

# UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA  
Departamento de Cirugía



## TESIS DOCTORAL

**Análisis de los resultados del trasplante hepático con el empleo de injertos procedentes de donantes mayores de 70 años**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Óscar Caso Maestro**

Directores

Carlos Jiménez Romero  
Enrique Moreno González  
Alejandro Manrique Municio

**Madrid, 2015**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Cirugía**



**ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DEL TRASPLANTE  
HEPÁTICO CON EL EMPLEO DE INJERTOS  
PROCEDENTES DE DONANTES MAYORES DE 70 AÑOS**

**TESIS DOCTORAL**

Oscar Caso Maestro

Madrid, 2014

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

**Departamento de Cirugía**



**ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DEL TRASPLANTE  
HEPÁTICO CON EL EMPLEO DE INJERTOS  
PROCEDENTES DE DONANTES MAYORES DE 70 AÑOS**

**TESIS DOCTORAL**

Oscar Caso Maestro

**DIRECTORES**

Carlos Jiménez Romero

Enrique Moreno González

Alejandro Manrique Municio

**Madrid, 2014**



## **TÍTULO**

Análisis de los resultados del trasplante hepático  
con el empleo de injertos procedentes de  
donantes mayores de 70 años

## **DIRECTORES**

Prof. Carlos Jiménez Romero

Prof. Enrique Moreno González

Dr. Alejandro Manrique Municio

## **CENTRO**

Universidad Complutense de Madrid

Facultad de Medicina

Departamento de Cirugía

**AÑO**

2014



INFORME DEL DIRECTOR/ES DE LA TESIS	
Nombre <b>CARLOS JIMÉNEZ ROMERO</b>	DNI <u>4537200J</u> @ <u>luiscarlos.jimenez@salud.madrid.org</u>
Centro <b>DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA. FACULTAD DE MEDICINA. UCM</b>	
Nombre <b>ENRIQUE MORENO GONZÁLEZ</b>	DNI <u>359490T</u> @ <u>enrique.moreno@salud.madrid.org</u>
Centro <b>DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA. FACULTAD DE MEDICINA. UCM</b>	
Nombre <b>ALEJANDRO MANRIQUE MUNICIO</b>	DNI <u>03456974M</u> @ <u>alejandro.manrique@salud.madrid.or</u>
Centro <b>DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA. FACULTAD DE MEDICINA. UCM</b>	

EVALUADORES ESPECIALISTAS EN LA MATERIA	
Nombre <b>CARMELO LOINAZ SEGUOLA</b>	D.N.I <b>15962031P</b>
Centro <b>DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA. FACULTAD DE MEDICINA. UCM</b>	
Nombre <b>ADOLFO GARCÍA GUTIÉRREZ</b>	D.N.I <b>44263834N</b>
Centro <b>DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA. FACULTAD DE MEDICINA. UCM</b>	

APROBACIÓN DEL DEPARTAMENTO/COMISIÓN RESPONSABLE DEL PROGRAMA DE POSTGRADO
<p>A la vista de los informes emitidos por los Directores de la Tesis, así como los informes de los especialistas indicados en los apartados anteriores, se autoriza la admisión a trámite de la Tesis Doctoral, enviándose a esa Comisión de Doctorado, para la designación y nombramiento del Tribunal, dando conformidad a la siguiente documentación que se adjunta:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>* Informe del cumplimiento de los criterios establecidos para garantizar la calidad de la tesis.</li> <li>* Informes favorables de los especialistas indicados.</li> <li>* Informe del Director/res de la Tesis Doctoral.</li> <li>* Informes de idoneidad de cada uno de los miembros del tribunal de la propuesta realizada.</li> </ul> <p>Fecha _____ Fdo: _____</p>

Este apartado unicamente deberá cumplimentarse cuando corresponda

FORMATO PUBLICACIONES       AUTORIZACIÓN PRESENTACIÓN EN IDIOMA \_\_\_\_\_

MENCIÓN EUROPEA       SE AUTORIZA LA ACTUACIÓN DE VOCALES (MÁXIMO 2) POR VIDEOCONFERENCIA

Conforme: \_\_\_\_\_ Fdo: \_\_\_\_\_



## Informe del Director de la Tesis Doctoral

<b>DATOS DE LA TESIS DOCTORAL</b>	
<b>Nombre del Doctorando</b>	Oscar Caso Maestro
<b>Título de la Tesis</b>	Análisis de los resultados del trasplante hepático con injertos procedentes de donantes >70 años
<b>Facultad o Centro</b>	Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid

<b>DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL</b>	
<b>Nombre Completo</b>	Luis Carlos Jiménez Romero
<b>Centro al que pertenece y dirección</b>	Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Plaza de Ramón y Cajal S/N 28040 Madrid
<b>D.N.I./Pasaporte</b>	4537200-J
<b>e-mail</b>	luiscarlos.jimenez@salud.madrid.org

	<b>VALORACIÓN DE LA TESIS</b>			
	<b>Muy Buena</b>	<b>Buena</b>	<b>Suficiente</b>	<b>Deficiente</b>
<b>Originalidad</b>	X			
<b>Definición Objetivos</b>	X			
<b>Metodología</b>	X			
<b>Relevancia Resultados</b>	X			
<b>Discusión / Conclusiones</b>	X			

**INFORME** (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

La tesis realizada por Oscar Caso Maestro con el título “Análisis de los resultados del trasplante hepático con el empleo de injertos procedentes de donantes  $\geq 70$  años” reúne en cuanto a originalidad, metodología y diseño las condiciones necesarias para ser presentada ante un tribunal para su evaluación, siendo las conclusiones obtenidas de gran interés para su aplicación en el ámbito clínico.

*Este impreso deberá entregarse al Departamento/Órgano responsable del Posgrado/ Comisión responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral. Asimismo, deberá incluirse entre la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la designación del Tribunal y aprobación de la defensa de la Tesis Doctoral.*



## Informe del Director de la Tesis Doctoral

<b>DATOS DE LA TESIS DOCTORAL</b>	
<b>Nombre del Doctorando</b>	Oscar Caso Maestro
<b>Título de la Tesis</b>	Análisis de los resultados del trasplante hepático con injertos procedentes de donantes >70 años
<b>Facultad o Centro</b>	Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid

<b>DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL</b>	
<b>Nombre Completo</b>	Enrique Moreno González
<b>Centro al que pertenece y dirección</b>	Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Plaza de Ramón y Cajal S/N 28040 Madrid
<b>D.N.I./Pasaporte</b>	359490-T
<b>e-mail</b>	enrique.moreno@salud.madrid.org

	<b>VALORACIÓN DE LA TESIS</b>			
	<b>Muy Buena</b>	<b>Buena</b>	<b>Suficiente</b>	<b>Deficiente</b>
<b>Originalidad</b>		X		
<b>Definición Objetivos</b>	X			
<b>Metodología</b>		X		
<b>Relevancia Resultados</b>	X			
<b>Discusión / Conclusiones</b>	X			

**INFORME** (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

Don Oscar Caso Maestro, ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo “Análisis de los resultados del trasplante hepático con el empleo de injertos procedentes de donantes  $\geq 70$  años”, que a nuestro juicio reúne las condiciones para optar al Grado de Doctor.

*Este impreso deberá entregarse al Departamento/Órgano responsable del Posgrado/ Comisión responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral. Asimismo, deberá incluirse entre la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la designación del Tribunal y aprobación de la defensa de la Tesis Doctoral.*



## Informe del Director de la Tesis Doctoral

<b>DATOS DE LA TESIS DOCTORAL</b>	
<b>Nombre del Doctorando</b>	Oscar Caso Maestro
<b>Título de la Tesis</b>	Análisis de los resultados del trasplante hepático con injertos procedentes de donantes >70 años
<b>Facultad o Centro</b>	Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid

<b>DATOS DEL DIRECTOR DE LA TESIS DOCTORAL</b>	
<b>Nombre Completo</b>	Alejandro Manrique Municio
<b>Centro al que pertenece y dirección</b>	Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Plaza de Ramón y Cajal S/N 28040 Madrid
<b>D.N.I./Pasaporte</b>	03456974-M
<b>e-mail</b>	alejandro.manrique@salud.madrid.org

	<b>VALORACIÓN DE LA TESIS</b>			
	<b>Muy Buena</b>	<b>Buena</b>	<b>Suficiente</b>	<b>Deficiente</b>
<b>Originalidad</b>	X			
<b>Definición Objetivos</b>	X			
<b>Metodología</b>	X			
<b>Relevancia Resultados</b>	X			
<b>Discusión / Conclusiones</b>	X			

**INFORME** (en caso necesario se podrán añadir más hojas):

La tesis doctoral desarrollada es de enorme importancia en un tema crucial como es el trasplante hepático y la utilización de órganos para el mismo. La ampliación en el número de los grupos de trasplante en nuestro país, el aumento de las indicaciones y la disminución de donantes óptimos, hace que cada vez cobre más valor la utilización de injertos considerados como subóptimos. Entre estos injertos están los procedentes de donantes mayores de 70 años, en los que se deben realizar unas consideraciones especiales para poder estimar su validez. La introducción realizada en este trabajo repasa de forma amplia y profunda toda la literatura relevante en este campo. Los objetivos planteados en esta tesis doctoral, intentan responder a las preguntas relacionadas con la utilización de este tipo de injertos y los métodos desarrollados están dirigidos a dar respuesta a la hipótesis de trabajo. La muestra de estudio es amplia y puede considerarse muy adecuada para analizar los objetivos planteados. Los resultados obtenidos son de una extraordinaria relevancia para la utilización de los injertos considerados como subóptimos y el adecuado "emparejamiento" con el receptor. En la actualidad, la asignación de los órganos a los pacientes en lista de espera debe tener en cuenta estos aspectos y no solamente el tiempo de permanencia en lista de espera, o la puntuación en las escalas de MELD o Child. La discusión expone de forma clara los puntos en común y las diferencias con los datos publicados en la literatura, incidiendo en los temas fundamentales a tener en cuenta con la utilización de este tipo de injertos. Las conclusiones que se extraen del trabajo realizados, exponen con claridad y de forma concisa los resultados relevantes del trabajo, los cuales se pueden considerar de enorme utilidad para la práctica clínica diaria.

