S, et al. Long term follow up and outcome of liver transplantation from anti hepatitis C virus positive donors. *Transplantation* 2011; 91:1265-1272.
97. Lai CJ, O'Leary CG, Trotter JF, Verna EC, Brown RS, Stravitz RT, et al. Risk of advanced fibrosis with grafts from hepatitis-C antibody positive donors: a multicenter cohort study. Consortium to study health outcomes in HCV liver transplant recipients CRUSH-C. *Liver Transpl* 2012; 18:532-538.
98. Verna EC, Goldberg DS. Hepatitis C viremic donors for hepatitis C nonviremic liver transplant recipients: Ready for prime time? *Liver Transpl.* 2018; 24:12-14.
99. Bixler D, Annambholta P, Abara WE, Collier MG, Jones J, Mixson-Hayden T, et al. Hepatitis B and C virus infections transmitted through organ transplantation investigated by CDC, United States, 2014-2017. *Am J*

- Transplant. 2019; 12:1-13.
100. Cotter TG, Paul S, Sandıkçı B, Couri T, Bodzin AS, Little EC, et al. Increasing utilization and excellent initial outcomes following liver transplant of hepatitis C virus (HCV)-viremic donors into HCV-negative recipients: Outcomes following liver transplant of HCV-viremic donors. *Hepatology*. 2019; 31:1-15.
 101. Saab S, Kardashian A, Saggi S, Choi G, Agopian V, Tong MJ. Use of hepatitis C-positive grafts in hepatitis C-negative liver transplant recipients is cost effective. *Clin Transplant*. 2018; 32:e13383.
 102. Bethea ED, Samur S, Kanwal F, Ayer T, Hur C, Roberts MS, et al. Cost effectiveness of transplanting HCV-infected livers into uninfected recipients with preemptive antiviral therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019; 17:739-747.
 103. Sherif ZA, SAEED A, Ghavimi S, Nouraiie SM, Laiyemo AO, Brim H, et al. Global epidemiology of non alcoholic fatty liver disease and perspectives on US minority populations. *Dig Dis Sci* 2016; 61:1214-1225.
 104. Andert A, Ulmer TF, Schöning W, Kroy D, Hein M, Hamid P, et al. Grade of donor liver microvesicular steatosis does not affect the postoperative outcome after liver transplantation. *HBDP Int* 2017; 16:617-623.
 105. Ureña MA, Moreno-González E, Romero CJ, Ruiz-Delgado FC, Moreno Sanz C. An approach to the rational use of steatotic donor livers in liver transplantation. *Hepato-Gastroenterol* 1999; 46:1164-1173.
 106. Wu C, Lu C, Xu C. Short-term and long-term outcomes of liver transplantation using moderately and severely steatotic donor livers. A

- systematic review. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97:e12026.
107. Spitzer AL, Lao OB, Dick A, Bakthavastalam R, Halldorson J, Yeh M, et al. The biopsied donor liver: incorporating macrosteatosis into high-risk donor assesment. *Liver Transp* 2010; 16:874-884.
 108. Couinaud C. *Le foie: études anatomiques et chirurgicales*. Masson ed. Paris, 1957.
 109. Bismuth H. Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. *World J Surg* 1982; 6:3-9.
 110. Perito ER, Roll G, Dodge JL, Rhee S, Roberts JP. Split Liver Transplantation and Pediatric Waitlist Mortality in the United States: Potential for Improvement. *Transplantation*. 2019; 103:552-557.
 111. Sasaki K, Firl DJ, McVey JC, Schold JD, Iuppa G, Diago Uso T, et al. Elevated Risk of Split-Liver grafts in adult liver Transplantation: Statistical Artifact or Nature of the Beast? *Liver Transpl*. 2019; 25:741-751.
 112. Gavriilidis P, Azoulay D, Sutcliffe RP, Roberts KJ. Split versus living-related adult liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Langenbecks Arch Surg*. 2019; 404:285-292.
 113. Hackl C, Schmidt KM, Süsal C, Döhler B, Zidek M, Schlitt HJ. Split liver transplantation: Current developments. *World J Gastroenterol*. 2018; 24:5312-5321.
 114. Lauterio A, Di Sandro S, Concone G, De Carlis R, Giacomoni A, De Carlis L. Current status and perspectives in split liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2015;21:11003-11015.

