

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Estudio retrospectivo de las complicaciones biliares después  
del trasplante hepático con la utilización de injertos hepáticos  
de setenta o más años**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

**María del Pilar Pozo Elso**

**DIRIGIDA POR**

**Luis Carlos Jiménez Romero  
Óscar Caso Maestro  
Iago Justo Alonso**

Madrid

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**Estudio retrospectivo de las compilaciones biliares después del trasplante hepático con la utilización de injertos hepáticos de setenta o más años.**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR:

María del Pilar del Pozo Elso.

DIRECTORES

Luis Carlos Jiménez Romero

Óscar Caso Maestro

Iago Justo Alonso



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE  
MADRID FACULTAD DE MEDICINA



**Estudio retrospectivo de las complicaciones biliares  
después del trasplante hepático con la utilización  
de injertos hepáticos de setenta o más años.**

**TESIS DOCTORAL**

María del Pilar del Pozo Elso

**DIRECTORES**

Luis Carlos Jiménez Romero

Óscar Caso Maestro

Iago Justo Alonso

**Madrid, 2024**



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE  
MADRID FACULTAD DE MEDICINA

Investigación en Ciencias Médico-Quirúrgicas



**ESTUDIO RETROSPECTIVO DE LAS COMPLICACIONES  
BILIARES DESPUÉS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO CON  
LA UTILIZACIÓN DE INJERTOS HEPÁTICOS DE SETENTA  
O MÁS AÑOS.**

**TESIS DOCTORAL**

María del Pilar del Pozo Elso

**DIRECTORES**

Luis Carlos Jiménez Romero

Óscar Caso Maestro

Iago Justo Alonso

Madrid, 2024





## AGRADECIMIENTOS



Al Profesor Carlos Jiménez Romero, Catedrático Emérito de Cirugía de la Universidad Complutense de Madrid, director y tutor de esta tesis por su fe y su PACIENCIA viendo pasar, años de más, en el desarrollo de esta tesis y por ese páncreas que me habló de futuro y de montañas.

Al Dr. Óscar Caso Maestro, Médico Adjunto de Cirugía General y Trasplante de Órganos Abdominales del Hospital 12 de Octubre, director de esta tesis, por pausar al AMIGO y ser un gran revisor tenaz.

Al Dr. Iago Justo Alonso, Médico Adjunto de Cirugía General y Trasplante de Órganos Abdominales del Hospital 12 de Octubre, director de esta tesis, por no soltarme nunca de la mano; por pasar de maestro a amigo y llegar a ser más que FAMILIA.

Al Dr. Alberto Marcacuzco Quinto, Médico Adjunto de Cirugía General y Trasplante de Órganos Abdominales del Hospital 12 de Octubre, por enseñarme los valores del trabajo y la responsabilidad y por regalarme un amigo para siempre.

Al Dr. Jorge Calvo Pulido, Médico Adjunto de Cirugía General y Trasplante de Órganos Abdominales del Hospital 12 de Octubre, por transmitirme a diario su PASIÓN por la vida y la importancia de disfrutar y de no perder ningún momento fuera de las puertas del hospital.

Al Dr. Alejandro Manrique Municio, Médico Adjunto de Cirugía General y Trasplante de Órganos Abdominales del Hospital 12 de Octubre, por enseñarme el cariño, la EXCELENCIA, la disciplina y el respeto al paciente y al ejercicio profesional.

Al Hospital 12 de Octubre de Madrid y a todos sus residentes y adjuntos, muy en especial a “la marca cuarta”, porque todos han dejado huella en mi vocación y en lo que soy hoy en día, y porque el sello “DOCE” lo seguiré llevando con mucho orgullo con el paso de los años.

Al Dr. Juan Carlos Palomo Sánchez, jefe de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Virgen de la Salud, por su APOYO incondicional en la finalización de esta tesis y a todo el equipo de compañeros y amigos del Servicio de Cirugía General del Hospital Virgen de la Luz de Cuenca por enriquecer mi FORMACIÓN como cirujano.

A Arantxa y Pedro de la familia elegida, por arroparme desde el principio y llenar de CARIÑO Y ALEGRÍA el ocio conquense.

A mis PADRES y a mi familia, los que leerán y los que ya no podrán leer esta tesis; porque al final no fue pediatría y todos vosotros completasteis a la persona que hoy lleva el bisturí.

A Andy siempre, por ser mi PERSONA y mi MITAD, por haberme acompañado y ayudado con paciencia infinita en la ofimática de esta tesis, por traerme paz y no dejarme tirar la toalla; por perfeccionar todas mis locuras y probablemente retirarme la palabra por lo cursi de estas líneas.

# ÍNDICE



<b>1. ABREVIATURAS</b>	Pág.1.
<b>2. TABLAS</b>	Pág.9.
<b>3. FIGURAS</b>	Pág.13
<b>4. RESUMEN</b>	Pág.19.
<b>5. ABSTRACT</b>	Pág.27.
<b>6. INTRODUCCIÓN</b>	Pág.35.
6.1. Recuerdo histórico del trasplante hepático	Pág.37.
6.2. El trasplante hepático en España	Pág.38.
6.3. El envejecimiento	Pág.42.
6.3.1. Teorías del envejecimiento	Pág.43.
6.3.1.1. Teoría del envejecimiento programado	Pág.43.
6.3.1.2. Teoría del daño celular	Pág.44.
6.3.1.3. Teorías combinadas	Pág.45.
6.3.2. Fisiología del envejecimiento	Pág.45.
6.3.2.1. Oxidación	Pág.45.
6.3.2.2. Glicación	Pág.46.
6.3.2.3. Carbamilación	Pág.46.
6.3.2.4. Senescencia celular	Pág.47.
6.3.3. Efectos del envejecimiento en el hígado	Pág.47.
6.4. Complicaciones biliares en trasplante hepático	Pág.50.

6.4.1. Incidencia global de las complicaciones biliares	Pág.50.
6.4.2. Vascularización de la vía biliar y patógena de las estenosis biliares	Pág.51.
6.4.3. Factores de riesgo de las complicaciones biliares	Pág.53.
6.4.4. Tipos de complicaciones biliares	Pág.56.
6.4.4.1. Fístula biliar	Pág.56.
6.4.4.2. Estenosis biliar	Pág.57.
6.4.4.2.1. Estenosis biliar anastomótica (EBA)	Pág.58.
6.4.4.2.2. Estenosis biliar no anastomótica (EBNA)	Pág.59.
6.4.4.3. Otras complicaciones biliares.	Pág.64.
6.4.4.3.1. Disfunción del esfínter de Oddi.	Pág.64.
6.4.4.3.2. Barro, cálculos y moldes biliares.	Pág.64.
6.4.4.3.3. Biloma.	Pág.65.
6.4.4.3.4. Hemobilia.	Pág.65.
6.5. Complicaciones biliares en el trasplante hepático con donantes mayores de 70 años.	Pág.66.
6.6. Utilización de máquinas de percusión hipodérmica como prevención de las complicaciones biliares.	Pág.76.
<b>7. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>	Pág.79.
7.1. Hipótesis.	Pág.81.
7.2. Objetivos.	Pág.82.

<b>8. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	Pág.83.
8.1. Diseño y lugar del estudio.	Pág.85.
8.2. Población, muestra y período de estudio.	Pág.85.
8.2.1. Población de estudio.	Pág.85.
8.2.2. Criterios de inclusión y exclusión.	Pág.86.
8.2.2.1. Criterios de inclusión.	Pág.86.
8.2.2.2. Criterios de exclusión.	Pág.86.
8.2.3. Muestra y grupos de estudio.	Pág.87.
8.3. Selección de donantes y receptores para trasplante hepático.	Pág.88.
8.3.1. Selección de los donantes.	Pág.88.
8.3.2 Selección de los receptores.	Pág.89.
8.4. Técnica del trasplante hepático.	Pág.90.
8.4.1. Técnica de extracción y perfusión de órganos abdominales.	Pág.90.
8.4.2. Técnica de hepatectomía en el receptor e implante del injerto.	Pág.94.
8.5. Selección y registro de variables del estudio y medidas.	Pág.96.
8.5.1. Características de los donantes.	Pág.96.
8.5.1.1. Edad del donante y sexo del donante.	Pág.96.

8.5.1.2. Datos antropométricos del donante.	Pág.96.
8.5.1.3. Causas de muerte del donante.	Pág.97.
8.5.1.4. Antecedentes y situación hemodinámica del donante.	Pág.97.
8.5.1.5. Datos analíticos de los donantes.	Pág.97.
8.5.1.6. Hallazgos histopatológicos.	Pág.98.
8.5.1.7. Tiempos de isquemia.	Pág.98.
8.5.1.8. Solución de preservación.	Pág.99.
8.5.2. Características de los receptores.	Pág.99.
8.5.2.1. Edad y sexo del receptor.	Pág.99.
8.5.2.2. Antecedentes personales del receptor.	Pág.99.
8.5.2.3. Características de la hepatopatía.	Pág.100.
8.5.2.4. Datos analíticos de los receptores.	Pág.101.
8.5.3. Variables perioperatorias.	Pág.101.
8.5.3.1. Tipo de reconstrucción biliar.	Pág.102.
8.5.3.2. Requerimientos transfusionales durante el TH.	Pág.103.
8.5.3.3. Inmunosupresión.	Pág.103.
8.5.3.4. Estancia en UCI y en planta después del trasplante.	Pág.104.
8.5.3.5. Complicaciones post-trasplante hepático.	Pág.104.
8.5.3.5.1. Fallo primario del injerto.	Pág.104.
8.5.3.5.2. Disfunción primaria del injerto.	Pág.105.

8.5.3.5.3. Rechazo agudo.	Pág.105.
8.5.3.5.4 Insuficiencia renal post-trasplante.	Pág.106
8.5.3.5.5. Complicaciones biliares.	Pág.106
8.5.3.5.6. Reintervención quirúrgica no relacionada con complicaciones biliares.	Pág.111.
8.5.3.5.7. Retrasplante.	Pág.111.
8.5.3.5.8. Recurrencia VHC.	Pág.112.
8.5.3.5.9. Recurrencia del HCC.	Pág.112.
8.5.3.6. Seguimiento del paciente.	Pág.112.
8.5.3.6.1. Supervivencia del paciente y del injerto.	Pág.112.
8.5.3.6.2. Mortalidad.	Pág.113.
8.5.3.6.2.1 Tasa de mortalidad global.	Pág.113.
8.5.3.6.2.2. Causa de mortalidad.	Pág.113.
8.6. Análisis estadístico.	Pág.114.
8.6.1. Estadística descriptiva.	Pág.114.
8.6.2. Estadística analítica.	Pág.115.
8.6.2.1. Análisis bivalente.	Pág.115.
8.6.2.2. Análisis de supervivencia.	Pág.115.
8.6.2.3. Análisis multivariante.	Pág.115.
<b>9. RESULTADOS</b>	Pág.117.
9.1. Características de los donantes.	Pág.119.

9.1.1. Edad de los donantes	Pág.119.
9.1.2. Sexo de los donantes	Pág.119.
9.1.3. Datos antropométricos del donante.	Pág.121.
9.1.4. Causas de muerte del donante.	Pág.121.
9.1.5. Antecedentes y situación hemodinámica del donante.	Pág.121.
9.1.6. Datos analíticos de los donantes.	Pág.123.
9.1.7. Hallazgos histopatológicos.	Pág.124.
9.1.8. Tiempos de isquemia.	Pág.124.
9.1.9. Soluciones de preservación.	Pág.125.
9.2. Características de los receptores.	Pág.125.
9.2.1. Edad y sexo de los receptores.	Pág.125.
9.2.2. Antecedentes personales del receptor.	Pág.126.
9.2.4. Características de la hepatopatía.	Pág.127.
9.2.5. Estado analítico del receptor previo al trasplante.	Pág.128.
9.3. Variables perioperatorias.	Pág.129.
9.3.1. Tipo de reconstrucción biliar.	Pág.129.
9.3.2. Requerimientos transfusionales durante el th.	Pág.130.
9.3.3. Inmunosupresión inicial.	Pág.130.
9.3.4. Estancia en UVI y planta de hospitalización.	Pág.131.
9.3.5. Complicaciones post-trasplante.	Pág.131.
9.3.6. Complicaciones biliares.	Pág.132.
9.4. Análisis de supervivencia.	Pág.135.

9.5. Análisis de regresión logística univariante y multivariante para identificar factores predictores del desarrollo de complicaciones biliares.	Pág.137.
<b>10. DISCUSIÓN</b>	Pág.139-149.
<b>11. CONCLUSIONES</b>	Pág.151-154.
<b>12. BIBLIOGRAFÍA</b>	Pág.155-178.
<b>13. ANEXO</b>	Pág.179.



## ABREVIATURAS



/m3: Por Milímetro Cúbico

?: Porcentaje

AAD: Antivirales de Acción Directa

AB0: Sistema de Grupos Sanguíneos

Abd: Abdominal

ABS: Anastomotic Biliary Stricture

ACVA: Accidente Cerebrovascular

ACT: Actividad

AE: Arteria Esplénica

AGD: Arteria Gastroduodenal

AGI: Arteria Gástrica Izquierda

ALT: Alanina Aminotransferasa

AMC: Muerte por causas cardiovasculares

AMI: Arteria Mesentérica Inferior

AMS: Arteria Mesentérica Superior

ARNm: Ácido Ribonucleico Mensajero

AST: Aspartato Aminotransferasa

ATP: Adenosín Trifosfato

Br: Bilirrubina

BMI: Body Mass Index

CC: Coledoco-coledocostomía

CB: Complicaciones Biliares

CEP: Colangitis Esclerosante Primaria

CHC: Carcinoma Hepatocelular

CMV: Virus del Citomegalovirus

CPRE: Colangiopancreatografía Retrógrada Endoscópica

ColangioRMN: Colangiorresonancia Magnética

CRM: Colangiorresonancia Magnética

CTPH: Colangiografía transhepática percutánea

CV: Complicación Vasular

CYP: Citocromo P450

D: Días

DBD: Donation after Brainstem Death

MC: Donantes a Corazón Parado

DM: Diabetes Mellitus

DME: Donante Mayor de Edad

DMELD: Producto del MELD por la edad del donante

DPI: Disfunción Primaria del Injerto

DV: Donante Vivo

EB: Estenosis Biliar

EBA: Estenosis Biliar Anastomótica

EBNA: Estenosis Biliar No Anastomótica

ECO: Ecografía

ECO-doppler: Ecografía Doppler

ERO: Especies Reactivas de Oxígeno

FB: Fístula Biliar

FBA: Fístula Biliar Anastomótica

FHA: Fallo Hepático Agudo

FPI: Fallo Primario del Injerto

GGT: Gamma-Glutamil Transferasa

GOT: Glutamato Oxalacetato Transaminasa  
GPT: Glutamato Piruvato Transaminasa  
H: Hombre  
HBP: Hepato-Bilio-Pancreática  
HCC: Hepatocarcinoma  
HY: Hepaticoyeyunostomía  
HYYR: Hepaticoyeyunostomía en "Y" de Roux  
HTA: Hipertensión Arterial Aguda  
IMC: Índice de Masa Corporal  
INR: International Normalized Ratio  
IU/L: Unidades Internacionales por Litro  
LE: Lista de Espera  
M: Mujer  
m: meses  
MC: Muerte Circulatoria  
MCC: Muerte Circulatoria controlada  
MCNC: Muerte Circulatoria no controlada  
ME: Muerte Encefálica  
MELD: Model for End-stage Liver Disease  
MELD-NA: Model for End-stage Liver Disease Sodio sérico  
ME: Muerte encefálica  
mg/dL: Miligramos por Decilitro  
MPOH: Máquina Perfusión Oxigenada Hipotérmica  
NA: Noradrenalina  
NABS: Non Anastomotic Biliary Stricture

OH: Enólica

ONT: Organización Nacional de Trasplantes

OR: Odds Ratio

p53: Proteína 53

PCR: Parada Cardiorrespiratoria

PRN: Perfusión Regional Normotérmica

QETA: Quimioembolización Transarterial

REF: Referencia

ReIQx: Reintervención quirúrgica

RETH: Registro Español de Trasplante Hepático

RM: Resonancia Magnética

Seg: Segundos

TAC: Tomografía Axial Computarizada

TAD: Tensión arterial diastólica

TAH: Trombosis de la Arteria Hepática

TAS: Tensión Arterial Sistólica

TC: Tronco Celíaco

TCE: Traumatismo Craneoencefálico

TH: Trasplante hepático

TIC: Tiempo de Isquemia Caliente

TIF: Tiempo de Isquemia Fría

TTPA: Tiempo de tromboplastina parcial activado

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

UNOS: United Network for Organ Sharing

USA: United States of America

UVI: Unidad de Vigilancia Intensiva

VB: Vía Biliar

VC: Vena Cava

VHC: Virus de la Hepatitis C

VHB: Virus de la Hepatitis B

VE: Vena Esplénica

VP: Vena Porta

Vs: Versus



## TABLAS



<b>Tabla 1.</b> Teorías clásicas del envejecimiento. <i>Introducción.</i>	Pág.44.
<b>Tabla 2.</b> Factores de riesgo de complicaciones biliares en trasplante hepático. <i>Introducción.</i>	Pág.55.
<b>Tabla 3.</b> Complicaciones postoperatorias de los principales grupos en función de la edad del receptor. (CB Complicación biliar; CV Complicación vascular). <i>Introducción.</i>	Pág.70.
<b>Tabla 4.</b> Series de TH con injertos > de 60 y 65 años. Revisión de la literatura. <i>Introducción.</i>	Pág.72.
<b>Tabla 5.</b> Series de TH con injertos >70 años. Revisión de la literatura. <i>Introducción.</i>	Pág.73.
<b>Tabla 6.</b> Series de TH con injertos hepáticos >80 años. Revisión de la literatura. <i>Introducción.</i>	Pág.75.
<b>Tabla 7.</b> Edad de los donantes. <i>Resultados.</i>	Pág.119.
<b>Tabla 8.</b> Sexo de los donantes. <i>Resultados.</i>	Pág.120.
<b>Tabla 9.</b> Datos antropométricos del donante. <i>Resultados.</i>	Pág.120.
<b>Tabla 10.</b> Factores de riesgo cardiovascular en el donante. <i>Resultados.</i>	Pág.121.
<b>Tabla 11.</b> Estancia media en UCI. <i>Resultados.</i>	Pág.122.
<b>Tabla 12.</b> Situación hemodinámica del donante. <i>Resultados.</i>	Pág.122.
<b>Tabla 13.</b> Datos analíticos de los donantes. <i>Resultados.</i>	Pág.123.
<b>Tabla 14.</b> Datos histopatológicos del injerto. <i>Resultados.</i>	Pág.124.
<b>Tabla 15.</b> Tiempos de isquemia en el injerto. <i>Resultados.</i>	Pág.124.
<b>Tabla 16.</b> Tipos de soluciones de preservación. <i>Resultados.</i>	Pág.125.

<b>Tabla 17.</b> Edad y sexo de los receptores.	Pág.126.
<b>Tabla 18.</b> Antecedentes personales del receptor. <i>Resultados.</i>	Pág.126.
<b>Tabla 19.</b> Características de la hepatopatía. <i>Resultados.</i>	Pág.127.
<b>Tabla 20.</b> Situación funcional del receptor. <i>Resultados.</i>	Pág.128.
<b>Tabla 21.</b> Datos analíticos de los receptores previo al trasplante. <i>Resultados.</i>	Pág.128.
<b>Tabla 22.</b> Requerimientos transfusionales en el intraoperatorio del receptor. <i>Resultados.</i>	Pág.130.
<b>Tabla 23.</b> Inmunosupresión inicial. <i>Resultados.</i>	Pág.130.
<b>Tabla 24.</b> Estancia en UCI y en planta de hospitalización en el postrasplante. <i>Resultados.</i>	Pág.131.
<b>Tabla 25.</b> Complicaciones biliares postrasplante hepático. <i>Resultados.</i>	Pág.134.
<b>Tabla 26.</b> Causas de mortalidad. VHC: Virus C de la hepatitis. <i>Resultados.</i>	Pág.135.
<b>Tabla 27.</b> Análisis de regresión logística univariante y multivariante. <i>Resultados.</i>	Pág.138.

FIGURAS



<b>Figura 1.</b> Número total de TH realizados por año en España y tasa anual (pmp) (ONT 2022) <i>Introducción.</i>	Pág.39.
<b>Figura 2.</b> Tipos de donantes realizados por año en España (ONT 2022). <i>Introducción.</i>	Pág.39.
<b>Figura 3.</b> Número de pacientes con TH, fallecidos, excluidos y activos en lista/año (ONT 2021). <i>Introducción.</i>	Pág.40.
<b>Figura 4.</b> Evolución de la edad del donante de hígado con el paso del tiempo (ONT 2021). <i>Introducción.</i>	Pág.41.
<b>Figura 5.</b> Cambios morfológicos en un hígado de donante anciano. <i>Introducción.</i>	Pág.48.
<b>Figura 6.</b> Esquema de vascularización del árbol biliar. <i>Introducción.</i>	Pág.52.
<b>Figura 7.</b> Complicaciones biliares y su aparición post-TH. <i>Introducción.</i>	Pág.52.
<b>Figura 8.</b> Buis CI J Hepatobiliary Pancreat Surg 2006. <i>Introducción.</i>	Pág.61.
<b>Figura 9.</b> Nueva clasificación EBNA. Buis CI, Liver Transpl 2007. <i>Introducción.</i> <sup>(129)</sup>	Pág.61.
<b>Figura 10.</b> Diagrama flujo. <i>Material y métodos.</i>	Pág.87.
<b>Figura 11.</b> Extracción hepática. <i>Material y métodos.</i>	Pág.93.
<b>Figura 12.</b> Cirugía de banco. <i>Material y métodos.</i>	Pág.94.
<b>Figura 13.</b> Clasificación de Child-Pugh-Turcotte. <i>Material y métodos.</i>	Pág 101.

- Figura 14.** Fórmula MELD. *Material y métodos.* Pág 101.
- Figura 15.** Reconstrucción C-C con discrepancia de calibre. Prótesis biodegradable (izquierda), esquema (derecha) y esquema de reconstrucción sobre kehr (abajo). *Material y métodos.* Pág.102.
- Figura 16.** Clasificación de Banff para el rechazo agudo. *Material y métodos.* Pág.106.
- Figura 17.** Molde biliar en torno a prótesis biodegradable en relación a complicación de figura 11. *Material y métodos.* Pág.107.
- Figura 18.** EBNA en la confluencia biliar. Catéter I-E. Hepatotomía parcial para exposición de la confluencia. *Material y métodos.* Pág.108.
- Figura 19.** Vía biliar arrosariada. Colangiopatía isquémica. ColangioRMN. *Material y métodos.* Pág.108.
- Figura 20.** Estenosis biliar anastomótica. CTPH. En la segunda imagen, dilatación con balón de la misma. *Material y métodos.* Pág.109.
- Figura 21.** Dilatación con balón por CTPH en estenosis biliar anastomótica (izquierda). Colocación de stent biodegradable (derecha). *Material y métodos.* Pág.111.
- Figura 22.** Causas de muerte del donante grupo A (izquierda) y del Grupo B (derecha). *Resultados.* Pág.121.
- Figura 23.** Tipos de reconstrucción biliar en la cirugía del receptor en el grupo A (izquierda) y el grupo B (derecha) *Resultados.* Pág.129.
- Figura 24.** Complicaciones postrasplante en el grupo A (izquierda) y del Grupo B (derecha). *Resultados.* Pág.131.

**Figura 25.** Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. Supervivencia del paciente. *Resultados.* Pág.136.

**Figura 26.** Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. Supervivencia del injerto. *Resultados.* Pág.136.



## RESUMEN



## Introducción

Los excelentes resultados obtenidos con el trasplante hepático (TH) han llevado a un aumento en el número de candidatos en la lista de espera. Sin embargo, el número de injertos hepáticos permanece estable. La histórica escasez de injertos hepáticos y la subsiguiente mortalidad en lista de espera (5,2% en el año 2019) ha llevado a expandir el *pool* de donantes utilizando hígados de donantes con criterios extendidos, como los que proceden de la división de hígado (bipartición), injertos parciales de muerte encefálica o de donantes vivos, injertos de donantes en muerte circulatoria (MC), etc. Así, nuestro grupo ha conseguido un mayor número de donantes, fundamentalmente utilizando injertos de donantes mayores, sin límite de edad, una práctica ya iniciada por nosotros en el año 1996.

Existe cierta controversia, ya que hay algunas series publicadas con una supervivencia significativamente peor del paciente y del injerto utilizando hígados de donantes añosos en contraposición con otros estudios que defienden el uso de hígados septuagenarios y octogenarios para enfermedades no relacionadas con el VHC. Un estudio reciente del Registro Científico de TH ha demostrado que el uso de injertos hepáticos >70 años proporciona beneficios sustanciales de supervivencia a largo plazo, en comparación con la espera de una oferta de órganos óptima que implica un periodo más largo de tiempo durante el cual el paciente puede fallecer. Por el contrario, varias series que utilizan hígados de donantes añosos fallecidos por muerte encefálica han demostrado una incidencia significativamente mayor de complicaciones biliares (CB) después del TH que con el uso de hígados más

jóvenes; considerando que las CB son una fuente importante de morbimortalidad y costos hospitalarios. No hay estudios que analicen la incidencia y los resultados de las CB en pacientes mayores y menores de 70 años. Sólo hay un metaanálisis reciente que no halló diferencias significativas en la tasa de CB entre receptores de injertos hepáticos >70 años y aquellos de injertos <70 años.

Por lo tanto, el objetivo del presente estudio es analizar específicamente la incidencia, resultados y factores de riesgo de CB en pacientes sometidos a TH utilizando injertos hepáticos de donantes mayores de 70 años.

## **Objetivos**

Los objetivos planteados fueron: 1) Analizar la incidencia global y tipo de complicaciones biliares (CB) después del TH con la utilización de injertos hepáticos >70 años. 2) Estudiar comparativamente el grupo de CB frente al grupo de no-CB (las variables del donante, del receptor y las variables perioperatorias). 3) Analizar los tipos de CB, diagnóstico y tratamiento. 4) Estudiar las diferencias entre el grupo de CB y grupo de no-CB respecto a la morbimortalidad, estancia hospitalaria y supervivencia del paciente y del injerto. 5) Realizar un análisis multivariable para identificar los factores riesgo y protectores del desarrollo de complicaciones biliares con la utilización de injertos >70 años.

## Pacientes y métodos

Entre abril de 1986 y diciembre de 2019, se realizaron 2057 trasplantes hepáticos (TH) en la Unidad de Cirugía Hepato-Bilio-Pancreática y Trasplante de Órganos Abdominales del Hospital Universitario “12 de Octubre” de Madrid. Entre enero de 1994 y el 31 de diciembre de 2019, se realizaron 297 TH utilizando hígados de más de 70 años. Con el fin de lograr una población de estudio más homogénea y evitar factores de confusión, excluimos 47 trasplantes hepáticos por las siguientes razones: re-trasplante (11 pacientes), insuficiencia hepática aguda (9 pacientes), donación después de muerte circulatoria (3 pacientes), trasplante simultáneo de hígado y riñón (1 paciente), no funcionamiento primario del injerto (7 pacientes) y trombosis de la arteria hepática (16 pacientes). Por lo tanto, nuestra muestra comprendió 250 trasplantes hepáticos divididos en dos grupos de la siguiente manera: pacientes que desarrollaron complicaciones biliares después del trasplante hepático (n = 21) y aquellos sin complicaciones biliares (n = 229).

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo de casos y controles comparando ambos grupos y siguiendo las pautas STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) para informar estudios observacionales. Se han analizado y comparado las variables demográficas del donante y del receptor en el periodo pre-TH, intraoperatorio y pos-TH mediante estudios bivariantes. Se han analizado los posibles factores de riesgo de CB en estudios multivariantes y se ha estudiado la supervivencia de paciente e injerto mediante curvas de Kaplan-Meier. Una  $p < 0,05$  fue considerada estadísticamente significativa.

## **Resultados**

La incidencia global de complicaciones biliares (CB) en esta serie fue del 8,4% (13 estenosis anastomóticas, 7 fugas biliares y 1 estenosis biliar intrahepática leve). La colédoco-coledocostomía sin tubo en T de Kehr fue la técnica más utilizada (76,2% en el grupo de CB vs. 92,6% en el grupo sin CB).

Nueve pacientes de los 13 pacientes con estenosis biliares anastomóticas (69,2%) se sometieron a dilatación percutánea con balón (entre 1-6 procedimientos) y 4 pacientes fueron sometidos a hepaticoyeyunostomía en Y de Roux (HY-Y-Roux). Además, 4 pacientes también requirieron un procedimiento de HY-Y-Roux debido al fracaso de la dilatación previa con balón por vía percutánea o endoscópica. Ninguno de los pacientes precisó un re-TH durante el seguimiento.

La incidencia de complicaciones pos-TH (disfunción del injerto, rechazo, insuficiencia renal y reintervenciones quirúrgicas no relacionadas con CB) fue similar en ambos grupos. No hubo diferencias significativas en la supervivencia del paciente y del injerto entre los grupos. Además, solo tres fallecimientos se atribuyeron a la CB. El sexo femenino del donante fue factor protector para las CB mientras que la parada cardíaca del donante fue un factor de riesgo para las mismas.

## **Conclusiones**

Del estudio realizado se obtuvieron las siguientes conclusiones:

**1)** La incidencia global de CB de la serie de 250 pacientes con TH, utilizando donantes > de 70 años, fue del 8,4% (fístulas biliares en 7, estenosis anastomótica en 13 y estenosis intrahepática en 1), inferior a las tasas ya publicadas.

**2)** Respecto a las variables pre-trasplante hepático:

**2a)** En la comparación de las variables de los donantes, sólo hubo diferencias significativas respecto al sexo femenino, más frecuente en el grupo de no-CB, y la parada cardiaca y cifra menor de plaquetas más frecuente en el grupo de CB.

**2b)** En la comparación de las variables preoperatorias de los receptores, en el grupo CB los valores medios de bilirrubina fueron significativamente menores, mientras que los valores medios de actividad de protrombina fueron significativamente mayores.

**2c)** En la comparación de las variables perioperatorias, sólo hubo diferencia significativa en cuanto a la utilización más frecuente del tubo de Kehr en el grupo de CB, siendo similares las complicaciones pos-TH y causas de mortalidad durante el seguimiento en ambos grupos.

**3)** Nueve pacientes con estenosis biliares se trataron con dilataciones percutáneas y 8 mediante corrección quirúrgica (hepaticoyeyunostomía en Y de Roux), no precisando retrasplante ninguno de éstos.

**4)** No hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la morbimortalidad, estancia hospitalaria y supervivencia de los pacientes y de los injertos.

**5)** En el estudio multivariable, el sexo femenino del donante fue un factor protector de las CB y la parada cardiaca fue un factor de riesgo.



## ABSTRACT



## **Background:**

The excellent outcomes achieved with liver transplantation (LT) have led to an increase in the number of candidates on the waiting list. However, the number of available liver grafts remains stable. The historical shortage of liver grafts and subsequent mortality on the waiting list (5.2% in the year 2019) have led to expanding the donor pool by utilizing livers from extended criteria donors, such as those from split liver (bipartition), grafts from brain-dead donors, or living donors, grafts from donation after circulatory death (DCD) donors, etc. Thus, our group has obtained a greater number of donors, mainly by using grafts from older donors without age limits, a practice initiated by us in the year 1996.

There is some controversy as there are some published series showing significantly worse patient and graft survival when using livers from elderly donors, contrasting with other studies advocating for the use of septuagenarian and octogenarian livers for non-HCV related diseases. A recent study from the Scientific Registry of LT has demonstrated that using liver grafts >70 years old provides substantial long-term survival benefits compared to waiting for an optimal organ offer which entails a longer period during which the patient may die. Conversely, several series using livers from elderly donors deceased from brain death have shown a significantly higher incidence of biliary complications (BC) after LT compared to using younger livers, considering BC as a significant source of morbidity, mortality, and hospital costs. There are no studies analyzing the incidence and outcomes of BC in patients older and younger than 70 years. There is only one recent meta-analysis that found no significant differences in

BC rates between recipients of liver grafts >70 years and those of grafts <70 years.

Therefore, the aim of the present study is to specifically analyze the incidence, outcomes, and risk factors of BC in patients undergoing LT using liver grafts from donors older than 70 years.

### **Methods:**

Between April 1986 and December 2019, 2057 liver transplantations (LT) were performed at the Hepato-Bilio-Pancreatic Surgery and Abdominal Organ Transplant Unit of the "12 de Octubre" University Hospital in Madrid. Between January 1994 and December 31, 2019, 297 LTs were performed using livers from donors over 70 years old. In order to achieve a more homogeneous study population and avoid confounding factors, we excluded 47 liver transplants for the following reasons: re-transplantation (11 patients), acute liver failure (9 patients), donation after circulatory death (3 patients), simultaneous liver and kidney transplantation (1 patient), primary graft non-function (7 patients), and hepatic artery thrombosis (16 patients). Therefore, our sample comprised 250 liver transplants divided into two groups as follows: patients who developed biliary complications after liver transplantation (n = 21) and those without biliary complications (n = 229).

A retrospective case-control study was conducted comparing both groups and following STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) guidelines to report observational studies. Demographic

variables of the donor and recipient were analyzed and compared in the pre-LT, intraoperative, and post-LT periods using bivariate studies. Potential risk factors for BC were analyzed in multivariate studies, and patient and graft survival were studied using Kaplan-Meier curves. A p-value <0.05 was considered statistically significant.

## **Results:**

The overall incidence of biliary complications (BC) in this series was 8.4% (13 ABS, 7 bile leaks, and 1 mild NABS). When dividing patients who underwent LT into two periods, the donor age was similar (76.1 years in the first era versus 77.6 years in the second era;  $p=0.073$ ), and no significant differences were found between these periods ( $p=0.551$ ) regarding the BC rate: 6.6% (4 cases) in the first period (61 LT performed between January 1994 and December 2004) versus 9% (17 cases) in the second period (189 LT performed between January 2005 and December 2019). Choledocho-choledochostomy without Kehr's T-tube was the most commonly used technique (76.2% in the BC group vs. 92.6% in the non-BC group).

Nine out of the 13 patients with ABS (69.2%) underwent percutaneous balloon dilatation (1-6 procedures), and 4 patients underwent Roux-en-Y hepatojejunostomy. Additionally, 4 patients also required a Roux-en-Y hepatojejunostomy procedure due to the failure of previous percutaneous or endoscopic balloon dilatation. None of the patients required re-transplantation during follow-up.

The incidence of post-LT complications (graft dysfunction, rejection, renal insufficiency, and surgical reinterventions not related to BC) was similar in both groups. There were no significant differences in patient and graft survival between the groups. Furthermore, only three deaths were attributed to BC. Female donor sex was a protective factor for BC while donor cardiac arrest was a risk factor for BC.

## **Conclusions:**

From the conducted study, the following conclusions were drawn:

1) The overall incidence of BC in the series of 250 patients undergoing LT using donors over 70 years old was 8.4% (bile leaks in 7, anastomotic strictures in 13, and intrahepatic strictures in 1), which was lower than previously published rates.

2) Regarding pre-liver transplantation variables:

2a) In the comparison of donor variables, significant differences were only found in female sex, more frequent in the non-BC group, and cardiac arrest and lower platelet count, more frequent in the BC group.

2b) In the comparison of preoperative recipient variables, in the BC group, the mean bilirubin values were significantly lower, while the mean prothrombin activity values were significantly higher.

2c) In the comparison of perioperative variables, there was only a significant difference in the more frequent use of Kehr's tube in the BC group,

with similar post-LT complications and causes of mortality during follow-up in both groups.

3) Nine patients with bile duct strictures were treated with percutaneous dilatations and 8 underwent surgical correction (Roux-en-Y hepaticojejunostomy), with none of them requiring re-transplantation.

4) There were no significant differences between the groups regarding morbidity, mortality, hospital stay, and patient and graft survival.

5) In the multivariable analysis, female donor sex was a protective factor for BC, while cardiac arrest was a risk factor.



## INTRODUCCIÓN



## 6. INTRODUCCIÓN

### 6.1. RECUERDO HISTÓRICO DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

En 1963, Starzl, en Denver (Colorado), realiza el primer trasplante hepático (TH) en un niño de 3 años con atresia biliar que fallece en el postoperatorio inmediato por hemorragia. En ese mismo año se realizaron otros 2 TH en adultos por hepatocarcinoma (CHC) que también fallecieron por causas embolígenas a los 22 y 26 días, respectivamente (1,2).

A estos casos iniciales, en 1963, se añaden otros centros, como los de la Universidad de Harvard (Massachusetts, USA) y la Universidad de París (Francia), sumando un total de 7 TH, aunque sin supervivencias superiores al mes en ninguno de los casos. Por otro lado, Roy Calne, en 1968, en la Universidad de Cambridge, publica sus primeras experiencias en TH en Europa, con una supervivencia que solo supera el año en el 25% de los pacientes (3).

Con la corrección de los estados de hipercoagulabilidad, las mejoras de los cuidados intensivos, el uso de la triple inmunosupresión (azatioprina, prednisona y globulina antilinfocítica) y la optimización de antibióticos y antifúngicos, los resultados con el paso de los años mejoran significativamente, instaurándose otros programas de trasplante (corazón, pulmón, páncreas). A esto se sumará, en 1978, la introducción de la ciclosporina por Calne, consiguiendo una disminución de la tasa de rechazo agudo y crónico, aumentando la supervivencia al año desde 30% al 70%, y a 5 años desde 18% al 60% (3). Más tarde, en la década de los 90, el descubrimiento del tacrolimus

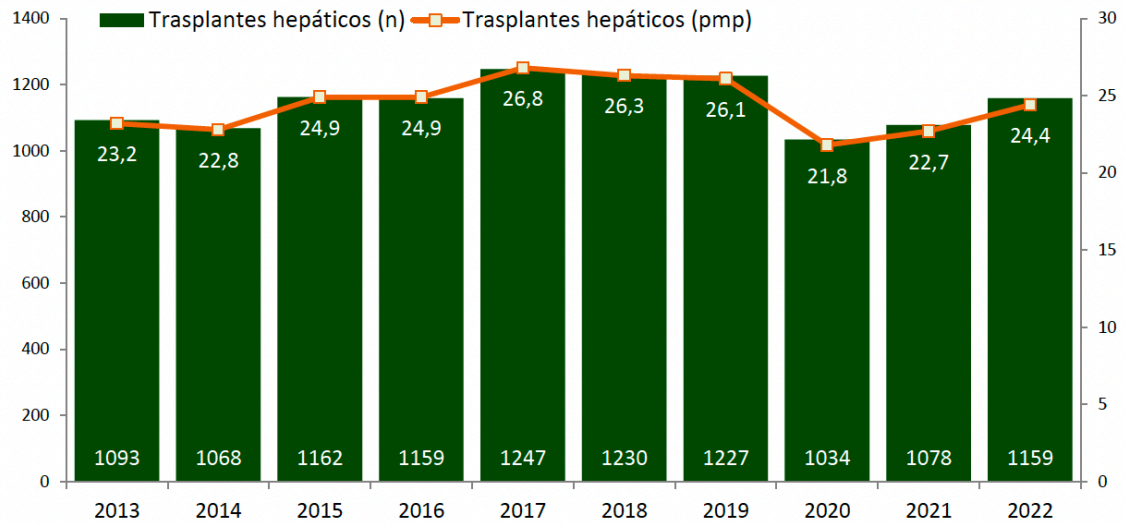
sustituirá prácticamente a la ciclosporina consiguiendo con ello mejorar significativamente la supervivencia del paciente y del injerto.