*Este impreso deberá entregarse al Departamento/Órgano responsable del Posgrado/ Comisión responsable del Programa de Doctorado, para su estudio y aprobación en la admisión a trámite de la tesis doctoral. Asimismo, deberá incluirse entre la documentación enviada a la Comisión de Doctorado para la designación del Tribunal y aprobación de la defensa de la Tesis Doctoral.*

# **AGRADECIMIENTOS**



Al Profesor Carlos Jiménez Romero, Jefe de Servicio de Cirugía General y Trasplante de Órganos Abdominales del Hospital 12 de Octubre, director de esta tesis, porque sin su constante dedicación, ideas y paciencia, este proyecto no habría sido posible.

Al Profesor Enrique Moreno González, Catedrático de Cirugía de la Universidad Complutense de Madrid, director de esta tesis, por haberme permitido realizar este trabajo y por sus enseñanzas en la cirugía general y el trasplante de órganos abdominales.

Al Doctor Alejandro Manrique Municio, Médico Adjunto de Cirugía General y Trasplante de Órganos Abdominales del Hospital 12 de Octubre, director de esta tesis, por su constancia y manera de trabajar que nos transmite esa pasión por la cirugía y por sus constantes ideas y ayuda durante la realización de este trabajo.

A todos los médicos, tanto adjuntos como residentes, del servicio de Cirugía General y Trasplante de Órganos Abdominales del Hospital 12 de Octubre, tanto por sus enseñanzas como por su constante ayuda en la práctica clínica diaria; y en especial al doctor Iago Justo Alonso, Médico Adjunto de Cirugía General y Trasplante de Órganos Abdominales del Hospital 12 de Octubre, por facilitar que esta tesis haya salido adelante y por todo su constante apoyo y ayuda. Por ser además de compañero un gran amigo.

A la coordinación de trasplante del Hospital 12 de Octubre por facilitarme toda la información necesaria para realizar este trabajo

A David Lora Pablos, miembro de la Unidad de Investigación del Hospital 12 de Octubre por su inestimable colaboración en el análisis estadístico de esta tesis, sin su ayuda este trabajo no habría sido posible.

Finalmente, mi más profundo agradecimiento a mis padres, y a Úrsula por su constante ánimo, cariño, paciencia y comprensión durante el largo tiempo dedicado a la realización de esta tesis. Gracias por estar siempre a mi lado.



# **ABREVIATURAS**



- ACVA: accidente cerebrovascular agudo
- ADVP: adicto a drogas vía parenteral
- AGD: arteria gastroduodenal
- AMI: arteria mesentérica inferior
- AMS: arteria mesentérica superior
- AP: actividad de protrombina
- AZA: azatioprina
- Br: bilirrubina
- CBP: cirrosis biliar primaria
- CBS: cirrosis biliar secundaria
- CC: colangiocarcinoma
- CEP: colangitis esclerosante primaria
- CHC: carcinoma hepatocelular
- CMV: citomegalovirus
- CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica
- Cr: Creatinina
- CTPH: colangiografía transparietal hepática
- CyA: ciclosporina
- DCD: donation after cardiac death
- DM: diabetes mellitus
- DPPI (TIPS): derivación porto-sistémica percutánea intrahepática
- DRI: donor risk index

- EICH: enfermedad injerto contra huésped
- ELTR: europeo liver transplant registry
- FPI: fallo primario del injerto
- FRA: fracaso renal agudo
- GC: gasto cardiaco
- GCS: Glasgow coma scale
- Glu: glucosa
- GRWR: graft-recipient weight ratio
- HTA: hipertensión arterial
- HTP: hipertensión portal
- IAM: infarto agudo de miocardio
- ICN: inhibidores de la calcineurina
- IGHB: inmunoglobulina humana contra el virus de la hepatitis B
- IHA: insuficiencia hepática aguda
- IMC: índice de masa corporal
- IMS: inmunosupresión
- K: potasio
- MELD: model for end-stage liver disease
- MMF: micofenolato mofetil
- Na: sodio
- NE: nutrición enteral
- NPT: nutrición parenteral total

- ORPS: older recipient prognostic score
- PAF: polineuropatía amiloidótica familiar
- PBE: peritonitis bacteriana espontánea
- PCP: presión capilar pulmonar
- PCR: parada cardiorrespiratoria
- pmh: por millón de habitantes
- PVC: presión venosa central
- QETA: quimioembolización transarterial
- RA: rechazo agudo
- RC: rechazo crónico
- RCP: reanimación cardiopulmonar
- RETH: *Registro Español de Trasplante Hepático*
- RF: radiofrecuencia
- RMN: resonancia magnética nuclear
- RT: radioterapia
- RVS: respuesta viral sostenida
- SDRA: síndrome de distrés respiratorio agudo
- SNC: sistema nervioso central
- SNY: sonda nasoyeyunal
- TA: tensión arterial
- TAC: tomografía axial computerizada
- TAD: tensión arterial diastólica

- TAH: trombosis de la arteria hepática
- TAM: tensión arterial media
- TCE: traumatismo craneoencefálico
- TGI: tracto gastrointestinal
- TH: trasplante hepático
- THDV: trasplante hepático con donante vivo
- TNE: tumor neuroendocrino
- TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado o tiempo de cefalina
- UCI: unidad de cuidados intensivos
- UNOS: *United Network for Organ Sharing*
- VEB: virus de Epstein-Barr
- VHB: virus de la hepatitis B
- VHC: virus de la hepatitis C
- VHD: virus de la hepatitis delta
- VHS: virus del herpes simple
- VIH: virus de la inmunodeficiencia humana
- VMS: vena mesentérica superior
- VVZ: virus varicela-zoster

# TABLAS



- Tabla 1.** Factores de mal pronóstico en el paciente con IHA grave
- Tabla 2.** Principales series de TH con injertos procedentes de bipartición
- Tabla 3.** Principales series de THDV en adultos
- Tabla 4.** Principales experiencias publicadas de TH con injertos >70 años
- Tabla 5.** Parámetros analíticos normales en el laboratorio del Hospital 12 de Octubre
- Tabla 6.** Estratos en los que se ha dividido la edad del receptor
- Tabla 7.** Clasificación de la UNOS según el estatus funcional del paciente
- Tabla 8.** Grados de rechazo agudo (criterios de Banff)
- Tabla 9.** Número total de TH por año durante el periodo de estudio
- Tabla 10.** Sexo y edad de los donantes en cada grupo
- Tabla 11.** IMC del donante en cada grupo
- Tabla 12.** Causas de éxitus de los donantes
- Tabla 13.** Antecedentes del donante en cada grupo
- Tabla 14.** Situación hemodinámica de los donantes
- Tabla 15.** Datos analíticos de los donantes en cada grupo
- Tabla 16.** Grado de esteatosis de los injertos hepáticos
- Tabla 17.** Lesión de preservación de los injertos hepáticos en cada grupo
- Tabla 18.** Edad y sexo del receptor
- Tabla 19.** Etiología y presencia de CHC en la pieza de explante en cada grupo
- Tabla 20.** Estadio funcional Child-Pugh y MELD en cada grupo
- Tabla 21.** Parámetros de laboratorio (hematología y bioquímica)
- Tabla 22.** Estatus UNOS en cada grupo

- Tabla 23.** Antecedentes relevantes de los receptores en cada grupo
- Tabla 24.** Tiempos de isquemia fría y caliente en cada grupo
- Tabla 25.** Requerimientos transfusionales durante el TH en cada grupo
- Tabla 26.** Reconstrucción de la vía biliar en cada grupo
- Tabla 27.** Tasas de éxitus intraoperatorio, FPI y estancia hospitalaria
- Tabla 28.** Valores analíticos en el día +1
- Tabla 29.** Valores analíticos en el día +3
- Tabla 30.** Valores analíticos en el día +7
- Tabla 31.** Valores analíticos en el día +30
- Tabla 32.** Régimen basal de IMS
- Tabla 33.** Rechazo agudo y crónico en cada grupo
- Tabla 34.** Complicaciones infecciosas postoperatorias
- Tabla 35.** Complicaciones médicas postoperatorias asociadas al TH
- Tabla 36.** Complicaciones quirúrgicas postoperatorias
- Tabla 37.** Tumores *de novo* en cada grupo
- Tabla 38.** Recidiva del VHC sobre el injerto en cada grupo
- Tabla 39.** Causas y tiempo medio desde el TH hasta el retrasplante
- Tabla 40.** Causas de éxitus entre los 2 grupos de estudio
- Tabla 41.** Supervivencia actuarial del paciente
- Tabla 42.** Supervivencia actuarial del injerto
- Tabla 43.** Supervivencia del injerto en función de la edad del donante