115. Miller E. Split liver variance. OPTN. <https://optn.transplant.hrsa.gov/governance/public-comment/split-liver-variance/>.
116. Battula NR, Platto M, Anbarasan R, Perera MT, Ong E, Roll GR, et al. Intention to split policy: A successful strategy in a combined pediatric and adult liver transplant center. *Ann Surg*. 2017; 265:1009-1015.
117. Morooka Y, Umeshita K, Taketomi A, Shirabe K, Yoshizumi T, Yamamoto M, et al. Long-term donor quality of life after living donor liver transplantation in Japan. *Clin Transplant*. 2019; 33:e13584.
118. Yoo S, Jang EJ, Yi NJ, Kim GH, Kim DH, Lee H, et al. Effect of institutional case volume on in-hospital mortality after living donor liver transplantation: Analysis of 7073 cases between 2007 and 2016 in Korea. *Transplantation*. 2019; 103:952-958.
119. Kwon JH, Yoon YI, Song GW, Kim KH, Moon DB, Jung DH, et al. Living Donor Liver Transplantation for Patients Older Than Age 70 Years: A Single-Center Experience. *Am J Transplant*. 2017; 17:2890-2900.
120. You CR, Lee SW, Jang JW, Yoon SK. Update on hepatitis B virus infection. *World J Gastroenterol*. 2014; 20:13293-13305.
121. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol*. 2018; 69:461-511.
122. Conti F, Buonfiglioli F, Scuteri A, Crespi C, Bolondi L, Caraceni P, et al. Early occurrence and recurrence of hepatocellular carcinoma in HCV-related cirrhosis treated with direct-acting antivirals. *J Hepatol*. 2016; 65:727-733.

123. Kwong AJ, Kim WR, Flemming JA. De novo hepatocellular carcinoma among liver transplant registrants in the direct acting antiviral era. *Hepatology*. 2018; 68:1288-1297.
124. Wells M, Croome KM, Janik T, Hernandez-Alejandro RM, Chandok NM. Comparing outcomes of donation after cardiac death versus donation after brain death in liver transplant recipients with hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2014; 28:103-108.
125. Tang JX, Na N, Li JJ, Fan L, Weng RH, Jiang N. Outcomes of controlled donation after cardiac death compared with donation after brain death in liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Transplant Proc*. 2018; 50:33-41
126. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol*. 2018; 69:154-181.
127. Jiménez-Romero C, Justo-Alonso I, Cambra-Molero F, Calvo-Pulido J, García-Sesma Á, Abradelo-Usera M, et al. Incidence, risk factors and outcome of de novo tumors in liver transplant recipients focusing on alcoholic cirrhosis. *World J Hepatol*. 2015; 7:942-953.
128. Monto A, Wright TL. The epidemiology and prevention of hepatocellular carcinoma. *Semin Oncol*. 2001; 28:441-449.
129. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med*. 1996; 334:693-699.
130. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, Davern TJ, Kerlan R, Wu V, et al. Liver