## **6.2. EL TRASPLANTE HEPÁTICO EN ESPAÑA**

En España, el primer TH se realizó en 1984, en el Hospital de Bellvitge por los doctores Margarit y Jaurrieta. Con el paso de los años, el TH se ha ido desarrollando y perfeccionando hasta confeccionar un modelo de referencia a nivel mundial, siendo el país con la tasa de donación más alta, por millón de población.

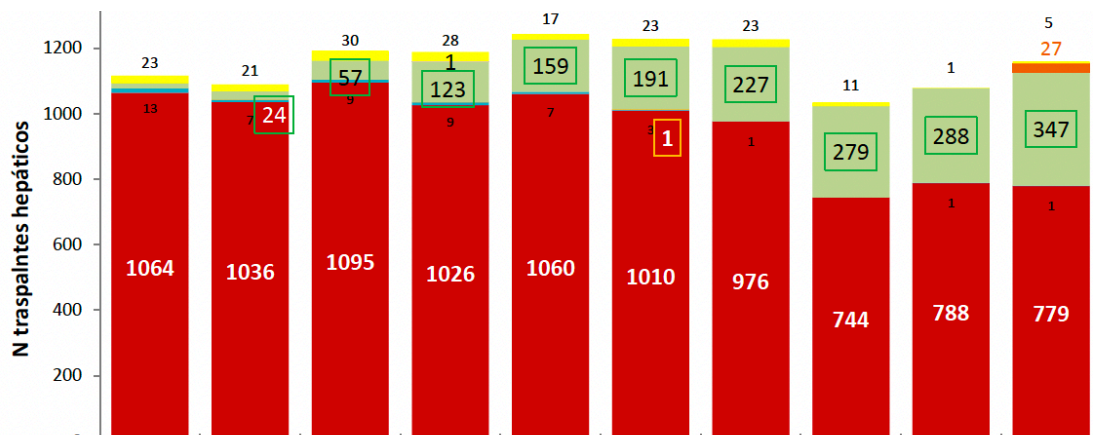
Así, en el año 2022 se realizaron un total de 1.159 TH en España, superando en número a los TH realizados durante la pandemia (1.034 en 2020 y 1.078 en 2021) con una cifra de 24,4 TH por millón de población (Figura 1). En cuanto a los tipos de TH, 779 correspondieron a los procedentes de donantes de muerte encefálica y 374 a los procedentes de asistolia (347 del tipo III y 27 del tipo V)<sup>(4)</sup>(Figura 2).

El año 2022 se inició con 1656 pacientes en lista de espera de TH, incluyendo además 1.294 nuevos pacientes, de manera que después de realizar un TH en 1.159 pacientes quedaron 321 pacientes en lista de espera para el siguiente año (Figura 3)<sup>(4)</sup>.

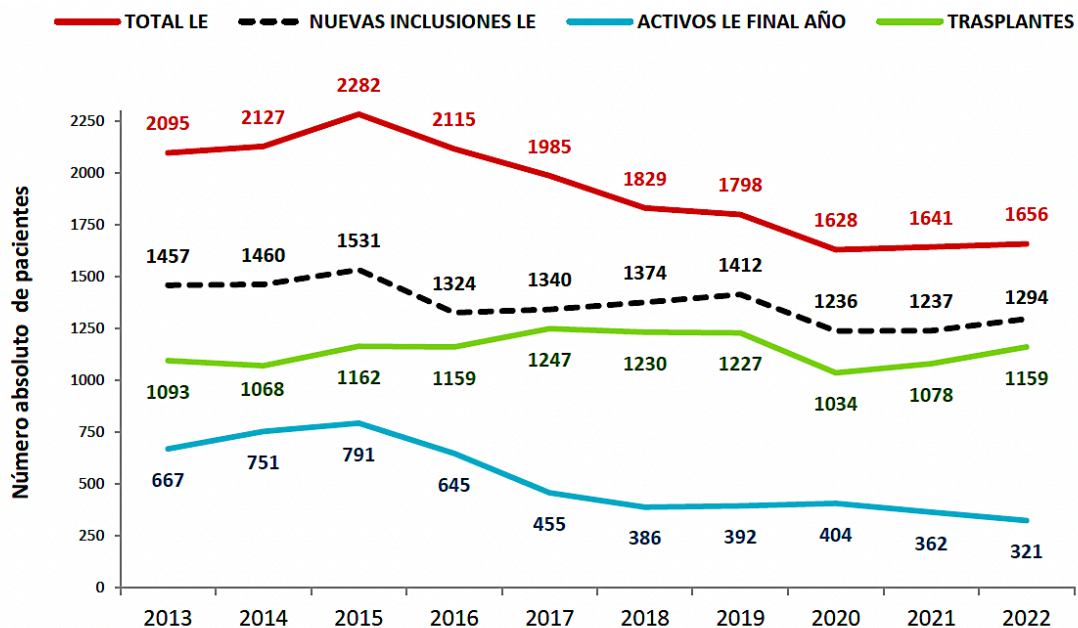


**Figura 1.** Número total de TH realizados por año en España y tasa anual (pmp) (Memoria de actividad, donación y trasplante hepático ONT 2022).

■ Muerte encefálica ■ Asistolia IIa ■ Asistolia IIb ■ Asistolia III ■ Asistolia IV ■ Asistolia V ■ Vivo



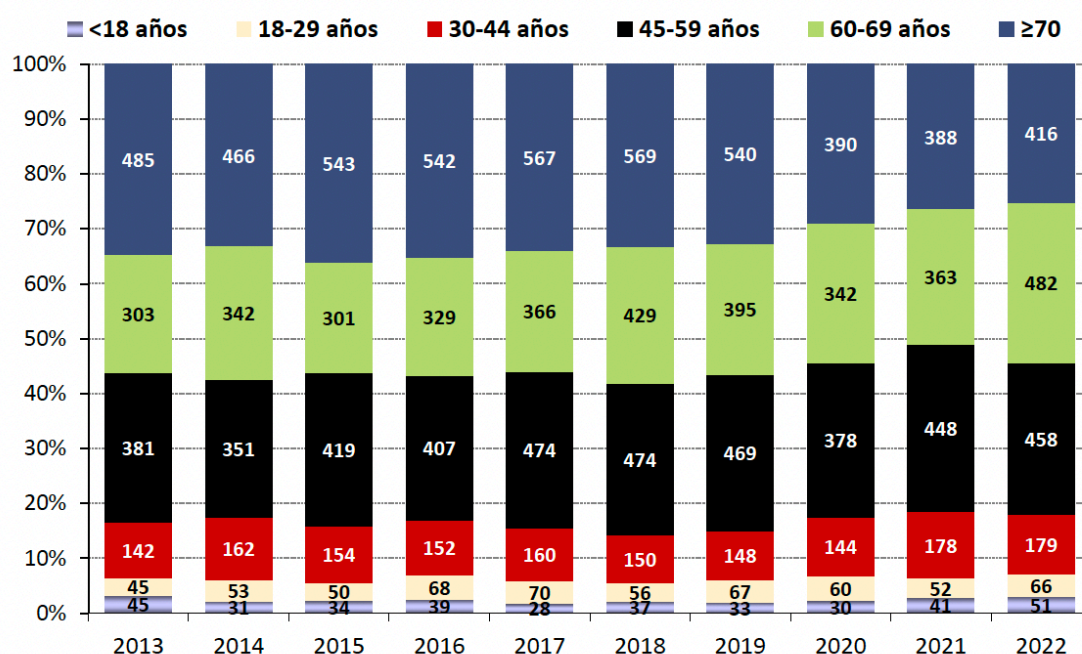
**Figura 2.** Tipos de donantes realizados por año en España (Memoria de actividad, donación y trasplante hepático ONT 2022).



**Figura 3.** Número de pacientes con TH, fallecidos, excluidos y activos en lista/año (Memoria de actividad, donación y trasplante hepático ONT 2022). LE: lista de espera.

El aumento del número de trasplantes en la última década, junto al descenso de pacientes activos en lista de espera a final de año y la consecuente menor mortalidad en lista de espera, probablemente se deban, en gran parte, a la expansión del *pool* de donantes en base a la utilización de injertos hepáticos con criterios extendidos o ampliados (donantes de edad avanzada, donantes de asistolia, injertos hepáticos de bipartición o *split*, injertos de donante vivo, etc.). Según la definición de Feng (2006) <sup>(5)</sup>, el donante ideal es aquel que tiene < 40 años, fallecido por traumatismo craneoencefálico, con estabilidad hemodinámica y que no presenta esteatosis ni hepatopatía crónica ni enfermedad transmisible. El concepto de donante marginal o con criterios expandidos se consensuó en la Reunión de París del 2008. Sin embargo, los donantes con estas características son cada vez

menos frecuentes, debido sobre todo a las mejoras tanto en la seguridad vial como en la seguridad laboral. Esto ha motivado que en los últimos años se haya tenido que recurrir a la utilización donantes con criterios expandidos, lo que ha permitido mantener estable el número de trasplantes realizados año tras año. En el año 2022, de los 1652 injertos hepáticos ofertados por la ONT se utilizó el 68,2% (Figura 4)<sup>(4)</sup>



**Figura 4.** Evolución de la edad del donante de hígado con el paso del tiempo (ONT 2021).

Entre estos donantes con criterios expandidos destacan los donantes de edad avanzada. En los años noventa, según cifras internacionales, tan sólo un 13% de los donantes superaban los 50 años<sup>(6)</sup>. Sin embargo, en la actualidad, en España, el 60,1% de los donantes son >55 años y aproximadamente el 13,8% son >75 años.

En los primeros años del TH, la utilización de injertos hepáticos >50 años se asociaba a peores resultados, pero con el paso de los años cada vez existen más estudios que apoyan que, en ausencia de otros factores de riesgo, la edad por sí misma no constituye una contraindicación para la donación hepática<sup>(6)</sup>.

Los injertos procedentes de donantes con edad avanzada sufren una serie de cambios fisiológicos y patológicos que acontecen como consecuencia del envejecimiento de todo el organismo, cambios que han de ser evaluados de manera minuciosa como se explicará a continuación con más detalle a la hora de valorar cualquier injerto de edad avanzada.

### **6.3. EL ENVEJECIMIENTO**

El paso del tiempo es el responsable de una serie de cambios progresivos, visibles y no homogéneos que traen como consecuencia una mayor vulnerabilidad a distintas enfermedades. Se trata de un proceso variable a nivel del individuo y de cada órgano en función de múltiples factores: genéticos, exposición medioambiental, relacionados con el estilo de vida, etc.

El citado proceso de envejecimiento se ha descrito como normal, usual y próspero. Se denomina normal al conjunto de cambios fisiológicos que suceden universalmente en los individuos. El envejecimiento usual alude a los cambios fisiológicos no constantes y el envejecimiento próspero describe los cambios fisiológicos sin impacto en el funcionamiento del organismo.

Es sabido que, con el paso del tiempo, la pirámide poblacional se ha invertido y la proporción de ancianos ha crecido progresivamente durante el siglo XX y se prevé que siga escalando en esa línea en el XXI. En 1950, la proporción de personas de edad avanzada era del 8%; en 2000, del 10%; y en 2050 se proyecta que llegará al 21% (7,8).

### **6.3.1. TEORÍAS DEL ENVEJECIMIENTO**

Con la idea de intentar comprender y categorizar los cambios que suceden durante el envejecimiento, se han descrito numerosas teorías. Existen más de 300 teorías del envejecimiento descritas por Medvedev en los años 90 (9), muchas de ellas abandonadas por no poder ser comprobadas(10). Hasta la fecha, lo que se conoce sobre los mecanismos moleculares involucrados en el envejecimiento es controvertido y difícilmente demostrable.

A continuación se resumen las principales teorías del envejecimiento (11,12) (Tabla 1); probablemente, ninguna sea lo suficientemente completa como para caracterizarlo correctamente, pero se podría resumir en tres corrientes principales:

#### **6.3.1.1. Teoría del envejecimiento programado**

Se describe el envejecimiento como consecuencia de una serie de cambios moleculares y celulares secundarios a lesiones acumuladas en el

ADN. Una secuencia predeterminada en el ciclo vital que podría ser modificada por factores endógenos y exógenos. Se ha descrito al sistema neuroendocrino como principal modulador génico <sup>(13)</sup>.

**Tabla 1.** Teorías clásicas del envejecimiento

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

### 6.3.1.2. Teoría del daño celular

Basa el envejecimiento en el daño oxidativo resultante de la reducción incompleta del oxígeno, generando especies reactivas de oxígeno (ERO) que conducen al citado daño acumulado del ADN.

El acúmulo de radicales libres de oxígeno interfiere en la metilación del ADN indispensable para la modulación epigenética. Puesto que la mayor producción de radicales libres se dan en la mitocondria, será el ADN mitocondrial el más afectado con ese daño acumulado <sup>(14)</sup>.

### **6.3.1.3. Teorías combinadas**

A partir de 1976, surgen las primeras teorías integradoras entendiendo el envejecimiento más que como un proceso puramente químico como uno biofísico de naturaleza eléctrica. “La teoría del envejecimiento de la electricidad decreciente” de De Loof et al <sup>(13)</sup> alude a que, como consecuencia del deterioro bioquímico, las células pierden gradualmente la capacidad de producir su propia electricidad conduciendo a la muerte.

## **6.3.2. FISIOLÓGÍA DEL ENVEJECIMIENTO**

De cualquier manera, el envejecimiento es producto del desequilibrio de la degradación y la reparación celular. El daño molecular consecuente se produce por varios fenómenos, que se citan a continuación.

### **6.3.2.1. Oxidación**

Ya se ha referido, dentro de las teorías del daño celular, la formación de ERO y el daño acumulado tanto de la mitocondria como del ADN mitocondrial. El daño oxidativo afecta a la replicación y a la transcripción del ADN mitocondrial, todo ello conducente a una menor actividad mitocondrial que genera un círculo vicioso de mayor producción de EROs y, por tanto, mayor daño al ADN mitocondrial. La disfunción mitocondrial conlleva una menor

producción de ATP <sup>(12)</sup>. Cuando la célula desciende la producción energética se considera incompetente y sufre apoptosis <sup>(12,14,15)</sup>.

#### **6.3.2.2. Glicación**

Se cita como otra modificación postraducciona no enzimática de las proteínas, producida por la unión de los grupos carbonilo del azúcar a los grupos aminoproteicos. Es otro de los principales factores que contribuyen al envejecimiento y es un elemento importante de la etiopatogenia de las enfermedades relacionadas con la edad, especialmente la diabetes mellitus tipo 2, las cataratas y las enfermedades neurodegenerativas (Alzheimer, Párkinson, etc.) <sup>(16)</sup>.

#### **6.3.2.3. Carbamilación**

Se ha descrito, dentro del componente genético responsable del envejecimiento, la glucoxidación que es una modificación postraducciona no enzimática responsable del envejecimiento molecular de las proteínas. Es causada por la unión no enzimática de isocianato derivado de la disociación de urea o catabolismo de tiocianato mediado por mieloperoxidasa a grupos amino libres de proteínas, produciendo homocitrulina. Se ha relacionado con la enfermedad renal, aterosclerosis, coronariopatía y alteraciones en las células mediadoras de la inflamación <sup>(17)</sup>.

#### **6.3.2.4. Senescencia celular**

Los telómeros son secuencias cortas y repetidas de ADN en los extremos de los cromosomas, cuya función es estabilizar el genoma celular. La telomerasa es una enzima responsable de la replicación de las regiones teloméricas del ADN cromosómico. Se sabe que el acortamiento de las regiones teloméricas del ADN a una longitud críticamente corta puede servir como señal para la senescencia replicativa de las células somáticas y la desestabilización de sus cromosomas. <sup>(18)</sup>

Estos telómeros se acortan con cada nueva división celular, ya que el complejo ADN polimerasa no puede replicar completamente los extremos de los cromosomas <sup>(19)</sup>. Este acortamiento llegará a un punto que activa un mecanismo de respuesta contra el daño celular mediado por el gen p53, que induce la apoptosis celular <sup>(20)</sup>. Será un mecanismo de defensa frente al error acumulado en el ADN con las replications.

#### **6.3.3. EFECTOS DEL ENVEJECIMIENTO EN EL HÍGADO**

El hígado sufre una disminución progresiva en tamaño y peso a partir de los 50 años. Se estima una pérdida del 20-40% y un descenso del flujo sanguíneo del 40-45%. Además, se moldea para adaptarse a los órganos vecinos apareciendo un mayor número de surcos y protuberancias por impresión de las costillas <sup>(21)</sup> (Figura 5).



**Figura 5.** Cambios morfológicos evidentes en un hígado de donante anciano.

Desde el punto de vista histológico, se produce un descenso del número de hepatocitos con compensación del resto (hiperfuncionantes) que, a su vez, pueden verse modificados en su morfología: multinucleados y poliploideos. También se puede observar la reducción del número de mitocondrias en el retículo endoplasmático y en la membrana de Golgi, junto a un mayor depósito de lipofuscina, confiriendo el aspecto de “atrofia parda”.

A pesar de que en líneas generales la función hepática se mantiene con la edad en ausencia de enfermedad hepática, se produce un descenso en la síntesis de proteínas y de factores de coagulación vitamina K dependientes, y por otro lado, se ha descrito una menor capacidad de regeneración hepática también asociada al envejecimiento en relación a una disminución de los niveles circulantes de factor de crecimiento epidérmico y a una inhibición de las quinasas dependientes de ciclina (22).

La vesícula sin embargo, no presenta modificación funcional ni anatómica con la edad. Aunque sí se ha evaluado una mayor incidencia de colelitiasis propiciada por un índice litogénico mayor en la composición de la bilis y por el aumento de la hormona colecistocinina.

Si bien, la aparición de placas de ateroma en arterias abdominales es muy frecuente en los pacientes añosos, rara vez asentarán más allá de la unión de la arteria hepática con la arteria gastroduodenal, lo cual facilitará las anastomosis vasculares en estos pacientes. No obstante, este apartado es fundamental evaluarlo siempre que nos encontremos con un donante añoso, ya que la afectación ateromatosa de la arteria hepática puede impedir la utilización del injerto.

La síntesis de los ácidos biliares disminuye con el envejecimiento debido a la reducción de la hidroxilación del colesterol. También se observa una reducción en la extracción desde la sangre, del colesterol en las lipoproteínas de baja densidad (23).

La reducción en los niveles del citocromo p450 hasta el 32% en pacientes mayores de 70 años está sujeta a cambios dependientes de la edad en la diferenciación celular y la regulación epigenética, el síndrome metabólico relacionado con la edad, enfermedades renales, diabetes, EHNA, hepatitis viral y cirrosis (24). La capacidad de los CYP hepáticos para metabolizar xenobióticos disminuye con el envejecimiento y las expresiones de ARNm de CYP hepático disminuyen también con el envejecimiento (25). Esto conlleva un enlentecimiento del metabolismo hepático de muchos medicamentos en relación con la edad, pudiendo ser hasta un 20-40% más lenta en personas mayores (25).

## **6.4. COMPLICACIONES BILIARES EN TRASPLANTE HEPÁTICO**

### **6.4.1. INCIDENCIA GLOBAL DE LAS COMPLICACIONES BILIARES**

A pesar de los importantes avances conseguidos en el TH, la incidencia de complicaciones biliares (CB) post-TH permanece estable durante los últimos 7-8 años, asociándose a un aumento de la morbilidad, mortalidad, costes y disminución de la supervivencia del injerto hepático (26-29). Las causas atribuibles a la no mejora en la incidencia de CB son la cada vez más frecuente utilización de injertos hepáticos de donantes con criterios ampliados: donantes de edad avanzada ( $\geq 70$ -80 años), donantes de muerte circulatoria controlada (MCC) y no controlada (MCNC), isquemia fría prolongada ( $\geq 10$ -12 horas), diagnóstico precoz cada vez más frecuente al disponer de pruebas diagnósticas más precisas y sensibles (30), etc.

La incidencia global de CB entre los receptores de injertos hepáticos de donantes en muerte encefálica (ME) oscila entre 9-25% (29-31), en los receptores de injertos procedentes de MCC entre 19-53% (27,29,33-37) y, en los receptores de injertos procedentes de MCNC entre 9-41,7% (38-40). Las CB más frecuentes y graves son la fístula biliar, la estenosis biliar anastomótica (EBA) y las estenosis biliares no anastomóticas (EBNA) o colangiopatía isquémica, siendo menos frecuentes y graves la compresión externa de la vía biliar por quiste peribiliar, neuroma o linfoma y la disfunción del esfínter de Oddi (27).

#### **6.4.2. VASCULARIZACIÓN DE LA VÍA BILIAR Y PATOGENIA DE LAS ESTENOSIS BILIARES**

La vascularización de la vía biliar (VB) es más pobre que la hepática, puesto que la primera tiene solo aporte arterial, mientras que la segunda tiene doble aporte, arterial y portal, de manera que el epitelio biliar es más sensible a la isquemia que los hepatocitos. <sup>(41)</sup> Así, la VB extrahepática está vascularizada por 2 arterias que transcurren por el borde lateral derecho (9h) e izquierdo (3h), las cuáles, de forma variable, proceden de las arterias retroportal, retroduodenal o gastroduodenal que se comunican con la arteria hepática derecha y, con menos frecuencia, con la izquierda. Aproximadamente el 60% de la perfusión arterial hepática procede de la arteria hepática derecha y el 40% de la arteria hepática izquierda <sup>(42)</sup>. La vía biliar del hilio y conductos intrahepáticos se arterializan por el plexo vascular perihiliar o red capilar procedente de ramas arteriales terminales, que se completa con una arcada arterial comunicante <sup>(27)</sup> (Figura 6). Después del TH, la arterialización del extremo distal de la vía biliar del donante es crucial, ya que la perfusión hacia arriba está interrumpida.

La hipotensión grave en los donantes va a causar trastornos micro-circulatorios y una adicional lesión de isquemia o colangiopatía isquémica <sup>(43)</sup>, dando lugar a necrosis biliar, formación de un molde biliar y estenosis multifocal. La óptima extracción y preservación del injerto hepático son fundamentales para prevenir las fístulas y estenosis biliares. Con la intención de prevenir las CB, es importante evitar la denudación del tejido peribiliar y perfundir, de nuevo, fuera del donante, el injerto con solución de preservación,

a través de la VB y arteria para conseguir una mejor preservación de la microvascularización de la vía (44).

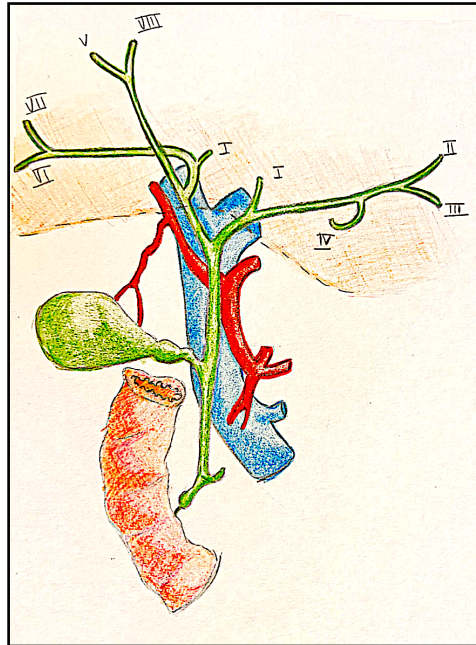


Figura 6. Esquema de la vascularización del árbol biliar.

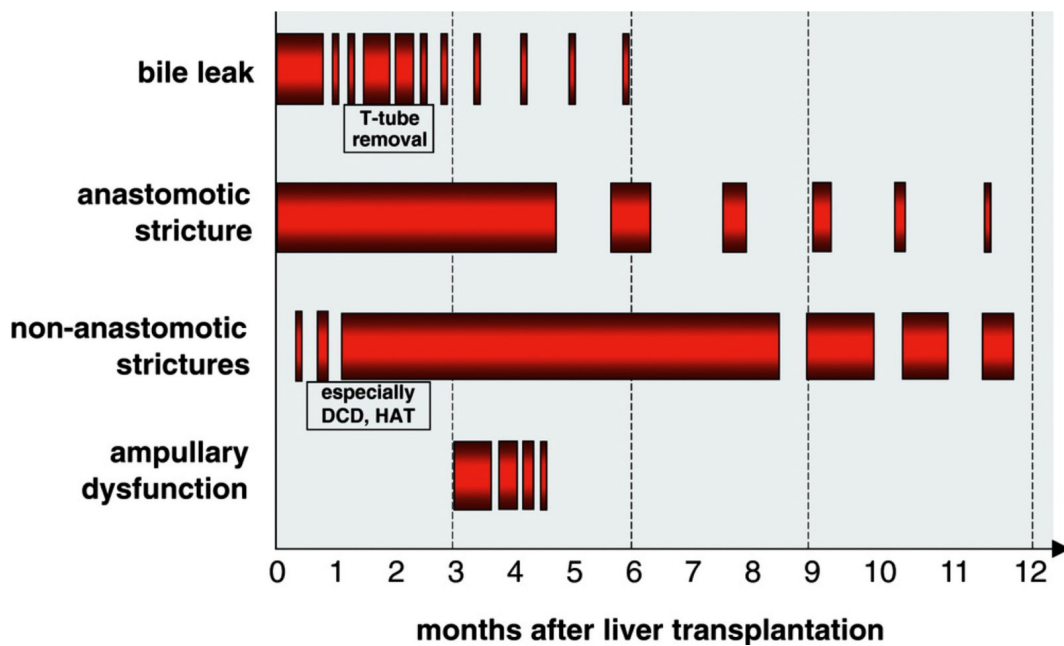


Figura 7. Complicaciones biliares y su aparición post-TH. Op den Dries et al (45).

La gravedad de la lesión de isquemia de la VB, evidenciada por la pérdida del epitelio biliar y necrosis mural, se correlaciona de forma significativa con el desarrollo posterior de una estenosis biliar <sup>(45)</sup> (Figura 7).

#### **6.4.3. FACTORES DE RIESGO DE LAS COMPLICACIONES BILIARES**

Entre los múltiples factores de riesgo descritos de las CB, destacan los siguientes <sup>(26,28,29,32,34,46-48)</sup>:

- Injertos hepáticos parciales (reducido, *split*, donante vivo).
- Donantes con criterios ampliados (tiempo de isquemia fría >10-12h, parada cardíaca prolongada, edad avanzada del donante, macroesteatosis >25%, donantes >100 kg, injertos procedentes de MC).
- Preservación con soluciones de gran viscosidad como la solución de la universidad de Wisconsin.
- Tipo de reconstrucción biliar.
- Edad avanzada del receptor >60 años.
- Colangitis esclerosante del receptor.
- Estadio Child-Pugh C del receptor.
- Inadecuada técnica quirúrgica.
- Complicaciones arteriales (estenosis o trombosis).
- Incompatibilidad ABO.
- Infección por CMV.
- Rechazo agudo y rechazo crónico por anticuerpos.

Contrariamente a lo referido por otros autores, que han hallado una incidencia alta de EBNA con la utilización de injertos hepáticos octogenarios<sup>(49)</sup>, en nuestra experiencia comparando la utilización de injertos hepáticos <65 años frente a  $\geq 80$  años, no hubo diferencia significativa en la incidencia de CB<sup>(50)</sup> (Tabla 2).

El punto crítico en el donante de MC es el tiempo transcurrido entre la parada cardíaca y el clampaje vascular (tiempo de isquemia caliente [TIC] funcional del donante), momento en el que se inicia la perfusión del injerto hepático, que se recomienda que debe ser inferior a 30-45 minutos<sup>(51)</sup>. Si se supera este TIC funcional, el riesgo de colangiopatía isquémica aumenta.

La utilización de la perfusión regional normotérmica (PRN) en el mantenimiento de este tipo de donantes, que se inicia inmediatamente después de la parada cardíaca se ha asociado a una disminución significativa del riesgo de colangiopatía isquémica. En un estudio multicéntrico español publicado recientemente en el que se comparó la extracción super-rápida con la PRN en este tipo de donantes, la utilización de la PRN supuso una reducción significativa de la incidencia de CB (8% versus 31%), de la colangiopatía isquémica (2% versus 13%) y de la pérdida del injerto (11% versus 24%)<sup>(52)</sup>. Por otro lado, el perfeccionamiento de la técnica y una selección cada vez más cuidadosa de los donantes ha permitido disminuir la tasa de CB con MCNC desde un 46% hasta un 16%, como podemos observar en un estudio reciente publicado por nuestro grupo con 75 TH realizados con MCNC<sup>(40)</sup>.

No obstante, la utilización de injertos hepáticos de MCNC se ha asociado a un mayor riesgo de CB que la utilización de donantes en ME debido a la suma de varios tiempos de isquemia (tiempo impreciso de parada circulatoria o

TIC funcional del donante, tiempo de reanimación cardio-respiratoria fuera del hospital y tiempo de cardiocompresión)<sup>(53)</sup>.

**Tabla 2.** Factores de riesgo de complicaciones biliares en trasplante hepático

<b>Factores de riesgo de complicaciones biliares</b>	
<b>Donantes con criterios ampliados</b>	<b>Período del TH y pos-TH</b>
Donantes de edad avanzada (>65 años)	Inestabilidad hemodinámica
Episodios de parada o hipotensión mantenida	Vía biliar de pequeño calibre
Tiempo de isquemia fría prolongada (>10-12 h)	Mala técnica anastomótica
Isquemia caliente funcional >35 min en donantes de MCC/MCNC (>35 min)	Utilización de tubo en T de Kehr
Macroesteatosis >30%	Fistula biliar anastomótica
Injertos hepáticos de DMCC o DMCNC	Trombosis o estenosis de la arteria hepática
Injertos parciales: reducido, split, donante vivo	Infección por CMV
<b>Otros factores relacionados con el donante</b>	<b>Factores dependientes del receptor</b>
Isquemia por denudación de la vía biliar durante la extracción o banco	Colangitis esclerosante 1ª como indicación de TH
Utilización excesiva de electrocoagulación alrededor de la vía biliar	Incompatibilidad ABO
Mala perfusión del injerto o utilización de solución viscosa de preservación	Child-Pugh C
	Era pos-MELD

## 6.4.4. TIPOS DE COMPLICACIONES BILIARES

### 6.4.4.1. Fístula biliar

Las fístulas biliares (FB) se pueden localizar en la anastomosis biliar, muñón cístico, inserción del tubo en T y zona de transección del parénquima hepático cuando el injerto es parcial (reducido, *split*, donante vivo). Normalmente se producen por necrosis isquémica (trombosis arterial) o fallo de la sutura anastomótica. La mayoría de las FB se suelen producir durante el primer mes o cuando se retira el tubo en T, habitualmente a partir de los 3 meses del TH y siempre que aparece debe descartarse una posible trombosis de la arteria hepática.

La incidencia de FB ha descendido desde la aplicación del MELD (7,5% vs. 4,9% después de la introducción del MELD) <sup>(54)</sup>. En una serie comparativa reciente, la incidencia de FB fue 7,2% en TH con injertos de donantes en ME, 10,1% en TH con injertos de MC y 36,2% en TH de donante vivo <sup>(55)</sup>.

Existe cierta controversia en cuanto a la utilización del tubo en T. En un metaanálisis publicado ya hace unos años se desaconsejaba su utilización por su alta incidencia de FB <sup>(56)</sup>, mientras que, en otro estudio prospectivo aleatorizado más reciente, se defiende su uso en los casos indicados no relacionándose su uso con un mayor riesgo de CB <sup>(57)</sup>.

El tratamiento de las FB puede ser conservador asociando la realización de una esfinterotomía endoscópica con o sin colocación de prótesis biliar en los casos necesarios. Cuando aparece un biloma o un absceso debe drenarse por ecografía o por TAC. Finalmente, en los casos en los que fracasen las medidas

conservadoras, cuando el débito biliar es alto o cuando se sospecha una necrosis isquémica de la vía biliar, situación que se presenta en el 30% de los pacientes con FB, está indicado reintervenir al paciente y realizar una hepaticoyeyunostomía en Y de Roux <sup>(58)</sup>.

Las FB asociadas a hepaticoyeyunostomía son menos frecuentes que con la colédoco-coledocostomía y se presentan en la fase precoz post-TH asociadas sobre todo a la técnica quirúrgica.

#### **6.4.4.2. Estenosis biliar**

Se define la EBA a la que se localiza en la anastomosis entre el colédoco del donante y el colédoco del receptor o entre el colédoco del donante y el yeyuno del receptor, y la EBNA, también denominada colangiopatía isquémica, a la que se localiza en la vía biliar intra o extrahepática del donante, sin afectación anastomótica. Con menor frecuencia se pueden presentar estenosis mixtas (EBA y EBNA combinadas).

La clínica de la EBA y EBNA suele ser de colangitis (dolor, fiebre e ictericia). Como primera prueba diagnóstica ante cualquier alteración analítica que nos haga sospechar una posible estenosis biliar se suele realizar un ECO-doppler para descartar una trombosis de la arteria hepática y valorar en ese momento si existe dilatación de la VB que pudiera sugerir la presencia de una estenosis. Posteriormente, hay que recurrir a una prueba más específica para detectar la zona de obstrucción biliar, como una colangio-resonancia magnética

(colangio-RM), una colangio-pancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) o una colangiografía transparieto-hepática (CTPH) <sup>(40)</sup>.

#### **6.4.4.2.1. Estenosis biliar anastomótica (EBA)**

La incidencia de EBA oscila entre 8,9-13% en TH con injerto completo y 19% en TH de donante vivo <sup>(31,59)</sup>, con una incidencia acumulada de 6,6%, 10,6% y 12,3% al cabo de 1, 5 y 10 años del TH, respectivamente <sup>(59)</sup>. En una serie comparativa reciente, la incidencia en TH con donantes en ME fue 18,1%, en TH con MC 28,3% y en TH con DV 43,5% <sup>(59)</sup>.

La mayoría de estas estenosis se presentan con clínica de colangitis durante el primer año pos-TH <sup>(27,59)</sup>. Las EBA no complicadas se tratan mediante dilatación con balón y eventual colocación de prótesis por CPRE o CTPH <sup>(60)</sup>. La dilatación mediante CTPH se suele reservar para casos muy complejos donde no se puede sobrepasar la estenosis por CPRE o en pacientes con una previa hepaticoyeyunostomía en Y de Roux <sup>(61)</sup>. En la actualidad, la dilatación y colocación de prótesis biliares mediante CPRE se considera el tratamiento estándar de primera elección, habiendo sustituido en la mayoría de los casos a otras opciones como la dilatación por CTPH o la cirugía. Las dilataciones y recambio de prótesis suelen repetirse cada 2-3 meses hasta una media de 2,5-5 CPRE para corregir la estenosis <sup>(62)</sup>. Los pacientes con EBA de estrecho calibre y las que se manifiestan a partir de los 6 meses del TH van a precisar, entre el 10-20% de los casos, la realización de una hepaticoyeyunostomía en Y de Roux por fracaso del tratamiento

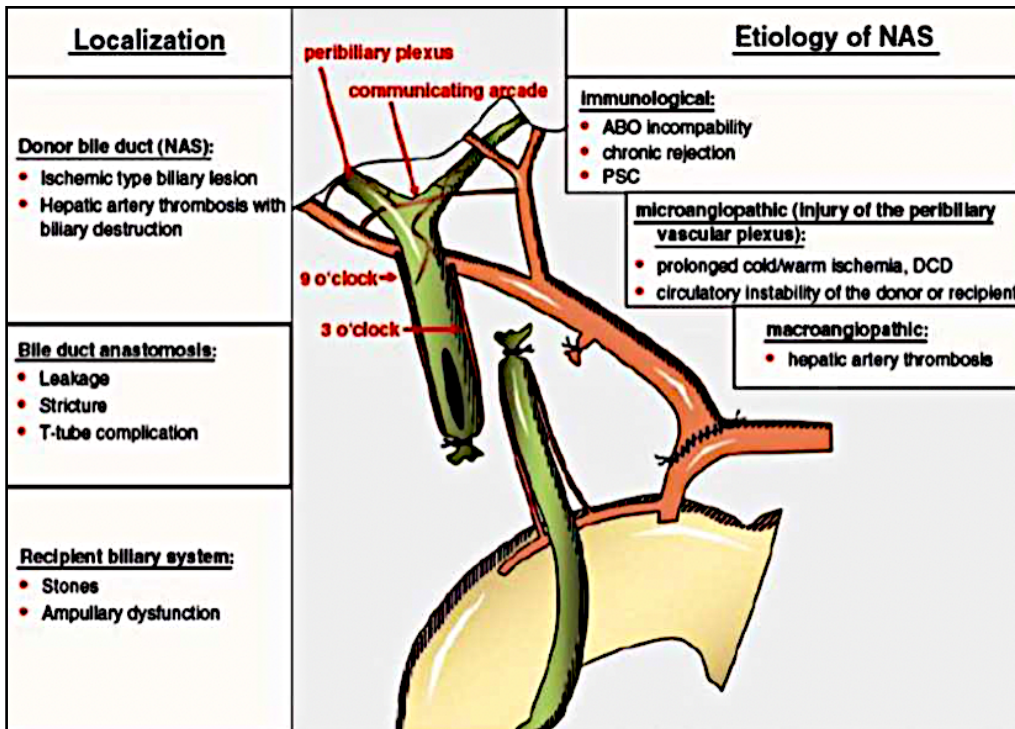
conservador con CPRE o CTPH <sup>(59)</sup>, previa resección de la vía biliar estenosada por la fibrosis. Por último, hay algunos pacientes con colangitis de repetición y eventual evolución a la cirrosis biliar secundaria, donde han fracasado todas las técnicas terapéuticas descritas, cuya única opción es el trasplante <sup>(63)</sup>.