**Tabla 44.** Emparejamiento donante-receptor en función del sexo en cada grupo (Va: varón; Mu: mujer)

**Tabla 45.** Supervivencia del injerto en toda la muestra en función del valor de D-MELD

**Tabla 46.** Supervivencia del injerto en función de la presencia de VHC

**Tabla 47.** Supervivencia del injerto en pacientes VHC según la edad del donante

**Tabla 48.** Supervivencia del injerto en pacientes con recidiva del VHC

**Tabla 49.** Análisis multivariante de las características del donante

**Tabla 50.** Análisis multivariante de las características del receptor

**Tabla 51.** Análisis multivariante de las características del procedimiento quirúrgico

**Tabla 52.** Análisis multivariante de las variables del manejo y evolución post-TH

**Tabla 53.** Modelo multivariable para la supervivencia del injerto mediante regresión de Cox

**Tabla 54.** Características demográficas de los donantes

**Tabla 55.** Parámetros analíticos de los donantes en cada grupo

**Tabla 56.** Parámetros de estabilidad hemodinámica del donante

**Tabla 57.** Variables que analizan la calidad del injerto

**Tabla 58.** Características demográficas del receptor

**Tabla 59.** Estadio funcional y clínico del receptor en el momento del TH

**Tabla 60.** Datos analíticos del receptor

**Tabla 61.** Antecedentes medico-quirúrgicos del receptor

**Tabla 62.** Características del procedimiento quirúrgico

**Tabla 63.** Estancia hospitalaria y régimen de IMS

**Tabla 64.** Rechazo y características del mismo

**Tabla 65.** Modelo de regresión logística binaria de las características del donante

**Tabla 66.** Modelo de regresión logística binaria de las características del receptor

**Tabla 67.** Modelo de regresión logística binaria de las variables dependientes del manejo y evolución post-trasplante

**Tabla 68.** Modelo de regresión logística múltiple

# FIGURAS



- Figura 1.** Tipos de respuesta virológica al tratamiento antiviral en la hepatitis crónica C
- Figura 2.** Criterios de trasplante hepático para el hepatocarcinoma (The CHC metro-ticketing)
- Figura 3.** Sistema de estadificación BCLC del hepatocarcinoma
- Figura 4.** Protocolo de TH en CC irresecable de la Clínica Mayo
- Figura 5.** Fórmula para calcular el índice MELD
- Figura 6.** Mortalidad en lista de espera de TH según índice MELD
- Figura 7.** Supervivencia de paciente e injerto, respectivamente en el TH en función del periodo de realización (RETH 1984-2010)
- Figura 8.** Evolución de la lista de espera por años (Memoria 2012 de la ONT)
- Figura 9.** Número de trasplantes realizados en España según el año (RETH 1984-2012)
- Figura 10.** Evolución de la edad de los donantes hepáticos por periodos (RETH 1984-2010)
- Figura 11.** Detalle de un injerto hepático con quistes simples bilobares
- Figura 12.** Relación de TH según tipo de injerto 2012 (Memoria anual ONT)
- Figura 13.** Esquema detallado de una bipartición hepática
- Figura 14.** Trasplante hepático con injertos no convencionales en Europa (ELTR 2009)
- Figura 15.** Trasplante hepático DCD en distintos países europeos
- Figura 16.** Promedio anual del crecimiento de la población, 1950-2050
- Figura 17.** Causas de rechazo del hígado en España (RETH 2011)
- Figura 18.** Modelo binario CART (Ld-MaS: large droplet macrovesicular steatosis)
- Figura 19.** Curvas de supervivencia Kaplan-Meier según el ORPS score
- Figura 20.** Probabilidad de hepatitis grave (F3 o F4) y hepatitis colestásica fibrosante (HCF) respectivamente, por VHC, en función de la edad del donante

**Figura 21.** Exposición de la cavidad abdominal en un donante de órganos abdominales

**Figura 22.** Detalle de la cirugía de banco

**Figura 23.** Grado de obesidad en función del IMC

**Figura 24.** Clasificación de Child-Pugh-Turcotte

**Figura 25.** Página WEB de la clínica Mayo para el cálculo del MELD

**Figura 26.** Distribución de los pacientes por año

**Figura 27.** Distribución del sexo del donante por grupos

**Figura 28.** Distribución gráfica de los pacientes en función de su IMC

**Figura 29.** Tiempo medio de ingreso en UCI de los donantes

**Figura 30.** Grado de esteatosis de los injertos hepáticos

**Figura 31.** Principales indicaciones de TH en ambos grupos

**Figura 32.** Evolución de la GOT y la GPT durante los primeros 30 días

**Figura 33.** Evolución de la actividad de protrombina durante los primeros 30 días

**Figura 34.** Tipos de complicaciones médicas en cada grupo

**Figura 35.** Tipos de tumores *de novo* en cada grupo de estudio

**Figura 36.** Supervivencia global del paciente

**Figura 37.** Supervivencia global del injerto

**Figura 38.** Supervivencia del paciente según el grupo de estudio

**Figura 39.** Supervivencia del injerto según el grupo de estudio

**Figura 40.** Supervivencia del injerto en función de la edad del donante

**Figura 41.** Supervivencia del injerto en el grupo B en función del sexo del donante

**Figura 42.** Supervivencia del injerto en el grupo A en función del sexo del donante

**Figura 43.** Supervivencia del injerto en el grupo B en función de la obesidad del donante

**Figura 44.** Supervivencia del injerto en el grupo A en función de la obesidad del donante

**Figura 45.** Supervivencia del injerto en el grupo A en función del MELD del receptor

**Figura 46.** Supervivencia del injerto en toda la muestra según el valor de D-MELD

**Figura 47.** Supervivencia del injerto según el valor de D-MELD en pacientes VHC+ del grupo A

**Figura 48.** Supervivencia del injerto en cada grupo en función de la presencia de VHC

**Figura 49.** Supervivencia del injerto en pacientes VHC+ utilizando los 70 años como punto de corte en la edad del donante

**Figura 50.** Supervivencia del injerto en pacientes VHC+ utilizando los 75 años como punto de corte en la edad del donante

**Figura 51.** Supervivencia del injerto en pacientes VHC+ utilizando los 80 años como punto de corte en la edad del donante

**Figura 52.** Supervivencia del injerto en función de la edad del donante en pacientes VHC+

**Figura 53.** Supervivencia del injerto en pacientes VHC+ con recidiva viral

**Figura 54.** Supervivencia del injerto en pacientes VHC+ con recidiva viral (2)

**Figura 55.** Relación de TH con injertos  $\geq 70$  años en pacientes con cirrosis VHC por año



# RESUMEN



# ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO CON EL EMPLEO DE INJERTOS PROCEDENTES DE DONANTES MAYORES DE 70 AÑOS

## Introducción

El aumento de las indicaciones junto con un descenso en el número de donantes ha hecho que exista un fuerte desbalance entre la oferta y la demanda de injertos hepáticos, condicionando que el tiempo medio de espera para recibir un trasplante hepático (TH) haya ido aumentando de forma progresiva en los últimos años. En la última década el interés de los distintos equipos de trasplante de todo el mundo se ha centrado en buscar diferentes alternativas para ampliar el número de donantes. Una de las principales fuentes son los donantes de edad avanzada, lo cual ha permitido ampliar el número de donantes hepáticos hasta en un 20%. En la tabla 1 podemos observar los resultados del TH con injertos procedentes de donantes  $\geq 70$  años de las principales series publicadas en la literatura.

**Tabla 1.** Principales series publicadas en la literatura que analizan los resultados del TH con injertos  $\geq 70$  años

Autor	N	Edad media del donante	Esteatosis	FPI	Superviv paciente	Superviv injerto
<b>Emre (1996)</b>	36	>70	50%	5.5%	1a:91%	1a:85%
<b>Cuende (2002)</b>	>300	>70	-	-	-	5a:53%
		>80	-	-	-	5a:51%
<b>Segev (2007)</b>	1043	>70	-	-	3a:81,2%	3a:74,9%
<b>Cescom (2008)</b>	111	>70	52%	7%	5a: 66%	5a:62%
	41	>80	58%	0%	5a:86%	5a:81%
<b>Shingal (2008)</b>	197	>80	-	-	1a:81%	1a:75,5%
					3a:69.1%	3a:61.2%
<b>Chedid (2014)</b>	109	>70	30%	2,75%	1a:90%	1a:85%
					5a:75%	5a:69%
<b>Franco (2014)</b>	211	>70	-	-	Global:57%	Global:52%

## **Objetivos**

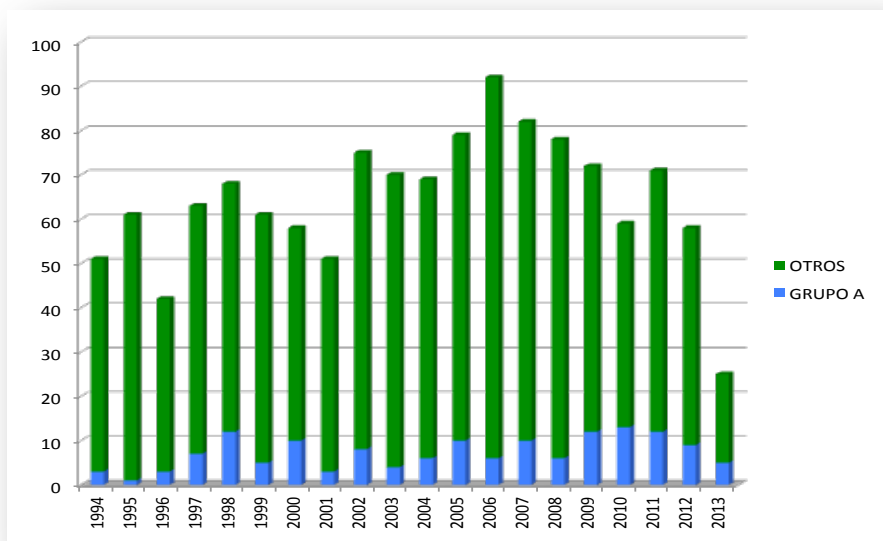
Los objetivos del presente trabajo han sido: a) Realizar un análisis comparativo entre receptores que recibieron un TH con un injerto  $\geq 70$  años y los que recibieron un injerto  $< 65$  años; b) Analizar los factores de riesgo que pueden determinar la supervivencia del injerto en el TH con el empleo de injertos procedentes de donantes  $\geq 70$  años; c) Analizar los factores de riesgo que pueden determinar la recidiva agresiva de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) en el injerto entre los TH que se realizaron con injertos de donantes  $\geq 70$  años.