- transplantation for hepatocellular carcinoma: analysis of survival according to the intention-to-treat principle and dropout from the waiting list. *Liver Transpl.* 2002; 8:873-883.
131. Mieli-Vergani G, Vergani D, Czaja AJ, Manns MP, Krawitt EL, Vierling JM, et al. Autoimmune hepatitis. *Nat Rev Dis Primers.* 2018; 4:18017.
 132. Golabi P, Bush H, Stepanova M, Locklear CT, Jacobson IM, Mishra A, et al. Liver transplantation (LT) for cryptogenic cirrhosis (CC) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH) cirrhosis: Data from the Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR): 1994 to 2016. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97:e11518.
 133. Kootsra G, Daemen JH, Oomen AP. Categories of non-heart beating donors. *Transplant Proc.* 1995; 27:2893-2894
 134. Thuong M, Ruiz A, Evrard P, Kuiper M, Boffa K, Azthar M, et al. New classification of donation after circulatory death donors definitions and terminology. *Transpl Int* 2016; 26:749-759.
 135. Real Decreto 1723/2012, de 28 de diciembre, por el que se regulan las actividades de obtención, utilización clínica y coordinación territorial de los órganos humanos destinados al trasplante y se establecen requisitos de calidad y seguridad (BOE núm. 313, de 29 de diciembre de 2012).
 136. Otero A, Gómez-Gutiérrez M, Suárez F, Arnal F, Fernández-García A, Aguirrezabalaga J, et al. Liver transplantation from Maastricht category 2 non-heart-beating donors. *Transplantation.* 2003; 76:1068-1073.
 137. Suárez F, Otero A, Solla M, Arnal F, Lorenzo MJ, Marini M, et al. Biliary complications after liver transplantation from maastricht category-2 non-

- heart-beating donors. *Transplantation*. 2008; 85:9-14.
138. Fondevila C, Hessheimer AJ, Ruiz A, Calatayud D, Ferrer J, Charco R, et al. Liver transplant using donors after unexpected cardiac death: novel preservation protocol and acceptance criteria. *Am J Transplant*. 2007; 7:1849-1855.
139. Fondevila C, Hessheimer AJ, Flores E, Ruiz A, Mestres N, Calatayud D, et al. Applicability and results of Maastricht type 2 donation after cardiac death liver transplantation. *Am J Transplant*. 2012; 12:162-170.
140. Blasi A, Hessheimer AJ, Beltrán J, Pereira A, Fernández J, Balust J, et al. Liver transplant from unexpected donation after circulatory determination of death donors: A challenge in perioperative management. *Am J Transplant*. 2016; 16:1901-1908.
141. Jiménez-Galanes S, Meneu-Diaz MJ, Elola-Olaso AM, Pérez-Saborido B, Ylliam FS, Calvo AG, et al. Liver transplantation using uncontrolled non-heart-beating donors under normothermic extracorporeal membrane oxygenation. *Liver Transpl*. 2009; 15:1110-1118.
142. Jiménez-Romero C, Manrique A, García-Conde M, Nutu A, Calvo J, Caso Ó, et al. Biliary complications after liver transplantation using uncontrolled donors after circulatory death: incidence, management and outcome. *Liver Transpl*. 2020; 26:80-91.
143. Savier E, Dondero F, Vibert E, Eyraud D, Brisson H, Riou B, et al. First experience of liver transplantation with type 2 donation after cardiac death in France. *Liver Transpl*. 2015; 21:631-643.
144. De Carlis R, Di Sandro S, Lauterio A, Ferla F, Dell'Acqua A, Zanierato M,

- et al. Successful donation after cardiac death liver transplants with prolonged warm ischemia time using normothermic regional perfusion. *Liver Transpl.* 2017; 23:166-173.
145. De Carlis R, Di Sandro S, Lauterio A, Botta F, Ferla F, Andorno E, et al. Liver grafts from donors after circulatory death on regional perfusion with extended warm ischemia compared with donors after brain death. *Liver Transpl.* 2018; 24:1523-1535.
146. Documento de Consenso Nacional 2012. Donación en asistolia en España: situación actual y recomendaciones. <http://www.ont.es/infesp/Paginas/DocumentosdeConsenso.aspx>
147. Abradelo M, Fondevila C. IV Reunión de consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH) 2012. Trasplante hepático con injertos no convencionales: bipartición hepática (split) y donante en asistolia. *Cir Esp* 2014; 92:157-167.
148. Uemura T, Randall HB, Sanchez EQ, Ikegami T, Narasimhan G, McKenna GJ, et al. Liver retransplantation for primary nonfunction: analysis of a 20-year single-center experience. *Liver Transpl.* 2007; 13:227-233.
149. Schlegel A, Kalisvaart M, Scalera I, Laing RW, Mergental H, Mirza DF, et al. The UK DCD Risk Score: A new proposal to define futility in donation-after-circulatory-death liver transplantation. *J Hepatol.* 2018; 68:456-464.
150. Salviano MEM, Lima AS, Tonelli IS, Correa HP, Chianca TCM. Primary liver graft dysfunction and non-function: integrative literature review. *Rev Col Bras Cir.* 2019; 46:e2039.
151. Axelrod DA, Lentine KL, Xiao H, Dzebisashvili N, Schnitzler M, Tuttle-