Como medidas técnicas preventivas tanto de las EBA como de las EBNA, se desaconseja la realización de anastomosis coledocianas en los casos de discrepancia del calibre de la vía biliar del donante con la del receptor y la utilización de la sutura continua, sobre todo en vías biliares de pequeño calibre, prefiriendo en estos casos una anastomosis latero-lateral con puntos entrecortados que tiene una mejor vascularización <sup>(27)</sup>. Por otro lado, las mejores condiciones para evitar las EBA deben ser: preservar con buena vascularización el tejido periductal y los extremos de la vía biliar del donante y receptor que se van a anastomosar y evitar el uso de la electrocoagulación y la anastomosis a tensión. Asimismo, la perfusión de la vía biliar durante la extracción de órganos, la reducción de los tiempos de isquemia (caliente y fría) y la perfusión arterial con solución de preservación de baja viscosidad para lavar y permeabilizar mejor el plexo arterial peribiliar pueden contribuir a disminuir las estenosis biliares <sup>(40,45)</sup>.

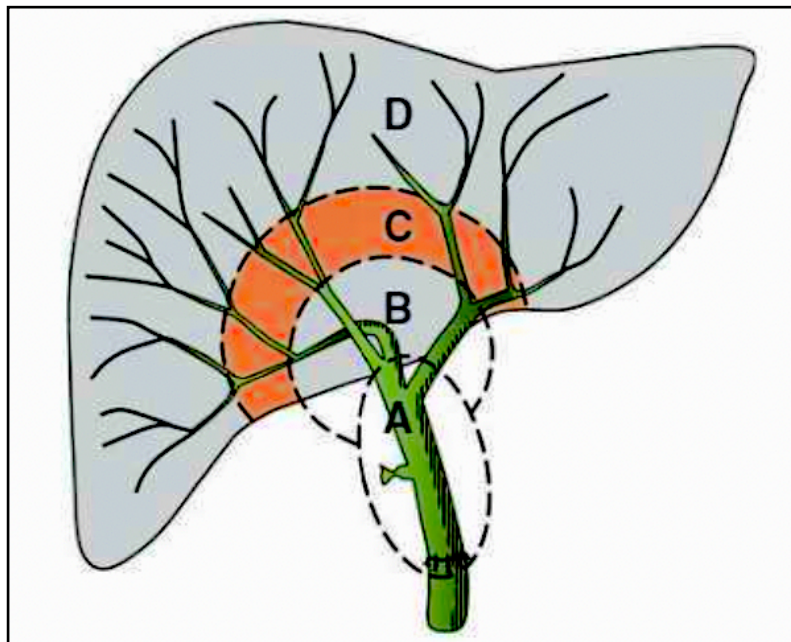
#### **6.4.4.2.2. Estenosis biliar no anastomótica (EBNA)**

La EBNA se presenta en el TH con donantes ME con una incidencia entre 0-7,9%, en receptores de injertos de MCC entre 2,5-34% <sup>(34,36,46,48,51,55,64)</sup>, y en

receptores de injertos de MCNC entre 9-41,7% (38,40,65-67). En una serie comparativa reciente, la incidencia de EBNA con donantes en ME fue 1,4%, seguida de 4,3% con injertos de donante vivo y de 15,2% con MC (55). En los últimos años, la incidencia de EBNA ha aumentado en base a la más frecuente utilización de donantes con criterios ampliados, sobre todo cuando se trasplantan injertos de MC (40,53). En el desarrollo de las EBNA se interconectan 3 mecanismos patogénicos: isquemia fría y caliente/lesión de reperfusión, inducción de la lesión por sales biliares citotóxicas por perfusión inadecuada durante la extracción de órganos y lesión inmuno-mediada (TH incompatible ABO)(68). Por lo tanto, la perfusión insuficiente del plexo capilar peribiliar, el TIC funcional prolongado del donante, el TIF >8-10 horas y el uso de la hepaticoyeyunostomía en Y de Roux pueden contribuir al desarrollo de EBNA en receptores de injertos hepáticos de MC (32,68-70). En nuestra serie de TH con injertos procedentes de MCNC, aunque los valores fueron más altos en el grupo de CB no se hallaron diferencias significativas en cuanto a TIC, TIF y transfusión de hemoderivados (40). Todos estos factores se han relacionado con un mayor riesgo de CB en diferentes estudios (36,51,70) y, aunque la diferencia no es significativa, quizás la suma de dichos factores pueda haber contribuido al desarrollo de las CB referidas (40).



**Figura 8.** Buis CI J Hepatobiliary Pancreat Surg 2006. NAS: Non anastomotic stricture, DCD: donor cardiac death.



**Figura 9.** Nueva clasificación EBNA. Buis CI, Liver Transpl 2007 (71).

Las EBNA se clasifican en extrahepáticas, intrahepáticas o mixtas, aunque, más recientemente, debido a la relevancia de la afectación intrahepática de las lesiones y de su complejo tratamiento y peor pronóstico se ha sugerido una nueva clasificación en 4 zonas: A (bifurcación hiliar); B (ductos entre las ramas de 1º y 2º orden); C (entre las ramas de 2º y tercer orden); y D (afectación al hígado periférico) (Figuras 8-9). A mayor extensión intrahepática de la EBNA, peores resultados en el tratamiento, siendo más crítica la afectación de la zona C. (71)

La clínica de las EBNA es similar a la de la EBA, es decir, colangitis de repetición con alteración del perfil hepático, y se diagnostica habitualmente durante el primer año del TH mediante ecodoppler y colangio-RM (36,72). Se ha observado que las EBNA aparecen más precozmente en casos de TH con injertos de MC (59 días) que en TH con DV (172 días) y que en TH con donantes en ME (409 días) (55). En el TH con injertos de MC se distingue una forma de EBNA precoz relacionada con la isquemia y otra tardía de causa inmunológica (71). El lavado incompleto del plexo peribiliar se ha atribuido a la perfusión con solución de alta viscosidad como la de la universidad de Wisconsin, en comparación con las soluciones de baja viscosidad como Celsior, Georges-López y HTK, actualmente recomendadas por asociarse a una menor tasa de colangiopatía isquémica (70,72).

El diagnóstico y tratamiento de las EBNA debe hacerse lo antes posible debido a la afectación difusa y compleja del sistema biliar, que hace que los resultados de las terapias aplicadas sean peores que en las EBA. Los peores resultados del tratamiento se obtienen en los pacientes que debutan durante el primer año de TH y cuando se repiten los cuadros de colangitis (59).

La primera medida terapéutica en pacientes con colangitis es administrar ácido ursodesoxicólico para aumentar el flujo biliar y disminuir la litogenicidad de la bilis y antibioterapia en el periodo agudo y como profilaxis mantenida para evitar recurrencias en determinados casos. Los casos graves con necrosis biliar y moldes biliares van a requerir repetidas intervenciones con CPRE o CTPH para realizar dilataciones y extracción del molde biliar (73). En casos de estenosis hiliar dominante, la dilatación con balón y colocación de una o varias prótesis puede ser una buena opción (27). No obstante, en caso de fracaso de las dilataciones por CPRE o CTPH en pacientes con afectación hiliar debe realizarse una hepaticoyeyunostomía en Y de Roux (40). Hay que tener en cuenta que todas estas dilataciones por CPRE o CTPH y reintervenciones repercuten desfavorablemente sobre la calidad de vida del paciente(29). El trasplante va a estar indicado en los pacientes con EBNA con localización bilateral multifocal o necrosis difusa de los conductos biliares (36,74), o después del fracaso de los procedimientos radiológicos, endoscópicos o quirúrgicos referidos (40). La necesidad de un trasplante por EBNA en receptores de injertos de DME fue del 16% (75), en los receptores de injertos de MCC entre 6,1-45,8% (34,36,51,64) y en los receptores de injertos de MCNC entre 8,8-18,5% (38,39). En nuestra experiencia en TH con MCNC, el 24,2% de los receptores desarrollaron EBNA sola o mixta, pero solo 3 pacientes precisaron un trasplante por deterioro clínico y fracaso de las dilataciones mediante CTPH (40).

### **6.4.4.3. Otras complicaciones biliares.**

#### **6.4.4.3.1 *Disfunción del esfínter de Oddi.***

La disfunción o síndrome del esfínter de Oddi consiste en una dilatación post-TH del colédoco del donante y receptor, asociándose en algunos casos una alteración de la función hepática sin demostrarse por ello una obstrucción biliar, refiriéndose una incidencia de hasta el 7%<sup>(76)</sup>.

En este síndrome hay una disquinesia del esfínter de Oddi producida por un trastorno funcional, diferente a los casos de estenosis orgánica del esfínter de Oddi debida a un proceso inflamatorio crónico con formación de fibrosis. El tratamiento de este síndrome es la esfinterotomía endoscópica, con o sin colocación de prótesis, con resolución de esta complicación en más del 80% de los casos <sup>(77)</sup>. En los casos refractarios o inaccesibles a tratamiento endoscópico puede ser necesaria la cirugía.

#### **6.4.4.3.2 *Barro, cálculos y moldes biliares.***

El barro y los moldes biliares pueden observarse durante el primer año del TH, mientras que los cálculos suelen formarse en un periodo más tardío.

En la patogenia de estas complicaciones intervienen varios factores como la bilis supersaturada, propia de los pacientes trasplantados, la lesión de la mucosa biliar propiciada por la isquemia, infección y estenosis biliar.

La clínica suele ser una colangitis y en cuanto al tratamiento del barro biliar puede iniciarse con ácido ursodesoxicólico, mientras que los cálculos se

tratan mediante esfinterotomía y litotricia por CPRE <sup>(78)</sup>. Los moldes biliares son difíciles de extraer por CPRE, siendo necesario en algunos casos realizar una extracción quirúrgica con o sin derivación mediante hepaticoyeyunostomía en Y de Roux, e incluso, en casos extremos, principalmente con afectación intrahepática que no se pueda solucionar con medidas intervencionistas puede ser necesario la realización de una hepatectomía o incluso un trasplante.

#### **6.4.4.3.3. Biloma.**

Se define como la rotura de conductos biliares intrahepáticos con extravasación de bilis dentro del parénquima hepático. Los que comunican con la vía biliar suelen resolverse espontáneamente. Normalmente, se tratan con antibióticos y drenaje percutáneo, aunque algunos pacientes pueden precisar una prótesis de la vía biliar extrahepática <sup>(79)</sup>. Los bilomas asociados a trombosis de la arteria hepática pueden requerir un trasplante.

#### **6.4.4.3.4 Hemobilia**

Se asocia generalmente a una biopsia percutánea o a la realización de una CTPH y suele presentar una clínica de dolor en hipocondrio derecho, ictericia y hemorragia gastrointestinal. El tratamiento requiere hemostasia, que puede ser espontánea, o precisar embolización del vaso sangrante, y además extraer los coágulos de la vía biliar después de realizar una esfinterotomía endoscópica del esfínter de Oddi <sup>(80)</sup>.

## **6.5. COMPLICACIONES BILIARES EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO CON DONANTES MAYORES DE 70 AÑOS**

Como ya se ha descrito previamente, resulta imperioso ampliar el pool de donantes dada la escasez de éstos. Una de las principales alternativas empleadas ha sido aumentar progresivamente el límite de edad de los donantes <sup>(81-85)</sup>.

Los criterios de marginalidad respecto a los donantes añosos han ido evolucionando, así como la propia definición de “añosos”. No hace tanto tiempo, se consideraba donante de edad avanzada a partir de los 60 años y hoy podemos encontrar amplias experiencias con donantes  $\geq 70$  años e incluso con donantes  $\geq 80$  años y  $\geq 90$  años. Esto ha sido posible debido a la evidente experiencia acumulada, la optimización de los fármacos inmunosupresores, la mejor selección y mantenimiento de los donantes en la UCI, la evaluación exhaustiva que se hace de estos donantes, un adecuado emparejamiento donante-receptor y la mejoría tanto de las técnicas anestésicas como quirúrgicas.

Los donantes de edad avanzada tienen un mayor riesgo de tener algún grado de esteatosis y/o fibrosis. <sup>(86,87,88,89)</sup> Por ello, es fundamental la biopsia hepática para el estudio histológico de estos injertos añosos, ya que debido a los cambios anatómicos y al aspecto macroscópico inherente por el paso de los años; una valoración visual, incluso por cirujanos expertos, puede dar lugar a errores <sup>(90)</sup>.

En series que estudian donantes  $>70$  años, se describen incidencias de esteatosis entre el 16 y el 50% y los hepatocitos pueden afectarse hasta en el

30% de los casos (83,87,91-94). En los estudios revisados que comparan donantes octogenarios, se evita el uso de injertos hepáticos con macroesteatosis >30% (84,95-99) . Sin embargo, otros grupos refieren que los hígados de octogenarios con niveles de macroesteatosis de hasta un 25% - 30% pueden ser considerados para el TH (92,96-100), y que no se excluyen los hígados con microesteatosis severa (86,96).

Un estudio realizado por Durand et al. en 2006 encontró que aproximadamente el 15% de los donantes mayores de 70 años tenían esteatosis macrovacuolar, y el 35% presentaba algún grado de esteatosis microvacuolar en el hígado. Sin embargo, es importante tener en cuenta que estas cifras pueden variar según la población estudiada y los criterios utilizados para definir y evaluar la esteatosis hepática (101).

En muchas de las publicaciones que encontramos sobre TH con donantes  $\geq 70$  años, no se han encontrado diferencias significativas en cuanto a la incidencia de complicaciones biliares (91,92,97). Sin embargo, en varios estudios sí que se ha descrito una mayor incidencia de las mismas (29,70,71,102,104), especialmente un mayor riesgo de lesiones isquémicas de la vía biliar (105). No obstante, Nakamura (102) que detalla una mayor incidencia de CB, añade que los receptores de edad avanzada tenían una tasa de supervivencia similar y una calidad de vida comparable a la de los receptores más jóvenes a largo plazo pese a lo previo. El grupo de Buis et al, (71) con resultados en la misma línea, también concluye que la edad por sí sola no debe ser una contraindicación para el trasplante hepático en mayores de 70 años, siempre y cuando se realice una adecuada evaluación preoperatoria y selección de

pacientes. Heidenhain tampoco traduce el aumento de las CB en un impacto sobre la supervivencia del paciente y el injerto (70).

Hay estudios que observan una mayor incidencia de CB con donantes mayores de 60 años (106,107) aunque algunos no alcanzan la significación estadística (106).

Analizando los resultados de las principales series publicadas de TH con donantes de edad avanzada, vemos que la tasa de CB oscila entre el 12-44% (49,50,84,91,92,108), siendo la EBA y la FB las CB más frecuentes.

La incidencia general de complicaciones biliares utilizando hígados de donantes mayores de 80 años varía entre el 6,7% y el 23,9% (49,50,84,91,92,108). Se señala que la edad del donante mayor o igual a 80 años se identificó como un factor de riesgo para el desarrollo de EBNA en un estudio en el que se comparó la perfusión aórtica única con la perfusión aórtica y portal durante la extracción del donante (109).

Varias series que utilizan hígados de donantes añosos después de la muerte encefálica (ME) han demostrado una incidencia significativamente mayor de CB después del TH que con el uso de hígados más jóvenes (28, 70,102,103, 104,128), considerando que las CB son una fuente importante de morbilidad, mortalidad y costos (28,32,59). No hay estudios que analicen la incidencia y los resultados de las CB en pacientes mayores y menores de 70 años. Sólo hay un metaanálisis reciente donde no se encontraron diferencias significativas en las CB entre receptores de injertos hepáticos  $\geq 70$  años y aquellos de injertos  $< 70$  años (110).

Ghinolfi et al, publicaron su experiencia con más de 123 TH con donantes octogenarios y encontraron una tasa de EBNA del 17%, significativamente

mayor que la que tuvieron con la utilización de donantes más jóvenes <sup>(49)</sup>. En el análisis multivariante refieren como factores de riesgo de complicaciones biliares a la inestabilidad hemodinámica del donante (hazard ratio [HR]= 7,6; P = 0,005), los donantes con DM (HR=9,5; P = 0,009) y los valores elevados MELD del donante (HR= 1,0; P = 0,04). Se resalta la importancia de la selección de los donantes de cara a la consecución de mejores resultados <sup>(49)</sup>.

Westerkamp et al, en su estudio, refieren que la incidencia de EBNA fue del 13% para injertos hepáticos de 65 años o más, en comparación con el 19% para injertos de menos de 65 años <sup>(111)</sup>.

Si nos centramos en los resultados de supervivencia, las causas más frecuentes de mortalidad en receptores de donantes > 70 años se relacionan con complicaciones médicas, tumores de novo y cirrosis por la recidiva del VHC <sup>(92)</sup>.

En los primeros resultados al respecto comparando injertos hepáticos > 60 años se encontraron supervivencias al año y a los dos años significativamente menores en el grupo de injertos añosos <sup>(118)</sup>, que se explican por una mayor incidencia de lesiones de isquemia en estos pacientes <sup>(82)</sup>.

**Tabla 3.** Complicaciones postoperatorias de los principales grupos en función de la edad del donante.

AUTOR	Trombosis arterial		Trombosis portal		Estenosis biliar	
	Menor edad	Mayor edad	Menor edad	Mayor edad	Menor edad	Mayor edad
JIMÉNEZ (2017) <sup>50</sup>	CV 3,9%	CV 9 %	-	-	CB 15,7%	CB 7,8%
FILIPONI (2001) <sup>112</sup>	CV 2,3%	CV 0%	-	-	CB 16,7%	CB 12,5%
BILBAO (2008) <sup>113</sup>	2 %	0 %	1 %	4 %	-	-
MONTALTI (2010) <sup>114</sup>	0 %	6,5%	-	-	22 %	25 %
AUDET (2010) <sup>115</sup>	6,1%	8,8%	2,7%	5,8%	5,5%	5,8%
IKEGAMI (2014) <sup>116</sup>	1,9%	0 %	2,2%	0 %	18,9%	28,3%
ABDELFATTAH (2015) <sup>117</sup>	3,3%	8 %	6,7%	0 %	18,5%	17,4%
THORSEN (2015) <sup>104</sup>	-	-	-	-	CB 29,6%	CB 13%
GHINOLFI (2018) <sup>109</sup>	CV 5,8%	CV 5%	-	-	CB 16,5%	CB 18,6%

CB: Complicación biliar; CV: Complicación vascular (50,104,109,112,-117).

Cescon et al (84) describen los resultados en términos de supervivencia estratificando en 5 grupos de edad (<50 años; entre 50-59 años; entre 60-69 años; entre 70-79 años; y  $\geq$  80 años). Estos autores identifican como factores de mal pronóstico de supervivencia del injerto la edad del donante entre 60-79 años, pacientes VHC+, MELD  $\geq$ 25 y la urgencia del trasplante.

Thorsen et al <sup>(104)</sup> en su experiencia con injertos de donantes mayores de 80 años, describen una tasa de supervivencia del injerto ligeramente menor en comparación con los trasplantes utilizando injertos de donantes más jóvenes; mientras que la supervivencia a largo plazo de los receptores fue aceptable y muchos experimentaron una mejora en su calidad de vida después del trasplante.

Markmann et al y Rull et al compararon la supervivencia con el punto de corte en 65 años, describiendo supervivencias menores en el grupo de más edad, así como mayores tasas de disfunción del injerto si asociaban estenosis <sup>(119,120)</sup>. No obstante, dos publicaciones más recientes, no hallan diferencias estadísticamente significativas entre mayores y menores de 65 años; en cuanto a supervivencia de injerto y paciente <sup>(121,122)</sup> (Tabla 4).

La mayor parte de los trabajos no consideran a los donantes mayores de 70 años en sí mismos una contraindicación para el TH <sup>(83,84,87,91,93,97,105,127,128)</sup>

Pero sí es cierto que un grupo de autores describen una menor supervivencia del injerto y del paciente con donantes > 70 años <sup>(94,129, 130)</sup>.

La utilización de injertos hepáticos >70 años conlleva una supervivencia del paciente al año entre 66-95,4%, a los 3 años entre 57,5-90,6% y a los 5 años entre 46,2-84% <sup>(83,84,87,91,94,97,127,128,130,131)</sup>. (Tabla 5).

**Tabla 4.** Series de TH con injertos > de 60 y 65 años. Revisión de la literatura.

<b>Autor</b>	<b>Casos &gt;60 años</b>	<b>Donante E. media (años)</b>	<b>TIF (h)</b>	<b>Receptor E. media (años)</b>	<b>FPI (%)</b>	<b>Superv. Paciente (años)</b>	<b>Superv Injerto (años)</b>
Marino (1995) <sup>(82)</sup>	54	65,2	12,8	53,8		2-años: 62%	2-años: 43%
Washburn (1996) <sup>(118)</sup>	29	63,7	10,6		6,7 %	1-año: 58,6%	1-año: 44,8%
Grande (1997) <sup>(123)</sup>	40	68	6,5		5 %	1-año: 82% 5-años: 75%	1-año: 77% 5-años: 66%
Rodríguez (2002) <sup>(124)</sup>	100	69	4,1	54	1 %	1-año: 82% 5-años: 74,5%	1-año: 77,8% 5-años: 71,4%
Neipp (2004) <sup>(125)</sup>	67	65	10,3	49	12 %	1-año: 79% 5-años: 62%	1-año: 68% 5-años: 53%
Moore (2005) <sup>(126)</sup>	35					5-años: 48%	5-años: 35%
Anderson (2008) <sup>(85)</sup>	91			54	3,3 %	1-año: 86,8% 5-años: 67,6%	1-año: 82,4% 5-años: 62,5%
Rauchfuss (2010) <sup>(122)</sup>	54		8,4			1-año: 70%	1-año: 70%
Martins (2011) <sup>(121)</sup>	50	73,9	7,3	57,6	4 %	1-año: 78%	
Jiménez (2013) <sup>(87)</sup>	125	69,1	6,1	51,2	0,8 %	1-año: 80,7% 5-años: 68,5%	1-año: 78,2% 5-años: 65,1%

E: edad, TIF: tiempo de isquemia fría, h: horas, FPI: fallo primario del injerto, Superv: supervivencia, 1º: primario.

**Tabla 5.** Series de TH con injertos >70 años. Revisión de la literatura.

<b>Autor</b>	<b>Casos &gt;70 años</b>	<b>Donante E. media (años)</b>	<b>TIF (h)</b>	<b>Receptor E. media (años)</b>	<b>FPI (%)</b>	<b>Superv. Paciente (años)</b>	<b>Superv Injerto (años)</b>
Emre (1996) <sup>(83)</sup>	36	73,5	9	55	5,5 %	1-año: 91%	1-año: 85%
Kim (2005) <sup>(93)</sup>	25	74	7,6	49	8 %	1-año: 95,4% 3-años: 89,8%	1-año: 82,7% 3-años: 71,7%
Gastaca (2005) <sup>(91)</sup>	55	---	5	---	0 %	1-año: 93,8% 3-años: 90,6%	1-año: 92,6% 3-años: 89,4%
Borchert (2005) <sup>(127)</sup>	41	73,4	8,9	50,9	2,4 %	1-año: 91% 3-años: 83% 5-años: 77%	1-año: 86% 3-años: 81% 5-año: 75%
Segev (2007) <sup>(132)</sup> (UNOS)	1043	74,8				3-años: 81,2%	3-años: 74,9%
Cescon (2008) <sup>(84)</sup>	111	---			7 %	5-años: 66%	5-años: 62%
Fouzas (2008) <sup>(94)</sup>	17	73	7,2	57	11,8 %	1-año: 69,7% 3-años: 57,5% 5-años: 46,2%	
Lai (2011) <sup>(130)</sup>	28	74	6,4	57	3,6 %	5-años: 47%	5-años: 40,7%
Sampedro (2011) <sup>(128)</sup>	24	78,3	3,7	53,9	0 %	1-año: 78% 5-años: 63%	
Darius (2012) <sup>(97)</sup>	58	77	8,0	61	0 %	1-año: 90% 5-años: 84%	1-año: 88% 5-años: 79%
Jiménez (2013) <sup>(87)</sup>	50	75,7	6,1	51	0 %	1-año: 76% 5-años: 62,9%	1-año: 73,9% 3-años: 64,6% 5-años: 58,3%
Caso (2018) <sup>(131)</sup>	212	76	7,4	59	3,3 %	1-año: 83,8% 3-años: 78,1% 5-años: 69%	1-año: 80,5% 3-años: 73,6% 5-años: 64,5%

E: edad, TIF: tiempo de isquemia fría, h: horas, FPI: fallo primario del injerto, Superv: supervivencia, 1º: primario.

Aunque en la mayoría de los estudios no se estratifican los donantes añosos y se incluyen como un solo grupo homogéneo, desde la realización del primer injerto hepático de donante mayor de 86 años (133), se han publicado varias series en la que se detallan los diferentes resultados entre pacientes mayores y menores de 80 años(84,95, 96,98,99). De igual manera, se han notificado casos aislados mayores de 90 años(134,135,136).

La utilización de injertos hepáticos octogenarios se ha asociado a una supervivencia actuarial del paciente a 1 año entre 75-100%, a 3 años entre 40-86% (84,92,95,96,98,99,100,137) y a 5 años entre 66,4-86% (84,100,137) mientras que la supervivencia actuarial del injerto a 1 año se ha reportado entre 75-100%, a 3 años entre 61,2-81% (84,92,95,96,98-100,137) y a 5 años entre 64,2-81% (84,100,137) (Tabla 6).

Los criterios de aceptación de estos órganos > 80 años han de ser más estrictos: aspecto macroscópico y consistencia normales, normalidad de la función hepática, estabilidad hemodinámica, uso de bajas dosis de vasopresores <10 mcg/kg/min) antes de la extracción de órganos, ausencia de lesiones en la toma de biopsias (fibrosis, hepatitis, colestasis, macroesteatosis >30%) y tiempos de isquemia fría inferiores a las 10 horas (92,96,98). La tasa no utilización de estos injertos es superior a los donantes más jóvenes, sobre todo en relación a la esteatosis moderada-masiva, cirrosis por VHC y a la mayor incidencia de neoplasias (92). En las series que comparan el uso de injertos octogenarios con donantes más jóvenes, no se han encontrado diferencias significativas en cuanto a la estancia en UVI > 5 días, IMC  $\geq$ 35, la utilización de noradrenalina, la prevalencia de esteatosis, bilirrubina total, a la alteración de la

función hepática, el sodio sérico, los episodios de hipotensión o al uso de vasopresores (84).

**Tabla 6.** Series de TH con injertos hepáticos >80 años. Revisión de la literatura.

Autor	Casos >80 años	Donante E. media (años)	TIF (h)	Receptor E. media (años)	FPI (%)	Superv. Paciente (años)	Superv Injerto (años)
Jiménez (1999) (96)	4	85,7	5,5	50,2	0 %	1-año: 75%	1-año: 75%
Nardo (2004) (92)	30	82,3	7,5	52,5	0 %	1-año: 80%	1-año: 77%
Zapletal (2005) (95)	5		9,5	52	0 %	1-año: 100%	1-año: 100%
Cescon (2008) (84)	41			52,5	0 %	3-años: 86% 5-año: 86%	3-años: 81% 5-años: 81%
Petridis (2008) (98)	10	83,5	5	57,4	10 %	1-año: 80% 3-años: 40%	
Singhal (2010) (99) (UNOS)	197			58,5		1-año: 81% 3-años: 69,1%	1-año: 75,5% 3-años: 61,2%
Ghinolfi (2014) (100)	85		7	56,3	0 %	1-año: 85,9% 3-años: 78,2% 5-años: 78,2%	1-año: 84,7% 3-años: 77,1% 5-años: 77,1%
Jiménez (2017) (50)	51	83,5	6,8	58	1,9 %	1-año: 88,2% 3-años: 84,1% 5-años: 66,4%	1-año: 84,3% 3-años: 79,4% 5-años: 64,2%

E: edad, TIF: tiempo de isquemia fría, h: horas, FPI: fallo primario del injerto, Superv: supervivencia, 1º: primario.

En la misma línea, dos series más recientes que comparan injertos hepáticos procedentes de donantes > 80 años, la de Ghinolfi et al y la de Jiménez-Romero. En el primer mes postTH, no se observan diferencias significativas en cuanto a los parámetros de función hepática (bilirrubina, transaminasas, actividad de protrombina y albúmina) (50,100).

## **6.6. UTILIZACIÓN DE MÁQUINAS DE PERFUSIÓN HIPOTÉRMICA COMO PREVENCIÓN DE LAS COMPLICACIONES BILIARES**

En un estudio multicéntrico, controlado y aleatorizado, comparando 78 receptores de injertos de MCC mantenidos con máquina perfusión oxigenada hipotérmica (MPOH) con otro grupo de 78 receptores de injertos de MCC mantenidos en preservación fría estática, se observó una tasa significativamente menor de EBNA en el primer grupo (6% vs 18%; P=0,03). Las tasas de síndrome post-reperfusión, de disfunción precoz y el número acumulado de tratamientos de las EBNA fueron también más bajas en los receptores de injertos mantenidos con MPOH (79). Las MPOH mantienen los injertos hepáticos protegiéndolos de la lesión de isquemia-reperfusión y, por tanto, previniendo el desarrollo de la lesión biliar después del TH. Al reducirse la inflamación asociada a la lesión de isquemia-reperfusión, los receptores también están protegidos de la activación del sistema inmune innato, lo cual repercute sobre una menor incidencia de rechazo agudo (138).

Asimismo, actualmente se están utilizando las máquinas de perfusión en injertos con criterios ampliados (macroesteatosis >30%, estancia en UCI >7

días, edad del donante >70-80 años, injertos de muerte circulatoria controlada y no controlada, tiempo de isquemia fría >10-12 horas, etc.) con la intención de disminuir la lesión de reperfusión y reacondicionarlos para aumentar el *pool* de injertos para TH. Patrono et al en 2022 publican su experiencia con la MPOH respecto a la preservación tradicional, centrándose en los resultados de los injertos procedentes de muerte encefálica en donantes >75 años. Describen una reducción significativa del FPI y de las complicaciones globales así como un aumento de la supervivencia del paciente y del injerto en estas nuevas condiciones. Aunque la MPOH no reduce la incidencia de complicaciones biliares, su uso se asoció de manera significativa con una menor gravedad de la colangiopatía isquémica (aunque con similar tasa de incidencia) <sup>(139)</sup>.

En un futuro próximo se dispondrá de más estudios realizados con las máquinas de perfusión para confirmar la aplicabilidad de estas técnicas que puedan mejorar la función de los injertos hepáticos para TH.



## HIPÓTESIS Y OBJETIVOS



## 7.HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

### 7.1. HIPÓTESIS

El Hospital Universitario Doce de Octubre inició, en el año 1994, la utilización de injertos hepáticos de donantes  $\geq 70$  años, acumulando una de las mayores experiencias en el mundo. No obstante, varios centros europeos y americanos han publicado una mayor incidencia de complicaciones biliares con la utilización de injertos hepáticos de edad avanzada ( $> 60$  años) en comparación con la utilización de injertos hepáticos de menor edad, resultados contrarios a los publicados por nuestro grupo. Por otro lado, un metaanálisis reciente no ha hallado diferencias significativas en la incidencia de complicaciones biliares (CB) entre los pacientes trasplantados con injertos mayores y menores de 70 años. Hasta el momento, no hay ningún estudio publicado que haya comparado específicamente los pacientes que desarrollan CB frente a los que no las desarrollan después del TH con injertos  $\geq 70$  años.

**Hipótesis.** Según con la experiencia acumulada a lo largo de los años en la utilización de injertos hepáticos de edad avanzada en TH, la incidencia de complicaciones biliares empleando injertos hepáticos  $\geq 70$  años debe ser similar o inferior a lo publicado en la literatura y, además, el tratamiento de dichas complicaciones no debe correlacionarse con una mayor incidencia de morbimortalidad y más baja supervivencia del paciente o del injerto.

## 7.2. OBJETIVOS

Los **objetivos** planteados fueron los siguientes:

1. Analizar la incidencia global y tipo de complicaciones biliares después del TH con la utilización de injertos hepáticos  $\geq 70$  años.
2. Análisis comparativo entre el grupo de CB frente al grupo de no-CB:
  - a) Variables del donante.
  - b) Variables del receptor
  - c) Variables perioperatorias
3. Análisis de los tipos de CB, diagnóstico y tratamiento.
4. Análisis comparativo entre el grupo de CB y grupo de no-CB respecto a la morbimortalidad, estancia hospitalaria y supervivencia del paciente y del injerto.
5. Análisis multivariable para identificar los factores riesgo y protectores del desarrollo de complicaciones biliares con la utilización de injertos  $\geq 70$  años.

## MATERIAL Y MÉTODOS



## **8. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **8.1. DISEÑO Y LUGAR DEL ESTUDIO**

Se trata de un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo y comparativo entre un grupo de pacientes tratados mediante TH con injertos de donantes  $\geq 70$  años fallecidos por muerte encefálica que desarrollaron complicaciones biliares (Grupo A o grupo de casos) y otro grupo de pacientes con TH realizado también con injertos de donantes  $\geq 70$  años fallecidos por muerte encefálica que no desarrollaron complicaciones biliares (Grupo B o grupo de controles).

El estudio se realizó en la Unidad de Cirugía Hepato-Bilio-Pancreática (HBP) y Trasplante de Órganos Abdominales del Hospital Universitario Doce de Octubre de Madrid siguiendo el cumplimiento de las normas de la Declaración de Helsinki.

### **8.2. POBLACIÓN, MUESTRA Y PERIODO DE ESTUDIO**

#### **8.2.1. POBLACIÓN DE ESTUDIO**

La población de estudio corresponde a todos los pacientes que recibieron un TH en el Hospital Universitario Doce de Octubre, desde el inicio del programa en abril de 1986 hasta diciembre de 2019. En este periodo se

realizaron 2057 TH, de los que 297 se llevaron a cabo con injertos de donantes  $\geq 70$  años.

El seguimiento de los pacientes se realizó por miembros de la unidad de cirugía HBP y trasplantes hasta el 31 de julio de 2021, hasta el fallecimiento del paciente o hasta que se perdió el seguimiento del mismo.

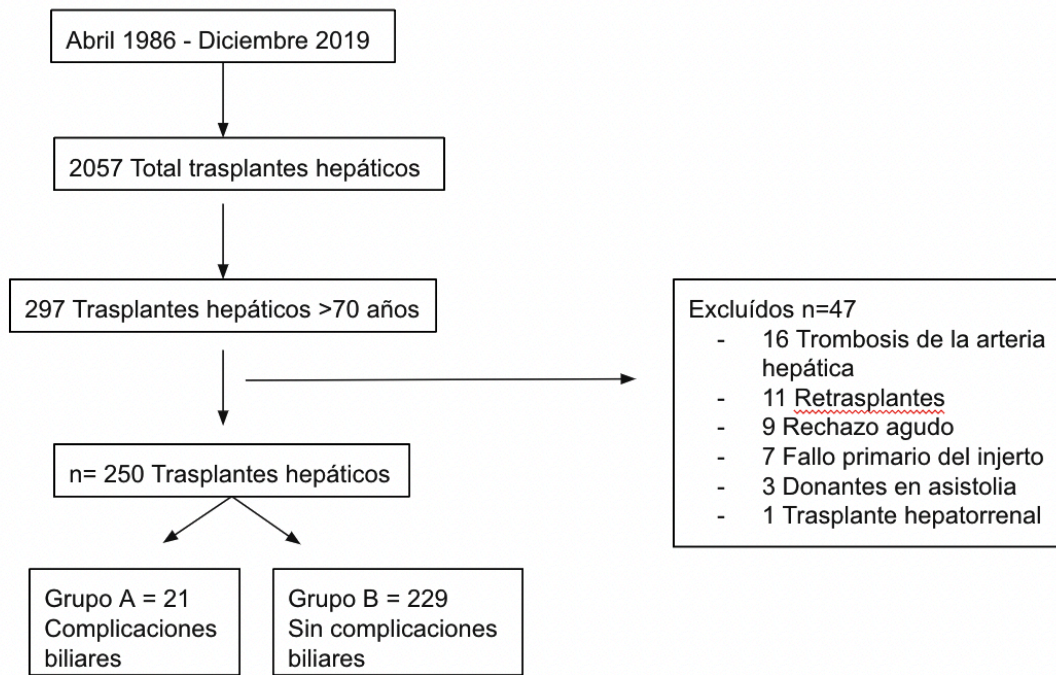
## **8.2.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

### **8.2.2.1. Criterios de inclusión**

- TH realizados entre abril de 1994 (primer TH con injerto  $\geq$  de 70 años) y 31 de diciembre de 2019 con injertos hepáticos  $\geq 70$  años.
- Receptores  $\geq 18$  años.
- Ausencia de criterios de exclusión.

### **8.2.2.2. Criterios de exclusión**

- Pacientes  $< 18$  años.
- Fallo hepático agudo (FHA) como indicación de TH.
- Retrasplante hepático.
- Fallo primario del injerto (FPI).
- Trombosis de la arteria hepática (TAH).
- Donación en muerte circulatoria controlada o no controlada.
- Trasplante hepático simultáneo con varios órganos.



**Figura 10.** Diagrama de flujo.

### 8.2.3. MUESTRA Y GRUPOS DE ESTUDIO

De los 297 pacientes con TH realizados durante el periodo de estudio referido con injertos hepáticos  $\geq 70$  años se excluyeron 47 pacientes por los motivos que se muestran en la Figura 10.

La muestra resultante para este estudio, después de aplicar los criterios de exclusión, fue de 250 pacientes, que se dividió en 2 Grupos: Grupo A, de casos (n= 21) que presentaron complicaciones biliares; y Grupo B, de controles (n= 229) que no presentaron complicaciones biliares.

### **8.3. SELECCIÓN DE DONANTES Y RECEPTORES PARA TRASPLANTE HEPÁTICO**

#### **8.3.1. SELECCIÓN DE LOS DONANTES**

La selección de donantes ha sido realizada según el protocolo de Trasplante de Órganos Abdominales del Hospital Doce de Octubre, de Madrid, de acuerdo con los criterios de muerte cerebral que se exponen en el Real Decreto 2070/1999 del 30 de Diciembre sobre extracción y trasplante de órganos.