## **Pacientes y métodos**

Desde Abril de 1986 hasta Mayo de 2012 se han realizado 1598 TH en 1428 pacientes en el Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid. En base a esta población, hemos llevado a cabo un estudio longitudinal y retrospectivo de casos y controles, de los cuáles 131 fueron trasplantados con injertos  $\geq 70$  años (grupo A o casos) y 262 fueron trasplantados con injertos  $< 65$  años (grupo B o controles). Se han estudiado múltiples variables del donante, del receptor, del periodo perioperatorio y del manejo y evolución del trasplante. Para identificar posibles factores predictores de pérdida del injerto se realizó un análisis multivariable de regresión de COX en base a la supervivencia del injerto y para identificar posibles factores de recurrencia de la infección por el VHC sobre el injerto hepático, se realizó un análisis de regresión logística binaria y múltiple. Una  $p < 0,05$  fue considerada estadísticamente significativa.

## **Resultados**

Durante el periodo de estudio los trasplantes realizados con donantes  $\geq 70$  años se han distribuido por años como refleja la figura 1. En los últimos años entre un 15-25% de todos los trasplantes realizados se han hecho con donantes  $\geq 70$  años.



**Figura 1.** Distribución de los pacientes por año

En las tablas 2, 3, 4 y 5 podemos observar todas las variables entre las que hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas al realizar el análisis comparativo. Después de un seguimiento medio global del paciente de  $75 \pm 61$  meses (0-233), tuvieron lugar 145 (36,9%) éxitos. La supervivencia global del paciente fue del 63,1%, mientras que la supervivencia actuarial a 1, 3 y 5 años fue del 85%, 78,2% y 72,2%, respectivamente. Por otro lado, el seguimiento medio global del injerto fue de  $70 \pm 60$  meses (0-233), con una pérdida de 161 (41%) injertos, de los cuales solo 29 (7,4%) fueron por retrasplante. La supervivencia global del injerto fue del 59%, mientras que la supervivencia actuarial a 1, 3 y 5 años fue del 81,7%, 74,5% y 67,8%, respectivamente. Las diferencias entre los 2 grupos de estudio no fueron estadísticamente significativas. Sin embargo, encontramos que la supervivencia del injerto era significativamente menor entre los pacientes del grupo A que tenían un MELD  $\geq 25$ , entre los que tenían un D-MELD  $\geq 2000$ , entre los pacientes VHC+ con un D-MELD

≥1000 que recibieron un injerto entre 70-79 años y entre los pacientes VHC+ que recibieron un injerto ≥80 años (figura 2).

**Tabla 2.** Características del donante

	GRUPO A	GRUPO B	p
<b>Sexo</b>			
Hombre	58 (44,3%)	171 (65,3%)	<b>0,00</b>
Mujer	73 (55,7%)	91 (34,7%)	
<b>Edad</b>	76±5 (70-89)	43±15 (11-64)	<b>0,00</b>
<b>IMC</b>			
Normal /Sobrepeso	94 (73%)	226 (87,4%)	<b>0,00</b>
Obesidad	34 (27%)	33 (12,6%)	
<b>Éxitus por ACVA</b>	22 (16,8%)	19 (7,3%)	<b>0,00</b>
<b>HTA</b>	64 (48,9%)	59 (22,5%)	<b>0,00</b>
<b>DM</b>	19 (14,5%)	15 (5,7%)	<b>0,00</b>
<b>Estancia en UCI</b>	47 ± 41 horas (9-360)	83 ± 108 horas (2-840)	<b>0,00</b>
<b>PCR</b>	9 (6,9%)	51 (19,5%)	<b>0,00</b>
<b>Hipotensión</b>	26 (19,8%)	80 (30,5%)	<b>0,02</b>
<b>Glucosa</b>	168 ± 64 (74-620)	159 ± 78 (5-972)	<b>0,01</b>
<b>Sodio</b>	146 ± 8 (130-170)	150 ± 22 (102-175)	<b>0,01</b>
<b>GOT</b>	38 ± 34 (10-286)	71 ± 100 (5-477)	<b>0,00</b>
<b>GPT</b>	27 ± 22 (3-122)	57 ± 95 (4-385)	<b>0,00</b>

**Tabla 3.** Características pre-TH del receptor

	GRUPO A	GRUPO B	p
<b>Edad</b>	55,56±9,5 (27-72)	51,8±10,73 (18-73)	<b>0,00</b>
<b>Sexo</b>			
Hombre	107 (81,7%)	180 (68,7%)	<b>0,00</b>
Mujer	24 (18,3%)	82 (31,3%)	
<b>VHC</b>	51 (38,9%)	133 (50,8%)	<b>0,03</b>
<b>CHCc</b>	49 (37,4%)	64 (24,4%)	<b>0,00</b>
<b>MELD</b>	14,44±5,76 (6-35)	15,43±5,59 (6-40)	<b>0,04</b>
<b>MELD-Na</b>	15,53±6,22 (6-35)	17,84±6,99 (6-40)	<b>0,04</b>
<b>D-MELD</b>	1090±439 (438-2870)	653±355 (88-2440)	<b>0,00</b>
<b>Br. total</b>	3,8 ± 7,1 (0,3-63)	4,1 ± 6,1 (0,31-59,5)	<b>0,01</b>

**Tabla 4.** Características perioperatorias del TH

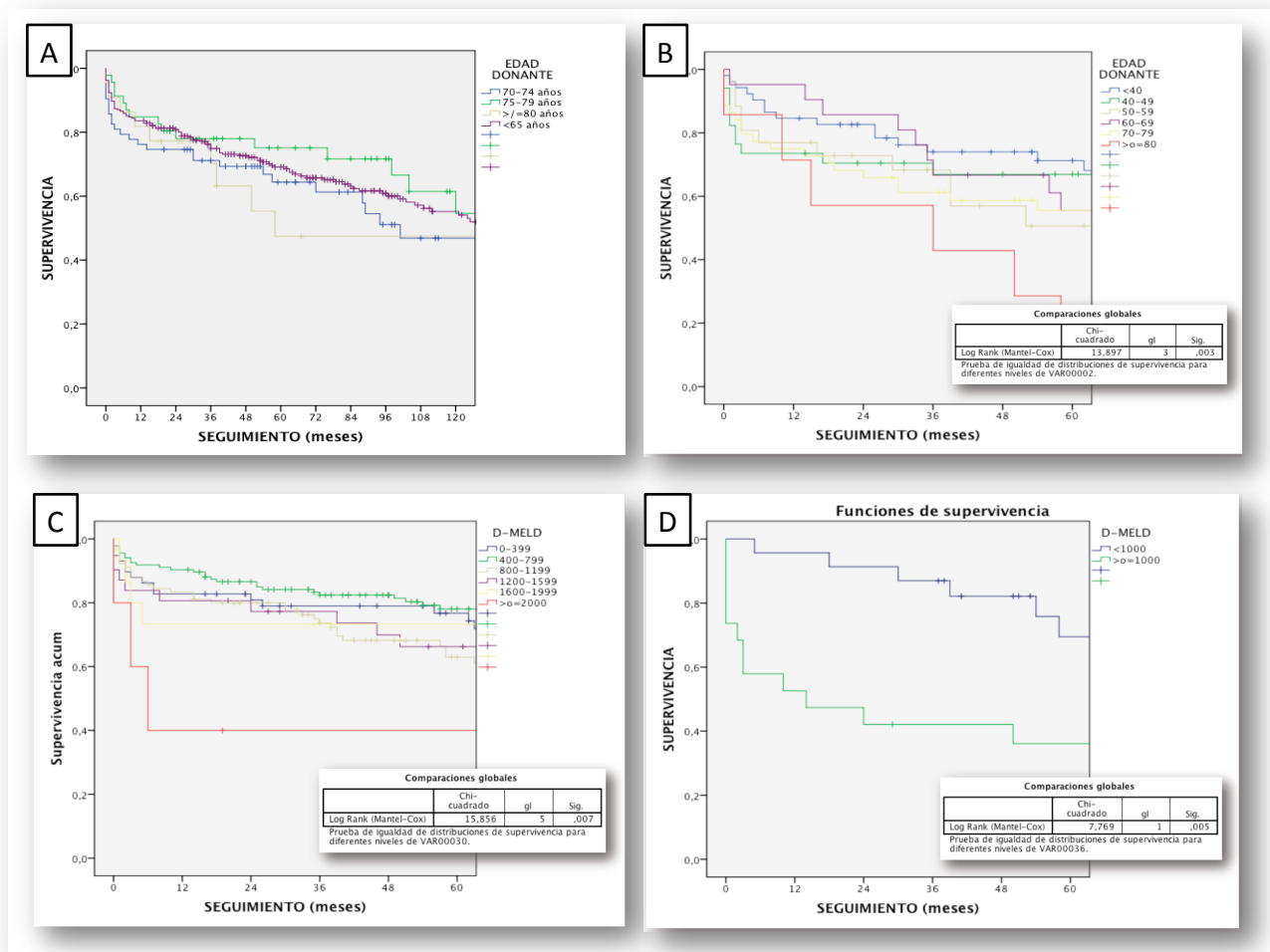
	GRUPO A	GRUPO B	p
Isquemia fría (min)	438 ± 172 (120-975)	386 ± 188 (100-1020)	<b>0,00</b>
Colédoco-coledocostomía sin Kehr	117 (89,3%)	194 (74%)	<b>0,00</b>