- Newhall JE, et al. National assessment of early biliary complications following liver transplantation: incidence and outcomes. *Liver Transpl.* 2014; 20:446-456.
152. DeOliveira ML, Jassem W, Valente R, Khorsandi SE, Santori G, Prachalias A, et al. Biliary complications after liver transplantation using grafts from donors after cardiac death: results from a matched control study in a single large volume center. *Ann Surg.* 2011; 254:716-722.
153. Op den Dries S, Westerkamp AC, Karimian N, Gouw AS, Bruinsma BG, Markmann JF, et al. Injury to peribiliary glands and vascular plexus before liver transplantation predicts formation of non-anastomotic biliary strictures. *J Hepatol.* 2014; 60:1172-1179.
154. Heidenhain C, Pratschke J, Puhl G, Neumann U, Pascher A, Veltke-Schlieker W, Neuhaus P. Incidence of and risk factors for ischemic-type biliary lesions following orthotopic liver transplantation. *Transpl Int* 2010; 23:14-22.
155. Op den Dries S, Sutton ME, Lisman T, Porte RJ. Protection of bile ducts in liver transplantation: looking beyond ischemia. *Transplantation* 2011; 92:373-379.
156. 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.
157. Jay CL, Lyuksemburg V, Ladner DP, Wang E, Caicedo JC, Holl JL, et al. Ischemic cholangiopathy after controlled donation after cardiac death liver transplantation: a meta-analysis. *Ann Surg.* 2011; 253:259-264.

158. Seehofer D, Eurich D, Veltzke-Schlieker W, Neuhaus P. Biliary complications after liver transplantation: old problems and new challenges. *Am J Transplant.* 2013; 13:253-265.
159. Ildfonso JA, Arias-Díaz J. Pathophysiology of liver ischemia-reperfusion injury. *Cir Esp.* 2010; 87:202-209.
160. Jassem W, Fuggle SV, Cerundolo L, Heaton ND, Rela M. Ischemic preconditioning of cadaver donor livers protects allografts following transplantation. *Transplantation* 2006; 81:169-174.
161. Xu J, Sayed BA, Casas-Ferreira AM, Srinivasan P, Heaton N, Rela M, et al. The impact of ischemia/reperfusion injury on liver allografts from deceased after cardiac death versus deceased after brain death donors. *PLoS One.* 2016; 11:e0148815.
162. Marecki H, Bozorgzadeh A1, Porte RJ, Leuvenink HG, Uygun K, Martins PN. Liver ex situ machine perfusion preservation: A review of the methodology and results of large animal studies and clinical trials. *Liver Transpl.* 2017; 23:679-695.
163. Hessheimer AJ, Billault C, Barrou B, Fondevila C. Hypothermic or normothermic abdominal regional perfusion in high-risk donors with extended warm ischemia times: impact on outcomes? *Transpl Int.* 2015; 28:700-707.
164. Schlegel A, Graf R, Clavien PA, Dutkowski P. Hypothermic oxygenated perfusion (HOPE) protects from biliary injury in a rodent model of DCD liver transplantation. *J Hepatol.* 2013; 59:984-991.
165. Schlegel A, Muller X, Kalisvaart M, Muellhaupt B, Perera MTPR, Isaac JR,