Todos los injertos  $\geq 70$  años fueron biopsiados durante la extracción y los criterios generales de aceptación utilizados fueron los siguientes:

- Estabilidad hemodinámica del donante sin episodios de parada cardiorrespiratoria prolongados ni hipotensión grave (tensión arterial sistólica (TAS)  $> 60$ mmHg durante más de 20 minutos) y sin uso de dosis altas de fármacos vasoactivos (perfusión de noradrenalina [NA]  $< 1$ mcg/kg/min).
- Enzimas hepáticas [aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT)]  $< 150$  IU/L.
- Bilirrubina (Br)  $< 2,5$ mg/dl.
- Estancia en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)  $< 4$  días.
- Aspecto macroscópico óptimo: coloración, bordes, consistencia, etc.

- Biopsia hepática (BH) con ausencia de hepatitis, fibrosis o macroesteatosis > 25%.
- Tiempo de isquemia fría (TIF) <9 horas.
- Ausencia de placas de ateroma en la bifurcación de la arteria hepática común en arteria hepática propia y arteria gastroduodenal.

### 8.3.2. SELECCIÓN DE LOS RECEPTORES

Todos los candidatos a TH fueron valorados en la consulta por miembros de la unidad de cirugía HBP y trasplantes abdominales con la colaboración de otros especialistas cuando fue preciso. Una vez se decidió de forma consensuada en sesión multidisciplinar que el paciente era candidato a trasplante se realizó el **protocolo preoperatorio** para valorar el trasplante, compuesto por las pruebas complementarias que se exponen a continuación:

- Estudio analítico completo: hemograma, bioquímica (perfil básico, perfil renal con aclaramiento de creatinina y filtrado glomerular, perfil hepático, amilasemia, proteinograma, colinesterasa, perfil férrico, amoniemia, alfa1-antitripsina, ceruloplasmina, marcadores tumorales y colinesterasa), coagulación, orina (sistemático e iones), serología completa, grupo sanguíneo y presencia de anticuerpos irregulares, autoinmunidad, tipaje HLA y presencia de anticuerpos donante-específico.

- Radiografías de tórax, abdomen, columna dorsal, lumbar y ortopantomografía.
- Ecografía doppler abdominal y del hilio hepático.
- TAC o RM abdominal.
- Pruebas de función respiratoria: gasometría arterial y espirometría.
- Estudio cardiológico: electrocardiograma, ecocardiograma y valoración por el servicio de Cardiología para determinar la necesidad de otras pruebas complementarias.
- Test de Mantoux.
- Gastroscopia.
- Colonoscopia en pacientes mayores de 55 años.
- Valoración por Psiquiatría.
- Valoración por la unidad de Nutrición.
- Valoración por Anestesia.

#### **8.4. TÉCNICA DEL TRASPLANTE HEPÁTICO**

##### **8.4.1. TÉCNICA DE EXTRACCIÓN Y PERFUSIÓN DE ÓRGANOS ABDOMINALES**

La extracción fue realizada en todos los casos por algún miembro de la unidad de nuestro hospital o por miembros de otros equipos de trasplante nacionales que enviaron a nuestro centro el órgano extraído.

La técnica utilizada por nuestro equipo fue la descrita por Starzl <sup>(2)</sup> en 1984 para la extracción multiorgánica, realizando una laparotomía media xifopubiana ampliada con una incisión transversa bilateral supraumbilical.

Inicialmente, se realiza una exploración de toda la cavidad abdominal en busca de posibles contraindicaciones para la donación, como puede ser la presencia de tumores no conocidos.

Siempre que la situación hemodinámica del paciente lo permita, se realiza la mayor parte de la disección antes de la perfusión fría del hígado intentando acortar los tiempos de isquemia fría.

Comenzamos la extracción con una disección amplia del retroperitoneo ligando la arteria mesentérica inferior (AMI) en su origen e identificando tanto la aorta (Ao) como la vena cava (VC) infrarrenales que dejaremos preparadas para la canulación posterior. Después, disecamos por encima de la vena renal izquierda el origen de la arteria mesentérica superior (AMS) que igualmente dejaremos referenciada para ligarla una vez iniciada la perfusión y evitar que se perfunda el intestino delgado, respetando siempre la posible existencia de una arteria hepática derecha que se origine a este nivel.

A continuación, se realiza una disección cuidadosa del ligamento hepatoduodenal y del tronco celíaco (TC) para comprobar el adecuado estado de las arterias y descartar posibles variantes anatómicas, que en caso de existir deben ser preservadas cuidadosamente para asegurar una adecuada perfusión del injerto y posteriormente durante la cirugía de banco realizar las reconstrucciones que sean necesarias previo al implante en el receptor.

Después, se procede a la sección distal y lavado de la vía biliar de forma anterógrada con abundante suero salino fisiológico templado a través del fundus de la vesícula hasta que se consigue un efluente limpio y claro.

Luego, se realiza la disección y ligadura de la arteria gastroduodenal (AGD), la arteria esplénica (AE) y la arteria gástrica izquierda (AGI). El páncreas es seccionado para tener acceso a la confluencia esplenomesentérica y origen de la vena porta (VP) que se disecciona ampliamente para posteriormente canular y perfundir también el injerto por vía portal.

Finalmente, si no hay extracción de órganos torácicos, que suele ser lo habitual cuando se trata de donantes de edad avanzada, se disecciona la Ao supracelíaca que se ligará previo a iniciar la perfusión fría.

A continuación, se administran 3-5 mg/kg de peso de heparina sódica intravenosa y se colocan las cánulas para la perfusión en Ao y vena mesentérica superior (VMS) o vena esplénica (VE). Una vez ligada la Ao supracelíaca comienza la perfusión fría de forma simultánea por vía arterial y portal realizando la exanguinación del donante tanto por la VC infrarrenal como por la aurícula derecha y se cubre el hígado con hielo para mantenerlo a unos 4°C y evitar los daños de preservación (Figura 10).

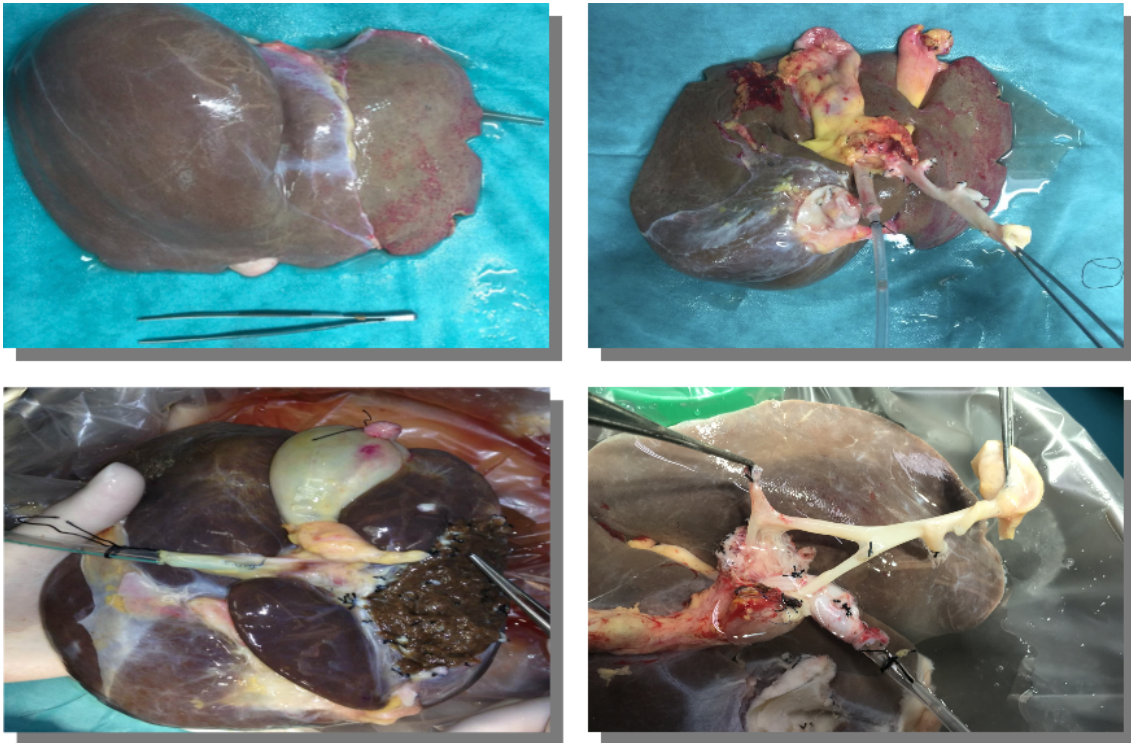
Hasta el año 2008 se utilizaba la solución de Belzer o de la universidad de Wisconsin como solución de preservación y, desde el año 2010, se utiliza exclusivamente Celsior. La cantidad de solución a perfundir varía en función del tamaño y características del donante, pero lo habitual es perfundir un total de 3-4 litros de solución de preservación tanto por vía arterial como portal.



**Figura 11.** Extracción hepática.

Finalmente, se seccionan los elementos suspensorios del hígado, se secciona la VC por encima de las venas renales y a nivel de la aurícula derecha y se secciona la Ao por debajo de la AMS y por encima del TC y se completa la extracción.

Una vez realizada la extracción, se realiza la cirugía de banco eliminando todos los elementos anatómicos que no sean útiles y todo el tejido linfograso sobrante que rodea al hígado. A continuación se disecan ampliamente los elementos vasculares, que se dejan preparados para su anastomosis en el receptor realizándose las reconstrucciones vasculares necesarias (Figura 12).



**Figura 12.** Cirugía de banco.

#### **8.4.2. TÉCNICA DE HEPATECTOMÍA EN EL RECEPTOR E IMPLANTE DEL INJERTO**

La cirugía que se realiza habitualmente en el receptor es una hepatectomía total con preservación de vena cava retrohepática (*piggy-back*) y sin baipás veno-venoso, aunque esto puede variar en función de las características del receptor. Una vez completada la hepatectomía se coloca el *clamp* a nivel de las venas suprahepáticas, (después de confeccionar un ostium común con las 3 venas) con la vena cava suprahepática del injerto (*piggy-back* clásico). Se lava el injerto con unos 250 cc de Ringer lactato a 4°C y se realiza la anastomosis portal. Una vez finalizada, se lleva a cabo la reperusión portal y se lava el injerto con unos 250 cc de sangre del receptor

por el extremo inferior de la vena cava del injerto que posteriormente se liga. A continuación, se libera el *clamp* de las venas suprahepáticas permitiendo el paso de la sangre del injerto al torrente circulatorio sistémico. Posteriormente, se realiza la anastomosis arterial, habitualmente mediante un parche de Carrel entre la arteria hepática y la AGD tanto en el injerto como en el receptor, aunque esto varía en función de la presencia de variantes anatómicas, y se procede con la reperfusión arterial del injerto. Todas las anastomosis se realizan con material monofilamento irreabsorbible con suturas continuas o entrecortadas en función de las características de los vasos y las preferencias del cirujano.

Un paso fundamental es preservar en lo posible la vascularización de la vía biliar del donante y del receptor para evitar fenómenos isquémicos de la vía biliar en el postoperatorio. La reconstrucción biliar se realiza generalmente con una colédoco-coledocostomía término-terminal sin tubo en T de Kehr con material monofilamento reabsorbible habitualmente con puntos entrecortados de un calibre de 5-6/0.

El tubo en T de Kehr se reserva para casos de vías biliares de pequeño calibre, discordancia de tamaño entre vía biliar de donante y receptor o dificultades técnicas intraoperatorias. En estos casos se realiza una colangiografía trans-Kehr durante los primeros 7 días post-trasplante dejándolo cerrado en ausencia de fugas. Posteriormente, a los 3 meses se realiza una nueva colangiografía, y si es normal se retira definitivamente el tubo de Kehr una vez suspendidos los corticoides.

La realización de una hepaticoyeyunostomía en Y de Roux (HYYR) se reserva para casos de discordancias extremas de calibres de vía biliar,

pacientes con patología biliar previa o pacientes portadores de una hepaticoyeyunostomía.

## **8.5. SELECCIÓN Y REGISTRO DE VARIABLES DEL ESTUDIO Y MEDIDAS**

### **8.5.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS DONANTES**

La donación por muerte circulatoria fue un criterio de exclusión, por lo que todos los donantes fueron en muerte encefálica.

#### **8.5.1.1. Edad del donante y sexo del donante**

Se han tenido en cuenta los años que tenía el donante en el momento de la extracción y se ha recogido también si era un hombre o una mujer.

#### **8.5.1.2. Datos antropométricos del donante**

Se han recogido la talla y peso del donante y se ha calculado el IMC del donante. Los donantes con un IMC  $\geq 30$  fueron clasificados como donantes con obesidad.

### **8.5.1.3. Causas de muerte del donante**

La causa de muerte del donante se clasificó en traumatismo craneoencefálico (TCE) y accidente cerebrovascular (ACVA), ya fuese isquémico o hemorrágico y en otras causas.

### **8.5.1.4. Antecedentes y situación hemodinámica del donante**

Se recogió la presencia de diabetes e HTA en todos los donantes y, por otro lado, la presencia de episodios de hipotensión significativa (TAS  $\leq 60$  mmHg y/o TAD  $\leq 40$  mmHg durante  $\geq 20$  minutos), PCR recuperada previo a la extracción y necesidad de perfusión de NA para mantener la estabilidad hemodinámica del donante independientemente de la dosis. También se analizó la estancia en UVI de los donantes, contabilizada en horas.

### **8.5.1.5. Datos analíticos de los donantes**

Se analizaron múltiples parámetros analíticos como la glucosa (mg/dL), creatinina sérica (mg/dL), sodio (mEq/L), AST (IU/L), ALT (IU/L), GGT (IU/L), plaquetas (/m<sup>3</sup>), actividad de protrombina (%) y tiempo de tromboplastina parcial activada (segundos).

#### **8.5.1.6. Hallazgos histopatológicos**

En todos los casos de donantes  $\geq 70$  años en nuestro centro es habitual por protocolo la realización de una biopsia. Las alteraciones morfológicas del hígado asociadas a la edad hacen que una valoración macroscópica del injerto pueda ser errónea, por lo que la biopsia será fundamental para detectar posibles hallazgos patológicos <sup>(161)</sup>.

Hemos tenido en cuenta la presencia o no de esteatosis, y en caso de haberla la hemos clasificado en microesteatosis, macroesteatosis leve ( $<30\%$ ) y macroesteatosis moderada ( $30-60\%$ ). La macroesteatosis grave ( $\geq 60\%$ ) fue un criterio para no utilizar el hígado.

#### **8.5.1.7. Tiempos de isquemia**

El tiempo de isquemia fría (TIF) fue el tiempo transcurrido en minutos desde que se realizó el clampaje de la aorta en el donante y se inició la perfusión fría hasta el momento en que se sacó el injerto de la solución de preservación para iniciar las anastomosis vasculares en el receptor.

El tiempo de isquemia caliente (TIC) fue el tiempo transcurrido en minutos desde que finalizó la isquemia fría hasta que se realizó la reperusión portal del injerto.

#### **8.5.1.8. Solución de preservación**

Finalmente, se recogió si la perfusión fría se había realizado con solución de Belzer (empleada hasta 2008) o Celsior (empleada de forma exclusiva desde 2010).

### **8.5.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS RECEPTORES**

#### **8.5.2.1. Edad y sexo del receptor**

Se ha analizado la edad del receptor teniendo en cuenta los años que había cumplido cada paciente en el momento del trasplante y si era hombre o mujer.

#### **8.5.2.2. Antecedentes personales del receptor**

Al tratarse de un estudio retrospectivo y para evitar pérdida de información, solo hemos analizado los antecedentes personales que nos han parecido más relevantes como son la DM, la HTA o el antecedente de cirugías abdominales previas mayores que podrían condicionar una hepatectomía más compleja en el receptor por la presencia de adherencias, excluyendo de éstas la cirugía del apéndice, la cirugía de las hernias y otras intervenciones de poca complejidad.

También hemos analizado si el paciente en el momento del trasplante estaba en su casa, ingresado en el hospital o ingresado en una UCI (UNOS status).

### **8.5.2.3. Características de la hepatopatía**

Se recogió en la base de datos la causa de la hepatopatía clasificándola en: alcohólica, virus de la hepatitis C (VHC), virus de la hepatitis B (VHB), enfermedades colestásicas como la cirrosis biliar o la colangitis esclerosante, tanto primaria como secundaria y otras causas diferentes a las previas.

Además, se ha analizado la presencia o no de hepatocarcinoma (HCC) y la realización previa al trasplante de alguna quimioembolización transarterial (QETA) para tratar el tumor. Finalmente, hemos calculado el Child-Pugh, el MELD-score, el MELD-sodio y el D-MELD como parámetros para valorar la situación funcional del receptor en el momento del trasplante. El Child-Pugh combina parámetros analíticos y parámetros clínicos como se refleja en la Figura 9. El MELD utiliza parámetros analíticos como son la bilirrubina, la creatinina y el INR mediante una fórmula logarítmica compleja, como se puede observar en la Figura 10 y que se consigue a través de calculadoras de diferentes páginas web como puede ser la de la Mayo Clinic <https://www.mayoclinic.org/medical-professionals/transplant-medicine/calculators/meld-score-and-90-day-mortality-rate-for-alcoholic-hepatitis/itt-20434719>. El MELD-sodio además añade a la fórmula el sodio [ $\text{MELD} + 1,59 \times (135 - \text{Na})$ ] y el DMELD es el resultado del producto del MELD por la edad del donante.

Puntuación	1	2	3
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Encefalopatía	No	Grado I-II	Grado III-IV
Albúmina (g/dL)	>3.5	2.8 - 3.5	<2.8
Bilirrubina (mg/dL) En enf. colestásicas	<2 <4	2 - 3 4-10	>3 >10
T. Protrombina % ó INR	>50 <1.7	30 - 50 1.8-2.3	<30 >2.3

Clase	Puntos	Sobrevida 1 año	Sobrevida 2 años
A	5-6	100%	85%
B	7-9	80%	60%
C	10-15	45%	35%

**Figura 13.** Clasificación de Child-Pugh-Turcotte.

$$\text{Score MELD} = 9,57 \times \log e \text{ creatinina mg/dl} + 3,78 \log e \text{ bilirrubina (total) mg/dl} + 11,20 \times \log e \text{ INR} + 6,42$$

**Figura 14.** Fórmula MELD.

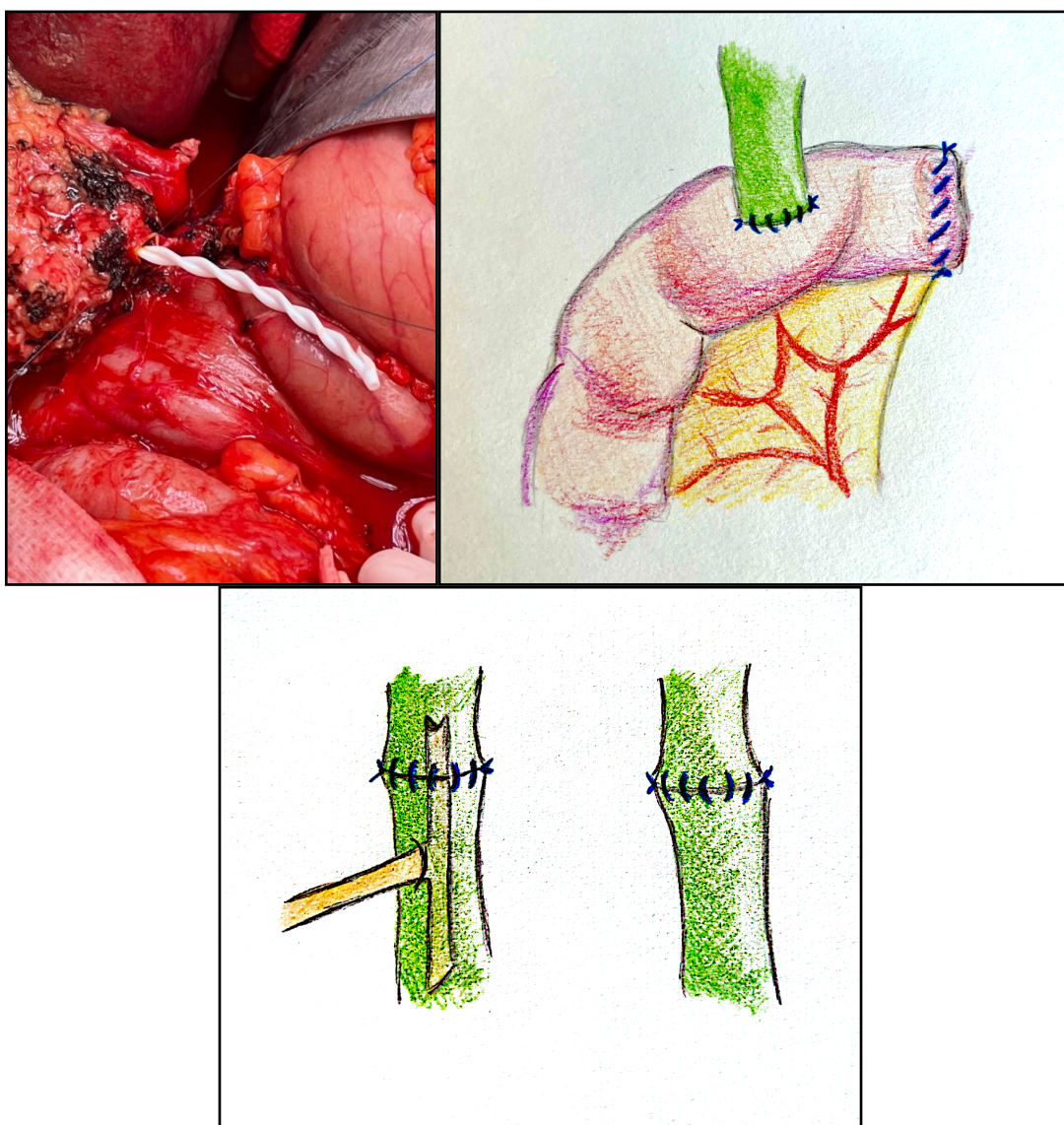
#### 8.5.2.4. Datos analíticos de los receptores

Se han recogido los siguientes parámetros analíticos: glucosa (mg/dl), creatinina (mg/dl), sodio (mEq/l), albúmina (g/dl), bilirrubina total (mg/dl), ALT (IU/L), AST (IU/L), GGT (IU/L), hemoglobina (g/dl), leucocitos/m<sup>3</sup>, plaquetas/m<sup>3</sup>, actividad de protrombina (%) y tiempo de tromboplastina parcial activada (segundos) en base a los resultados de la última analítica extraída previo al trasplante.

#### 8.5.3. VARIABLES PERIOPERATORIAS

### 8.5.3.1. Tipo de reconstrucción biliar

Se ha descrito el tipo de reconstrucción biliar realizada clasificándola como coledoco-coledocostomía sin tubo de Kehr, coledoco-coledocostomía con Kehr o hepaticoyeyunostomía en Y de Roux (Figuras 15).



**Figura 15.** Reconstrucción C-C con discrepancia de calibre. Prótesis biodegradable (izquierda), esquema (derecha) y esquema de reconstrucción sobre kehr (abajo).

### **8.5.3.2. Requerimientos transfusionales durante el TH**

Se han recogido todos los requerimientos transfusionales durante el procedimiento quirúrgico en unidades teniendo en cuenta que un concentrado de hematíes son 400 ml, una bolsa de plasma fresco congelado 200 ml y un pool de plaquetas son 40 ml.

### **8.5.3.3. 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. Desde hace años, el régimen inmunosupresor habitual es con tacrolimus de liberación retardada y esteroides, retirándose los esteroides al cabo de 3-6 meses del TH. La ciclosporina, menos potente que el tacrolimus ha dejado prácticamente de utilizarse, quedando relegada a casos de toxicidad grave por el tacrolimus. La dosis de tacrolimus, como inmunosupresor de base se va reduciendo con el transcurso del tiempo, de manera que, al cabo del año del trasplante, los niveles en sangre de este inmunosupresor no suelen superar los 5 ng/ml buscando siempre la mínima dosis necesaria de forma individualizada en cada caso. Cuando aparecen efectos adversos relacionados con el tratamiento con anticalcineurínicos como nefrotoxicidad, hipertensión arterial, diabetes, tumores *de novo* o recidiva de un hepatocarcinoma, se realiza una reducción de la dosis y se introducen otros fármacos como el micofenolato mofetilo o los

inhibidores m-TOR (sirolimus y everolimus), intentando minimizar todo lo posible la dosis del inhibidor de la calcineurina que en algunos casos puede incluso llegar a suspenderse y dejar al paciente en monoterapia con los otros fármacos como el micofenolato mofetilo o los inhibidores m-TOR.

#### **8.5.3.4. Estancia en UCI y en planta después del trasplante**

Se ha registrado el tiempo de hospitalización recogiendo por separado los días que cada paciente ha estado en la UCI y los días que ha estado ingresado en planta hasta el alta o hasta el fallecimiento en caso de pacientes que no se hayan ido de alta desde el trasplante por el desarrollo de complicaciones graves. No se ha tenido en cuenta la duración de reingresos posteriores al alta.

#### **8.5.3.5. Complicaciones post-trasplante hepático**

##### ***8.5.3.5.1. Fallo primario del injerto***

El fallo primario del injerto (FPI) se ha definido como la necesidad de tener que realizar un re-TH entre los 10 días posteriores al TH por el riesgo de fallecimiento del paciente debido al no funcionamiento del injerto <sup>(140)</sup>. En cuanto al FPI ya se ha comentado que fue un motivo de exclusión de los pacientes para este estudio, ya que el objetivo de este trabajo es estudiar las

complicaciones biliares que lógicamente aparecen en un periodo muy posterior al FPI.

#### **8.5.3.5.2. Disfunción primaria del injerto**

La disfunción primaria del injerto (DPI) se ha descrito como el fallo temporal y reversible de la función del injerto hepático de acuerdo con los criterios descritos por Olthoff et al. <sup>(140)</sup>, y que se define por la presencia de uno o más de los siguientes hallazgos durante los primeros 7 días del TH:

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

#### **8.5.3.5.3. Rechazo agudo**

Su presencia se ha determinado siempre en base a los hallazgos anatomopatológicos de la biopsia hepática, no considerándose aquellos casos con alta sospecha clínica en los que no se ha realizado una biopsia para confirmarlo, aunque se hayan tratado de forma empírica con buena respuesta. Para establecer su gravedad se han empleado los criterios de la clasificación de Banff <sup>(141)</sup> y se ha registrado la incidencia de rechazo agudo.

GRADO DE RECHAZO	CARACTERÍSTICAS
<b>Compatible</b>	Infiltrado portal con lesión de menos del 50% de los ductos biliares sin presencia de endotelitis
<b>Grado I</b>	Infiltrado portal con lesión de menos del 50% de los ductos biliares con evidencia de endotelitis
<b>Grado II</b>	Infiltrado portal con lesión de más del 50% de los ductos biliares con evidencia de endotelitis
<b>Grado III</b>	Cualquiera de los anteriores con presencia de degeneración hepatocitaria y necrosis centrolobulillar

**Figura 16.** Clasificación de Banff para el rechazo agudo.

#### **8.5.3.5.4 Insuficiencia renal post-trasplante**

Se ha analizado su incidencia tras el primer mes y al año del trasplante y se ha definido como un incremento  $>0,5$  del nivel de creatinina sérica o  $>50\%$  sobre el valor basal <sup>(142)</sup>.

#### **8.5.3.5.5. Complicaciones biliares**

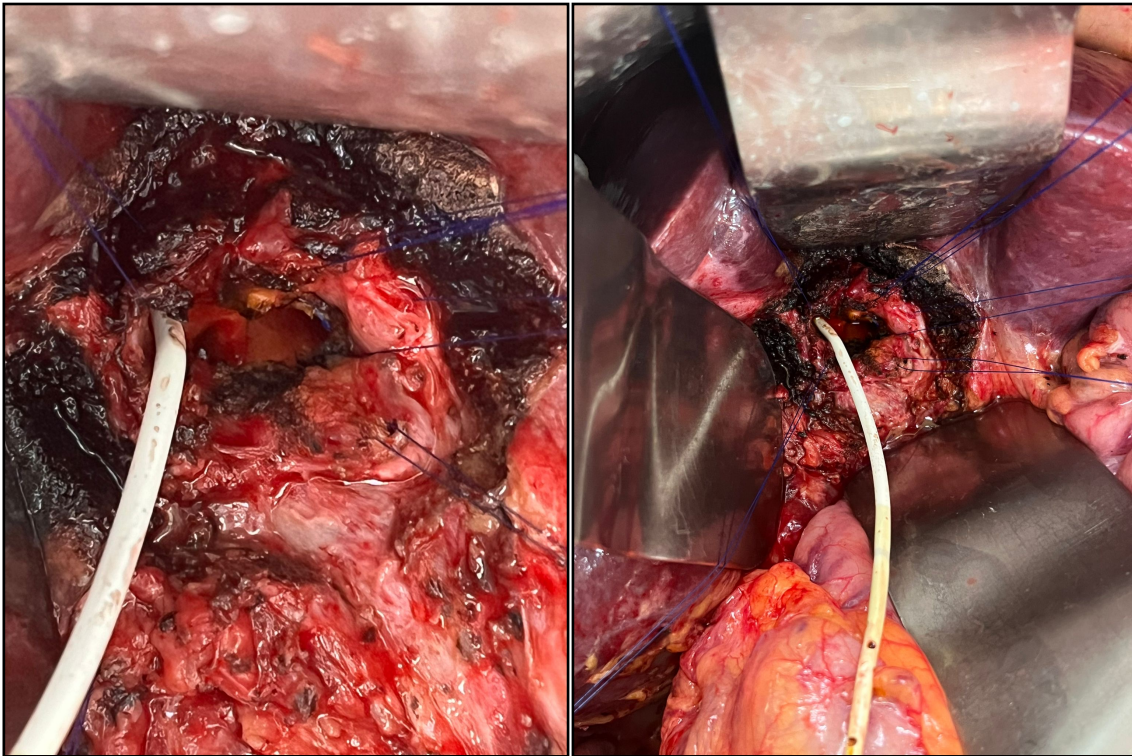
Teniendo en cuenta los objetivos del presenta trabajo, las variables relativas a las complicaciones biliares se han definido cuidadosamente como se expone a continuación, siempre en ausencia de TAH como se ha expuesto previamente, ya que esta entidad clínica predispone al desarrollo de complicaciones biliares de forma independiente <sup>(71)</sup>:

- Estenosis biliar anastomótica (EBA): disminución del calibre a nivel de la anastomosis biliar, que condiciona dilatación de la vía biliar proximal o colangitis.

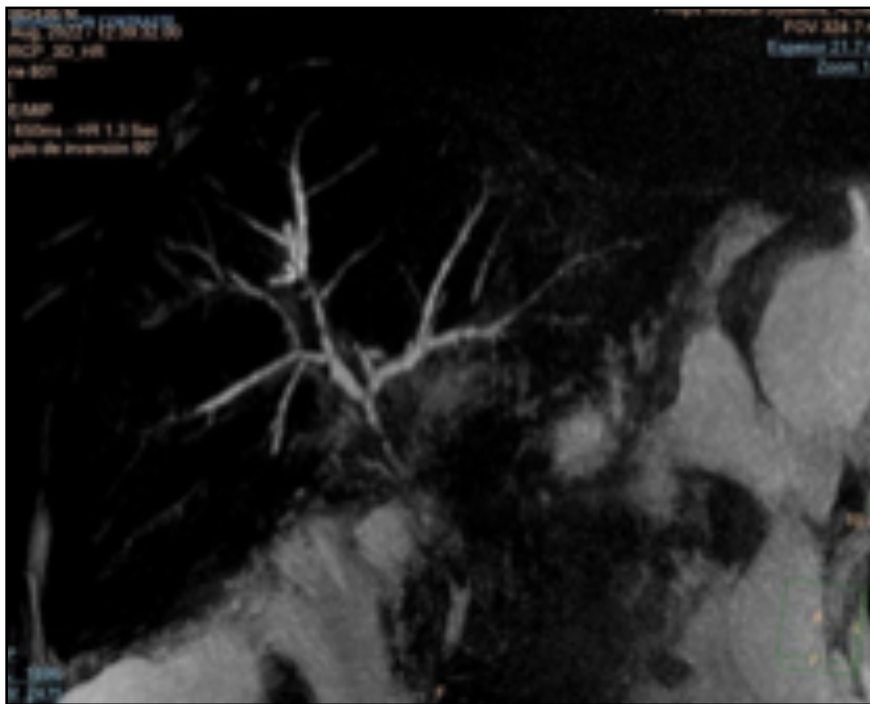


**Figura 17.** Molde biliar en torno a prótesis biodegradable en relación a complicación de Figura 15.

- Estenosis biliar no anastomóticas (EBNA): disminución del calibre de la vía biliar a otro nivel distinto de la anastomosis, tanto intrahepática como extrahepática (Figura 18).
- Fístula biliar o fuga de bilis (FB): aparición de bilis por los drenajes o coleperitoneo secundario a una dehiscencia de la anastomosis coledoco-coledociana.
- Colangiopatía isquémica (CI): presencia de múltiples estenosis difusas del árbol biliar afectando principalmente a la vía biliar intrahepática (Figura 19).

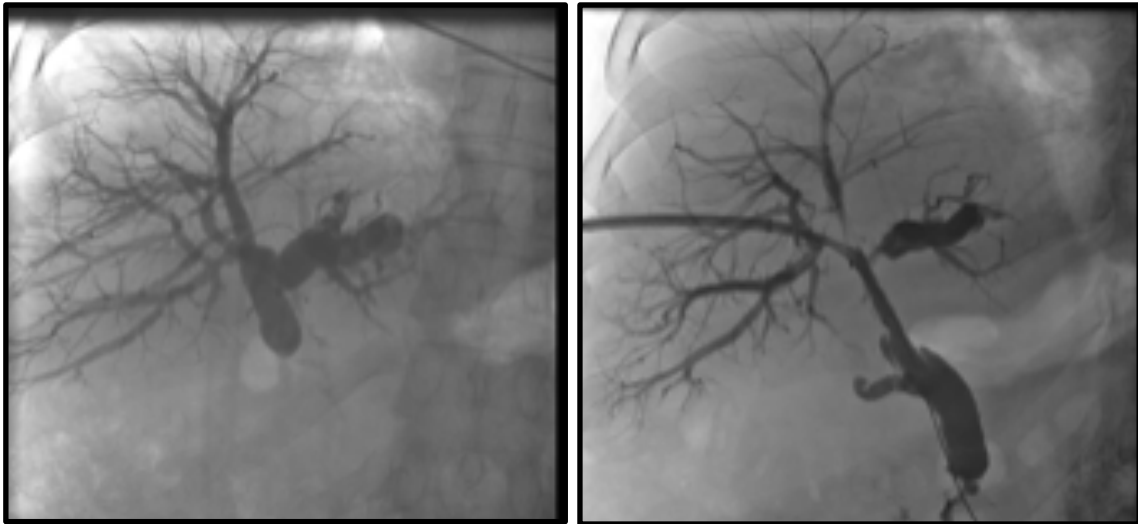


**Figura 18.** EBNA en la confluencia biliar. Catéter I-E. Hepatotomía parcial para exposición de la confluencia. I-E: interno-externo.



**Figura 19.** Vía biliar arrosariada. Colangiopatía isquémica. ColangioRM.

Todos los pacientes fueron diagnosticados mediante una de las siguientes técnicas de imagen: ecografía-doppler, TAC, colangio-RM o CTPH. En el caso de las complicaciones de aparición tardía las pruebas se han solicitado siempre ante una alteración clínica o analítica que nos hiciera sospechar la presencia de una complicación y en ningún caso han sido hallazgos incidentales.



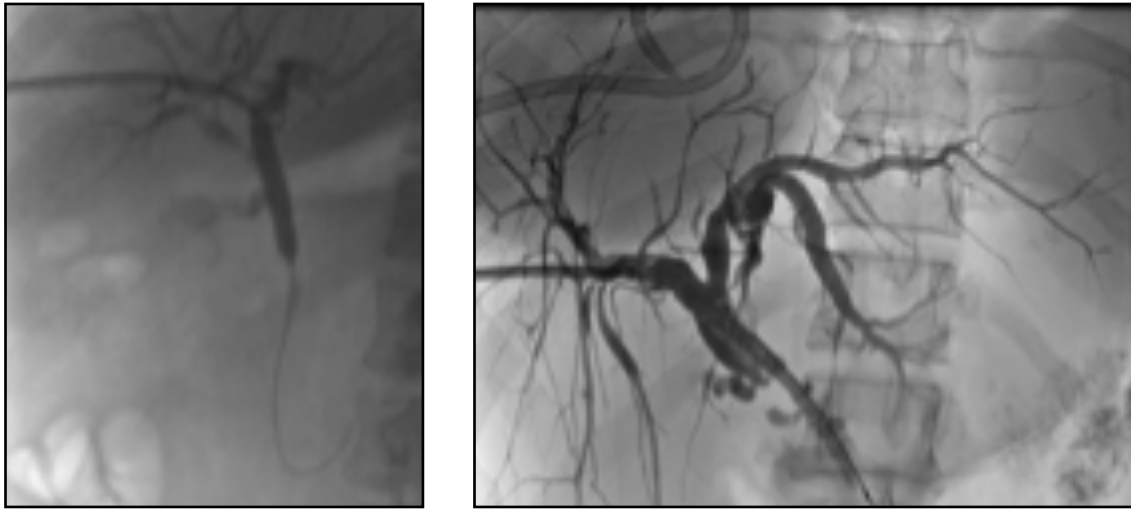
**Figura 20.** Estenosis biliar anastomótica. CTPH. En la segunda imagen, dilatación con balón de la misma. CTPH: colangiografía transparietohepática.

Por otro lado, se han recogido múltiples variables referentes a las complicaciones biliares y que se exponen a continuación:

- Tiempo de aparición: se ha dividido en precoz cuando ocurrió durante el primer año postrasplante, o tardía si ocurrió con posterioridad al primer año.
- Método diagnóstico utilizado para su detección.
- Tratamiento intervencionista mediante colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) o colangiografía transparieto-

hepática (CTPH). En nuestro centro tenemos una amplia experiencia en el tratamiento de las complicaciones biliares con CTPH, por lo que es el primer tratamiento de elección salvo en casos de estenosis anastomóticas muy accesibles por CPRE.

- Tiempo hasta la realización del primer tratamiento intervencionista: se describe como el número de días desde la realización del TH hasta la primera sesión intervencionista.
- Número de dilataciones realizadas. (Figura 21).
- Colocación de prótesis biliares (plástica o metálica).
- 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 a la finalización del tratamiento.
- Necesidad de realizar una hepaticoyeyunostomía en Y de Roux por fracaso de los tratamientos intervencionistas.
- Necesidad de trasplante hepático por fracaso de todas las medidas realizadas previamente y desarrollo de complicaciones graves o de cirrosis biliar secundaria.