**Tabla 5.** Características del manejo y evolución del TH

	GRUPO A	GRUPO B	p
GPT día +1	630 ± 413 (25-2000)	602 ± 579 (7-4298)	<b>0,05</b>
Act. Protrombina día +1	57 ± 17 (26,77-112,32)	65 ± 17 (31-111,4)	<b>0,00</b>
Bilirrubina día +3	3,8 ± 3,4 (0,30-15,7)	3,1 ± 4,2 (0,3-33,7)	<b>0,00</b>
GOT día +3	243 ± 242 (33-1560)	201 ± 298 (10-2531)	<b>0,00</b>
GPT día +3	568 ± 460 (5-2901)	489 ± 625 (16-5200)	<b>0,00</b>
GGT día +3	151 ± 127 (17-764)	14 ± 155 (14-799)	<b>0,02</b>
Act. Protrombina día +3	75 ± 20 (31,11-130)	85 ± 19 (20,95-131)	<b>0,00</b>
Albúmina día +7	2,7 ± 0,4 (1,33-3,62)	2,9 ± 0,6 (1,1-8,6)	<b>0,00</b>
Act. Protrombina día +7	81 ± 19 (29-122,72)	87 ± 17 (33-129,53)	<b>0,01</b>
Rechazo agudo (RA)	44 (33,6%)	115 (43,9%)	<b>0,05</b>
Recidiva VHC (días)	285±318 (13-1202)	482±681 (8-3687)	<b>0,00</b>
Recidiva VHC (F3 o F4)	20 (64,5%)	30 (32,25%)	<b>0,02</b>
Retrasplante (días)	75±117 (3-296)	960±945 (0-3080)	<b>0,02</b>

Una vez completado el análisis bivariable y de supervivencia, hemos realizado un análisis multivariable mediante una regresión de COX en base a la supervivencia del injerto en un intento de identificar qué factores se asociaban con una menor supervivencia del injerto hepático cuando se utilizaban donantes  $\geq 70$  años, donde hemos podido observar cómo la edad del receptor, la obesidad del donante, el ACVA como causa de éxitus del donante, la presencia de carcinoma hepatocelular (CHC) y un mayor tiempo de isquemia fría han sido factores de riesgo independientes para una peor supervivencia del injerto.

Finalmente, hemos analizado qué factores se asociaban con la recidiva del VHC sobre el injerto entre los pacientes del grupo A mediante un modelo de regresión logística binaria y múltiples en el que hemos obtenido que una mayor edad del donante y un D-MELD  $\geq 1000$  aumentaban el riesgo de recidiva del VHC 1,2 y 10 veces, respectivamente; y la DM del donante era un factor protector de la misma.



**Figura 2.** Curvas de supervivencia. A) Supervivencia del injerto en el grupo A en función de la edad del donante. B) Supervivencia del injerto en receptores VHC+ del grupo A en función de la edad del donante. C) Supervivencia del injerto en función del D-MELD. D) Supervivencia del injerto en el grupo A en función del D-MELD.

**Tabla 6.** Modelo multivariable para la supervivencia del injerto mediante análisis de regresión de Cox

	HR (IC 95%)	p
<b>Edad receptor</b>	1,025 (1,008-1,041)	<b>0,00</b>
<b>Obesidad del donante</b>	1,890 (1,249-2,860)	<b>0,00</b>
<b>Éxito del donante por ACVA</b>	1,627 (1,010-2,621)	<b>0,04</b>
<b>CHC</b>	1,552 (1,077-2,236)	<b>0,01</b>
<b>Isquemia fría</b>	1,001 (1,000-1,002)	<b>0,00</b>

**Tabla 7.** Modelo de regresión logística múltiple

	OR (IC 95%)	p
<b>Edad donante</b>	1,265 (1,026-1,559)	<b>0,02</b>
<b>DM donante</b>	0,083 (0,008-0,822)	<b>0,03</b>
<b>D-MELD <math>\geq</math>1000</b>	10,404 (1,787-60,562)	<b>0,00</b>

## Discusión

España continúa a la cabeza de los países con mayor tasa de donación por millón de habitantes (pmh), y ha sido y continúa siendo un modelo a seguir por el resto de países en tácticas para aumentar el número de donantes. En varios artículos publicados por el grupo de San Francisco, perteneciente a la Universidad de California, se realiza un estudio comparativo entre las tasas de donación en España y en USA. Mientras en España la tasa de donantes  $\geq 70$  años ha aumentado desde un 3,8 pmh hasta un 8,8 pmh (incremento del 132%) en la última década, en USA este aumento ha sido desde el 1 pmh hasta el 1,3 pmh. Esto supone que este tipo de donantes representen hasta el 25,4% en España frente al 4,4% del total de donantes en USA. En nuestra experiencia, el número de TH realizados con donantes  $\geq 70$  años ha sido variable a lo largo de los años desde que se realizó el primero en 1994. No obstante, en los últimos 5 años esta tasa ha variado entre un 15,5% y un 22%, representando en el momento actual hasta casi un 20% del total de TH realizados anualmente con este tipo

de donantes. El presente estudio es uno de los que mayor tamaño muestral tiene analizando todas las publicaciones que hay al respecto en revistas indexadas hasta la fecha. Únicamente hemos encontrado 5 estudios con mayor número de casos que nuestra serie, de los cuáles 4 son multicéntricos: el publicado por Cuende et al, en 2002, el publicado por Segev et al, en 2007, el publicado por Shingal et al, en 2008 y el publicado por Franco et al <sup>(308)</sup> en 2014, mientras que solo el publicado por Cescon et al, en 2008 es el realizado en un solo centro (Bologna). Los donantes  $\geq 70$  años fueron predominantemente de sexo femenino y tuvieron mayor número de factores de riesgo cardiovascular asociados, aunque solo la DM pareció tener algún impacto en la supervivencia del injerto. Estos hechos son algo casi constantes entre las diferentes publicaciones al tratarse de características inherentes a estos donantes. El impacto de la DM del donante en la supervivencia del injerto se ha relacionado en diferentes estudios con la posible microangiopatía intrahepática desarrollada por estos pacientes, lo que justificaría que los resultados del trasplante fuesen peores. En nuestro estudio, como dato relevante, la DM del donante resultó ser un factor protector de la recidiva del VHC, aunque su impacto en la supervivencia del injerto fue mínimo. Probablemente este hecho tenga más que ver con otras variables que sí tienen relación con la recidiva viral y que no pudimos analizar durante el presente trabajo, como por ejemplo la co-infección por CMV, el grado de inmunosupresión de cada paciente, etc. Por otro lado, estos donantes además tuvieron una mayor tasa de obesidad que se relacionó con una mayor incidencia de esteatosis y factores de riesgo cardiovascular, siendo un factor de riesgo independiente que casi duplicó el riesgo de pérdida del injerto. Pocos estudios han analizado el efecto de la obesidad sobre el resultado del TH con injertos  $\geq 70$  años; sin embargo, lo que sí se ha estudiado es la tasa de esteatosis asociada y su impacto en la supervivencia del injerto. La esteatosis hepática es una de las principales causas de rechazo de un injerto, por lo que su relación con los injertos de edad avanzada hace que una biopsia deba ser obligatoria en todos los casos para una correcta

estimación de la misma. Entre los donantes  $\geq 70$  años hemos encontrado una mayor tasa de éxitus por ACVA, algo que aparece de forma constante en todos los estudios publicados como una característica de estos donantes. En nuestro caso fue un factor de riesgo independiente que aumentó 1,5 veces el riesgo de pérdida del injerto; no obstante, la supervivencia del injerto no difirió al compararla de forma global con otras causas de éxitus, por lo que su presencia no se considera una contraindicación para el uso de estos injertos. Existió una tasa menor de episodios de PCR e hipotensión, un menor tiempo en UCI y unos valores medios más bajos de sodio, GOT y GPT. Ésto se debe a una selección más estricta de estos donantes para minimizar o contrarrestar otros posibles factores de riesgo. Además, existió una tendencia a utilizar los injertos  $\geq 70$  años en receptores de mayor edad y en aquellos cuya indicación vino dada por la presencia de CHC. Tanto en una situación como en la otra la supervivencia del injerto es menor al compararla con receptores de menor edad y trasplantados por otras etiologías, por lo que es lógico que ambos sean factores de riesgo independientes que aumenten el riesgo de pérdida del injerto. Este hecho es importante tenerlo en cuenta al comparar los resultados del TH con injertos de edad avanzada, ya que si predomina su empleo en receptores de mayor edad y con presencia de CHC, los resultados van a ser siempre peores al compararlos con otros grupos. En nuestra experiencia, el empleo de donantes  $\geq 70$  años en receptores VHC- tuvo unos resultados excelentes en cuanto a supervivencia del injerto se refiere, equiparables a los resultados obtenidos con injertos de menor edad, pero en receptores VHC+ aumentó de forma significativa la precocidad y la agresividad de la recidiva del VHC sobre el injerto ya desde los 50 años. La supervivencia del injerto en estos pacientes fue similar cuando la edad del donante estaba entre los 50-65 años y cuando estaba entre los 70-79 años; por lo que si decidiéramos restringir el empleo de injertos añosos en receptores con cirrosis VHC+ deberíamos poner el límite en los 50 años. Una mayor edad del donante y un D-MELD  $\geq 1000$  se correlacionaron directamente con un