- et al. Outcomes of DCD liver transplantation using organs treated by hypothermic oxygenated perfusion before implantation. *J Hepatol.* 2019; 70:50-57.
166. van Rijn R, van Leeuwen OB, Matton APM, Burlage LC, Wiersema-Buist J, van den Heuvel MC, et al. Hypothermic oxygenated machine perfusion reduces bile duct reperfusion injury after transplantation of donation after circulatory death livers. *Liver Transpl.* 2018; 24:655-664.
167. van Rijn R, van den Berg AP, Erdmann JI, Heaton N, van Hoek B, de Jonge J, et al. Study protocol for a multicenter randomized controlled trial to compare the efficacy of end-ischemic dual hypothermic oxygenated machine perfusion with static cold storage in preventing non-anastomotic biliary strictures after transplantation of liver grafts donated after circulatory death: DHOPE-DCD trial. *BMC Gastroenterol.* 2019; 19:40.
168. Hessheimer AJ, Fondevila C. Liver perfusion devices: how close are we to widespread application? *Curr Opin Organ Transplant.* 2017; 22:105-111.
169. C. Ibarrola, V.M. Castellano, F. Colina. Histopatología del hígado trasplantado. V Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía Patológica. <https://conganat.uninet.edu/conferencias/C012/index.html>
170. Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, Saab S, Balan V, Schiano T, et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology.* 2006; 130:1652-1660.
171. Broering DC, Topp S, Schaefer U, Fischer L, Gundlach M, Sterneck M, et al. Split liver transplantation and risk to the adult recipient: analysis using matched pairs. *J Am Coll Surg.* 2002; 195:648-657.

172. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, Kaminski M, Abecassis M, Emond J, et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transpl.* 2010; 16:943-949.
173. Banff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus document. *Hepatology.* 1997; 25:658-663.
174. Thadhani R, Pascual M, Bonventre J. Acute renal failure. *N Engl J Med.* 1996; 334:1448-60.
175. Eurotransplant 2019. <https://www.eurotransplant.org/>
176. Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol.* 2012; 57:675-688.
177. Eckhoff DE, Pirsch JD, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Young CJ, Geffner SR, et al. Pretransplant status and patient survival following liver transplantation. *Transplantation.* 1995; 60:920-925.
178. Adam R, Karam V, Cailliez V, O Grady JG, Mirza D, Cherqui D, et al. 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) - 50-year evolution of liver transplantation. *Transpl Int.* 2018; 31:1293-1317.
179. Flemming JA, Kim WR, Brosgart CL, Terrault NA. Reduction in liver transplant wait-listing in the era of direct-acting antiviral therapy. *Hepatology.* 2017; 65:804-812.
180. Pérez-Villares JM, Lara-Rosales R, Pino-Sánchez F, Fuentes-García P, Gil-Piñero E, Osuna Ortega A, et al. Alpha code. The start of a new non-

- heart beating donor program. *Med Intensiva*. 2013; 37:224-231.
181. Hessheimer AJ, Cárdenas A, García-Valdecasas JC, Fondevila C. Can we prevent ischemic-type biliary lesions in donation after circulatory determination of death liver transplantation? *Liver Transpl*. 2016; 22:1025-1033.
182. Lai Q, Giovanardi F, Melandro F, Larghi Laureiro Z, Merli M, Lattanzi B, et al. Donor-to-recipient gender match in liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2018; 24:2203-2210.
183. Zhou JY, Cheng J, Huang HF, Shen Y, Jiang Y, Chen JH. The effect of donor-recipient gender mismatch on short- and long-term graft survival in kidney transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transplant*. 2013; 27:764-771.
184. Knaak M, Goldaracena N, Doyle A, Catral MS, Greig PD, Lilly L, et al. Donor BMI > 30 is not a contraindication for live liver donation. *Am J Transplant*. 2017; 17:754-760.
185. Asrani SK, Saracino G, O'Leary JG, Gonzalez S, Kim PT, McKenna GJ, et al. Recipient characteristics and morbidity and mortality after liver transplantation. *J Hepatol*. 2018; 69:43-50.
186. Mazumder NR, Atiemo K, Kappus M, Cullaro G, Harinstein ME, Ladner D, et al. A comprehensive review of outcome predictors in low MELD patients. *Transplantation*. 2020; 104:242-250.
187. Aloia TA, Knight R, Gaber AO, Ghobrial RM, Goss JA. Analysis of liver transplant outcomes for United Network for Organ Sharing recipients 60 years old or older identifies multiple model for end-stage liver disease-