**Figura 21.** Manejo de la estenosis biliar anastomótica. Dilatación con balón por CTPH (izquierda) y colocación de stent biodegradable (derecha).

#### ***8.5.3.5.6. Reintervención quirúrgica no relacionada con complicaciones biliares***

Se ha analizado también la necesidad de reintervenciones quirúrgicas por otras causas diferentes a las complicaciones biliares y la causa que motivó cada una de ellas.

#### ***8.5.3.5.7. Retrasplante***

Hemos analizado la necesidad o no de retrasplante a lo largo del seguimiento y la causa que ha motivado el mismo en cada caso.

#### **8.5.3.5.8. Recurrencia VHC**

Se ha analizado la recurrencia o no del VHC en todos los pacientes trasplantados con infección por el VHC independientemente de haber sido tratados o no previamente con antivirales (interferón y ribavirina o antivirales de acción directa [AAD]). En todos los casos se ha tenido en cuenta siempre la recidiva por confirmación histológica mediante biopsia del injerto.

#### **8.5.3.5.9. Recurrencia del HCC**

También hemos analizado la recidiva del HCC en todos los casos y en el caso de haberla, la localización de la misma y el tiempo transcurrido desde el trasplante.

#### **8.5.3.6. Seguimiento del paciente**

##### **8.5.3.6.1. Supervivencia del paciente y del injerto**

El periodo de seguimiento del paciente se ha calculado desde el día del TH hasta el fallecimiento del paciente o hasta que se ha perdido el seguimiento sin constancia de que haya fallecido, y se ha calculado de forma global y a 1, 3 y 5 años.

La supervivencia del injerto se ha calculado desde el día del TH hasta el fallecimiento del paciente, o el día del retrasplante en los casos en los que se ha hecho o hasta que se ha perdido el seguimiento sin constancia de que el paciente haya fallecido, y se ha calculado igualmente de forma global y a 1, 3 y 5 años.

#### **8.5.3.6.2. Mortalidad**

##### **8.5.3.6.2.1 Tasa de mortalidad global**

Se ha definido como la mortalidad global durante todo el seguimiento después del trasplante, independientemente del momento en el que se haya producido, definiendo la mortalidad postoperatoria precoz la que ocurre durante los 30 primeros días post-trasplante.

##### **8.5.3.6.2.2. Causa de mortalidad**

Se han recogido las diferentes causas de muerte de los pacientes que han fallecido y se han clasificado de la siguiente manera:

- Enfermedad cardiovascular.
- Infecciones.
- Neoplasias (tumores *de novo* y recidiva del HCC).

- Recurrencia VHC.
- Otras causas.

## **8.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

La revisión estadística de este estudio se ha realizado por parte de un estadístico biomédico perteneciente al Instituto de Investigación del Hospital 12 de Octubre (i+12). Todos los análisis se llevaron a cabo mediante el programa SPSS Statistics, version 27.0.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

### **8.6.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA**

Se ha estudiado la normalidad de las variables cuantitativas con el test de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cuantitativas con una distribución normal se expresaron como media y desviación estándar, y las variables cuantitativas que no tenían una distribución normal como mediana y rango intercuartílico. Los valores de las variables cualitativas se expresaron en números absolutos (n) y en números relativos (%).

## **8.6.2. ESTADÍSTICA ANALÍTICA**

### **8.6.2.1. Análisis bivariante**

Se realizó el test de Chi cuadrado y el test de Fisher para comparar las variables cualitativas y las variables continuas se compararon con el Test T para variables independientes. En los casos indicados se utilizaron test no paramétricos. Una  $p < 0,05$  fue considerada estadísticamente significativa.

### **8.6.2.2. Análisis de supervivencia**

Las supervivencias del injerto y del paciente se han calculado utilizando curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. Para comparar la supervivencia actuarial entre los grupos, se ha utilizado el test de Log-Rank. Una  $p < 0,05$  fue considerada estadísticamente significativa.

### **8.6.2.3. Análisis multivariante**

Para identificar factores predictores del desarrollo de complicaciones biliares con la utilización de injertos hepáticos procedentes de donantes  $\geq 70$  años se realizó un análisis de regresión logística uni y multivariante.

En el análisis de regresión logística univariante se introdujeron todas las variables que se consideraron clínicamente relevantes o en las que se obtuvo una  $p < 0,10$  en el análisis comparativo.

Finalmente, todas las variables en las que se obtuvo una  $p < 0,05$  en el estudio univariante se introdujeron en el modelo multivariante.

La magnitud del efecto fue medida mediante la odds ratio (OR), aportando su intervalo de confianza al 95%. Una  $p < 0,05$  fue considerada estadísticamente significativa.

## RESULTADOS



## 9. RESULTADOS

### 9.1 CARACTERÍSTICAS DE LOS DONANTES

#### 9.1.1 EDAD DE LOS DONANTES

La edad media de los donantes fue similar en ambos grupos como se describe a continuación.

**Tabla 7.** Edad de los donantes.

	GRUPO A (n= 21)	GRUPO B (n= 229)	p
Edad (años)	77,5±5,8	77,2±5,2	0,757

#### 9.1.2 SEXO DE LOS DONANTES

En el siguiente gráfico se detalla la distribución de los donantes en función del sexo. Se observa un predominio masculino en el grupo de los pacientes que sufrieron complicaciones biliares (A) y un predominio femenino en el grupo sin complicaciones biliares (B) que logra la significación estadística.

**Tabla 8.** Sexo de los donantes.

	GRUPO A (n= 21)		GRUPO B (n= 229)		p
Sexo	♀	♂	♀	♂	<b>0,017</b>
	7 (33,33%)	14 (66,66%)	138 (60,3%)	91 (39,7%)	

### 9.1.3 DATOS ANTROPOMÉTRICOS DEL DONANTE

Con respecto al IMC del donante, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas y las cifras de obesidad (IMC>30) fueron similares en ambos grupos.

**Tabla 9.** Datos antropométricos del donante.

	GRUPO A (n= 21)	GRUPO B (n= 229)	p
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26,1±5,1	27,4±4,7	0,366
Obesidad (IMC ≥30 kg/m <sup>2</sup> )	5 (23,8%)	57 (25,2%)	0,409

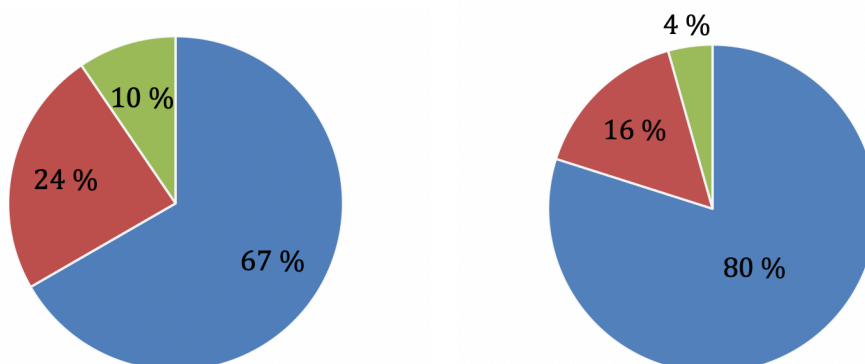
BMI: Body mass index. IMC: Índice de masa corporal.

### 9.1.4 CAUSAS DE MUERTE DEL DONANTE

La principal causa de muerte del donante en ambos grupos fue el accidente cerebrovascular (ACVA), un poco más frecuente en los pacientes del grupo que no tuvieron complicaciones biliares (grupo B), seguido de los

traumatismos craneoencefálicos; discretamente más frecuentes en el grupo con complicaciones biliares (grupo A), sin ser estadísticamente significativas las diferencias.

● ACVA 14 ● Trauma 5 ● Otros 2 ● ACVA 183 ● Trauma 36 ● Otros 10



**Figura 22.** Causas del fallecimiento de los donantes del Grupo A (izquierda) y del Grupo B (derecha). **p 0,073**. ACVA: Accidente cerebrovascular. Trauma: Traumatismo craneoencefálico.

### 9.1.5 ANTECEDENTES Y SITUACIÓN HEMODINÁMICA DEL DONANTE

En ambos grupos la tasa de HTA y de DM del donante fue alta, como era de esperar al tratarse de donantes de edad avanzada y similar entre los 2 grupos comparados.

**Tabla 10.** Factores de riesgo cardiovascular en el donante.

	GRUPO A (n= 21)	GRUPO B (n= 229)	p
HTA	13 (61,9%)	131 (57,2%)	0,677
DM	5 (23,8%)	47 (20,5%)	0,452

HTA: Hipertensión arterial. DM: Diabetes Mellitus.

La estancia media en UCI, medida en horas, fue algo superior en los donantes de los pacientes que luego tuvieron complicaciones biliares, en ambos casos inferior a las 48 horas; pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

**Tabla 11.** Estancia media en UCI. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

	GRUPO A (n= 21)	GRUPO B (n= 229)	p
Estancia en UCI (horas)	34±24	24 ±24	0,964

La inestabilidad hemodinámica evaluada por la presencia de episodios de hipotensión arterial significativa como se ha descrito en el apartado de material y métodos fue mayor en los donantes de los receptores del grupo A pero sin alcanzar la significación estadística. De forma similar, la presencia de algún episodio de PCR también fue mayor en el grupo A, y en este caso sí que las diferencias fueron estadísticamente significativas.

En cuanto al uso de noradrenalina en el mantenimiento del donante los valores fueron iguales en ambos grupos.

**Tabla 12.** Situación hemodinámica del donante.

	GRUPO A (n= 21)	GRUPO B (n= 229)	p
Inestabilidad hemodinámica	9 (42,9%)	67 (29,3%)	0,195
PCR	4 (19%)	13 (5,7%)	<b>0,043</b>
Uso de DVA (NA)	15 (71,4%)	163 (71,2%)	0,981

PCR: Parada cardiorrespiratoria. DVA: Drogas vasoactivas. NA: Noradrenalina.

### 9.1.6 DATOS ANALÍTICOS DE LOS DONANTES

Analizando los parámetros analíticos de los donantes de ambos grupos durante su estancia en UCI previo a la extracción de órganos, todos los valores fueron similares entre ambos grupos excepto por el recuento de plaquetas que fue significativamente mayor en el grupo que no tuvieron complicaciones biliares (grupo B).

**Tabla 13.** Datos analíticos de los donantes.

	GRUPO A (n= 21)	GRUPO B (n= 229)	p
Glucosa (mg/dL)	158 $\pm$ 42	174 $\pm$ 70	0,378
Creatinina (mg/dL)	0,9 (0,5)	0,8 (0,4)	0,148
Sodio (mEq/L)	145 $\pm$ 7	146 $\pm$ 8	0,402
AST/GOT (IU/L)	23 (17)	28 (19)	0,191
ALT/GPT (IU/L)	22 $\pm$ 19	26 $\pm$ 22	0,444
GGT (IU/L)	24 (49)	21 (35)	0,447
Plaquetas/m <sup>3</sup>	134 (84)	172 (86)	<b>0,016</b>
Actividad protrombina (%)	77 $\pm$ 16	72 $\pm$ 23	0,426
TTPA (s)	30 (6)	30,5 (7,3)	0,495

AST: aspartato aminotransferasa, GOT: glutámico oxalacético transaminasa, ALT: alanina aminotransferasa, GPT: glutámico pirúvico transaminasa, GGT: Gamma glutamil transferasa, TTPA: tiempo de tromboplastina parcial activado.

### 9.1.7 HALLAZGOS HISTOPATOLÓGICOS

Aunque la presencia de macroesteatosis sobre el injerto fue mayor en el grupo de pacientes que no tuvieron complicaciones biliares (grupo B), estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

**Tabla 14** Datos histopatológicos del injerto.

	GRUPO A (n= 21)	GRUPO B (n= 229)	p
Microesteatosis	6 (28,6%)	39 (17,0%)	0,509
Macroesteatosis leve	4 (19,0%)	61 (26,6%)	
Macroesteatosis moderada	0	8 (3,5%)	

### 9.1.8 TIEMPOS DE ISQUEMIA

La mediana del tiempo de isquemia fría fue similar en ambos grupos y estuvo entre las 7 y las 8 horas. Por otro lado, la mediana del tiempo de isquemia caliente fue también similar e inferior en ambos casos a 1 hora.

**Tabla 15.** Tiempos de isquemia en el injerto.

	GRUPO A (n= 21)	GRUPO B (n= 229)	p
Isquemia fría (min)	442 (225)	429 (235)	0,783
Isquemia caliente (min)	55 (15)	55 (15)	0,486

### 9.1.9 SOLUCIONES DE PRESERVACIÓN

La solución de preservación más utilizada fue el Celsior en ambos casos, que ha sido es la solución utilizada de forma exclusiva desde el año 2010 hasta que finalizó el periodo de estudio.

**Tabla 16.** Tipos de soluciones de preservación.

	GRUPO A (n= 21)	GRUPO B (n= 229)	p
Belzer	3 (14,3%)	40 (17,5%)	0,496
Celsior	18 (85,7%)	189 (82,5%)	

## 9.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS RECEPTORES

### 9.2.1. EDAD Y SEXO DE LOS RECEPTORES

La mediana de edad del receptor fue igual entre ambos grupos. El sexo masculino fue el predominante en ambos grupos y aunque fue ligeramente más frecuente en el grupo de pacientes que tuvieron complicaciones biliares, las diferencias no fueron estadísticas significativas.

**Tabla 17.** Edad y sexo de los receptores.

	GRUPO A (n= 21)	GRUPO B (n= 229)	p
Edad (años)	59 (10)	59 (12)	0,767

	GRUPO A (n= 21)		GRUPO B (n= 229)		p
Sexo	♀	♂	♀	♂	0,264
	3 (14,3%)	18 (85,7%)	53 (23,1%)	176 (76,8%)	

### 9.2.2 ANTECEDENTES PERSONALES DEL RECEPTOR

La tasa de HTA y DM en el receptor fue similar entre ambos grupos. Sin embargo, la incidencia de cirugías abdominales mayores previas al trasplante fue significativamente mayor en el grupo de pacientes que tuvieron complicaciones biliares.

**Tabla 18.** Antecedentes personales del receptor.

	GRUPO A (n= 21)	GRUPO B (n= 229)	p
HTA	13 (61,9%)	131 (57,2%)	0,677
DM	5 (23,8%)	47 (20,5%)	0,452
Cirugías abdominales previas	24 (19,0%)	13 (5,7%)	<b>0,043</b>

HTA: Hipertensión arterial. DM: Diabetes Mellitus.

## 9.2.4 CARACTERÍSTICAS DE LA HEPATOPATÍA

Aunque las enfermedades colestásicas fueron ligeramente más frecuentes en el grupo A y la cirrosis por el VHB en el grupo B, las diferencias no fueron estadísticamente significativas. La presencia de CHC también fue similar entre ambos grupos y más del 40% de los pacientes con CHC se habían sometido a alguna QETA previo al trasplante como tratamiento.

**Tabla 19.** Características de la hepatopatía.

	<b>GRUPO A (n= 21)</b>	<b>GRUPO B (n= 229)</b>	<b>p</b>
<b>Alcohol</b>	11 (52,4%)	97 (42,4%)	0,705
<b>VHC</b>	7 (33,3%)	80 (34,9%)	0,883
<b>VHB</b>	0	27 (11,8%)	0,081
<b>Enf. colestásicas</b>	1 (4,8%)	5 (2,2%)	0,413
<b>Otras causas</b>	2 (9,5%)	20 (8,7%)	0,244
<b>HCC</b>	7 (43,8%)	70 (30,6%)	0,793
<b>QETA previa al trasplante</b>	3 (42,9%)	31 (44,3%)	0,631

VHC: infección por virus C de la hepatitis, VHB: infección por virus B de la hepatitis, HCC: Hepatocarcinoma. QETA: Quimioembolización transarterial.

En cuanto a la situación funcional del receptor, el MELD, el MELD-NA y el DMELD fueron similares en ambos grupos. Un 90,5% de los pacientes del grupo A se encontraban en su casa en el momento de la llamada para el trasplante y un 93,4% del grupo B ( $p=0,343$ ).

**Tabla 20.** Situación funcional del receptor.

	GRUPO A (n= 21)	GRUPO B (n= 229)	p
MELD	11 (7)	13 (7)	0,334
MELD-Na	11 (8)	13 (8)	0,189
D MELD	810 (526)	996 (510)	0,360

MELD: Model for End-stage Liver Disease, MELDNa: Model for End-stage Liver Disease Sodio sérico.

## 9.2.5 ESTADO ANALÍTICO DEL RECEPTOR PREVIO AL TRASPLANTE

**Tabla 21.** Datos analíticos de los receptores previo al trasplante.

	GRUPO A (n= 21)	GRUPO B (n= 229)	p
Glucosa (mg/dL)	130±56	128±63	0,801
Creatinina (mg/dL)	1,1±0,8	1±0,6	0,823
Albúmina (g/dL)	3,6±0,6	3,4±0,6	0,203
AST/GOT (IU/L)	53 (42)	54 (56)	0,836
ALT/GPT (IU/L)	33 (33)	33 (36)	0,955
GGT (IU/L)	57 (129)	61 (70)	0,645
Bilirrubina total (mg/dL)	1,1 (0,9)	1,7 (2)	<b>0,036</b>
Leucocitos/m <sup>3</sup>	4483±2819	5356±3110	0,063
Hemoglobina	12,6 (4,4)	12,3 (3,1)	0,986
Plaquetas 10 <sup>3</sup> /m <sup>3</sup>	100,7±75,6	94,2±50,2	0,496
Act. protrombina (%)	70,6±22,2	65±18,3	<b>0,030</b>
TTPA (s)	34,9±5,3	36,4±8,1	0,272

AST: aspartato aminotransferasa, GOT: glutámico oxalacético transaminasa, ALT: alanina aminotransferasa, GPT: glutámico pirúvico transaminasa, GGT: Gamma glutamil transferasa.

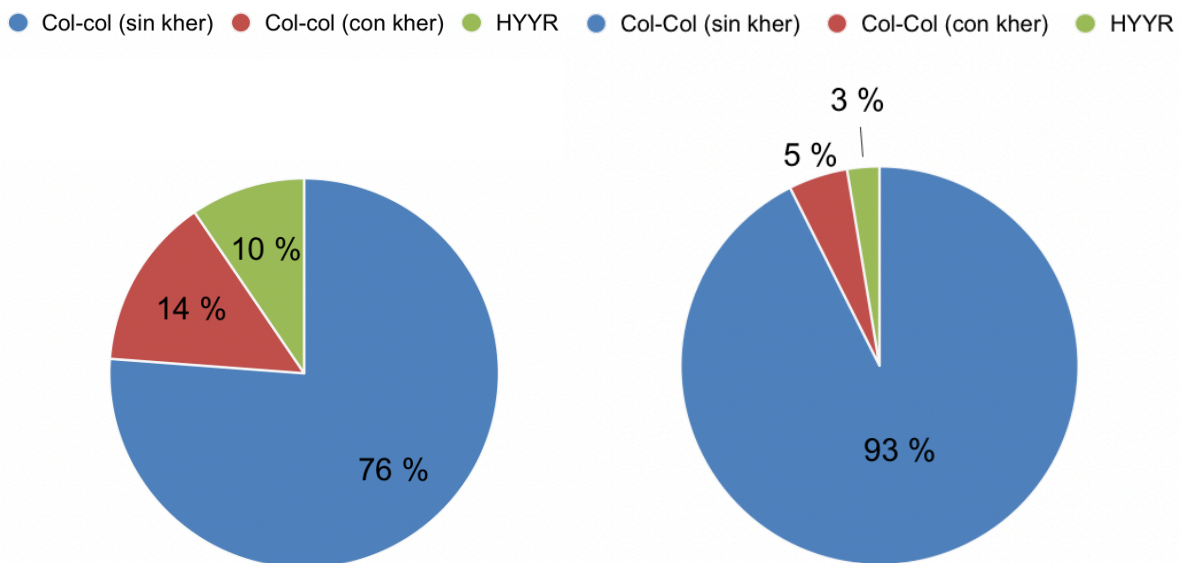
Atendiendo a los parámetros analíticos del receptor, solo se han encontrado diferencias significativas en la media de bilirrubina total previo al

trasplante que fue significativamente mayor en el grupo B y la actividad de protrombina que fue significativamente mayor en el grupo A (Tabla 21).

### 9.3. VARIABLES PERIOPERATORIAS

#### 9.3.1 TIPO DE RECONSTRUCCIÓN BILIAR

Las complicaciones biliares fueron más frecuentes entre los pacientes en los que se realizó una coledoco-coledocostomía con tubo en T de Kehr o una HYYR, de manera que más del 20% de los que tuvieron algún tipo de complicación biliar tenían alguna de estas reconstrucciones.



**Figura 23** Tipos de reconstrucción biliar en la cirugía del receptor en el Grupo A (izquierda) y en el Grupo B (derecha). **p0,013**. Col-Col: coledococoledocostomía, HYYR: Hepaticoyeyunostomía en “Y” de Roux.

### 9.3.2 REQUERIMIENTOS TRANSFUSIONALES DURANTE EL TH

Con respecto a los requerimientos transfusionales, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla 22.** Requerimientos transfusiones en el intraoperatorio del receptor.

	GRUPO A (n= 21)	GRUPO B (n= 229)	p
Hematíes (concentrados)	7 (10)	5 (8)	0,147
Plasma (bolsas)	9 (12)	10 (10)	0,647
Plaquetas (pooles)	1 (1)	1(3)	0,100

### 9.3.3 INMUNOSUPRESIÓN INICIAL

La base principal del esquema de inmunosupresión en ambos casos fue la combinación de tacrolimus y esteroides, algo más frecuente en el grupo de pacientes que tuvieron complicaciones biliares, pero sin diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla 23.** Inmunosupresión inicial.

	GRUPO A (n= 21)	GRUPO B (n= 229)	p
Tacrolimus-Esteroides	20 (95,2%)	199 (86,9%)	0,231
Ciclosporina-Esteroides	1 (4,8%)	30 (9,8%)	

### 9.3.4 ESTANCIA EN UVI Y PLANTA DE HOSPITALIZACIÓN

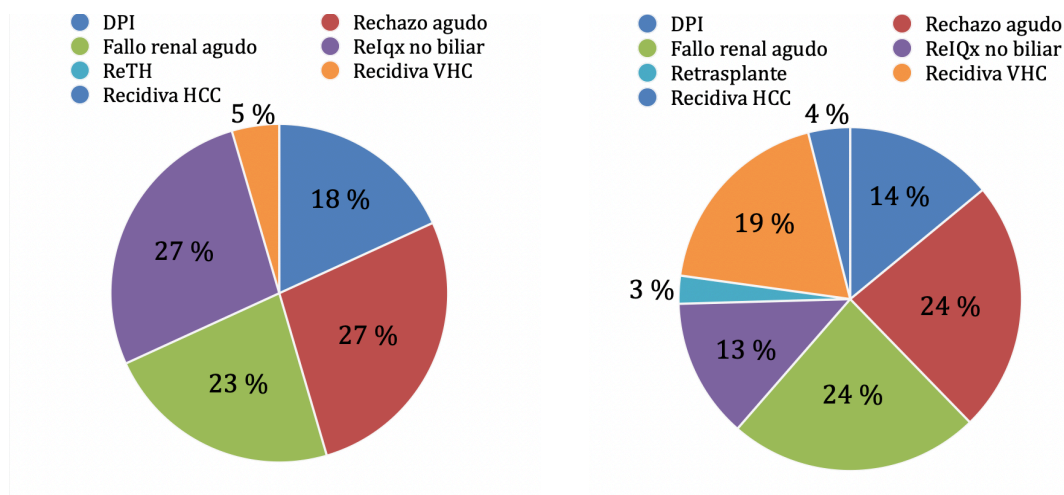
La mediana de estancia en UVI fue de 4 días en ambos casos y la mediana de estancia en planta de hospitalización también fue similar en ambos grupos.

**Tabla 24.** Estancia en UCI y en planta de hospitalización en el postrasplante.

	GRUPO A (n= 21)	GRUPO B (n= 229)	p
UCI (días)	4 (5)	4 (4)	0,326
HOSPITALIZACIÓN (días)	15 (13)	12 (10)	

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

### 9.3.5 COMPLICACIONES POST-TRASPLANTE



**Figura 24.** Complicaciones postrasplante en el Grupo A (izquierda) y en el Grupo B (derecha). DPI: Disfunción primaria del injerto, RelQx: Reintervención de causa no biliar, Recidiva VHC: Recidiva virus C de la hepatitis, Recidiva HCC: recidiva hepatocarcinoma.

La tasa de DPI fue alta en ambos grupos, próxima al 25% en ambos casos, y aunque parece que hubo más complicaciones en el grupo de pacientes que tuvieron complicaciones biliares, sobre todo fallo renal agudo y reintervenciones por otras causas ajenas a la complicación biliar, las diferencias no fueron estadísticamente significativas (Figura 23).

### **9.3.6 COMPLICACIONES BILIARES**

La incidencia de CB en los 175 receptores de injertos septuagenarios y en los 75 receptores de injertos hepáticos octogenarios fue del 7,4% y del 10,7% respectivamente ( $p=0,398$ ).

El diagnóstico de las FB se hizo en todos los casos por presencia de bilis en el drenaje y en 4 casos fue necesario la realización de una prueba de imagen complementaria que en los primeros casos fue la ecografía y en los casos más recientes el TAC.

Con respecto al diagnóstico de las estenosis biliares (EBA y EBNA) el diagnóstico fue por imagen en todos los casos. La primera prueba que se realizó en todos los casos fue la ecografía que en los primeros casos se completó con un TAC y en los casos más actuales se completó con una colangio-RM en todos los pacientes.

Mientras que 15 pacientes (71,4%) fueron diagnosticados de las complicaciones biliares en el primer año post-TH (8 EBA y 7 FB), 6 pacientes (28,6%) fueron diagnosticados posteriormente (5 EBA y 1 una EBNA que no precisó tratamiento).

Entre los 7 pacientes descritos con FB, 3 (42,8%) se solucionaron con manejo conservador y 4 (57,2%) precisaron reintervención (2 suturas primarias, 1 HYYR y otro paciente que ya tenía una HYYR que precisó múltiples reintervenciones).

De los 13 pacientes con EBA, 8 pacientes (61,5%) se trataron mediante dilatación a través de colangiografía transparietohepática (CTPH) necesitando entre 1 y 6 sesiones y 4 pacientes (30,8%) requirieron una reintervención para realizar una HYYR por imposibilidad para realizar tratamiento intervencionista. Por otro lado, 4 pacientes de los 8 que fueron tratados con dilataciones acabaron también requiriendo una HYYR, lo que supuso un total del 50% de los pacientes sometidos a tratamiento percutáneo.

Durante el período de seguimiento, 6 (28,5%) pacientes con complicaciones biliares fallecieron (5 receptores de injertos >70 años y 1 receptor de injerto >80 años). Sin embargo, sólo 3 de estos éxitos se relacionaron con las CB (2 receptores de injertos >70 años y 1 receptor de injerto >80 años), por lo que la mortalidad asociada a las complicaciones biliares fue del 14,3%.

**Tabla 25.** Complicaciones biliares postrasplante hepático.

	Donante	Receptor	Indicación TH	Técnica	Tipo complicación	Diagnóstico	Tiempo desde el TH	CTPH (n)	Reintervención	Estado
<b>Donantes 70-79 años --- 13/175 (7.4%)</b>										
1	H (70)	H (49)	OH	CC Kher	FB	Eco	7d	-	-	Éxito (57m) CV
2	H (73)	H (50)	OH	CC Kher	EBA	Eco+TAC	12m	1	-	Éxito (88m) Neoplasia
3	H (76)	H (50)	OH	CC	FB	Eco+TAC	10d	-	H-Y	Éxito (1m) Infec. biliar
4	H (72)	H (61)	VHC	HY	EBA	Eco	1m	1	-	Éxito (3m) Aspergillus
5	M (70)	H (63)	VHC	CC	FB	Drenaje	6d	-	-	Éxito (1m) Infec. biliar
6	H (70)	H (64)	OH+VHC	CC	EBA	TAC	1m	-	H-Y	Vivo (119m)
7	H (73)	H (67)	VHC	CC	EBA	Eco+CRM	1m	4	H-Y	Vivo (86m)
8	H (75)	H (59)	VHC+CHC	CC	EBA	Eco+CRM	12m	4	-	Vivo (65m)
9	H (73)	M (37)	Poliquistosis	CC Kehr	FB	Drenaje	8d	-	Sutura primaria	Vivo (55m)
10	M (79)	H (69)	Criptogénica	CC	EBA	Eco+CRM	32m	-	H-Y	Vivo (48m)
11	M (73)	H (57)	VHC+CHC	CC	FB	Drenaje	10d	-	-	Vivo (44m)
12	H (75)	H (63)	VHC+CHC	CC	FB	Drenaje+TAC	6d	-	Sutura primaria	Vivo (21m)
13	H (79)	H (55)	VHC+CHC	CC	EBA	CRM	13m	-	H-Y	Vivo (19m)

	Donante	Receptor	Indicación TH	Técnica	Tipo complicación	Diagnóstico	Tiempo desde el TH	CTPH (n)	Reintervención	Estado
<b>Donantes &gt;80 años --- 8/75 (10.7%)</b>										
14	H (84)	H (52)	OH	CC	EBA	TAC	11m	-	H-Y	Vivo (249m)
15	H (85)	H (71)	OH+VHC	CC	EBA	TAC	13m	-	-	Vivo (126m)
16	H (89)	H (58)	Autoinmune	CC	EBNA	CRM	21m	-	-	Vivo (52m)
17	H (80)	H (54)	OH	CC	EBA	CRM	5m	2	H-Y	Vivo (48m)
18	M (81)	M (54)	NAFLD	CC	EBA	CRM	38m	6	-	Vivo (45m)
19	M (83)	H (61)	OH+CHC	CC	EBA	CRM	16m	2	H-Y	Vivo (39m)
20	M (85)	H (59)	NAFLD	CC	EBA	TAC+CRM	3m	3	H-Y	Vivo (39m)
21	H (84)	H (67)	CBS	HY	FB	Drenaje+TAC	8d	-	Múltiples	Éxito (2m) Infec. biliar

TH: Trasplante hepático, CTPH: Colangiopatía transparietohepática, H: Hombre, M: Mujer, OH: oncolítica, VHC: Virus C de la hepatitis, CHC: carcinoma hepatocelular, CC: Colecocolodocostomía, HY: hepaticoyeyunostomía, FB: Fístula biliar, EBA: Estenosis biliar anastomótica, Eco: ecografía, TAC: tomografía axial computarizada, CRM: colangiorresonancia magnética, d:días, m: meses.

#### 9.4. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

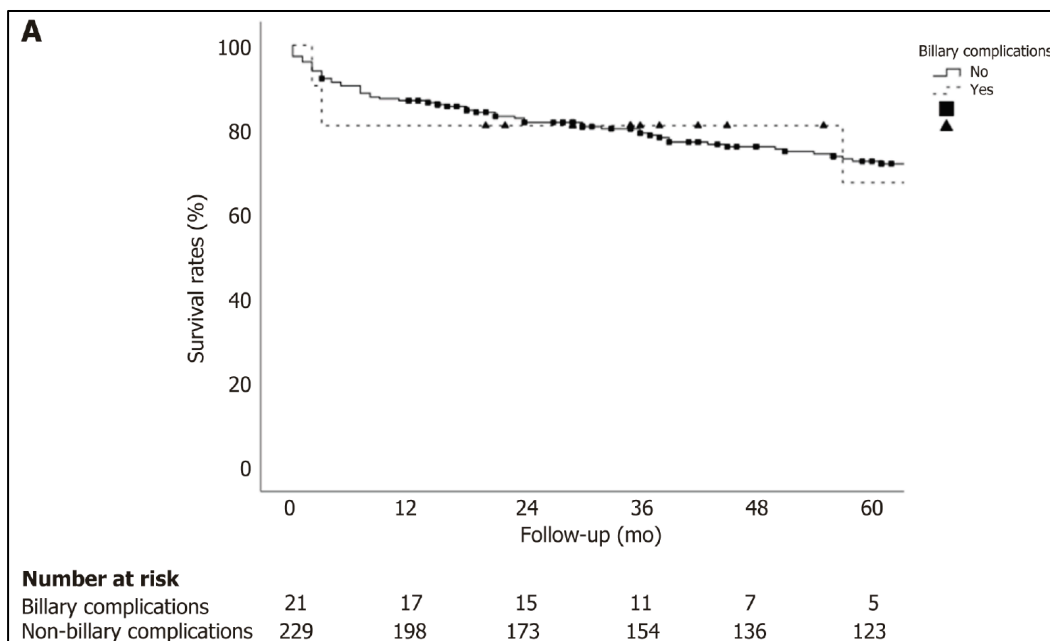
La mediana de seguimiento del injerto es de 59,5 meses y el rango intercuartílico de 87, el seguimiento mediano fue similar en los pacientes que tuvieron CB y en los que no las tuvieron. Aunque la tasa de mortalidad fue mayor en el grupo B (28,6% vs. 38,9%) las diferencias no fueron estadísticamente significativas ( $p=0,352$ ).

Con respecto a las causas de mortalidad, la principal causa de muerte en los pacientes que tuvieron algún tipo de CB fue la infección mientras que entre los pacientes que no tuvieron complicaciones biliares fueron las neoplasias y las enfermedades cardiovasculares.

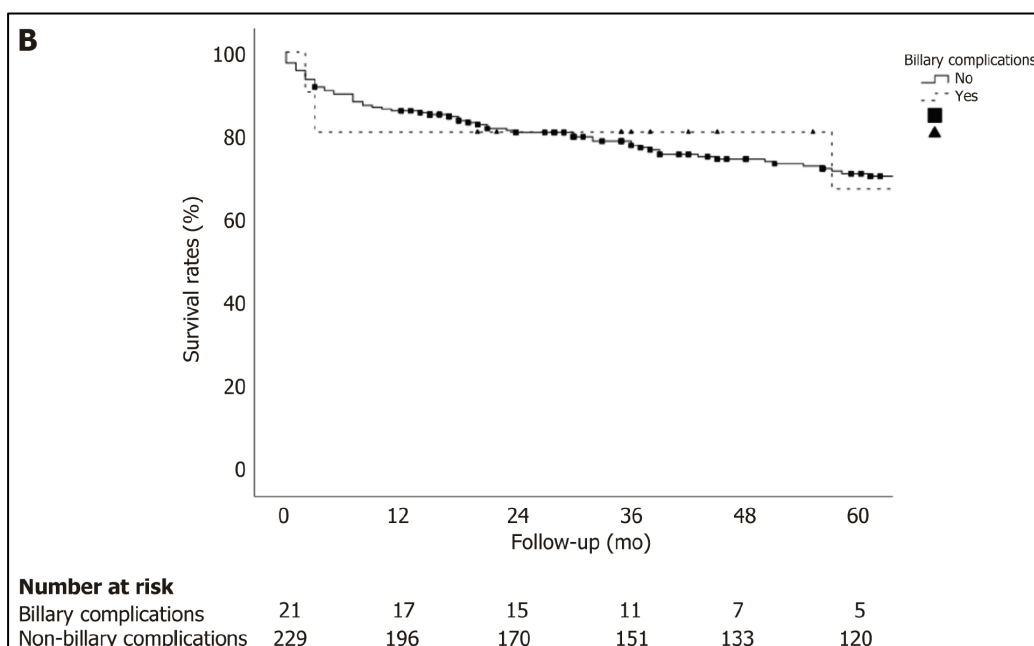
**Tabla 26.** Causas de mortalidad. VHC: Virus C de la hepatitis.

	GRUPO A (n= 21)	GRUPO B (n= 229)	p
Cardiovascular	1 (4,8%)	20 (8,7%)	<b>0,041</b>
Infección	4 (19,0%)	12 (5,2%)	
Neoplasia	1 (4,8%)	23 (10%)	
Recurrencia VHC	0	13 (5,7%)	
Otras	0	21 (9,3%)	

La supervivencia del paciente a 1, 3 y 5 años en el grupo A (que tuvo complicaciones biliares) fue del 81%, 81%, y 67,5%, respectivamente; y en el grupo B (que no sufrió CB) del 86,9%, 80,2% y 72,5%, respectivamente ( $p=0,954$ ) (Tablas 25 y 26).



**Figura 25.** Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. Supervivencia del paciente.



**Figura 26.** Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. Supervivencia del injerto.

La supervivencia del injerto a 1, 3 y 5 años en el grupo A fue del 81%, 81%, y 67,5%, respectivamente; y en el grupo B del 86%, 78,8% y 71,1%, respectivamente ( $p= 0,909$ ).

## **9.5. ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA UNIVARIANTE Y MULTIVARIANTE PARA IDENTIFICAR FACTORES PREDICTORES DEL DESARROLLO DE COMPLICACIONES BILIARES**

En el estudio univariante el sexo femenino del donante (OR 0,33; 95% CI, 0,13-0,85,  $p= 0,021$ ) se relacionó con un menor riesgo de desarrollo de complicaciones biliares, mientras que la PCR del donante (OR 3,91; 95% CI 1,14-13,30,  $p= 0,029$ ) y el recuento de plaquetas del donante (OR 1,00; 95% CI 1,00-1,00,  $p=0,031$ ) se relacionaron con un mayor riesgo de tener CB. El antecedente de cirugía abdominal mayor previa también pareció relacionarse con un mayor riesgo de complicaciones biliares, pero la  $p$  finalmente no fue significativa.

Al introducir las 4 variables previas en un modelo multivariante, solo el sexo femenino del donante (OR 0,27; 95% CI 0,08-0,90,  $p= 0,033$ ) y la PCR del donante (OR 7,66; 95% CI 1,52-38,61,  $p= 0,013$ ) se mantuvieron como factor protector y factor de riesgo de desarrollo de CB, respectivamente.