mayor riesgo de recidiva del VHC sobre el injerto, 1,2 y 10 veces respectivamente, cuando se emplearon injertos  $\geq 70$  años. La supervivencia del injerto hepático cuando el donante tenía entre 70-79 años y el D-MELD era  $< 1000$  en receptores VHC+ fue  $> 70\%$  a 5 años, por lo que este parece un buen parámetro para asegurar un buen resultado utilizando estos injertos en pacientes VHC+. Nuestros resultados desaconsejan el empleo de injertos  $\geq 80$  años independientemente del D-MELD y  $\geq 70$  años con un D-MELD  $\geq 1000$  en receptores VHC+ donde la supervivencia del injerto fue  $< 40\%$ ; aunque el hecho de que el 85% de los TH realizados con injertos  $\geq 80$  años en receptores VHC+ tuvieran un D-MELD  $\geq 1000$  hace que sea necesario confirmar estos resultados con series de mayor tamaño muestral donde podamos valorar cuál fue el resultado con estos injertos cuando se utilizaron en pacientes con un D-MELD  $< 1000$ . Un mayor tiempo de isquemia fría fue un factor de riesgo independiente asociado con una menor supervivencia del injerto. Parece existir un retraso en la recuperación funcional de los injertos  $\geq 70$  años, aunque sin que aumente la tasa de FPI, ni la de complicaciones médico-quirúrgicas, ni la de retrasplante. Además, con el empleo de donantes  $\geq 70$  años observamos una disminución de la tasa de episodios de rechazo agudo, aunque no hemos demostrado que esto tenga ninguna repercusión ni en la supervivencia del injerto ni en la recidiva del VHC sobre el injerto.

## **Conclusiones**

Los injertos hepáticos procedentes de donantes  $\geq 70$  años son una forma segura de ampliar el número de donantes; no obstante, es obligatorio hacer una biopsia del injerto de forma sistemática y realizar un adecuado emparejamiento donante-receptor para optimizar sus resultados. Aunque la edad del donante se ha relacionado con una recidiva del VHC más precoz y más agresiva en estos pacientes, este hecho aparece ya a partir de los 50 años, obteniendo unas supervivencias del injerto similares cuando el donante tiene entre 50-65 años

y entre 70-79 años, por lo que si se decidiera restringir su uso en pacientes VHC+, deberíamos establecer como punto de corte los 50 años. Un D-MELD <1000 parece ser un buen punto de corte para emplear injertos de 70-79 en receptores VHC+, con una supervivencia del injerto a 5 años >70%. Sin embargo, el empleo de donantes  $\geq 80$  años en receptores VHC resulta algo más controvertido, aunque sería necesario realizar estudios de mayor tamaño muestral que confirmasen estos resultados.



# SUMMARY



## RESULTS OF LIVER TRANSPLANTATION WITH GRAFTS FROM DONORS OVER 70 YEARS

### Introduction

The increase of indications for liver transplantation (LT) and the decrease of the number of liver donors have increased the waiting time for LT. In the last decade the interest of different transplant teams worldwide has focused on finding different ways to expand the number of donors. One of the main sources are elderly donors, which has expanded the number of liver donors up to 20%. In table 1 we can see the results of LT with grafts from donors  $\geq 70$  years of main series published in the literature.

**Table 1.** Main published series analyzing the results of LT with donors over 70 years (PNF: primary non-function)

Author	n	Donor age	Steatosis	PNF	Patient survival	Graft survival
<b>Emre (1996)</b>	36	>70	50%	5.5%	1a:91%	1a:85%
<b>Cuende (2002)</b>	>300	>70	-	-	-	5a:53%
		>80	-	-	-	5a:51%
<b>Segev (2007)</b>	1043	>70	-	-	3a:81,2%	3a:74,9%
<b>Cescom (2008)</b>	111	>70	52%	7%	5a: 66%	5a:62%
	41	>80	58%	0%	5a:86%	5a:81%
<b>Shingal (2008)</b>	197	>80	-	-	1a:81% 3a:69.1%	1a:75,5% 3a:61.2%
<b>Chedid (2014)</b>	109	>70	30%	2,75%	1a:90% 5a:75%	1a:85% 5a:69%
<b>Franco (2014)</b>	211	>70	-	-	Global:57%	Global:52%

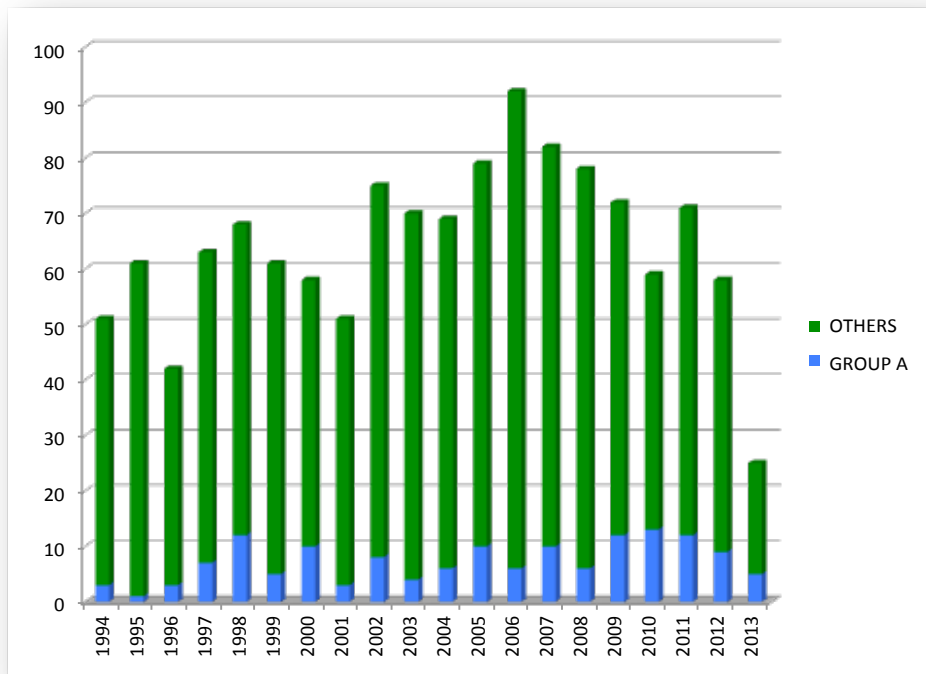
### Aims

The aims of the present study have been: a) Realize a comparative analysis between recipients that received a LT with a graft  $\geq 70$  years and those who received a graft <65 years;

- b) Analyze risk factors that can determine the graft survival in LT with donors  $\geq 70$  years; c) Analyze risk factors that can determine the HCV recurrence after LT with donors  $\geq 70$  years.

**Patients y methods**

From April 1986 to May 2012, 1598 LT in 1428 patients were performed in '12 de Octubre' university hospital from Madrid. Based on this population, we have carried out a longitudinal and retrospective case-control study, where 131 patients were transplanted with grafts  $\geq 70$  years (group A or cases) and 262 patients were transplanted with grafts  $< 65$  years (group B o controls). We have studied variables of the donor, of the recipient, of the perioperative time and of the management and evolution of the transplant. To identify predictive factors of graft lost we realized a multivariable analysis of COX's regression based on the graft survival, and to identify possible predictive factors of HCV recurrence we realized an analysis of binary and multiple logistic regression. A  $p < 0,05$  was considered significant.



**Figure 1.** Liver transplantations per year

## Results

The number of transplants realized with donors  $\geq 70$  years have been distributed per years as figure 1 reflects. In the last years, 15-25% of all LT have been performed with donors  $\geq 70$  years. In tables 2, 3, 4 and 5 we can observe all variables with significant differences after the comparative analysis.

**Table 2.** Donor characteristics (BMI, body mass index; ICU, intensive care unit)

	GROUP A	GROUP B	p
<b>Sex</b>			
Male	58 (44,3%)	171 (65,3%)	<b>0,00</b>
Female	73 (55,7%)	91 (34,7%)	
<b>Age</b>	76 $\pm$ 5 (70-89)	43 $\pm$ 15 (11-64)	<b>0,00</b>
<b>BMI</b>			
Normal /Overweight	94 (73%)	226 (87,4%)	<b>0,00</b>
Obesity	34 (27%)	33 (12,6%)	
<b>Death from acute stroke</b>	22 (16,8%)	19 (7,3%)	<b>0,00</b>
<b>Hipertension</b>	64 (48,9%)	59 (22,5%)	<b>0,00</b>
<b>Diabetes</b>	19 (14,5%)	15 (5,7%)	<b>0,00</b>
<b>ICU stay</b>	47 $\pm$ 41 horas (9-360)	83 $\pm$ 108 horas (2-840)	<b>0,00</b>
<b>Cardiorespiratory arrest</b>	9 (6,9%)	51 (19,5%)	<b>0,00</b>
<b>Hypotension</b>	26 (19,8%)	80 (30,5%)	<b>0,02</b>
<b>Glucose</b>	168 $\pm$ 64 (74-620)	159 $\pm$ 78 (5-972)	<b>0,01</b>
<b>Sodium</b>	146 $\pm$ 8 (130-170)	150 $\pm$ 22 (102-175)	<b>0,01</b>
<b>GOT</b>	38 $\pm$ 34 (10-286)	71 $\pm$ 100 (5-477)	<b>0,00</b>
<b>GPT</b>	27 $\pm$ 22 (3-122)	57 $\pm$ 95 (4-385)	<b>0,00</b>