- independent prognostic factors. *Liver Transpl.* 2010; 16:950-959.
188. Cullaro G, Rubin JB, Mehta N, Lai JC. Differential impact of age among liver transplant candidates with and without hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2020; 26:349-358.
 189. Mousa OY, Nguyen JH, Ma Y, Rawal B, Musto KR, Dougherty MK, et al. Evolving Role of Liver Transplantation in Elderly Recipients. *Liver Transpl.* 2019; 25:1363-1374.
 190. Sonny A, Kelly D, Hammel JP, Albeldawi M, Zein N, Cywinski JB. Predictors of poor outcome among older liver transplant recipients. *Clin Transplant.* 2015; 29:197-203.
 191. Meeks AC, Madill J. Sarcopenia in liver transplantation: A review. *Clin Nutr ESPEN.* 2017; 22:76-80.
 192. Freeman RB, Edwards EB, Harper AM. Waiting list removal rates among patients with chronic and malignant liver diseases. *Am J Transplant.* 2006; 6:1416-1421.
 193. Dageforde LA, Feurer ID, Pinson CW, Moore DE. Is liver transplantation using organs donated after cardiac death cost-effective or does it decrease waitlist death by increasing recipient death? *HPB (Oxford).* 2013; 15:182-189.
 194. Vendrell M, Hessheimer AJ, Ruiz A, de Sousa E, Paredes D, Rodríguez C, et al. Coagulation profiles of unexpected DCD donors do not indicate a role for exogenous fibrinolysis. *Am J Transplant.* 2015; 15:764-771.
 195. Huang WD, Jiang JK, Lu YQ. Value of T-tube in biliary tract reconstruction during orthotopic liver transplantation: a meta-analysis. *J Zhejiang Univ*

- Sci B. 2011; 12:357-364.
196. Paes-Barbosa FC, Massarollo PC, Bernardo WM, Ferreira FG, Barbosa FK, Raslan M, et al. Systematic review and meta-analysis of biliary reconstruction techniques in orthotopic deceased donor liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Sci.* 2011; 18:525-536.
 197. Sotiropoulos GC, Sgourakis G, Radtke A, Molmenti EP, Goumas K, Mylona S, et al. Orthotopic liver transplantation: T-tube or not T-tube? Systematic review and meta-analysis of results. *Transplantation.* 2009; 87:1672-1680.
 198. Levitsky J, Goldberg D, Smith AR, Mansfield SA, Gillespie BW, Merion RM, et al. Acute Rejection Increases Risk of Graft Failure and Death in Recent Liver Transplant Recipients. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2017; 15:584-593.
 199. Teperman L, Moonka D, Sebastian A, Sher L, Marotta P, Marsh C, et al. Calcineurin inhibitor-free mycophenolate mofetil/sirolimus maintenance in liver transplantation: the randomized spare-the-nephron trial. *Liver Transpl.* 2013; 19:675-689.
 200. Song JL, Gao W, Zhong Y, Yan LN, Yang JY, Wen TF, et al. Minimizing tacrolimus decreases the risk of new-onset diabetes mellitus after liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2016; 22:2133-2141.
 201. Saliba F, Duvoux C, Gugenheim J, Kamar N, Dharancy S, Salamé E, et al. Efficacy and safety of everolimus and mycophenolic acid with early tacrolimus withdrawal after liver transplantation: A multicenter randomized trial. *Am J Transplant.* 2017; 17:1843-1852.