**Tabla 27.** Análisis de regresión logística univariante y multivariante.

	Análisis Univariante		Análisis Multivariante	
	OR (95% CI)	p	OR (95% CI)	p
<b>VARIABLES DEL DONANTE</b>				
Edad (años)	1,01 (0,93-1,10)	0,755	-	-
Sexo (femenino)	0,33 (0,13-0,85)	<b>0,021</b>	0,27 (0,08-0,90)	<b>0,033</b>
Obesidad (IMC>30)	1,26 (0,44-3,64)	0,661	-	-
Causa de muerte Cardiovascular vs trauma Otras causas vs trauma	0,55 (0,18-1,62) 1,44 (0,24-8,56)	0,143 0,420	-	-
PCR (sí/no)	3,91 (1,14-13,30)	<b>0,029</b>	7,66 (1,52 -38,61)	<b>0,013</b>
HTA (sí/no)	1,21 (0,48-3,04)	0,677	-	-
DM (sí/no)	1,21 (0,42-3,47)	0,722	-	-
Plaquetas/mm <sup>3</sup>	1,00 (1,00-1,00)	<b>0,031</b>	1,00 (1,00-1,00)	0,141
Isquemia fría (min)	0,99 (0,99-1,00)	0,685	-	-
<b>VARIABLES DEL RECEPTOR</b>				
Edad (años)	1,01 (0,96-1,06)	0,620	-	-
Sexo (femenino)	0,55 (0,15-1,95)	0,357	-	-
HTA (sí/no)	1,59 (0,58-4,32)	0,362	-	-
DM (sí/no)	1,68 (0,61-4,58)	0,309	-	-
HCC (sí/no)	1,13 (0,43-2,93)	0,792	-	-
MELD	0,96 (0,88-1,05)	0,481	-	-
Br total (mg/dl)	0,63 (0,40-1,02)	0,160	-	-
Leucocitos/mm <sup>3</sup>	1,00 (1,00-1,00)	0,221	-	-
Act. Protrombina (%)	1,01 (0,99-1,04)	0,195	-	-
Transfusión hemáties (unidades)	1,02 (0,97-1,06)	0,332	-	-
Cirugía abd. mayor (sí/no)	2,80 (0,93-8,35)	0,064	3,08 (0,83-11,33)	<b>0,090</b>
Reconstrucción biliar C-C con tubo en T de Kehr HYYR	3,61 (0,91-14,27) 4,41 (0,82-23,67)	0,486 0,342	-	-

IMC: Índice de Masa Corporal, vs: versus, PCR: Parada Cardiorrespiratoria, HTA: Hipertensión Arterial. OR: Odds Ratio. DM: Diabetes Mellitus, min: minutos, HCC: Hepatocarcinoma, MELD: , Br: Bilirrubina, Act: actividad, Abd; abdominal, CC: coledoco-coledocostomía, HYYR: Hepaticoyunostomía en Y de Roux.

## DISCUSIÓN



## 10. DISCUSION

Los buenos resultados obtenidos con el TH nos han conducido a un aumento progresivo de candidatos en lista de espera de trasplante. No obstante, el número de injertos hepáticos para TH ha permanecido sin cambios en los últimos años. La histórica escasez de injertos hepáticos y la consiguiente mortalidad de los candidatos en lista de espera (5,2% en el año 2019) <sup>(4)</sup> nos ha llevado a la necesidad de aumentar el número de donantes utilizando para ello injertos hepáticos con criterios expandidos, como son los obtenidos por la bipartición de injertos hepáticos (técnica también llamada de *split-liver* en la literatura inglesa), el trasplante de donante vivo (injertos parciales de lóbulo hepático derecho o izquierdo) y los injertos hepáticos de donantes con parada circulatoria controlada o no controlada <sup>(53)</sup>. Sin embargo, nuestro equipo de TH ha obtenido un mayor número de injertos hepáticos en base a una progresiva utilización de injertos procedentes de donantes de edad avanzada o añosos, sin considerar *per se* el límite de edad, práctica que se inició en 1996 <sup>(96)</sup>.

No obstante, los criterios no son uniformes en todos los grupos de TH, basándose en la experiencia y resultados de cada uno de ellos, ya que algunos grupos reportan peor supervivencia del paciente y del injerto utilizando injertos de donantes añosos <sup>(126,41)</sup>, en contraposición a otros con mejores resultados que, lógicamente, defienden el uso de injertos hepáticos septuagenarios <sup>(97,104,132,144,145,146)</sup> e incluso injertos octogenarios para pacientes con hepatopatía sin VHC <sup>(97,100,108,42,145,147,148)</sup>. En un estudio reciente, del Scientific Registry of Transplant Recipients, se ha demostrado que la utilización de injertos hepáticos  $\geq 70$  años aporta un beneficio importante en términos de larga

supervivencia del paciente trasplantado comparado con un grupo de pacientes que están en la lista esperando a que se les ofrezca un injerto de mejor calidad (149). Contrariamente, varios estudios basados en la utilización de injertos hepáticos añosos de donantes con muerte cerebral han demostrado una incidencia significativamente mayor de complicaciones biliares (CB) en receptores de estos órganos en comparación con la utilización de injertos más jóvenes (29,70,71,102,103,104), considerando las CB una importante fuente de morbimortalidad y costes hospitalarios por la prolongada estancia (29,32,75). Por otro lado, no existen estudios que hayan analizado la incidencia y resultados de las CB en pacientes mayores y menores de 70 años. Sólo hay un reciente metaanálisis en el que no se encontraron diferencias significativas en CB entre receptores de injertos hepáticos  $\geq 70$  años y  $< 70$  años (110).

Antes de la introducción de los antivirales de acción directa (AAD) como tratamiento de la VHC, la utilización de injertos hepáticos para TH en pacientes con hepatopatía por VHC se asociaba a un descenso significativo de la supervivencia del paciente y del injerto debido a la recurrencia del VHC (150). Sin embargo, cuando se excluyen para el TH los pacientes con cirrosis por VHC, la supervivencia del paciente y del injerto no se diferencian entre los pacientes trasplantados con injertos hepáticos septuagenarios y octogenarios (50). Actualmente, el escenario ha cambiado favorablemente, de manera que los injertos hepáticos de donantes sin límite de edad, bien seleccionados, pueden ser utilizados, sin miedo a la muy frecuente recidiva del VHC, en pacientes con cirrosis por VHC tratados, antes o después del TH, con AAD (152).

Se ha demostrado que el hígado es el órgano más permisivo en cuanto al proceso de envejecimiento debido a su propiedad regenerativa (152). Aunque los

injertos hepáticos añosos son más susceptibles a la isquemia <sup>(153)</sup>, la edad biológica y cronológica de estos injertos de edad avanzada no siempre es la misma debido a que el estatus general y la reserva fisiológica varían significativamente entre los pacientes según los factores asociados al estilo de vida (obesidad, tabaco, alcohol, etc.) <sup>(154)</sup> y comorbilidades. Para obtener buenos resultados en el TH utilizando injertos añosos es necesario realizar una selección cuidadosa de donantes y receptores y evitar el TH en pacientes en situación de gravedad extrema <sup>(50)</sup>.

Con estos antecedentes, nos planteamos el presente estudio con el objetivo de analizar las CB cuando utilizamos los donantes  $\geq 70$  años. Para ello, hemos analizado los pacientes adultos trasplantados con injertos hepáticos  $\geq 70$  años, divididos en 2 grupos (los pacientes que no presentaron CB [n=229] frente a los que las presentaron [n=21]) que fueron comparados para analizar incidencia, resultados y factores de riesgo de las CB.

La mayoría de las CB se diagnostican durante el primer año del TH, y su incidencia global entre los receptores de injertos  $< 80$  años se ha referido entre 12-44% <sup>(29,31,32,97, 104, 109,111)</sup>. Por otro lado, la incidencia global de las CB con la utilización de injertos hepáticos  $\geq 80$  años oscila entre 6,7-23,9% <sup>(49,50,92; 108,132,147,148,155)</sup>. Una de las series que utiliza solo injertos octogenarios publica una incidencia del 23,9%, correspondiendo el 17% de estos pacientes a la EBNA <sup>(49)</sup>. En otro estudio, los mismos autores demuestran que la edad del donante  $\geq 80$  años es un factor de riesgo de desarrollo de EBNA cuando se realizan una perfusión hepática únicamente a través de la aorta frente a la perfusión dual (aórtica y portal) durante el proceso de extracción de órganos <sup>(155)</sup>. Resaltamos que la extracción de órganos en nuestro hospital siempre se

ha realizado la técnica dual, con la que se realiza una mejor perfusión de los órganos abdominales con solución de preservación. Sólo en algunos casos de extrema urgencia con riesgo de parada del donante se lleva a cabo la perfusión solamente por la aorta.

En varios estudios se han comparado las CB pos-TH entre los receptores de injertos hepáticos menores y  $\geq 70$  años, hallando una incidencia entre 9-19% en receptores de injertos septuagenarios frente a 12-15,1% en receptores de injertos octogenarios, sin diferencias significativas entre los grupos <sup>(91,97,156)</sup>. En otro estudio comparativo, la incidencia de EBNA fue del 13% con la utilización de injertos hepáticos  $\geq 65$  años frente al 19% con injertos  $< 60$  años <sup>(111)</sup>.

La incidencia global de CB entre nuestros receptores de injertos  $\geq 70$  años fue del 8,4%, sin diferencia significativa entre los grupos de edad (7,4% en receptores de injertos septuagenarios frente a 10,7% en receptores de injertos  $\geq 80$  años;  $p=0,398$ ). Destacamos que nuestra incidencia global de CB del 8,4% fue más baja que la publicada del 12,1% sobre una revisión sistemática de 7 series utilizando injertos hepáticos  $> 70$  años <sup>(110)</sup>.

Al comparar las características de los donantes entre ambos grupos, sólo hemos hallado diferencias estadísticamente significativas respecto al sexo femenino que fue más frecuente en el grupo de no-CB, y la parada cardíaca y cifra menor de plaquetas en el grupo de CB. En un estudio previo, el sexo femenino ha sido referido como un factor protector de las CB <sup>(151)</sup>, mientras que la parada cardíaca se asocia a fenómenos de isquemia y disminución de la cifra plaquetaria.

Al comparar las variables de los receptores encontramos gran similitud entre ambos grupos, señalando únicamente significación estadística respecto a

los valores medios menores de bilirrubina y de actividad de protrombina mayores en el grupo de CB, circunstancias algo más favorables a los pacientes de este grupo.

Se han descrito varios factores de riesgo del donante sobre las CB, como el uso de injertos hepáticos de edad avanzada, donantes con criterios extendidos, donantes con muerte circulatoria, macroesteatosis del injerto hepático >25%, aterosclerosis, utilización de soluciones de preservación de alta viscosidad, tiempo de isquemia fría del injerto >10h, hipotensión grave del donante o receptor, incompatibilidad ABO, ductos biliares de pequeño tamaño, isquemia biliar ductal, fallo de técnica anastomótica biliar, trombosis de la arteria hepática, fístula biliar previa, hepatitis autoinmune, colangitis esclerosante primaria y rechazo agudo o crónico (27,32,49,54,70,75,103,157). Una de las medidas adoptadas en nuestra unidad para prevenir los factores de riesgo de CB es realizar una biopsia hepática en donantes >70 años para descartar los injertos que presentan lesiones histológicas relevantes (fibrosis, isquemia, necrosis, macroesteatosis, etc.) (50).

Se ha observado que la realización de la perfusión a presión de la arteria hepática con solución de preservación de baja viscosidad, como la histidina-triptófano-ketoglucorato, mejora la vascularización peribiliar, asociándose a tasas bajas de colangiopatía isquémica (70). Esta práctica, aunque con otra solución de preservación también de baja viscosidad, como la solución de Celsior, ha sido utilizada en 207 de nuestros TH de este estudio.

La utilización de injertos hepáticos añosos con tiempo de isquemia fría >13 h aumenta el riesgo de EBNA (70) y reduce la supervivencia del injerto (143). En el presente estudio, la mediana del tiempo de isquemia fría fue <13 h en

ambos grupos sin existir diferencias significativas entre los grupos (442 min en grupo de CB frente a 429 min en grupo de no-CB;  $p=0,783$ ).

Entre las variables perioperatorias, sólo hubo diferencia significativa en cuanto a la utilización más frecuente del tubo de Kehr en el grupo de CB.

Se ha observado que una cuidadosa preservación de la vascularización arterial de los conductos biliares del donante y receptor es una medida importante para prevenir las CB (27). La afectación de la isquemia a los ductos biliares de pequeño tamaño constituye un factor de riesgo para el desarrollo de estenosis biliares anastomóticas (EBA) (32). El diámetro del colédoco aumenta con la edad, habiéndose demostrado mediante ecografía que el tamaño superior en el límite de la normalidad del colédoco en la población de edad avanzada es de 8,5 mm (158). Por otro lado, en una serie de TH con utilización de injertos hepáticos de 55 años de media, el diámetro del colédoco osciló entre 6,8 mm y 7,1 mm de diámetro (57). Debido a la progresiva dilatación de la vía biliar asociada al proceso de envejecimiento, el uso de donantes de edad avanzada facilita la realización de la anastomosis entre la vía biliar del donante y la del receptor, lo cual supone una ventaja técnica cuando se utilizan injertos añosos. La técnica de reconstrucción biliar en TH con tubo en T de Kehr se ha asociado a un mayor riesgo de CB, especialmente en lo que respecta a las fístulas biliares anastomóticas (FBA) (32,159). Asimismo, en nuestra experiencia se confirmó una incidencia significativamente mayor de CB entre los pacientes donde se realizó una hepáticoyeyunostomía y en colédoco-coledocostomía con colocación de un tubo de Kehr (2 casos de EBA y 1 FBA). Esto probablemente esté en relación con el uso más frecuente del tubo de Kehr en vías biliares de pequeño calibre o cuando han existido discrepancias de calibre y que las HY se

hicieron en portadores de HY previa o con patología biliar previa. De manera que todas estas situaciones pueden predisponer por sí mismas al desarrollo de complicaciones biliares independientemente de que se utilicen injertos de edad avanzada.

Las CB se diagnosticaron mediante sintomatología y exploración clínica y ecografía-doppler, confirmándose el diagnóstico con TAC y colangiografía transparieto-hepática (CTPH) en un primer periodo y, más recientemente, mediante colangio-resonancia magnética (CRM). Los 7 pacientes con FBA se diagnosticaron durante los 10 primeros días pos-TH, con una evolución espontánea al cierre de la fístula en 3 pacientes y la necesidad de reintervención (reparación de la fístula en 2, hepaticoyeyunostomía en 1 y varias reintervenciones en otro) por persistencia de la fístula en los 4 pacientes restantes.

En cuanto a los 13 pacientes que desarrollaron EBA, se diagnosticaron en un tiempo medio de 12,2 meses después del TH (rango: 1-38 meses). De los 13 pacientes con EBA, 9 (69,2%) se trataron mediante dilatación con balón por CTPH (entre 1-6 dilataciones), mientras que en los 4 restantes se realizó una hepaticoyeyunostomía en Y de Roux. De los 9 pacientes tratados con dilataciones, 4 requirieron una hepaticoyeyunostomía en Y de Roux por fracaso de dicha técnica. Alternativamente, otros cirujanos de TH prefieren utilizar la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) para realizar la dilatación de la estenosis biliar anastomótica <sup>(161)</sup>. La elección de la dilatación por CTPH o por CPRE va a depender de la pericia y resultados de los

especialistas de cada centro, pudiendo utilizarse cualquiera de las 2 técnicas para resolver la EBA.

Con respecto a la mortalidad durante el seguimiento, 6 pacientes fallecieron entre los que presentaron CB (5 entre los receptores de donantes septuagenarios y 1 entre los receptores de donantes octogenarios. Sin embargo, sólo 3 (14,3%) de estos éxitos estuvieron relacionados con las CB (2 receptores de injertos septuagenarios y 1 receptor de injerto octogenario). Por otro lado, las causas más frecuentes de mortalidad, durante el seguimiento entre los receptores de injertos octogenarios fueron la enfermedad cardiovascular, la recurrencia de la hepatopatía por HVC o la de la hepatocarcinoma, la infección y los tumores *de novo* (92, 100,144,148), causas también más frecuentes en nuestra experiencia. Otros autores han asociado además la mortalidad al desarrollo de EBNA (155).

Como hemos publicado previamente (151), en el análisis multivariable se identificó el sexo femenino del donante como factor protector del desarrollo de CB probablemente debido a la mejor función hepática (MELD significativamente más bajos que los hombres) que presentan antes del TH. Sin embargo, la parada cardíaca del donante se ha demostrado como factor de riesgo en receptores trasplantados con injertos procedentes de donantes con muerte circulatoria. La PCR del donante es un factor de riesgo bien reconocido para el desarrollo de complicaciones biliares como se ha visto ampliamente en toda la literatura publicada de los donantes a corazón parado (40,51).

Al analizar la supervivencia del paciente y del injerto hepático no hemos observado diferencias significativas entre los grupos, es decir las CB no han repercutido de forma significativa sobre la supervivencia del paciente e injerto.

Contrastando nuestros resultados con lo publicado en la literatura, otros equipos de TH sí han observado una supervivencia significativamente menor del paciente y del injerto en pacientes que presentaron CB pos-TH (29,32,160). En otra serie se ha demostrado una correlación de la significativamente menor supervivencia del paciente y del injerto con la mayor incidencia de estenosis biliares no anastomóticas (EBNA) en receptores de injertos hepáticos octogenarios (49). En otra publicación, donde comparan la utilización de injertos hepáticos mayores y menores de 75 años, no se han mostrado diferencias significativas en las supervivencias del paciente y del injerto en ambos grupos, aunque la incidencia de CB fue mayor en el grupo de receptores de injertos >75 años (104).

En cuanto a las fortalezas de este estudio, destaca su diseño unicéntrico, en el que todos los TH han sido realizados por un mismo equipo, así como el manejo de todas sus complicaciones. Este diseño también ha hecho posible el análisis de un mayor número de variables.

Entre sus principales limitaciones destacan el número bajo de pacientes en el grupo de CB y las descritas típicamente para los estudios retrospectivos: un largo periodo de reclutamiento en el que la creciente experiencia del equipo médico podría influir en los resultados, la posible pérdida de datos y otros sesgos propios de estos estudios.



## CONCLUSIONES

## 11. CONCLUSIONES

1. La incidencia global de complicaciones biliares (CB) de la serie de 250 pacientes con trasplante hepático (TH), utilizando donantes  $\geq$  de 70 años, fue del 8,4% (fístulas biliares en 7, estenosis anastomótica en 13 y estenosis intrahepática en 1), inferior a las tasas ya publicadas por otros grupos.
- 2-a. En la comparación de las *variables de los donantes*, sólo hubo diferencias significativas respecto al sexo femenino, más frecuente en el grupo de no complicaciones biliares, y la parada cardíaca y cifra menor de plaquetas más frecuente en el grupo de CB.
- 2-b. En la comparación de las *variables preoperatorias de los receptores*, en el grupo complicaciones biliares los valores medios de bilirrubina fueron significativamente menores, mientras que los valores medios de actividad de protrombina fueron significativamente mayores.
- 2-c. En la comparación de las *variables perioperatorias*, sólo hubo diferencia significativa en cuanto a la utilización más frecuente del tubo de Kehr en el grupo de complicaciones biliares, siendo similares las complicaciones pos-TH y causas de mortalidad durante el seguimiento en ambos grupos.
3. El 61% (8/13) de las estenosis biliares se trataron con dilataciones percutáneas, el 50% (4/8) con éxito, el 69% (9/13) precisó corrección quirúrgica (hepaticoyeyunostomía en Y de Roux), no precisando retrasplante ninguno de éstos.

4. No hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la morbimortalidad, estancia hospitalaria y supervivencia de los pacientes y de los injertos.
5. En el estudio multivariable, el sexo femenino del donante fue un factor protector de las complicaciones biliares y la parada cardiaca fue un factor de riesgo.



## BIBLIOGRAFÍA



## 12. BIBLIOGRAFÍA

1. Starzl T.E. History of Clinical Transplantation. *World J Surg* 2000; 24:759–782.
2. Starzl T.E., Hakala T.R., Shaw B.W., Hardesty R.L., Rosenthal T.J., Griffith B.P., et al. A flexible procedure for multiple cadaveric organ procurement. *Surg Gynecol/Obstet* 1984; 158:223-230.
3. Calne R.Y., Rolles K., Thiru S., McMaster P., Craddock G.N., Aziz S., et al. Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. *Lancet* 1979;314:1033-1036.
4. Memoria de actividad, donación y trasplante hepático en España en 2022. Registro de la ONT.
5. Feng S., Goodrich N.P., Bragg-Gresham J.L., Dykstra D.M., Punch J.D., DebRoy M.A., Greenstein S.M., and Merion R.M. Characteristics Associated with Liver Graft Failure: The Concept of a Donor Risk Index. *American Journal of Transplantation* 2006; 6: 783–790.
6. Busuttil R.W., Tanaka K. The utility of marginal donors in liver transplantation. *Liver Transplant* 2003; 9:651–663.
7. The Aging of Populations and its Economic and Social Implications. Estudios de población, No. 26. *Publicación de las Naciones Unidas*, número de venta 1956.XIII.6.
8. Populations Aging 1999. *Publicación de las Naciones Unidas*, número de venta E.99.XIII.11.

9. Medvedev Z. A. An attempt at a rational classification of theories of ageing. *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* 1990;65:375-398.
10. Miquel J. Integración de teorías del envejecimiento (parte I). *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2006; 41:55-63.
11. Da Costa J.P., Vitorino R., Silva G.M., Vogel C., Duarte A.C., Rocha-Santos T. A synopsis on aging - Theories, mechanisms and future prospects. *Ageing Res Rev.* 2016; 29:90-112.
12. Cui H., Kong Y., Zhang H. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction, and aging. *J Signal Transduct.* 2012; 2012:646354.
13. 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.
14. Haddad J.J. 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.
15. Wei Y.H. Oxidative stress and mitochondrial DNA mutations in human aging. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1998 Jan;217(1):53-63.
16. Sadowska-Bartosz I., Bartosz G.. Effect of glycation inhibitors on aging and age-related diseases. *Mech Ageing Dev.* 2016; 160:1-18.
17. Gorisse L., Pietrement C., Vuiblet V., Schmelzer C.E., Köhler M., Duca L., et al. Protein carbamylation is a hallmark of aging. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016; 113:1191-1196.

18. Mayya P., Razgonova A., Zakharenko M., et al. Telomerase and telomeres in aging theory and chronographic aging theory (Review). *Molecular Medicine Reports*. June 2020. 22: 1791-2997.
19. Blackburn E.H. Structure and function of telomere. *Nature* 1991; 350:569-573.
20. Roake C.M., Artandi S.E. Control of cellular aging, tissue function, and cancer by p53 downstream of telomeres. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2017; 7:a026088.
21. Schmucker D.L. Age-related changes in liver structure and function: Implications for disease? *Exp Gerontol* 2005; 40:650-659.
22. Hall K.E., Proctor D.D., 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.
23. Corujo Rodríguez E., Guzmán Pérez Hernández D. Cambios más relevantes y peculiaridades de las enfermedades en el anciano. *Tratado de Geriatria. Capítulo 3. Sociedad Española de Geriatria y Gerontología*, 2008: 47-58.
24. Xu S.F., Hu AL, Xie L., Liu J.J., Wu Q., Liu J. Age-associated changes of cytochrome P450 and related phase-2 gene/proteins in livers of rats. *PeerJ*. 2019; 7: e7429.
25. Salmin S.F., Giroux M.C., Vachon P., Beaudry F.. In vitro metabolism of specific CYP2D and CYP3A opioid substrates using rat liver S9 fractions and mass spectrometry reveal a severe

- metabolic impairment with increasing age. *Biomed Chromatogr.* 2017 Feb; 31(2).
26. Jay C.L., Skaro A.I., Ladner D.P., et al. Comparative effectiveness of donation after cardiac death versus donation after brain death liver transplantation: recognizing who can benefit. *Liver Transpl* 2012;18:630-640.
  27. Seehofer D., Biliary Complications After Liver Transplantation: Old Problems and New Challenges. *American Journal of Transplantation* Volume 13, Issue 2, February 2013, Pages 253-265.
  28. Eurich D., Veltzke-Schlieker W., Neuhauss P. Biliary complications after liver transplantation: old problems and new challenges. *Am J Transplant* 2013;13:253-265.
  29. Axelrod D.A., Lentine K.L., Xiao H., et al. National assessment of early biliary complications following liver transplantation: incidence and outcomes. *Liver Transpl* 2014;20:4464-4456.
  30. Lerut J. Biliary tract complications and its prevention. *Liver Transpl* 2015;21:S20-S23.
  31. Akamatsu N., Sugawara Y., Hashimoto D. Biliary reconstruction, its complications and management of biliary complications after adult liver transplantation. *Transpl Int* 2011;24:379-392.
  32. Senter-Zapata M., Khan A.S., Subramanian T., et al. Patient and graft survival: biliary complications after liver transplantation. *J Am Coll Surg* 2018;226:484-494.

33. Abt P., Crawford M., Desai N., Markmann J., Olthoff K., Shaked A. Liver transplantation from controlled non-heart-beating donors: an increased incidence of biliary complications. *Transplantation* 2003;75:1659-1663.
34. Dubbeld J., Hoekstra H., Farid W., Ringers J., Porte R.J., Metselaar H.J., et al. Similar liver transplantation survival with selected cardiac death donors and brain death donors. *Br J Surg* 2010;97:744-753.
35. De Oliveira L., Jassem W., Valente R., et al. Biliary complications after liver transplantation using grafts from donors after cardiac death: results from matched control study in a single large volume center. *Ann Surg* 2011;254:716-722.
36. Foley D.P., Fernández L.A., Levenson G., et al. Biliary complications after liver transplantation from donation after cardiac death donors. *Ann Surg* 2011;253:817-825.
37. O'Neill S., Roebuck A., Khoo E., Wigmore S.J., Harrison E.M. A meta-analysis and meta-regression of outcomes including biliary complications in donation after cardiac death liver transplantation. *Transplant Int* 2014;27:1159-1174.
38. Suárez F., Otero A., Solla M., et al. Biliary complications after liver transplantation from Maastricht category-2 non-heart-beating donors. *Transplantation* 2008;85:9-14.
39. Pine J.K., Aldouri A., Young A.L., et al. Liver transplantation following donation after cardiac death: an analysis using matched pairs. *Liver Transpl* 2009;15:1072-1082.

40. Jiménez-Romero C., Manrique A., García-Conde M., et al. Biliary complications after liver transplantation from uncontrolled donors after circulatory death: Incidence, management, and outcome. *Liver Transpl* 2020; 26:80-91.
41. Noack K., Bronk S.F., Kato A., Gores G.J. The greater vulnerability of bile duct cells to reoxygenation injury than to anoxia. *Transplantation* 1993;56:495-500.
42. Northover J.M.A., Terblanche J. A new look of the arterial supply of the bile duct in man and its surgical implications. *Br J Surg* 1979;66:379-384.
43. Deltente P., Valla D.C. Ischemic cholangiopathy. *Semin Liv Dis* 2008;28:235-246.
44. Moench K., Lohse A.W., et al. Prevention of ischemic-type biliary lesions by arterial back-table pressure perfusion. *Liver Transpl* 2003;9:285-289.
45. Op den Dries S., Westerkamp A.C., Karimian N., 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.
46. Chan E.Y., Olson L.C., Kisthard J.A., et al. Ischemic cholangiopathy following liver transplantation from donation after cardiac death donors. *Liver Transpl* 2008;14:604-610.
47. De Vera M.E., Lopez-Solis R., Dvorchik I., et al. Liver transplantation using donation after cardiac death donors: long-term follow-up from a single center. *Am J Transplant* 2009;9:773-781.

48. Hong J.C., Yersiz H., Kositamongkol P., et al. Liver transplantation using organ donation after cardiac death. A clinical predictive index for graft failure-free survival. *Arch Surg* 2011;146:1017-1023.
49. Ghinolfi D., De Simone P., Lai Q., et al. Risk analysis of ischemic type biliary lesions after liver transplant using octogenarian livers. *Liver Transpl* 2016; 22:588-598.
50. Jiménez-Romero C., Cambra F., Caso O., et al. Octogenarian liver grafts: Is their use for transplant currently justified? *World J Gastroenterol* 2017;23:3099-3110.
51. Taner B.C., Bulatao I.G., Willingham D.L., et al. Events in procurement as risk factors for ischemic cholangiopathy in liver transplantation using donation after cardiac death donors. *Liver Transpl* 2012;18:101-112.
52. Hessheimer A., Coll E., Torres F., et al. Normothermic regional perfusion versus super rapid recovery in controlled donation after circulatory death liver transplantation. *J Hepatol* 2019;70:658-665.
53. Jiménez-Romero C., Manrique A., Calvo J., et al., Liver transplantation using uncontrolled donors after circulatory death: a 10-year single-center experience. *Transplantation* 2019;103:2497-2505.
54. Sundaram V., Jones D.T., Shah N.H., et al. Posttransplant biliary complications in the pre- and the post-model for end-stage liver disease era. *Liver Transpl* 2011;17:428-435.
55. Meier R.P.H., Kelly Y., Braun H., et al. Comparison of biliary complications rates after brain death, donation after circulatory

- death, and living-donor liver transplantation: a single-center cohort study. *Transpl Int* 2022;35:10855.
56. Sotiropoulos G.C., Sgourakis G., Radtke A., et al. Orthotopic liver transplantation: T-tube or not T-tube? Systematic review and meta-analysis of results. *Transplantation* 2009;87:1672-1678.
57. López-Andújar R., Montalvá E., Frangi A., et al. T-tube or no T-tube in cadaveric orthotopic liver transplantation: the eternal dilemma: Results of a prospective and randomized clinical trial. *Ann Surg* 2013;258:21-29.
58. Castaldo E.T., Pinson C.W., Feurer I.D., et al. Continuous versus interrupted suture for end-to-end biliary anastomosis during liver transplantation gives equal results. *Liver Transpl* 2007;13:234-238.
59. Verdonk R.C., Buis C.I., Porte R.J., et al. Anastomotic biliary strictures after liver transplantation: causes and consequences. *Liver Transpl* 2006;12:726-735.
60. Lee S.H., Ryu J.K., Woo S.M., et al. Optimal interventional treatment and long-term outcomes for biliary stricture after liver transplantation. *Clin Transplant* 2008;22:484-493.
61. Mita A., Hashikura Y., Masuda Y., et al. Nonsurgical policy for treatment of bilioenteric anastomotic stricture after living donor liver transplantation. *Transpl Int* 2008;21:320-327.
62. Keane M.G., Devlin J., Harrison P., Masadeh M., Arain M.A., Joshi D. Diagnosis and management of benign biliary strictures post liver transplantation in adults. *Transpl Rev* 2021;35:100593.

63. Albert J.G, et al. Long-term follow-up of endoscopic therapy in stenosis of the bilio-biliary anastomosis associated with orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2013;19:586-593.
64. Doyle M.B.M., Collins K., Vachharajani N., et al. Outcomes using grafts from donors after cardiac death. *J Am Coll Surg* 2015;221:142-152.
65. Fondevila C., Hessheimer A.J., Flores E., et al. Applicability and results of Maastricht type 2 donation after cardiac death liver transplantation. *Am J Transplant* 2012;12:162-170.
66. Savier E., Dondero F., Vibert E., et al. First experience of liver transplantation with type 2 donation after cardiac death in France. *Liver Transpl* 2015;21:631-643.
67. De Carlis R., Di Sandro S., Lauterio A., 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.
68. Op den Dries S., Sutton M.E., Lisman T., Porte R.J. Protection of bile ducts in liver transplantation: looking beyond ischemia. *Transplantation* 2011;92:373-379.
69. Lee W., Simpkins C.E., Montgomery R.A., Locke J.E., Segev D.L., Maley W.R. Factors affecting graft survival after liver transplantation from donation after cardiac death donors. *Transplantation* 2006;82:1683-1688.

70. Heidenhain C., Pratschke J., Puhl G., et al. Incidence of and risk factors for ischemic-type biliary lesions following orthotopic liver transplantation. *Transpl Int* 2010; 23:14-22.
71. Buis C.I., Verdonk R.C., Van der Jagt E.J., et al. Nonanastomotic biliary strictures after liver transplantation, Part 1: Radiological features and risk factors for early vs late presentation. *Liver Transpl* 2007;13:708-718.
72. Pirenne J., Van Gelder F., Coosemans W., et al. Type of donor aortic preservation solution and not cold ischemia time is a major determinant of biliary strictures after liver transplantation. *Liver Transpl* 2001;7:540-545.
73. Buxbaum J.L., Biggins S.W., Bagatelos K.C., Ostroff J.W. Predictors of endoscopic treatment outcomes in the management of biliary problems after liver transplantation at a high-volume academic center. *Gastrointest Endosc* 2011;73:37-44.
74. Lee H.W., Suh K.S., Shin W.Y., et al. Classification and prognosis of intrahepatic biliary stricture after liver transplantation. *Liver Transpl* 2007;13:1736-1742.
75. Verdonk R.C., Buis C.I., Van der Jagt E.J., et al. Nonanastomotic biliary strictures after liver transplantation, Part 2: Management, outcome, and risk factors for disease progression. *Liver Transpl* 2007;13:725-732.
76. Tsujino T., Isayama H., Sugawara Y., et al. Endoscopic management of biliary complications after adult living donor liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2230-2236.

77. Shio S., Yazumi S., Ogawa K., et al. Biliary complications in donors for living donor liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1393-1398.
78. Kochhar G., Parungao J.M., Hanouneh I.A., Parsi M.A. Biliary complications following liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2013;19:2841-2846.
79. Van Rijn R., Schurink I.J., De Vries Y., et al. Hypothermic machine perfusion in liver transplantation. A randomized trial. *N Engl J Med* 2021;384:1391-1401.
80. Parsi M.A. Hemobilia: endoscopic, fluoroscopic, and cholangioscopic diagnosis. *Hepatology* 2010;52:2237-2238.
81. Adam R., Sánchez C., Astarcioglu I., et al. Deleterious effect of extended cold ischemia time on the posttransplant outcome of aged livers. *Transpl Proc* 1995; 27:1181.
82. Marino I.R., Doyle H.R., Doria C., et al. Outcome of liver transplantation using donors 60 to 79 years of age. *Transpl Proc* 1995; 27:1184.
83. Emre S., Schwartz M.E., Altaca G., et al. Safe use of hepatic allografts from donors older than 70 years. *Transplantation* 1996; 62:62.
84. Cescon M., Grazi G.L., Cucchetti A., et al. Improving the Outcome of Liver Transplantation with Very Old Donors with Updated Selection and Management Criteria. *LiverTranspl* 2008; 14:672.

85. Anderson C.D., Vachharajani N., Doyle M., et al. Advanced Donor Age Alone Does Not Affect Patient or Graft Survival after Liver Transplantation. *J Am Coll Surg* 2008; 207:847.
86. Ureña M.A.G., Colina F., Moreno E., et al. Assessing risk of the use of livers with macro and microsteatosis in a liver transplant program. *Transplant Proc* 1998;30:3288-3291.
87. Jiménez-Romero C., Clemares-Lama M., Manrique-Municio A., et al. Long-term results using old liver grafts for transplantation: sexagenarian versus liver donors older than 70 years. *World J Surg* 2013; 37:2211.
88. Fishbein T.M., Fiel M.I., Emre S., et al. Use of livers with microvesicular fat safely expands the donor pool. *Transplantation* 1997;64:248-251.
89. Verran D., Kusyk T., Painter D., et al. Clinical experience gained from the use of 120 steatotic donor livers for orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9:500-505.
90. Yersiz H., Shaked A., Olthoff K., et al. Correlation between donor age and the pattern of liver graft recovery after transplantation. *Transplantation* 1995; 60:790-4.
91. Gastaca M., Valdivieso A., Pijoan J., Errazti G., Hernández M., González J., et al. Donors older than 70 years in liver transplantation. *Transpl Proc* 2005; 37:3851.
92. Nardo B., Masetti M., Urbani L., Caraceni P., Montalti R., Filipponi F., Mosca F., Martinelli G., Bernardi M., Pinna A.D. and Cavallari A.. Liver Transplantation from Donors Aged 80 Years and Over:

- Pushing the Limit. *American Journal of Transplantation* 2004; 4: 1139–1147.
93. Kim D.Y., Cauduro S.P., Bohorquez H.E., et al. Routine use of livers from deceased donors older than 70: is it justified? *Transplant Int* 2005;18:73-77.
  94. Fouzas I., Sgourakis G., Nowak K.M., et al. Liver transplantation with grafts from septuagenarians. *Transplant Proc* 2008;40:3198-3200.
  95. Zapletal Ch., Faust D., Wullstein C., et al. Does the liver ever age? Results of liver transplantation with donors above 80 years of age. *Transplant Proc* 2005; 37:1182.
  96. Jiménez C., Moreno E., Colina F., et al. Use of octogenarian livers safely expands the donor pool. *Transplantation* 1999; 68:572-576.
  97. Darius T., Monbaliu D., Jochmans I., Meurisse N., Desschans B., Coosemans W., Komuta M., Roskams T., Cassiman D., Van der Merwe S., Van Steenberghe W., Verslype C., Laleman W., Aerts R., Nevens F., Pirenne J. Septuagenarian and octogenarian donors provide excellent liver grafts for transplantation. *Transplant Proc.* 2012 Nov;44(9):2861-7.
  98. Petridis I., Gruttaduria S., Nadalin S., et al. Liver transplantation using donors older than 80 years: a single-center experience. *Transplant Proc* 2008;40:1976-1978.
  99. Singhal A., Sezginsoy B., Ghuloom A.E., Hutchinson I.V., Cho Y.W., Jabbour N. Orthotopic liver transplant using allografts from geriatric

- population in the United States: is there any age limit? *Exp Clin Transplant* 2010;8:196-201.
100. Ghinolfi D., Marti J., De Simone P., et al. Use of octogenarian donors for liver transplantation: a survival analysis. *Am J Transplant* 2014;14:2062-2071.
101. Durand F., Renz J.F., Alkofer B., Burra P., Clavien P.A., Porte, R.J. (2006). Report of the Paris consensus meeting on expanded criteria donors in liver transplantation. *Liver transplantation*, 2006;12:990-997.
102. Noboru N., Seigo N., Guy R N., Anil V., Levi D.M., Kato T., Ruiz P., Tzakis A.G., Madariaga J.R. Intrahepatic biliary strictures without hepatic artery thrombosis after liver transplantation: an analysis of 1,113 liver transplantations at a single center. *Transplantation*. 2005 Feb 27;79(4):427-32.
103. Guichelaar M.J., Benson J.T., Malinchoc M., Ruud A.F., Krom R., Wiesner H., Charlton M.R. Risk factors for and clinical course of non-anastomotic biliary strictures after liver transplantation. *Am J Transplant* 2003 Jul;3(7):885-90.
104. Trygve T., Martin Aandahl E., Bennet W., Olausson M., Ericzon B.G., Nowak G., Duraj F., Isoniemi H., Rasmussen A., Karlsen T.H., Foss A.. Transplantation With Livers From Deceased Donors Older Than 75 Years. *Transplantation*. 2015 Dec;99(12):2534-4.
105. Faber W., Seehofer D., Puhl G., et al. Donor Age Does Not Influence 12- Month Outcome After Orthotopic Liver Transplantation. *Transpl Proc* 2011; 43:3789.