After a patient follow-up of 75 $\pm$ 61 months (0-233), we had 145 (36,9%) deaths. Patient survival was at 1, 3 and 5 years 85%, 78,2% and 72,2%, respectively. On the other hand, after a graft follow-up of 70 $\pm$ 60 months (0-233), we lost 161 (41%) grafts, with only 29 (7,4%) re-transplantations. Graft survival was at 1, 3 and 5 years 81,7%, 74,5% and 67,8%, respectively. Differences between 2 groups were not significant. Nevertheless, we found that graft survival

was worse in patients who were transplanted with donors over 70 years in the following situations: MELD  $\geq 25$ , D-MELD  $\geq 2000$ , HCV patients with D-MELD  $\geq 1000$  who received a graft between 70-79 years and HCV patients who received a graft  $\geq 80$  years (figure 2). After we completed the comparative and survival analysis, we realized the multivariable analysis with a COX's regression model based on the graft survival. Recipient age, donor obesity, donor death from acute stroke, hepatocarcinoma (HCC) and a longer cold ischemia time were independent risk factors for a worse graft survival. Finally, we realized a model of binary and multiple logistic regression based on the risk of HCV recurrence. Donor age and a D-MELD  $\geq 1000$  increased the risk of HCV recurrence 1,2 and 10 times, respectively. Donor diabetes was a protective factor.

**Table 3.** Recipient characteristics (HCV, hepatitis C virus; HCC, hepatocarcinoma)

	GROUP A	GROUP B	p
<b>Age</b>	55,56 $\pm$ 9,5 (27-72)	51,8 $\pm$ 10,73 (18-73)	<b>0,00</b>
<b>Sex</b>			
Male	107 (81,7%)	180 (68,7%)	<b>0,00</b>
Female	24 (18,3%)	82 (31,3%)	
<b>HCV</b>	51 (38,9%)	133 (50,8%)	<b>0,03</b>
<b>HCC</b>	49 (37,4%)	64 (24,4%)	<b>0,00</b>
<b>MELD</b>	14,44 $\pm$ 5,76 (6-35)	15,43 $\pm$ 5,59 (6-40)	<b>0,04</b>
<b>MELD-Na</b>	15,53 $\pm$ 6,22 (6-35)	17,84 $\pm$ 6,99 (6-40)	<b>0,04</b>
<b>D-MELD</b>	1090 $\pm$ 439 (438-2870)	653 $\pm$ 355 (88-2440)	<b>0,00</b>
<b>Bilirrubin</b>	3,8 $\pm$ 7,1 (0,3-63)	4,1 $\pm$ 6,1 (0,31-59,5)	<b>0,01</b>

**Table 4.** Perioperative characteristics

	GROUP A	GROUP B	p
<b>Cold ischemic time (min)</b>	438 $\pm$ 172 (120-975)	386 $\pm$ 188 (100-1020)	<b>0,00</b>
<b>Choledocho-choledochostomy without Kehr</b>	117 (89,3%)	194 (74%)	<b>0,00</b>

**Table 5.** Management and evolution characteristics

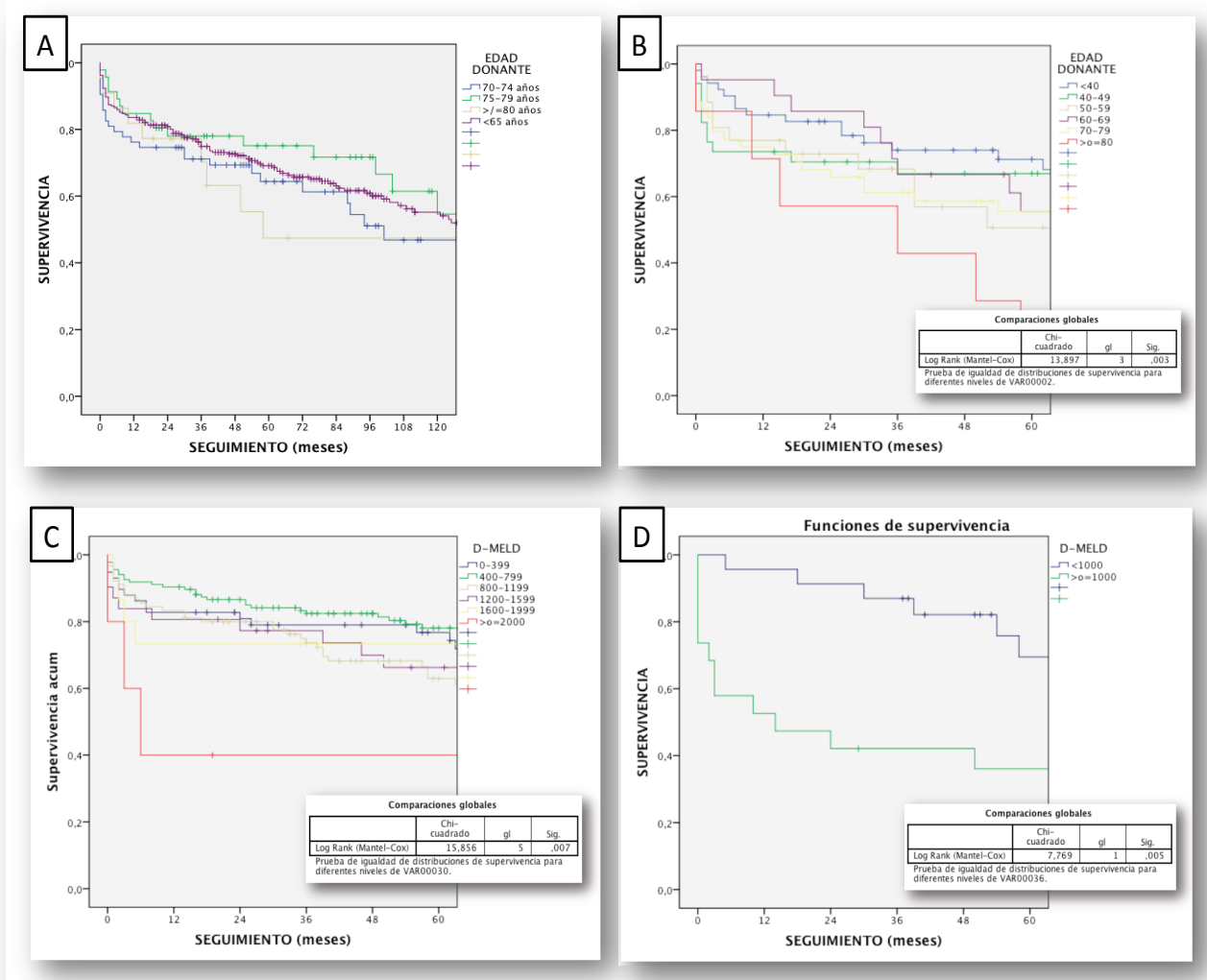
	GROUP A	GROUP B	p
GPT day +1	630 ± 413 (25-2000)	602 ± 579 (7-4298)	<b>0,05</b>
Prothrombin Act. day +1	57 ± 17 (26,77-112,32)	65 ± 17 (31-111,4)	<b>0,00</b>
Bilirubin day +3	3,8 ± 3,4 (0,30-15,7)	3,1 ± 4,2 (0,3-33,7)	<b>0,00</b>
GOT day +3	243 ± 242 (33-1560)	201 ± 298 (10-2531)	<b>0,00</b>
GPT day +3	568 ± 460 (5-2901)	489 ± 625 (16-5200)	<b>0,00</b>
GGT day +3	151 ± 127 (17-764)	14 ± 155 (14-799)	<b>0,02</b>
Prothrombin Act. day +3	75 ± 20 (31,11-130)	85 ± 19 (20,95-131)	<b>0,00</b>
Albumin day +7	2,7 ± 0,4 (1,33-3,62)	2,9 ± 0,6 (1,1-8,6)	<b>0,00</b>
Prothrombin Act. day +7	81 ± 19 (29-122,72)	87 ± 17 (33-129,53)	<b>0,01</b>
Acute rejection	44 (33,6%)	115 (43,9%)	<b>0,05</b>
HCV recurrence (days)	285±318 (13-1202)	482±681 (8-3687)	<b>0,00</b>
HCV recurrence (F3 o F4)	20 (64,5%)	30 (32,25%)	<b>0,02</b>
Retransplantation (days)	75±117 (3-296)	960±945 (0-3080)	<b>0,02</b>

**Table 6.** Multivariable analysis with a COX's regression model based on the graft survival

	HR (IC 95%)	p
Recipient age	1,025 (1,008-1,041)	<b>0,00</b>
Donor obesity	1,890 (1,249-2,860)	<b>0,00</b>
Donor death from acute stroke	1,627 (1,010-2,621)	<b>0,04</b>
Hepatocarcinoma	1,552 (1,077-2,236)	<b>0,01</b>
Cold ischemia time	1,001 (1,000-1,002)	<b>0,00</b>

**Table 7.** Multiple logistic regression based on the risk of HCV recurrence

	OR (IC 95%)	p
Donor age	1,265 (1,026-1,559)	<b>0,02</b>
Donor diabetes	0,083 (0,008-0,822)	<b>0,03</b>
D-MELD ≥1000	10,404 (1,787-60,562)	<b>0,00</b>



**Figure 2.** Survival curves. A) Graft survival in group A based on donor age. B) Graft survival in HCV recipients from group A with different ages. C) Graft survival in group A based on D-MELD. D) Graft survival in HCV patients from group A based on D-MELD.