202. Rodríguez-Perálvarez M, Tsochatzis E, Naveas MC, Pieri G, García-Caparrós C, O'Beirne J, et al. Reduced exposure to calcineurin inhibitors early after liver transplantation prevents recurrence of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2013; 59:1193-1199.
203. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med.* 2003; 349:931-940.
204. Dellon ES, Galanko JA, Medapalli RK, Russo MW. Impact of dialysis and older age on survival after liver transplantation. *Am J Transplant.* 2006; 6:2183-2190.
205. Sharma P, Barman P. Everolimus for liver transplant recipients: is it ready for prime time? *Gastroenterology.* 2013; 144:459-461.
206. Sampaio MS, Martin P, Bunnapradist S. Renal dysfunction in end-stage liver disease and post-liver transplant. *Clin Liver Dis.* 2014; 18:543-560.
207. Dubbeld J, Hoekstra H, Farid W, Ringers J, Porte RJ, Metselaar HJ, et al. Similar liver transplantation survival with selected cardiac death donors and brain death donors. *Br J Surg.* 2010 ;97:744-753.
208. Senter-Zapata M, Khan AS, Subramanian T, Vachharajani N, Dageforde LA, Wellen JR, et al. Patient and Graft Survival: Biliary Complications after Liver Transplantation. *J Am Coll Surg.* 2018; 226:484-494.
209. Schwartz JJ, Pappas L, Thiesset HF, Vargas G, Sorensen JB, Kim RD, et al. Liver transplantation in septuagenarians receiving model for end-stage liver disease exception points for hepatocellular carcinoma: the national experience. *Liver Transpl.* 2012; 18:423-433.

210. Taner CB, Ung RL, Rosser BG, Aranda-Michel J. Age is not a contraindication for orthotopic liver transplantation: a single institution experience with recipients older than 75 years. *Hepatology*. 2012; 6:403-407.
211. Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Sanchez W, Gores GJ. Long-term probability of and mortality from de novo malignancy after liver transplantation. *Gastroenterology*. 2009; 137:2010-2017.
212. Zhou J, Hu Z, Zhang Q, Li Z, Xiang J, Yan S, et al. Spectrum of de novo cancers and predictors in liver transplantation: Analysis of the Scientific Registry of Transplant Recipients Database. *PLoS One*. 2016; 11:e0155179.
213. Bodzin AS, Baker TB. Liver transplantation today: Where we are now and where we are going. *Liver Transpl*. 2018; 24:1470-1475.
214. Jiménez C, Rodríguez D, Marqués E, Loinaz C, Alonso O, Hernández-Vallejo G, et al. De novo tumors after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc*. 2002; 34:297-298.
215. Martin P, DiMartini A, Feng S, Brown R Jr, Fallon M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology*. 2014; 59:1144-1165.
216. Rodríguez-Perálvarez M, Gómez-Bravo MÁ, Sánchez-Antolín G, De la Rosa G, Bilbao I, Colmenero J; Spanish Society of Liver Transplantation (SETH). Expanding indications of liver transplantation in Spain: Consensus statement and recommendations by the Spanish Society of

- Liver Transplantation. *Transplantation*. 2020; 27.
217. Gil E, Kim JM, Jeon K, Park H, Kang D, Cho J, et al. Recipient age and mortality after liver transplantation: A population-based cohort study. *Transplantation*. 2018; 102:2025-2032.
218. Bellini MI, Nozdrin M, Yiu J, Papalois V. Machine perfusion for abdominal organ preservation: A systematic review of kidney and liver human grafts. *J Clin Med*. 2019; 8:1221.
219. Ravikumar R, Jassem W, Mergental H, Heaton N, Mirza D, Perera MT, et al. Liver transplantation after ex vivo normothermic machine preservation: A phase 1 (first-in-man) clinical trial. *Am J Transplant*. 2016; 16:1779-1787.
220. Pavel MC, Reyner E, Fuster J, Garcia-Valdecasas JC. Liver transplantation from type II donation after cardiac death donor with normothermic regional perfusion and normothermic machine perfusion. *Cir Esp*. 2018; 96:508-513.