106. Noda T., Umeda Y., Yagi T., Sadamori H., Matsukawa H., Matsuda H., Shinoura S., Yoshida R., Satoh D., Fujiwara T. Biliary complications after liver transplantation with bile duct reconstruction in donors older than 60 years. *Transplant Proc.* 2016;48(6):2022-6.
107. Schrem H., Reichert B., Frühauf N., Becker T., Klempnauer J., Schrem H. Impact of donor age on the outcome of liver transplantation: an analysis of the Eurotransplant database. *Transpl Int.* 2008;21(1):34-41.
108. Dirican V., Soyer S., Koc M.A., Yagci B., Sarici A., Onur B., Una I.S., Yilmaz. Liver Transplantation With Livers From Octogenarians and a Nonagenarian. *Transplantation Proceedings.* Volume 47, Issue 5, June 2015, Pages 1323-1325.
109. 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 Aug; 268(2):325-331.
110. Dasari B.V., Mergental H., Isaac J.R., Muiesan P., Mirza D.F., Perera T. Systematic review and meta-analysis of liver transplantation using grafts from deceased donors aged over 70 years. *Clin Transplant.* 2017;31:e13139.
111. Westerkamp A.C., Korkmaz K.S., Bottema J.T., Ringers J., Polak W.G., Van den Berg A., Van Hoek B., Metselaar H.J., Porte R.J.. Elderly donor liver grafts are not associated with a higher incidence of biliary complications after liver transplantation: results of a national multicenter study. *Clin Transplant.* 2015;29:636–643.

112. Filippini 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.
113. Bilbao I., Dopazo C., Lazaro J.L., 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.
114. Montalti R., Rompianesi G., Di Benedetto F., Ballarin R., Gerring R.C., Busani S., et al. Liver transplantation in patients aged 65 and over: a case-control study. *Clin Transplant* 2010; 24:e188-e193.
115. 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.
116. 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.* 2014; 20: 408-415.
117. Abdelfattah M.R., Elsiesy 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.
118. Washburn W.K., Johnson L.B., Lewis W.D., Jenkins R.L. Graft function and outcome of older ( $\geq 60$  years) donor livers. *Transplantation* 1996; 61:1062-1066.
119. Markmann J.F., Markmann J.W., Markmann D.A., et al. Preoperative factors associated with outcome and their impact on

- resource use in 1148 consecutive primary liver transplants. *Transplantation* 2001; 72:1113-1122.
120. Rull R., Vidal O., Momblan D., et al. Evaluation of potential liver donors: limits imposed by donor variables in liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9:389-393.
121. Martins P.N., Chang S., Mahadevapa B., Martins A.B., Sheiner P. Liver grafts from selected older donors do not have significantly more ischemia reperfusion injury. *HPB* 2011;13:212-220.
122. Rauchfuss F., Voigt R., Dittmar Y., Heise M., Settmacher U. Liver transplantation utilizing old donor organs: a German single-center experience. *Transplant Proc* 2010;42:175-177.
123. Grande L., Rull A., Rimola A., et al. Outcome of patients undergoing orthotopic liver transplantation with elderly donors (over 60 years). *Transpl Proc.* 1997; 29:3289.
124. Rodríguez González F., Jiménez Romero L.C., Rodríguez Romano D., Loinaz Seguro C., Orthotopic liver transplantation with 100 hepatic allograft from donors over 60 years old. *Transplant Proc* 2002; 34:233-4.
125. Neipp M., Bektas H., Lueck R., et al. Liver transplantation using organs from donors older than 60 years. *Transpl Int* 2004;17:416-423.
126. Derek E., Moore M.D.,Feurer I.D. Impact of Donor, Technical, and Recipient Risk Factors on Survival and Quality of Life After Liver Transplantation. *Arch Surg.* 2005;140(3):273-277.

127. Borchert D.H., Glanemann M., Mogl M., Langrehr, Neuhaus P. Adult liver transplantation using liver grafts from donors over 70 years of age. *Transplant Proc* 2005;37:1186-1187.
128. Sampedro B., Cabezas J., Fábrega E., et al. Liver Transplantation With Donors Older Than 75 Years. *Transpl Proc* 2011; 43:679.
129. Busquets J., Xiol X.,; Figueras J., Jaurrieta E., Torras J., Ramos E., Rafecas A., Fabregat J., Lama C., Ibañez L.,; Llado L.,; Ramon J.M. The impact of donor age on liver transplantation: influence of donor age on early liver function and on subsequent patient and graft survival. *Transplantation* 71(12):p 1765-1771, June 27, 2001.
130. Lai Q., Melandro F., Sandri G.B.L., et al. Use of elderly donors for liver transplantation: has the limit been reached. *J Gastrointestin Liver Dis* 2011;20:383-387.
131. Caso O., Jiménez C., Justo I., 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.
132. Segev D.L., Maley W.R., Simpinks C.E., et al. Minimizing risk associated with elderly liver donors by matching to preferred recipients. *Hepatology* 2007; 46:1907.
133. Wall W., Grant D., Roy A., Asfar S., Block. Elderly liver donor. *Lancet* 1993;341:121.
134. Romagnoli J., Urbani L., Catalano G., et al. Liver transplantation using a 93-year-old donor. *Transplant Proc* 2001;33:3797.
135. Grazi G.L., Cescon M., Ravaioli M., Corti B., Pinna A.D. Successful liver transplantation from a 95-year old donor to a patient with

- MELD score 36 and delayed graft arterialization. *Am J Transplant* 2008;8:725-726.
136. Karpen S.J. Growing old gracefully: caring for the 90-year-old liver in the 40-year-old transplant recipient. *Hepatology* 2010;51:364-365.
137. Watt K.D., Lyden E.R., Gulizia J.M., McCashland T.M. Recurrent hepatitis C posttransplant: early preservation injury may predict poor outcome. *Liver Transpl* 2006;12:134:139.
138. Schlegel A., Porte R.J., Dutkowski P. Protective mechanisms and current clinical evidence of hypothermic oxygenated machine perfusion (HOPE) in preventing post-transplant cholangiopathy. *J Hepatol* 2022;76:1330-1347.
139. Patrono D., Cussa D., Sciannameo V., Montanari E., Panconesi R., Berchiolla P., Lepore M., Gambella A., Rizza G., Catalano G., Mirabella S., Tandoi F., Lupo F., Balagna R., Salizzoni M., Romagnoli R. Outcome of liver transplantation with grafts from brain-dead donors treated with dual hypothermic oxygenated machine perfusion, with particular reference to elderly donors. *Am. Journal Transplant* 2022;22:1382-1395.
140. Olthoff K.M., Kulik L., Samstein B., Kaminski M., Abecassis M., Emond J., Shaked A., Christie J.D. *Liver Transpl* 2010; 16:943-949.
141. Demetris. Anonymous. Banff. Schema for grading liver allograft rejection: an international consensus document. *Hepatology* 1997;25:658-663.

142. Thadhani R., Pascual M., Bonventre J.V. Acute renal failure. *N Engl J Med* 1996 May 30;334(22):1448-60.
143. Reese P.P., Sonawane S.B., Thomasson A., Yeh H., Markmann J.F. Donor age and cold ischemia interact to produce inferior 90-day liver allograft survival, *Transplantation* 2008;85:1737-1744.
144. Cescon M., Grazi G.L., Ercolani G., Nardo B., Ravaioli M., Gardini A., et al. Long-term survival of recipients of liver grafts from donors older than 80 years: is it achievable? *Liver Transpl* 2003;9:1174-1180.
145. Chedid M.F., Rosen C.B., Nyberg S.L., Heimbach J.K. Excellent long-term patient and graft survival are possible with appropriate use of livers from deceased septuagenarian and octogenarian donors. *HPB (Oxford)* 2014;16:852-858.
146. Paterno F., Wima K., Hoehn R.S., Cuffy M.C., Diwan T.S. Woodle S.E., et al. Use of elderly allografts in liver transplantation. *Transplantation* 2016;100:153-158.
147. Rabelo A.V., Álvarez M.J., Méndez C.S.M., Villegas M.T., Graneroa K.M., Becerra A., et al. Liver transplantation outcomes using grafts from donors older than the age of 80 years. *Transplant Proc* 2015;47:2645-2646.
148. Gastaca M., Guerra M., Álvarez L., Ruíz P., Ventoso A., Palomares I., et al. Octogenarian donors in liver transplantation. *Transplant Proc* 2016;48:2856-2858.
149. Haugen C.E., Bowring M.G., Holscher C.M., Jackson K.R., Garonzik-Wang J., Cameron A.M., et al. Survival benefit of

- accepting livers from deceased donors over 70 years old. *Am J Transplant* 2019;19:2020-2028.
150. Berenguer M., Prieto M., San Juan F., Rayón J.M., Martínez F., Carrasco D., et al. Contribution of donor age to the recent decrease in patient survival among HCV- infected liver transplant recipients. *Hepatology* 2002;36:202-210.
151. Jiménez-Romero C., Justo I., Marcacuzco A., García V., Manrique A., García-Sesma A., et al. Safe use of livers from deceased donors older than 70 years in recipients with HCV cirrhosis treated with direct-action antivirals. Retrospective cohort study. *Int J Surg* 2021;91:105981.
152. Feng S., Roberts J. An older liver in the hand, or a (possibly) younger liver graft in the bush? *Am J Transplant* 2005; 5:425-427.
153. Wall W.J.. Predicting outcome after liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1999;5:458-459.
154. Lai J.C., Covinsky K., Feng S. The octogenarian donor: can the liver be “younger than stated age”? *Am J Transplant* 2014;14:1962-1963.
155. Ghinolfi D., Tincani G., Rreka E., Roffi N., Coletti L., Balzano E., et al. Dual aortic and portal perfusion at procurement prevents ischaemic-type biliary lesions in liver transplantation when using octogenarian donors: a retrospective cohort study. *Transpl Int* 2019; 32:193-205.
156. Alamo J.M., Olivares C., Jiménez G., Bernal C., Marín L.M., Tinoco J., et al. Donor characteristics that are associated with survival in

- liver transplant recipients older than 70 years with grafts. *Transplant Proc* 2013;45:3633-3636.
157. Baccarani U., Isola M., Adani G.L., Avellini C., Lorenzin D., Rossetto A., et al. Steatosis of the hepatic graft as a risk factor for post-transplant biliary complications. *Clin Transplant* 2010;24:631-635.
158. Bachar G.N., Cohen M., Belenky A., Atar E., Gideon S. Effect of aging on the adult extrahepatic bile duct: A sonographic study. *J Ultrasound Med* 2003; 22:879-882.
159. Scatton O., Meunier B., Cherqui D., Boillot O., Sauvanet A., Boudjema K., et al. Randomized trial of choledochocholedochostomy with or without a T tube in orthotopic liver transplantation. *Ann Surg* 2001;233:432-437.
160. Sharma S., Gurakar A., Jabbour N. Biliary strictures following liver transplantation: past, present and preventive strategies. *Liver Transpl* 2008;14:759-769.
161. Yersiz H., Coney L., Kaldas F.M. et al. Assessment of hepatic steatosis by transplant surgeon and expert pathologist: a prospective, double-blind evaluation of 201 donor livers. *Liver Transpl* 2013; 19:43.

ANEXO



### Case Control Study

## Post-transplant biliary complications using liver grafts from deceased donors older than 70 years: Retrospective case-control study

Carlos Jimenez-Romero, Iago Justo-Alonso, Pilar del Pozo-Elso, Alberto Marcacuzco-Quinto, Cristina Martín-Arriscado-Arroba, Alejandro Manrique-Municio, Jorge Calvo-Pulido, Alvaro García-Sesma, Ricardo San Román, Oscar Caso-Maestro

Carlos Jimenez-Romero, Iago Justo-Alonso, Pilar del Pozo-Elso, Alberto Marcacuzco-Quinto, Alejandro Manrique-Municio, Jorge Calvo-Pulido, Alvaro García-Sesma, Oscar Caso-Maestro, Unit of HPB Surgery and Abdominal Organs Transplantation, '12 de Octubre' University Hospital, Madrid 28041, Spain

Cristina Martín-Arriscado-Arroba, Clinical Research Unit (I+12), '12 de Octubre' University Hospital, Madrid 28041, Spain

Ricardo San Román, Department of Radiology, '12 de Octubre' University Hospital, Madrid 28041, Spain

**Corresponding author:** Oscar Caso-Maestro, MD, PhD, Associate Professor, Surgeon, Unit of HBP Surgery and Abdominal Organs Transplantation, '12 de Octubre' University Hospital, Av. Córdoba s/n, Madrid 28041, Spain. [oscarcasomaestro@hotmail.com](mailto:oscarcasomaestro@hotmail.com)

### Abstract

#### BACKGROUND

The shortage of liver grafts and subsequent waitlist mortality led us to expand the donor pool using liver grafts from older donors.

#### AIM

To determine the incidence, outcomes, and risk factors for biliary complications (BC) in liver transplantation (LT) using liver grafts from donors aged > 70 years.

#### METHODS

Between January 1994 and December 31, 2019, 297 LTs were performed using donors older than 70 years. After excluding 47 LT for several reasons, we divided 250 LTs into two groups, namely post-LT BC ( $n = 21$ ) and without BC ( $n = 229$ ). This retrospective case-control study compared both groups.

**Specialty type:** Transplantation

**Provenance and peer review:**

Unsolicited article; Externally peer reviewed.

**Peer-review model:** Single blind

**Peer-review report's scientific quality classification**

Grade A (Excellent): 0

Grade B (Very good): B

Grade C (Good): C

Grade D (Fair): 0 Grade

E (Poor): 0

**P-Reviewer:** Costache RS, Romania;  
Dabbous H, Egypt

**Received:** January 19, 2023

**Peer-review started:** January 19, 2023

**First decision:** March 14, 2023

**Revised:** March 27, 2023

**Accepted:** June 25, 2023

**Article in press:** June 25, 2023

**Published online:** August 27, 2023



**RESULTS**

Choledocho-choledochostomy without T-tube was the most frequent technique (76.2% in the BC group vs 92.6% in the non-BC group). Twenty-one patients (8.4%) developed BC (13 anastomotic strictures, 7 biliary leakages, and 1 non-

anastomotic biliary stricture). Nine patients underwent percutaneous balloon dilation and nine required a Roux-en-Y hepaticojejunostomy because of dilation failure. The incidence of post-LT complications (graft dysfunction, rejection, renal failure, and non-BC reoperations) was similar in both groups. There were no significant differences in the patient and graft survival between the groups. Moreover, only three deaths were attributed to BC. While female donors were protective factors for BC, donor cardiac arrest was a risk factor.

### CONCLUSION

The incidence of BC was relatively low on using liver grafts > 70 years. It could be managed in most cases by percutaneous dilation or Roux-en-Y hepaticojejunostomy, without significant differences in the patient or graft survival between the groups.

**Key Words:** Older liver; Liver transplant; Biliary complications; Biliary strictures; Septuagenarian donors; Octogenarian donors

©The Author(s) 2023. Published by Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

**Core Tip:** The shortage of liver grafts and subsequent waitlist mortality led us to expand the donor pool using liver grafts from older donors. Some authors have proposed a higher incidence of biliary complications (BC) using advanced age donors. In our experience, the incidence of BC was low on using liver grafts > 70 year (8.4%). Patient and graft survival were similar to patients without biliary complications and most of them could be managed by percutaneous dilation or Roux-en-Y hepaticojejunostomy.

**Citation:** Jimenez-Romero C, Justo-Alonso I, del Pozo-Elso P, Marcacuzco-Quinto A, Martín-Arriscado-Arroba C, Manrique-Municio A, Calvo-Pulido J, García-Sesma A, San Román R, Caso-Maestro O. Post-transplant biliary complications using liver grafts from deceased donors older than 70 years: Retrospective case-control study. *World J Gastrointest Surg* 2023; 15(8): 1615-1628

**URL:** <https://www.wjgnet.com/1948-9366/full/v15/i8/1615.htm>

**DOI:** <https://dx.doi.org/10.4240/wjgs.v15.i8.1615>

## INTRODUCTION

Excellent outcomes obtained with liver transplantation (LT) have led to an increasing number of candidates on the waiting list. However, the number of liver grafts remains stable. The historical liver shortage and subsequent waiting list mortality (5.2% in 2019) [1] led us to expand the donor pool using livers from extended-criteria donors, such as those with split-liver, living-related, and donor after circulatory death (DCD)[2]. However, our group principally increased the progressive utilization of livers from older donors, without an age limit, a practice already initiated in 1996[3].

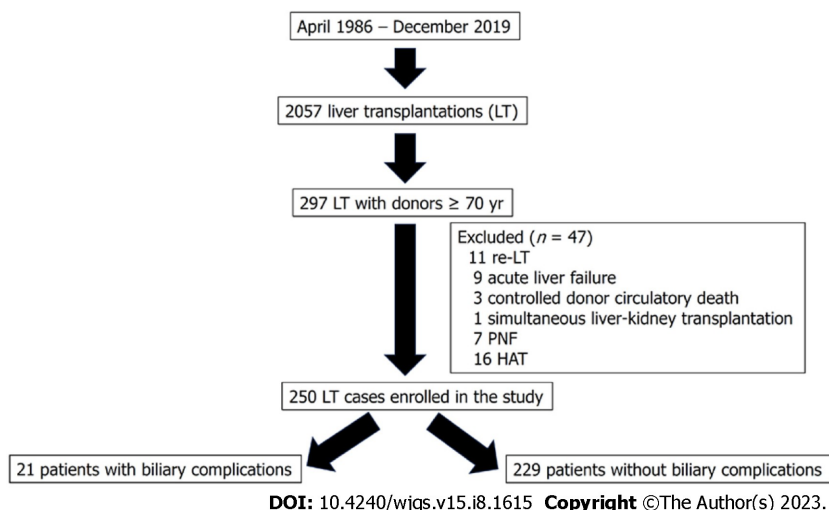
There is controversial because some series have reported a significantly worse patient and graft survival[4,5] using older livers from deceased donors vs other reports defending the use of septuagenarian[6-11] and octogenarian liver grafts for non-hepatitis C virus (HCV) diseases[6,8,9,12-15]. A recent study from the Scientific Registry of Transplant Recipients has demonstrated that the use of liver grafts ≥ 70 years provide substantial long-term survival benefits, compared to waiting for a better organ offer[16]. In contrast, several series using older livers from donors after brain death (DBD) have demonstrated significantly higher incidence of post-LT biliary complications (BC) than the use of younger livers[11,17-21], considering BC is a major source of morbi-mortality and costs[21-23]. There are no studies analyzing the incidence and outcomes of BC in patients older and younger than 70 years. There is only a recent meta-analysis that did not find significant differences in BC between recipients of liver grafts ≥ 70 years and those of grafts < 70 years[24].

Thus, the aim of the present study is to analyze specifically the incidence, outcomes, and risk factors of BC in patients who underwent LT using liver grafts from donors older than 70 years.

## MATERIALS AND METHODS

### Study population and design

Between April 1986 and December 2019, 2057 LTs were performed at our hospital. Between January 1994 and December 31, 2019, 297 LTs were performed using livers older than 70 years. In order to achieve a more homogeneous study population, and avoid confounder factors we excluded 47 LTs because of the following reasons: re-transplantation (11 patients), acute liver failure (9 patients), donation after circulatory death (3 patients), simultaneous liver kidney (1 patient), primary non-function (7 patients), and hepatic artery thrombosis (HAT) (16 patients). Thus, our sample comprised 250 LTs divided into two groups as follows: patients who developed post-LT BC ( $n = 21$ ) and those without BC ( $n = 229$ ) (Figure 1).



**Figure 1 Flowchart for patient selection.** HAT: Hepatic artery thrombosis; PNF: Primary non- function; LT: Liver transplantation.

A retrospective case-control study was carried out comparing both groups and following the STROBE guidelines for reporting observational studies[25].

This study was terminated on June 31, 2021, with a minimal follow-up period of 18 mo after LT. Patients were not required to give informed consent to the study because the analysis used anonymous data that was collected after each patient agreed to treatment by written consent. This study was approved by our Institutional Review Board, and it was conducted and reported according to the declaration of Helsinki. All data generated or analyzed during this study are available upon request.

### Donor evaluation and transplant technique

General criteria for the acceptance of liver grafts older than 70 years for LT at our department were the following: good pre-procurement hemodynamic stability avoiding severe hypotension episodes or the use of high doses of vasopressors, bilirubin < 2.5 mg/dL, transaminases < 150 IU/L, intensive care unit (ICU) stay < 4 d, soft graft consistency, liver biopsy displaying the absence of hepatitis or fibrosis or macro-steatosis up to 25%, and cold ischemia time (CIT) usually not exceeding 9 h. The presence of atheroma at the bifurcation of the common hepatic artery or gastroduodenal artery was a contraindication for the use of older livers. All liver grafts were biopsied at the beginning of the procurement. Dual aortic and portal vein flush was performed using Belzer or Celsior (since 2008 to present) preservation solutions. Donor procurement was performed according to standard techniques, except for donors displaying hemodynamic instability. A rapid procurement technique was carried out in such cases. The gallbladder and biliary tract were flushed with cold saline solution at the beginning of procurement.

Recipient hepatectomy was performed using the vena cava-sparing technique (piggy-back). Portal reperfusion was performed initially, followed by arterial anastomosis and subsequent arterial reperfusion. The vascularization of the donor and recipient choledochus was carefully preserved. Biliary reconstruction was usually performed by an end-to-end choledocho-choledochostomy, without a T-tube, using interrupted sutures of polyglyconate 5-6/0. A T-tube was only placed in cases of extremely small bile ducts, diameter discrepancy between both the donor and recipient bile ducts, or intraoperative difficulties. A cholangiography through a T-tube was usually performed on postoperative day 7, closing the tube at 5-8 d thereafter. Three months after LT, a second cholangiography through the T-tube was repeated, being then removed if there were not abnormal radiological findings. Similarly, Roux-en-Y hepaticojejunostomy (RYHJ) was only indicated in patients with a diameter extreme discrepancy between both donor and recipient bile ducts or in case of recipients with biliary disease or prior RYHJ.

### Donor and recipient characteristics

The following donor variables were evaluated: Demographics, ICU stay, the cause of death, medical history, cardiac arrest, hemodynamic instability, norepinephrine use, laboratory values (serum glucose, creatinine and sodium, liver function, and coagulation parameters), the presence of micro- and/or macro-steatosis, CIT, warm ischemia time (WIT), and preservation solutions. Moreover, the following pre-LT recipient data were assessed: demographics, LT indication, the presence of hepatocellular carcinoma (HCC), pre-LT transarterial chemoembolization (TACE), model for end-stage liver disease (MELD), MELD- Na, D-MELD scores, United Network for Organ Sharing (UNOS) status, medical history, major abdominal operations, and laboratory values (serum glucose, creatinine, albumin, liver function, and hematological parameters).

### Perioperative variables, morbi/mortality, and patient and graft survival

The following perioperative variables were analyzed: Biliary reconstruction techniques, intraoperative transfusion, and base immunosuppression. Post-LT complications, such as early allograft dysfunction (EAD), acute renal failure, non- surgical related infections, acute rejection, HCV and HCC recurrence, non-biliary related reoperations, re-transplantation,

ICU and hospital stay, patient follow-up, overall mortality rate and causes, and patient and graft survival were also analyzed.

### Definitions

Non-anastomotic biliary stricture (NABS) or ischemic-type biliary lesion was defined as any stricture, dilation, or irregularity of the intra- or extra-hepatic bile ducts, with a patent hepatic artery. In contrast, anastomotic biliary stricture (ABS) was defined as a lesion localized within the biliary anastomosis [19]. Anastomotic biliary leakage (ABL) was defined as the presence of bile leak through abdominal drainage or an intra-abdominal biliary collection requiring radiological or surgical drainage.

Biliary strictures were diagnosed based on the clinical symptoms and cholestasis laboratory pattern, confirmed at the first era by ultrasound, CT scan and percutaneous transhepatic cholangiography (PTC). From 2005, a magnetic resonance imaging cholangiography (MRIC) was used for stricture confirmation. PTC was used for biliary stricture delineation and subsequent balloon dilation therapy. RYHJ was performed only after an interventional radiology failure.

EAD was defined according to Olthoff *et al* [26]. Post-LT acute renal failure was defined as a > 0.5% increase in the serum creatinine level or > 50% over the baseline value [27]. Acute and chronic rejection and HCV recurrence were confirmed by biopsy.

### Immunosuppression

The immunosuppressive regimen consisted of cyclosporine or tacrolimus and prednisone. Mycophenolate mofetil or mammalian target of rapamycin inhibitors were introduced when appropriate, and tacrolimus was reduced. Steroids were usually discontinued between 3-6 mo.

### Statistical analysis

The statistical review of the study was performed by a biomedical statistician. Continuous variables were expressed as mean  $\pm$  SD and as median and interquartile range, according to the Kolmogorov-Smirnov test results. Qualitative variables were expressed as absolute frequencies (*n*) and relative frequencies (%). The chi-square test and Fisher's exact test were performed to compare the qualitative variables. In contrast, the continuous variables were compared using the *t*-test. Non-parametric tests were conducted when appropriate. The graft and patient survival rates were estimated using the Kaplan-Meier method. Donor and recipient variables ( $P < 0.10$ ) from the univariate analysis were subsequently investigated in a multivariate analysis to assess their eventual effect on the development of BC. The results were expressed as odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs). A *P*-value < 0.05 was considered statistically significant. Statistical analyses were performed using SPSS Statistics, version 27 (SPSS Inc., Chicago, IL, United States).

## RESULTS

### Donor and recipient characteristics

A total of 250 patients underwent LT using liver grafts from donors aged  $\geq 70$  years (175 and 75 patients were septuagenarians and older than 80 years, respectively). The overall incidence of BC in this series was 8.4%. If we divide the patients who underwent LT into two eras, donor age was similar (76.1 years in the first era vs 77.6 years in the second era;  $P = 0.073$ ), and no significant differences were found ( $P = 0.551$ ) regarding the rate of BC: 6.6% (4 cases) in the first era (61 LT performed between January 1994 and December 2004), and 9% (17 cases) in the second era (189 LT performed between January 2005 and December 2019).

The mean donor age was similar between the groups (BC and non-BC), and women were significantly less frequent in the BC group ( $P = 0.017$ ). Moreover, we did not find differences in obesity, body mass index, ICU stay, and causes of donor death, and cerebrovascular disease was the most frequent cause of death. There were also no differences in hypertension, diabetes, hemodynamic instability, and norepinephrine use. The incidence of cardiac arrest was significantly higher in the BC group than that in the non-BC group (19% vs 5.7%;  $P = 0.043$ ). Donor laboratory values were similar, except for a lower platelet count in the BC group ( $P = 0.016$ ).

There were no significant differences in the rates of micro-steatosis and macro-steatosis, and the mean CIT and WIT values were similar too (Table 1).

The median recipient age was equal in both groups, and there were no significant differences in LT indications. Pre-LT TACE as a bridging therapy in patients with HCC, MELD scores, and UNOS status demonstrated similar frequencies. Medical history, such as hypertension, diabetes, and pre-LT major abdominal operations were more frequent in the BC group, but the difference was statistically insignificant. While the median values of total bilirubin were significantly lower ( $P = 0.036$ ) in the BC group, the prothrombin rate was significantly higher ( $P = 0.030$ ) (Table 2).

### Perioperative characteristics and morbi/mortality

We observed a statistically significant difference in biliary tract reconstruction techniques between the groups ( $P = 0.013$ ). Choledocho-choledochostomy without a T-tube was the most frequent technique (76.2% cases in the BC group vs 86.9% cases in the non-BC group), but the frequency of choledocho-choledochostomy with a T-tube and RYHJ was higher in the BC group.

Post-LT complications, such as EAD, acute renal failure, acute rejection, and non-biliary related reoperations, were similar between the groups. The rate of non-surgical related infections was higher, but statistically insignificant in the BC

Table 1 Donor characteristics

	BC (n = 21)	Non-BC (n = 229)	P value
Age (yr)	77.5 ± 5.8	77.2 ± 5.2	0.757
Sex (female), n (%)	7 (33.3)	138 (60.3)	0.017
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	26.1 ± 5.1	27.4 ± 4.7	0.366
Obesity (BMI ≥ 30), n (%)	5 (23.8)	57 (25.2)	0.409
ICU stay (h)	34 ± 24	24 ± 24	0.964
Cause of death, n (%)			
Cerebrovascular	14 (66.7)	183 (79.9)	0.773
Head trauma	5 (23.8)	36 (15.7)	
Other	2 (9.5)	10 (4.4)	
Hypertension, n (%)	13 (61.9)	131 (57.2)	0.677
Diabetes, n (%)	5 (23.8)	47 (20.5)	0.452
Cardiac arrest, n (%)	4 (19.0)	13 (5.7)	0.043
Hemodynamic instability, n (%)	9 (42.9)	67 (29.3)	0.195
Norepinephrine use, n (%)	15 (71.4)	163 (71.2)	0.981
Laboratory values			
Serum glucose (mg/dL)	158 ± 42	174 ± 70	0.378
Serum creatinine (mg/dL)	0.9 ± 0.5	0.8 ± 0.4	0.148
Serum sodium (mEq/L)	145 ± 7	146 ± 8	0.402
AST (IU/L)	23 ± 17	28 ± 19	0.191
ALT (IU/L)	22 ± 19	26 ± 22	0.444
GGT (IU/L)	24 ± 49	21 ± 35	0.447
Platelets/m <sup>3</sup>	134 ± 84	172 ± 86	0.016
Prothrombin rate (%)	77 ± 16	72 ± 23	0.426
Partial thromboplastin time (s)	30 ± 6	30.5 ± 7.3	0.495
Steatosis (biopsy findings), n (%)			
Microsteatosis	6 (28.6)	39 (17.0)	0.509
Mild macrosteatosis	4 (19.0)	61 (26.6)	
Moderate macrosteatosis	0	8 (3.5)	
Cold ischemia time (min)	442 ± 225	429 ± 235	0.783
Warm ischemia time (min)	55 ± 15	55 ± 15	0.486
Preservation solution, n (%)			
Celsior	18 (85.7)	189 (82.5)	0.496
Belzer	3 (14.3)	40 (17.5)	

ALT: Alanine aminotransferase; AST: Aspartate aminotransferase; BMI: Body mass index; GGT: Gamma-glutamyl transpeptidase.

group (28.6% vs 13.1%;  $P = 0.062$ ). Other complications, such as HCV and HCC recurrence rates, did not differ significantly. None of the patients who developed BC underwent re-transplantation. The median follow-up period of the BC group was lower than that of the non-BC group, but differences were not statistically significant ( $46 \pm 56$  mo vs  $72 \pm 95$  mo;  $P = 0.099$ ). Overall mortality was lower but no significant in the BC group (28.6% vs 38.9%;  $P = 0.352$ ). Infections were the main cause of the death in the BC group and cardiovascular disease and malignancies were the main cause of death in the non-BV group ( $P = 0.041$ ) (Table 3).

**Table 2** Pre-liver transplantation recipient characteristics

Variables	BC (n = 21)	Non-BC (n = 229)	P value
Age (yr)	59 ± 10	59 ± 12	0.767
Sex (female)	3 (14.3)	53 (23.1)	0.264
LT indications, n (%)			
Alcohol	11 (52.4)	97 (42.4)	0.705
HCV	7 (33.3)	80 (34.9)	0.883
HBV	0	27 (11.8)	0.081
Biliary related	1 (4.8)	5 (2.2)	0.413
Other	2 (9.5)	20 (8.7)	0.244
HCC, n (%)	7 (43.8)	70 (30.6)	0.793
Pre-LT TACE, n (%)	3 (42.9)	31 (44.3)	0.631
MELD	11 ± 7	13 ± 7	0.334
MELD-Na	11 ± 8	13 ± 8	0.189
D-MELD	810 ± 526	996 ± 510	0.360
UNOS status, n (%)			
Home	19 (90.5)	212 (93.4)	0.343
Hospital	1 (4.8)	13 (5.7)	
ICU	1 (4.8)	2 (5.2)	
Medical history, n (%)			
Hypertension	6 (28.6)	46 (20.1)	0.254
Diabetes	6 (28.6)	44 (19.2)	0.223
Pre-LT major abdominal operations	5 (23.8)	23 (10)	0.069
Laboratory values, n (%)			
Serum glucose (mg/dL)	130 ± 56	128 ± 63	0.801
Serum creatinine (mg/dL)	1.1 ± 0.8	1 ± 0.6	0.823
Serum albumin (g/dL)	3.6 ± 0.6	3.4 ± 0.6	0.203
AST (IU/L)	53 ± 42	54 ± 56	0.836
ALT (IU/L)	33 (33)	33 ± 36	0.955
GGT (IU/L)	57 ± 129	61 ± 70	0.645
Total bilirubin (mg/dL)	1.1 ± 0.9	1.7 ± 2	0.036
Leukocytes/mm <sup>3</sup>	4483 ± 2819	5356 ± 3110	0.063
Hemoglobin (g/100 mL)	12.6 ± 4.4	12.3 ± 3.1	0.986
Platelets × 10 <sup>3</sup> /mm <sup>3</sup>	100.7 ± 75.6	94.2 ± 50.2	0.496
Prothrombin rate (%)	70.6 ± 22.2	65 ± 18.3	0.030
aPTT (s)	34.9 ± 5.3	36.4 ± 8.1	0.272

BC: Biliary complications; ALT: Alanine aminotransferase; aPTT: Activated partial thromboplastin time; AST: Aspartate aminotransferase; D-MELD: Donor model for end-stage liver disease; HBV: Hepatitis B virus; HCC: Hepatocellular carcinoma; HCV: Hepatitis C virus; ICU: Intensive care unit; LT: Liver transplantation; MELD: Model for end-stage liver disease; TACE: Transarterial chemoembolization; UNOS: United Network for Organ Sharing.

### Patient and graft survival

There were no significant differences in the patient and graft survival between the recipients of donors aged ≥ 70 years who developed BC vs non-BC recipients. The 1-, 3-, and 5-year patient survival rates in the BC group were 81.0%, 81.0%, and 67.5%, respectively, vs 86.9%, 80.2%, and 72.5%, respectively, in the non-BC group ( $P=0.954$ ; Figure 2A). The 1-, 3-, and 5-year graft survival rates in the BC group were 81.0%, 81.0%, and 67.5%, respectively, vs 86.0%, 78.8%, and 71.1%,

Table 3 Perioperative variables and morbidity/mortality

Variables	BC (n = 21)	Non-BC (n = 229)	P value
Biliary reconstruction, n (%)			
Chol-Chol-without T-tube	16 (76.2)	212 (86.9)	0.013
Chol-Chol-with T-tube	3 (14.3)	11 (4.8)	
RYHJ	2 (9.5)	6 (2.6)	
Transfusion (units)			
Packed red blood cells	7 ± 10	5 ± 8	0.147
Fresh frozen plasma	9 ± 12	10 ± 10	0.647
Platelets	1 ± 1	1 ± 3	0.100
Initial immunosuppression, n (%)			
Tacrolimus + steroids	20 (95.2)	199 (86.9)	0.231
Cyclosporine + steroids	1 (4.8)	30 (9.8)	
Early allograft dysfunction	4 (19.0)	32 (14.0)	0.357
Acute renal failure	5 (23.8)	54 (13.1)	0.581
Non-surgical related infections	6 (28.6)	30 (13.1)	0.062
Acute rejection	6 (28.6)	54 (23.6)	0.608
HCV recurrence	1 (4.8)	43 (18.8)	0.085
HCC recurrence	0	9 (3.9)	0.446
Non-biliary related reoperation	1 (4.8)	12 (5.2)	0.701
Re-transplantation	0	6 (2.8)	0.643
ICU stay (d)	4 ± 5	4 ± 4	0.559
Hospital stay (d)	15 ± 13	12 ± 10	0.326
Patient follow-up (mo)	46 ± 56	72 ± 95	0.099
Overall mortality rate, n (%)	6 (28.6)	89 (38.9)	0.352
Causes of death, n (%)			
Cardiovascular disease	1 (4.8)	20 (8.7)	0.041
Infections	4 (19.0)	12 (5.2)	
Malignancies	1 (4.8)	23 (10)	
HCV recurrence	0	13 (5.7)	
Other	0	21 (9.3)	

BC: Biliary complications; HCC: Hepatocellular carcinoma; HCV: Hepatitis C virus; ICU: Intensive care unit; RYHJ: Roux-en-Y hepaticojejunostomy.

respectively, in the non-BC group ( $P = 0.909$ ; Figure 2B).

### Univariate and multivariate analysis of predictors of BC

In the univariate analysis, donor variables, such as female donors (OR: 0.33; 95%CI: 0.13-0.85,  $P = 0.021$ ), cardiac arrest (OR: 3.91; 95%CI: 1.14-13.30,  $P = 0.029$ ), and platelet count (OR: 1.00; 95%CI: 1.00-1.00,  $P = 0.031$ ) displayed statistically significant differences. In the multivariate analysis, while female donors (OR: 0.27; 95%CI: 0.08-0.90,  $P = 0.033$ ) was a protective factor for BC, donor cardiac arrest (OR: 7.66; 95%CI: 1.52-38.61,  $P = 0.013$ ) was a risk factor (Table 4).

### Diagnosis, management, and outcomes of patients with BC

The incidence of BC in 175 recipients of septuagenarian liver grafts and 75 recipients of octogenarian liver grafts was 7.4% and 10.7%, respectively ( $P = 0.398$ ). The initial techniques of biliary reconstruction were choledocho-choledochostomy without a T-tube, with a T-tube, and RYHJ in 16 patients, 3 patients, and 2 patients, respectively. MRIC was used in nine patients to confirm ABS following an ultrasound. While 15 (71.4%) patients were diagnosed with BC within the first year of LT (eight ABS and seven ABL), 6 (28.6%) patients were diagnosed after the first year (five ABS and one mild NABS).

**Table 4 Univariate and multivariate analysis of predictors of biliary complications**

	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	OR (95%CI)	P value	OR (95%CI)	P value
Donor variables				
Age (per year)	1.01 (0.93-1.10)	0.755	-	-
Sex (female)	0.33 (0.13-0.85)	0.021	0.27 (0.08-0.90)	0.033
Obesity (BMI $\geq$ 30) (Y/N)	1.26 (0.44-3.64)	0.661	-	-
Cause of death				
Cardiovascular vs trauma	0.55 (0.18-1.62)	0.143	-	-
Other causes vs trauma	1.44 (0.24-8.56)	0.420	-	-
Cardiac arrest (Y/N)	3.91 (1.14-13.30)	0.029	7.66 (1.52-38.61)	0.013
Donor hypertension (Y/N)	1.21 (0.48-3.04)	0.677	-	-
Donor diabetes (Y/N)	1.21 (0.42-3.47)	0.722	-	-
Platelets/mm <sup>3</sup> (per unit)	1.00 (1.00-1.00)	0.031	1.00 (1.00-1.00)	0.141
Cold ischemia time (per min)	0.99 (0.99-1.00)	0.685	-	-
Recipient variables				
Age (per year)	1.01 (0.96-1.06)	0.620	-	-
Sex (female)	0.55 (0.15-1.95)	0.357	-	-
Recipient hypertension (Y/N)	1.59 (0.58-4.32)	0.362	-	-
Recipient diabetes (Y/N)	1.68 (0.61-4.58)	0.309	-	-
HCC (Y/N)	1.13 (0.43-2.93)	0.792	-	-
MELD (per unit)	0.96 (0.88-1.05)	0.481	-	-
Total bilirubin (per unit)	0.63 (0.40-1.02)	0.160	-	-
Leukocytes/mm <sup>3</sup> (per unit)	1.00 (1.00-1.00)	0.221	-	-
Prothrombin rate (%) (per unit)	1.01 (0.99-1.04)	0.195	-	-
PRBC transfusion (per unit)	1.02 (0.97-1.06)	0.332	-	-
Pre-LT major abdominal operations (Y/N)	2.80 (0.93-8.35)	0.064	3.08 (0.83-11.33)	0.090
Biliary reconstruction				
Chol-Chol-with T-tube	3.61 (0.91-14.27)	0.486	-	-
RYHJ	4.41 (0.82-23.67)	0.342	-	-

BMI: Body mass index; HCC: Hepatocellular carcinoma; LT: Liver transplantation; MELD: Model for end-stage liver disease; PRBC: Packed red blood cells; RYHJ: Roux-en-Y hepaticojejunostomy.

without any therapeutic requirement).

Of the 7 patients with ABL, 3 (42.8%) patients closed spontaneously, and 4 (57.2%) patients required reoperation (two were treated by a leakage repair, one underwent RYHJ, and the remaining patient with a prior RYHJ underwent several surgeries because of multiple biliary complications). Nine (69.2%) of the 13 patients with ABS underwent PTC balloon dilation (range: 1-6 times), and 4 patients underwent RYHJ. In addition, 4 patients also required a RYHJ procedure due to failure of prior PTC balloon dilation. During follow-up, 6 patients died among those who developed BC (5 among the recipients of septuagenarian donors, and 1 among recipients of octogenarian donors). However, only three (14.3%) of these deaths were related to BC (two in recipients of septuagenarian donors, and one in a recipient of an octogenarian donor) (Table 5).

## DISCUSSION

Before the introduction of direct-acting antivirals (DAAs), the use of older livers in patients with HCV was associated with a significantly lower patient and graft survival owing to HCV recurrence[28]. However, on excluding recipients with

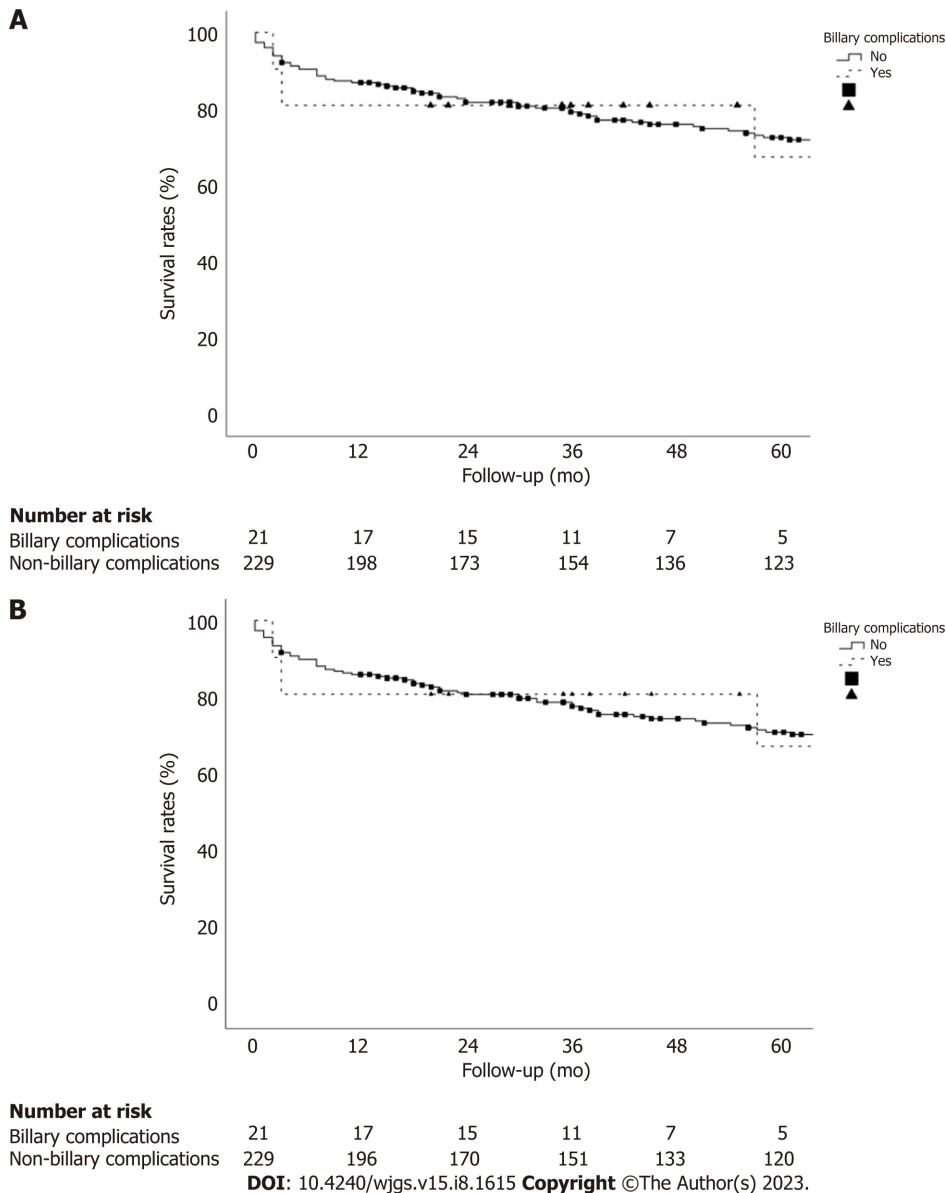
**Table 5** Diagnosis, management, and outcomes of patients with biliary complications post-liver transplantation with grafts older than 70 years

Cases	Donor indication age (yr)	Recipient age (yr)		Biliary anastomosis technique	BC type	Diagnoses	Time from LT to BC	PTB dilatation (time s)	Reoperation: surgical procedure	Current status (cause s of death)
Donors aged 70-79 yr (13/175, 7.4%)										
1	M (70)	M (49)	Alcohol	Chol-chol-T tube	ABL	US	7 d	-	-	Deceased (57 m): CV disease
2	M (73)	M (50)	Alcohol	Chol-chol-T tube	ABS	US, CT scan	12 m	1	-	Deceased (88 m): tumor
3	M (76)	M (50)	Alcohol	Chol-chol	ABL	US, CT scan	10 d	-	Roux-en-Y HJ	Deceased (1 m): BC-infection
4	M (72)	M (61)	HCV	Roux-en-Y HJ	ABS	US	1 m	1	-	Deceased (3 m): aspergillus
5	F (70)	M (63)	HCV	Chol-chol	ABL	Drainage	6 d	-	-	Deceased (1 m): BC-infection
6	M (70)	M (64)	Alcohol + HCC	Chol-chol	ABS	CT scan	1 m	-	Roux-en-Y HJ	Alive (119 m)
7	M (73)	M (67)	HCV	Chol-chol	ABS	US, MRIC	1 m	4	Roux-en-Y HJ	Alive (86 m)
8	M (75)	M (59)	HCV + HCC	Chol-chol	ABS	US, MRIC	12 m	4	-	Alive (65 m)
9	F (73)	F (37)	Policystic disease	Chol-chol-T tube	ABL	Drainage	8 d	-	Primary suture	Alive (55 m)
10	F (79)	M (69)	Cryptogenic	Chol-chol	ABS	US, MRIC	32 m	-	Roux-en-Y HJ	Alive (46 m)
11	F (73)	M (57)	HCV + HCC	Chol-chol	ABL	Drainage	10 d	-	-	Alive (44 m)
12	M (79)	M (63)	HCV + HCC	Chol-chol	ABL	Drainage, CT scan	6 d	-	Primary suture	Alive (21 m)
13	M (75)	M (55)	HCV + HCC	Chol-chol	ABS	MRIC	13 m	-	Roux-en-Y HJ	Alive (19 m)
Donors $\geq$ 80 yr (8/75, 10.7%)										
14	M (84)	M (52)	Alcohol	Chol-chol	ABS	CT scan	11 m	-	Roux-en-Y HJ	Alive (249 m)
15	M (85)	M (71)	Alcohol + HCC	Chol-chol	ABS	CT scan	13 m	-	-	Alive (126 m)
16	M (89)	M (58)	Autoimmune	Chol-chol	NABS	MRIC	21 m	-	-	Alive (52 m)
17	M (80)	M (54)	Alcohol	Chol-chol	ABS	MRIC	5 m	2	Roux-en-Y HJ	Alive (48 m)
18	F (81)	F (54)	NASH	Chol-chol	ABS	MRIC	38 m	6	-	Alive (45 m)
19	F (83)	M (61)	Alcohol + HCC	Chol-chol	ABS	MRIC	16 m	2	Roux-en-Y HJ	Alive (39 m)
20	F (85)	M (59)	NASH	Chol-chol	ABS	CT scan, MRIC	3 m	3	Roux-en-Y HJ	Alive (39 m)

21	M (84)	M (67)	SBC	Roux-en-Y HJ	ABL	Drainage, CT scan	8 d	-	Several procedures	Deceased (2 M): BC- infection
----	--------	--------	-----	--------------	-----	----------------------	-----	---	-----------------------	-------------------------------------

ABL: Anastomotic biliary leakage; ABS: Anastomotic biliary stricture; BC: Biliary complication; Chol-chol: Choledocho-choledochostomy; CT: Computed tomography; HCC: Hepatocellular carcinoma; HCV: Hepatitis C virus; MRIC: Magnetic resonance imaging cholangiography; NABS: Non-anastomotic biliary stricture; NASH: Nonalcoholic steatohepatitis; LT: Liver transplantation.

HCV cirrhosis, the patient and graft survival did not differ between the recipients of octogenarian and septuagenarian donors[29]. Currently, the scenario has dramatically changed, and well-selected liver grafts without an age limit can be used, without the fear of HCV recurrence on treating the patients with DAA[30]. The liver is the most permissive organ, in relation to the donor age because of its regenerative property[31]. However, older livers are more susceptible to



**Figure 2 Comparison of patient and graft survival between the recipients of donors older than 70 years who developed biliary complications vs those without biliary complications.** A: The 1-, 3-, and 5-year patient survival rates in the biliary complications (BC) group are 81.0%, 81.0%, and 67.5%, respectively, vs 86.9%, 80.2%, and 72.5%, respectively, in the without BC (non-BC) group ( $P = 0.954$ ); B: The 1-, 3-, and 5-year graft survival rates in the BC group are 81.0%, 81.0%, and 67.5%, respectively, vs 86.0%, 78.8%, and 71.1% in the non-BC group ( $P = 0.909$ ).

prolonged cold ischemia times[32]. Biological and chronological aging of the old liver donors is not always the same because the general status and physiologic reserve vary markedly by lifestyle factors[33] and comorbidities. To obtain good results using older livers, the donors and recipients should be selected carefully to avoid their use in sick patients [29].

Most BC are diagnosed within 1-year post-LT, and the overall incidence among the recipients of livers from DBD younger than 80 years reportedly ranges between 12%-44%[8,11,21,23,34-36]. In contrast, the overall incidence of BC using livers older than 80 years ranges between 6.7%-23.9%[6,13-15,29,37-39]. One of these series using only octogenarian livers reported on an overall incidence of 23.9%, corresponding 17% of these patients to type NABS[38]. In other study, the same authors found the donor age  $\geq 80$  years as a risk factor for the development of NABS when performing a single aortic vs dual perfusion (aortic and portal) during donor procurement[39]. Three other studies compared post-LT BC for liver grafts younger and older than 70 years, and the incidence ranged between 9%-19% and 12%-15.1% in recipients of septuagenarian and octogenarian livers, respectively, without significant differences between the groups[8,40,41]. In other comparative study, the incidence of NABS was 13% for liver grafts  $\geq 65$  years vs 19% for grafts  $< 65$  years[35].

The overall rate of BC among our recipients of donors  $\geq 70$  years was 8.4%, without significant differences between the two groups (7.4% in recipients of septuagenarian donors vs 10.7% in recipients of donors  $\geq 80$  years;  $P = 0.398$ ). We divided the patients into two groups according to the era of LT (before or after December 2004) to investigate an eventual influence of the period of LT over the incidence of BC. The age of the donor was higher in the second era, nevertheless the difference was statistically insignificant. Of note, overall rate of BC (8.4%) in our study was lower than overall rate of 12.1% previously reported in a systematic review analysis of five series of LT using livers older than 70 years[24].

Researchers have described several donor risk factors for BC, such as the use of older liver grafts, donors with extended criteria, DCD livers, macro-steatosis > 25%, atherosclerosis, the use of high viscosity preservation solution, CIT > 10 h, severe hypotension of the donor or recipient, ABO incompatibility, small bile ducts, bile duct ischemia, anastomotic technique failure, HAT, prior bile leak, autoimmune hepatitis, primary sclerosing cholangitis, or acute or chronic rejection[17,20,22,23,38,42-45]. The policy at our department on the use of donors  $\geq 70$  years was framed to prevent the aforementioned risk factors for BC, by performing a mandatory liver biopsy in all cases to discard livers with relevant histological alterations[29]. The use of hepatic artery pressure perfusion with low viscosity histidine-tryptophan- ketoglutarate preservation solution to improve peribiliary vascularization has been associated with lower rates of ischemic cholangiopathy[20]. This practice has been routinely performed in 207 of our LT, using Celsior solution as an alternative low viscosity solution. The use of older donors with a CIT longer than 13 h increases the risk of NABS[20], and it reduces the graft survival[5]. In our study, the median values of CIT were under 13 h in both groups and differences were not statistically significant (442 min in BC vs 429 min in non-BC;  $P = 0.783$ ).

A careful preservation of arterial vascularization of donor and recipient bile ducts is an important measure to avoid BC [44]. Small bile duct diameter constitutes a risk factor for ABS[23]. A sonographic study revealed that the upper normal limit size of the bile duct in the elderly population should be set at 8.5 mm[46]. In a LT series using liver grafts of a mean age of 55 years, the common bile duct diameter ranged between 6.8 mm and 7.1 mm[47]. The use of old liver grafts could facilitate the performance of the biliary anastomosis because of aging-associated progressive duct dilation.

The technique of biliary reconstruction using a T-tube has demonstrated a higher risk of BC, which has been attributed to a higher ABL rate[23,48]. In the same way, in our series the rate of BC was significantly higher among few patients who underwent choledocho-choledochostomy with a T-tube (two cases of ABS and one of ABL).

Patients with BC were diagnosed based on the clinical features and ultrasound/doppler and were confirmed by CT scan and PTC in the first era, and more recently by MRIC. Patients with ABL were diagnosed during the first 10 d post-LT, with an evolution to spontaneous closure in three patients and the remaining four requiring reoperation. In contrast, 13 patients with ABS were diagnosed at a mean time of 12.2 mo post-LT (range: 1-38). While nine patients underwent an interventional therapy by PTC balloon dilation (1-6 times), eight underwent RYHJ. Alternatively, other authors prefer to use endoscopic retrograde cholangiopancreatography for ABS dilation[49]. Only three (14.3%) of our patients died because of BC (two recipients of septuagenarian livers and one recipient of an octogenarian liver).

We observed no significant differences in the patient and graft survival between the groups. In contrast, other authors have reported on the association between BC and significantly lower patient and graft survival[21,23,49]. Another series demonstrated an association between significantly lower patient and graft survival and more frequent incidence of NABS in recipients of octogenarian livers[38]. A different series using liver grafts younger and older than 75 years showed similar patient and graft survival between the groups, but a higher BC rate between the older group (29.6% vs 13%)[11].

The most frequent causes of mortality in octogenarian liver recipients are cardiovascular disease, HCV or HCC recurrence, infection, and the development of de novo tumors[6,12,15,37], similar to our findings, and NABS[38]. As previously reported[30], the multivariate analysis identified female donors as a protective factor of BC owing to better pre-transplant liver function. However, donor cardiac arrest was a risk factor, as demonstrated in recipients of DCD livers suffering cardiac arrest[42,50].

This study had several limitations. We collected data retrospectively for a long duration and, subjected them to some biases typical for such studies.

---

## CONCLUSION

In conclusion, the incidence of BC in our series was lower than others previously reported, and most cases could be managed by multidisciplinary approaches (percutaneous dilation or Roux-en-Y hepaticojejunostomy), which kept patient and graft survival unchanged. None of the patients with BC required re-transplantation. Female donor sex was a protective factor for BC, while donor cardiac arrest was a risk factor. The careful management of older liver grafts and meticulous anastomotic techniques can be associated with a low incidence of BC, confirming that livers older than 70 years are fine to use in LT.

## ARTICLE HIGHLIGHTS

### Research background

The shortage of liver grafts and subsequent waitlist mortality led us to expand the donor pool using liver grafts from older donors.

### Research motivation

There are no studies analyzing the incidence and outcomes of biliary complications (BC) in patients older and younger than 70 years.

### Research objectives

The aim of this study was to determine the incidence, outcomes, and risk factors for BC in liver transplantation (LT) using liver grafts from donors aged > 70 years.

### Research methods

A retrospective case-control study was performed comparing patients who developed biliary complications with patients who did not after liver transplantation with donors  $\geq 70$  years.

### Research results

Twenty-one patients (8.4%) developed biliary complications (13 anastomotic strictures, 7 biliary leakages, and 1 non-anastomotic biliary stricture). There were no significant differences in the patient and graft survival between the groups. Only three deaths were related to biliary complications. Female donors were protective factors for biliary complications and donor cardiac arrest was a risk factor.

### Research conclusions

The incidence of biliary complications was relatively low on using liver grafts  $> 70$  years.

### Research perspectives

Prospective studies are necessary to confirm these results. It would be interesting to analyze the diameter of the bile duct and technical aspects when we perform the anastomosis.

---

## FOOTNOTES

**Author contributions:** Jimenez-Romero C and Caso-Maestro O designed the research and wrote the paper; Jimenez-Romero C, Justo-Alonso I, san Román R and Caso-Maestro O analyzed data; Justo-Alonso I, del Pozo-Elso P, Marcacuzco-Quinto A, Manrique-Municio A, Calvo-Pulido J and García-Sesma A collected data; Martín-Arriscado-Arroba C performed the statistical analysis.

**Institutional review board statement:** The study was reviewed and approved by the '12 de Octubre' University Hospital Institution Review Board.

**Informed consent statement:** Patients were not required to give informed consent to the study because the analysis used anonymous data that were collected after each patient agreed to treatment by written consent.

**Conflict-of-interest statement:** All the authors report no relevant conflicts of interest for this article.

**Data sharing statement:** Technical appendix, statistical code, and dataset is available from the corresponding author if required.

**STROBE statement:** The authors have read the STROBE Statement—checklist of items, and the manuscript was prepared and revised according to the STROBE Statement—checklist of items.

**Open-Access:** This article is an open-access article that was selected by an in-house editor and fully peer-reviewed by external reviewers. It is distributed in accordance with the Creative Commons Attribution NonCommercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited and the use is non-commercial. See: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

**Country/Territory of origin:** Spain

**ORCID number:** Carlos Jimenez-Romero 0000-0002-1965-0666; Iago Justo-Alonso 0000-0002-0553-5835; Pilar del Pozo-Elso 0000-0003-1793-1226; Alberto Marcacuzco-Quinto 0000-0001-6266-8792; Cristina Martín-Arriscado-Arroba 0000-0002-2147-2811; Alejandro Manrique-Municio 0000-0003-4758-9927; Jorge Calvo-Pulido 0000-0003-3144-4555; Alvaro García-Sesma 0000-0002-4377-7501; Ricardo San Román 0000-0001-8516-1978; Oscar Caso-Maestro 0000-0002-8953-269X.

**Corresponding Author's Membership in Professional Societies:** Asociacion Española de Cirujanos; Sociedad Española de Trasplante; Sociedad Española de Trasplante Hepático; and The Transplantation Society.

**S-Editor:** Gong ZM

**L-Editor:** A

**P-Editor:** Zhang YL

---

## REFERENCES

1. **Spanish National Transplant Organization (ONT).** Dossier de Actividad en Trasplante Hepático (Dossier on Liver Transplantation Activity). 2019. Available from: <http://www.ont.es>
2. **Jiménez-Romero C,** Manrique A, Calvo J, Caso Ó, Marcacuzco A, García-Sesma Á, Abradelo M, Nutu A, García-Conde M, San Juan R, Justo I. Liver Transplantation Using Uncontrolled Donors After Circulatory Death: A 10-year Single-center Experience. *Transplantation* 2019; **103**: 2497-2505 [PMID: 31765364 DOI: 10.1097/TP.0000000000002780]
3. **Jiménez Romero C,** Moreno González E, Colina Ruiz F, Palma Carazo F, Loinaz Seguro C, Rodríguez González F, González Pinto I, García

- García I, Rodríguez Romano D, Moreno Sanz C. Use of octogenarian livers safely expands the donor pool. *Transplantation* 1999; **68**: 572-575 [PMID: 10480418 DOI: 10.1097/00007890-199908270-00021]
4. **Moore DE**, Feurer ID, Speroff T, Gorden DL, Wright JK, Chari RS, Pinson CW. Impact of donor, technical, and recipient risk factors on survival and quality of life after liver transplantation. *Arch Surg* 2005; **140**: 273-277 [PMID: 15781792 DOI: 10.1001/archsurg.140.3.273]
  5. **Reese PP**, Sonawane SB, Thomasson A, Yeh H, Markmann JF. Donor age and cold ischemia interact to produce inferior 90-day liver allograft survival. *Transplantation* 2008; **85**: 1737-1744 [PMID: 18580465 DOI: 10.1097/TP.0b013e3181722f75]
  6. **Cescon M**, Grazi GL, Ercolani G, Nardo B, Ravaioli M, Gardini A, Cavallari A. Long-term survival of recipients of liver grafts from donors older than 80 years: is it achievable? *Liver Transpl* 2003; **9**: 1174-1180 [PMID: 14586878 DOI: 10.1053/jlts.2003.50234]
  7. **Segev DL**, Maley WR, Simpkins CE, Locke JE, Nguyen GC, Montgomery RA, Thuluvath PJ. Minimizing risk associated with elderly liver donors by matching to preferred recipients. *Hepatology* 2007; **46**: 1907-1918 [PMID: 17918247 DOI: 10.1002/hep.21888]
  8. **Darius T**, Monbaliu D, Jochmans I, Meurisse N, Desschans B, Coosemans W, Komuta M, Roskams T, Cassiman D, van der Merwe S, Van Steenberghe W, Verslype C, Laleman W, Aerts R, Nevens F, Pirenne J. Septuagenarian and octogenarian donors provide excellent liver grafts for transplantation. *Transplant Proc* 2012; **44**: 2861-2867 [PMID: 23146543 DOI: 10.1016/j.transproceed.2012.09.076]
  9. **Chedid MF**, Rosen CB, Nyberg SL, Heimbach JK. Excellent long-term patient and graft survival are possible with appropriate use of livers from deceased septuagenarian and octogenarian donors. *HPB (Oxford)* 2014; **16**: 852-858 [PMID: 24467292 DOI: 10.1111/hpb.12221]
  10. **Paterno F**, Wima K, Hoehn RS, Cuffy MC, Diwan TS, Woodle SE, Abbott DE, Shah SA. Use of Elderly Allografts in Liver Transplantation. *Transplantation* 2016; **100**: 153-158 [PMID: 26154390 DOI: 10.1097/TP.0000000000000806]
  11. **Thorsen T**, Aandahl EM, Bennet W, Olausson M, Ericzon BG, Nowak G, Duraj F, Isoniemi H, Rasmussen A, Karlsen TH, Foss A. Transplantation With Livers From Deceased Donors Older Than 75 Years. *Transplantation* 2015; **99**: 2534-2542 [PMID: 25909464 DOI: 10.1097/TP.0000000000000728]
  12. **Ghinolfi D**, Marti J, De Simone P, Lai Q, Pezzati D, Coletti L, Tartaglia D, Catalano G, Tincani G, Carrai P, Campani D, Miccoli M, Biancofiore G, Filippini F. Use of octogenarian donors for liver transplantation: a survival analysis. *Am J Transplant* 2014; **14**: 2062-2071 [PMID: 25307037 DOI: 10.1111/ajt.12843]
  13. **Dirican A**, Soyer V, Koc S, Yagci MA, Sarici B, Onur A, Unal B, Yilmaz S. Liver Transplantation With Livers From Octogenarians and a Nonagenarian. *Transplant Proc* 2015; **47**: 1323-1325 [PMID: 26093710 DOI: 10.1016/j.transproceed.2015.04.049]
  14. **Rabelo AV**, Alvarez MJ, Méndez CS, Villegas MT, MGraneroa K, Becerra A, Dominguez M, Raya AM, Exposito M, Suárez YF. Liver Transplantation Outcomes Using Grafts From Donors Older Than the Age of 80 Years. *Transplant Proc* 2015; **47**: 2645-2646 [PMID: 26680060 DOI: 10.1016/j.transproceed.2015.10.004]
  15. **Gastaca M**, Guerra M, Alvarez Martinez L, Ruiz P, Ventoso A, Palomares I, Prieto M, Matarranz A, Valdivieso A, Ortiz de Urbina J. Octogenarian Donors in Liver Transplantation. *Transplant Proc* 2016; **48**: 2856-2858 [PMID: 27932091 DOI: 10.1016/j.transproceed.2016.06.063]
  16. **Haugen CE**, Bowring MG, Holscher CM, Jackson KR, Garonzik-Wang J, Cameron AM, Philosophe B, McAdams-DeMarco M, Segev DL. Survival benefit of accepting livers from deceased donors over 70 years old. *Am J Transplant* 2019; **19**: 2020-2028 [PMID: 30614634 DOI: 10.1111/ajt.15250]
  17. **Guichelaar MM**, Benson JT, Malinchoc M, Krom RA, Wiesner RH, Charlton MR. Risk factors for and clinical course of non-anastomotic biliary strictures after liver transplantation. *Am J Transplant* 2003; **3**: 885-890 [PMID: 12814481 DOI: 10.1034/j.1600-6143.2003.00165.x]
  18. **Nakamura N**, Nishida S, Neff GR, Vaidya A, Levi DM, Kato T, Ruiz P, Tzakis AG, Madariaga JR. Intrahepatic biliary strictures without hepatic artery thrombosis after liver transplantation: an analysis of 1,113 liver transplantations at a single center. *Transplantation* 2005; **79**: 427-432 [PMID: 15729168 DOI: 10.1097/01.tp.0000152800.19986.9e]
  19. **Buis CI**, Verdonk RC, Van der Jagt EJ, van der Hilst CS, Slooff MJ, Haagsma EB, Porte RJ. Nonanastomotic biliary strictures after liver transplantation, part 1: Radiological features and risk factors for early vs. late presentation. *Liver Transpl* 2007; **13**: 708-718 [PMID: 17457932 DOI: 10.1002/Lt.21166]
  20. **Heidenhain C**, Pratschke J, Puhl G, Neumann U, Pascher A, Veltzke-Schlieker W, Neuhaus P. Incidence of and risk factors for ischemic-type biliary lesions following orthotopic liver transplantation. *Transpl Int* 2010; **23**: 14-22 [PMID: 19691661 DOI: 10.1111/j.1432-2277.2009.00947.x]
  21. **Axelrod DA**, Lentine KL, Xiao H, Dzebisashvili N, Schnitzler M, Tuttle-Newhall JE, Segev DL. National assessment of early biliary complications following liver transplantation: incidence and outcomes. *Liver Transpl* 2014; **20**: 446-456 [PMID: 24478266 DOI: 10.1002/lt.23829]
  22. **Verdonk RC**, Buis CI, van der Jagt EJ, Gouw AS, Limburg AJ, Slooff MJ, Kleibeuker JH, Porte RJ, Haagsma EB. Nonanastomotic biliary strictures after liver transplantation, part 2: Management, outcome, and risk factors for disease progression. *Liver Transpl* 2007; **13**: 725-732 [PMID: 17457935 DOI: 10.1002/Lt.21165]
  23. **Senter-Zapata M**, Khan AS, Subramanian T, Vachharajani N, Dageforde LA, Wellen JR, Shenoy S, Majella Doyle MB, Chapman WC. Patient and Graft Survival: Biliary Complications after Liver Transplantation. *J Am Coll Surg* 2018; **226**: 484-494 [PMID: 29360615 DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2017.12.039]
  24. **Dasari BV**, Mergental H, Isaac JR, Muiesan P, Mirza DF, Perera T. Systematic review and meta-analysis of liver transplantation using grafts from deceased donors aged over 70 years. *Clin Transplant* 2017; **31** [PMID: 29044682 DOI: 10.1111/ctr.13139]
  25. **von Elm E**, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP; STROBE Initiative. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement: guidelines for reporting observational studies. *Int J Surg* 2014; **12**: 1495-1499 [PMID: 25046131 DOI: 10.1016/j.ijsu.2014.07.013]
  26. **Olthoff KM**, Kulik L, Samstein B, Kaminski M, Abecassis M, Emond J, Shaked A, Christie JD. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transpl* 2010; **16**: 943-949 [PMID: 20677285 DOI: 10.1002/lt.22091]
  27. **Thadhani R**, Pascual M, Bonventre JV. Acute renal failure. *N Engl J Med* 1996; **334**: 1448-1460 [PMID: 8618585 DOI: 10.1056/NEJM199605303342207]
  28. **Berenguer M**, Prieto M, San Juan F, Rayón JM, Martínez F, Carrasco D, Moya A, Orbis F, Mir J, Berenguer J. Contribution of donor age to the recent decrease in patient survival among HCV-infected liver transplant recipients. *Hepatology* 2002; **36**: 202-210 [PMID: 12085366 DOI: 10.1053/jhep.2002.33993]
  29. **Jiménez-Romero C**, Cambra F, Caso O, Manrique A, Calvo J, Marcacuzco A, Rioja P, Lora D, Justo I. Octogenarian liver grafts: Is their use for transplant currently justified? *World J Gastroenterol* 2017; **23**: 3099-3110 [PMID: 28533667 DOI: 10.3748/wjg.v23.i17.3099]

30. **Jiménez-Romero C**, Justo I, Marcacuzco A, García V, Manrique A, García-Sesma Á, Calvo J, Fernández I, Martín-Arriscado C, Caso Ó. Safe use of livers from deceased donors older than 70 years in recipients with HCV cirrhosis treated with direct-action antivirals. Retrospective cohort study. *Int J Surg* 2021; **91**: 105981 [PMID: 34098075 DOI: 10.1016/j.ijssu.2021.105981]
31. **Feng S**, Roberts J. An older liver in the hand, or a (possibly) younger liver in the bush? *Am J Transplant* 2005; **5**: 425-427 [PMID: 15707395 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2005.00787.x]
32. **Wall WJ**. Predicting outcome after liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1999; **5**: 458-459 [PMID: 10477850 DOI: 10.1002/Lt.500050511]
33. **Lai JC**, Covinsky K, Feng S. The octogenarian donor: can the liver be "younger than stated age"? *Am J Transplant* 2014; **14**: 1962-1963 [PMID: 25307032 DOI: 10.1111/ajt.12844]
34. **Akamatsu N**, Sugawara Y, Hashimoto D. Biliary reconstruction, its complications and management of biliary complications after adult liver transplantation: a systematic review of the incidence, risk factors and outcome. *Transpl Int* 2011; **24**: 379-392 [PMID: 21143651 DOI: 10.1111/j.1432-2277.2010.01202.x]
35. **Westerkamp AC**, Korkmaz KS, Bottema JT, Ringers J, Polak WG, van den Berg A, van Hoek B, Metselaar HJ, Porte RJ. Elderly donor liver grafts are not associated with a higher incidence of biliary complications after liver transplantation: results of a national multicenter study. *Clin Transplant* 2015; **29**: 636-643 [PMID: 25997000 DOI: 10.1111/ctr.12569]
36. **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 [PMID: 28549011 DOI: 10.1097/SLA.0000000000002305]
37. **Nardo B**, Masetti M, Urbani L, Caraceni P, Montalti R, Filipponi F, Mosca F, Martinelli G, Bernardi M, Daniele Pinna A, Cavallari A. Liver transplantation from donors aged 80 years and over: pushing the limit. *Am J Transplant* 2004; **4**: 1139-1147 [PMID: 15196073 DOI: 10.1111/j.1600-6143.2004.00472.x]
38. **Ghinolfi D**, De Simone P, Lai Q, Pezzati D, Coletti L, Balzano E, Arenga G, Carrai P, Grande G, Pollina L, Campani D, Biancofiore G, Filipponi F. Risk analysis of ischemic-type biliary lesions after liver transplant using octogenarian donors. *Liver Transpl* 2016; **22**: 588-598 [PMID: 26784011 DOI: 10.1002/lt.24401]
39. **Ghinolfi D**, Tincani G, Rreka E, Roffi N, Coletti L, Balzano E, Catalano G, Meli S, Carrai P, Petruccioli S, Biancofiore G, Filipponi F, De Simone P. Dual aortic and portal perfusion at procurement prevents ischaemic-type biliary lesions in liver transplantation when using octogenarian donors: a retrospective cohort study. *Transpl Int* 2019; **32**: 193-205 [PMID: 30198069 DOI: 10.1111/tri.13342]
40. **Gastaca M**, Valdivieso A, Pijoan J, Errazti G, Hernandez M, Gonzalez J, Fernandez J, Matarranz A, Montejo M, Ventoso A, Martinez G, Fernandez M, de Urbina JO. Donors older than 70 years in liver transplantation. *Transplant Proc* 2005; **37**: 3851-3854 [PMID: 16386560 DOI: 10.1016/j.transproceed.2005.10.040]
41. **Alamo JM**, Olivares C, Jiménez G, Bernal C, Marín LM, Tinoco J, Suárez G, Serrano J, Padillo J, Gómez MÁ. Donor characteristics that are associated with survival in liver transplant recipients older than 70 years with grafts. *Transplant Proc* 2013; **45**: 3633-3636 [PMID: 24314980 DOI: 10.1016/j.transproceed.2013.10.031]
42. **Jiménez-Romero C**, Manrique A, García-Conde M, Nutu A, Calvo J, Caso Ó, Marcacuzco A, García-Sesma Á, Álvaro E, Villar R, Aguado JM, Conde M, Justo I. Biliary Complications After Liver Transplantation From Uncontrolled Donors After Circulatory Death: Incidence, Management, and Outcome. *Liver Transpl* 2020; **26**: 80-91 [PMID: 31562677 DOI: 10.1002/lt.25646]
43. **Sundaram V**, Jones DT, Shah NH, de Vera ME, Fontes P, Marsh JW, Humar A, Ahmad J. Posttransplant biliary complications in the pre- and post-model for end-stage liver disease era. *Liver Transpl* 2011; **17**: 428-435 [PMID: 21445926 DOI: 10.1002/lt.22251]
44. **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 [PMID: 23331505 DOI: 10.1111/ajt.12034]
45. **Baccarani U**, Isola M, Adani GL, Avellini C, Lorenzin D, Rossetto A, Currò G, Comuzzi C, Toniutto P, Risaliti A, Soldano F, Bresadola V, De Anna D, Bresadola F. Steatosis of the hepatic graft as a risk factor for post-transplant biliary complications. *Clin Transplant* 2010; **24**: 631- 635 [PMID: 19878512 DOI: 10.1111/j.1399-0012.2009.01128.x]
46. **Bachar GN**, Cohen M, Belenky A, Atar E, Gideon S. Effect of aging on the adult extrahepatic bile duct: a sonographic study. *J Ultrasound Med* 2003; **22**: 879-82; quiz 883 [PMID: 14510259 DOI: 10.7863/jum.2003.22.9.879]
47. **López-Andújar R**, Orón EM, Carregnato AF, Suárez FV, Herraiz AM, Rodríguez FS, Carbó JJ, Ibars EP, Sos JE, Suárez AR, Castillo MP, Pallardó JM, De Juan Burgueño M. T-tube or no T-tube in cadaveric orthotopic liver transplantation: the eternal dilemma: results of a prospective and randomized clinical trial. *Ann Surg* 2013; **258**: 21-29 [PMID: 23426348 DOI: 10.1097/SLA.0b013e318286e0a0]
48. **Scatton O**, Meunier B, Cherqui D, Boillot O, Sauvanet A, Boudjema K, Launois B, Fagniez PL, Belghiti J, Wolff P, Houssin D, Soubrane O. Randomized trial of choledochocholedochostomy with or without a T tube in orthotopic liver transplantation. *Ann Surg* 2001; **233**: 432-437 [PMID: 11224633 DOI: 10.1097/00000658-200103000-00019]
49. **Sharma S**, Gurakar A, Jabbour N. Biliary strictures following liver transplantation: past, present and preventive strategies. *Liver Transpl* 2008; **14**: 759-769 [PMID: 18508368 DOI: 10.1002/lt.21509]
50. **Taner CB**, Bulatao IG, Willingham DL, Perry DK, Sibulesky L, Pungpapong S, Aranda-Michel J, Keaveny AP, Kramer DJ, Nguyen JH. Events in procurement as risk factors for ischemic cholangiopathy in liver transplantation using donation after cardiac death donors. *Liver Transpl* 2012; **18**: 100-111 [PMID: 21837741 DOI: 10.1002/lt.22404]



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**  
7041 Koll Center Parkway, Suite 160, Pleasanton, CA 94566, USA  
**Telephone:** +1-925-3991568  
**E-mail:** [bpgoffice@wjgnet.com](mailto:bpgoffice@wjgnet.com)  
**Help Desk:** <https://www.f6publishing.com/helpdesk> <https://www.wjgnet.com>