## Discussion

Spain continues in the top of the countries with more donors per million of population (pmp), and it continues being a model for the rest of the countries in tactics to increase the number of donors. In several articles published by the group of San Francisco (University of

California), a comparative study was realized among the rates of donation in Spain and in USA. While in Spain the rate of donors  $\geq 70$  years had increased from 3,8 pmh to 8,8 pmh (increase of 132 %) in the last decade, in USA this increase had been from 1 pmh to 1,3 pmh. This supposes that this type of donors represent up to 20% in Spain opposite to 4,4% in USA. In our experience, the number of LT realized with donors  $\geq 70$  years has been variable through the years since the first one was realized in 1994. Nevertheless, in the last 5 years this rate has changed between 15,5% and 22%, representing in the current moment up to 20% of all LT realized annually. The present study is one of the major sample size studies analyzing all the published series. We only have found 5 studies with more cases than our series, of which 4 are multicenter: Cuende et al study published in 2002, Segev et al study published 2007, Shingal et al study published in 2008 and Franco et al study published in 2014, whereas only the published one by Cescon et al in 2008 was unicenter (Bologna). Donors  $\geq 70$  years were predominantly females and had more associated cardiovascular risk factors, but only diabetes seemed to have some impact on the graft survival. These are inherent characteristics of old donors, as we have seen in different studies. The impact of donor diabetes on graft survival has been related to the intrahepatic microangiopathy developed by these patients. In our study, donor diabetes was a protective factor of HCV recurrence, but it had no impact on graft survival. Nothing has been published about the protective effect of donor diabetes for HCV recurrence, so this finding is probably due to the lack of other HCV recurrence risk factors analyzed during the study as for example co-infection for cytomegalovirus, immunosuppression, etc. In addition, these donors had a higher rate of obesity, which was related to greater steatosis and cardiovascular risk factors. Obesity was an independent risk factor that almost duplicated the risk of graft loss. Very few studies have analyzed the impact of donor obesity on LT results with grafts  $\geq 70$  years; nevertheless, a lot of them have studied the impact of donor steatosis on graft survival. Steatosis is one of the main reasons to reject a

graft, and due to the high rate of steatosis between old donors, a graft biopsy should be obligatory in all the cases for a correct estimation. We have found a higher rate of deaths due to acute stroke in donors  $\geq 70$  years, something that appears constantly in all studies as a characteristic of these donors. In our case it was an independent risk factor that increased 1,5 times the risk of graft lost; nevertheless, the graft survival was similar compared with other donor death reasons, so its presence was not considered a contraindication for the use of these grafts. There existed a minor rate of cardiorespiratory arrest episodes and hypotension, a minor intensive care unit (ICU) time and a lower mean value of sodium, GOT and GPT. It was due to a more stringent selection to minimize other possible risk factors. There was a trend to use grafts  $\geq 70$  years in older recipients and HCC patients. In both cases graft survival is lower when compared with younger recipients and non-HCC patients, so it is understandable that both were independent risk factors that increase the risk of graft lost. This fact is important when we compare the results of LT with elderly donors because it could be the reason of worse graft survival. In our experience, the use of donors  $\geq 70$  years in HCV- recipients had excellent results, comparable to the results obtained with younger grafts, but in HCV+ recipients, donors  $\geq 70$  years significantly increased earliness and aggressiveness of HCV recurrence. Graft survival in these patients was similar when donor age was between 50-65 years and when it was between 70-79 years; so if we decided to restrict the use of aged grafts in HCV+ recipients we should put the limit at 50 years. A higher donor age and a D-MELD  $> 1000$  were directly correlated with increased risk of HCV recurrence, 1.2 and 10 times respectively, when grafts  $\geq 70$  years were used. Nevertheless, graft survival was  $> 70\%$  at 5 years when the donor was between 70-79 years with a D-MELD  $< 1000$  in HCV+ recipients, so this seems to be a good parameter to ensure a good result using these grafts in HCV+ patients. Our results with grafts  $\geq 80$  years and grafts with 70-79 years and a D-MELD  $\geq 1000$  in HCV+ recipient were discouraging; in both cases graft survival was  $< 40\%$

after 5 years; although the fact that 85% of LT performed with grafts  $\geq 80$  years in HCV+ recipients had a D-MELD  $\geq 1000$  makes it necessary to confirm the results with longer series. Maybe, the results with grafts  $\geq 80$  years and a D-MELD  $< 1000$  could be admissible. A longer cold ischemia time was an independent risk factor of graft lost. There was a delay in functional recovery of grafts  $\geq 70$  years, but without increasing the rate of primary non-function (PNF), medical-surgical complications, or re-transplantation. Furthermore, with the use of donors  $\geq 70$  years we have seen a decrease in the rate of acute rejection episodes, although this fact had no effect on graft survival or HCV recurrence.

## **Conclusions**

Liver donors  $\geq 70$  years are a sure alternative to increase the number of donors; however, it is obligatory to make a graft biopsy systematically and make a suitable donor-recipient matching to optimize the results. Although donor age was associated with an increase of earliness and aggressiveness of the HCV recurrence, this finding appears since 50 years, having a similar graft survival with donors of 50-65 years and donors of 70-79 years, so if we decided to restrict the use of aged grafts in HCV+ recipients we should put the limit at 50 years. A D-MELD  $< 1000$  when donors of 70-79 years were used in HCV recipients was a good parameter with a graft survival at 5 years  $> 70\%$ . Nevertheless, the use of donors  $> 80$  years in HCV recipients, regardless of D-MELD, was controversial, although it would be necessary to conduct larger sample size studies to confirm the results.



# ÍNDICE



<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>1</b>	
1.1	Recuerdo histórico del trasplante hepático	3
1.2	El trasplante hepático como procedimiento terapéutico	5
1.2.1	Indicaciones del trasplante hepático	5
1.2.1.1	Insuficiencia hepática aguda grave	5
1.2.1.2	Insuficiencia hepática crónica grave	7
1.2.1.2.1	Enfermedades colestásicas	7
1.2.1.2.1.1	Cirrosis biliar primaria	7
1.2.1.2.1.2	Cirrosis biliar secundaria	8
1.2.1.2.1.3	Colangitis esclerosante primaria	9
1.2.1.2.2	Enfermedades hepatocelulares	11
1.2.1.2.2.1	Cirrosis vírica	11
1.2.1.2.2.1.1	VHB	11
1.2.1.2.2.1.2	VHD	12
1.2.1.2.2.1.3	VHC	13
1.2.1.2.2.2	Cirrosis enólica	15
1.2.1.2.2.3	Cirrosis autoinmune	17
1.2.1.2.2.4	Cirrosis criptogénica	18
1.2.1.3	Tumores hepáticos	18
1.2.1.3.1	Hepatocarcinoma o carcinoma hepatocelular	18
1.2.1.3.2	Colangiocarcinoma	22
1.2.1.3.3	Otros tumores	23
1.2.1.4	Enfermedades metabólicas	24
1.2.1.5	Retrasplante	25
1.2.1.6	Miscelánea	27
1.2.1.6.1	Síndrome de Budd-Chiari/Enfermedad veno-oclusiva	27
1.2.1.6.2	Enfermedad poliquística	27
1.2.1.6.3	Hiperplasia nodular regenerativa	28
1.2.1.6.4	Trasplante hepático y embarazo	28
1.2.2	Contraindicaciones del trasplante hepático	28
1.2.2.1	Contraindicaciones absolutas	28
1.2.2.2	Contraindicaciones relativas	30
1.2.3	Priorización en lista de espera	32

1.3	Situación actual del trasplante hepático en España	36
1.4	Estrategias para aumentar el número de injertos hepáticos disponibles	40
1.4.1	Injertos convencionales con criterios expandidos	41
1.4.1.1	Donantes de edad avanzada	42
1.4.1.2	Donantes con esteatosis hepática	44
1.4.1.3	Donantes con serología positiva para el VHC	46
1.4.1.4	Donantes con anticuerpos frente al antígeno del core del VHB	47
1.4.1.5	Donantes con neoplasias	50
1.4.1.6	Donantes con patología hepática benigna subyacente	51
1.4.2	Injertos no convencionales	52
1.4.2.1	Injertos procedentes de bipartición hepática o Split	53
1.4.2.2	Injertos procedentes de donante vivo	57
1.4.2.3	Trasplante hepático secuencial o en dominó	62
1.4.2.4	Injertos procedentes de donante en parada cardiaca o asistolia	63
1.4.3	Otras alternativas	67
1.4.3.1	Xenotrasplante	67
1.4.3.2	Trasplante de hepatocitos	67
1.5	Trasplante hepático con donantes de edad avanzada	68
1.5.1	El envejecimiento	68
1.5.1.1	Características del envejecimiento	69
1.5.1.1.1	Incremento de la mortalidad con la edad después de completar el proceso de maduración	69
1.5.1.1.2	Cambios en la composición bioquímica de los tejidos	70
1.5.1.1.3	Disminución progresiva de la capacidad fisiológica	71
1.5.1.1.4	Reducción de la capacidad de adaptación a los cambios ambientales	72
1.5.1.1.5	Aumento de la susceptibilidad y vulnerabilidad a la enfermedad	72
1.5.1.2	Mecanismos y teorías del envejecimiento	73
1.5.1.3	Proceso de envejecimiento del hígado	74
1.5.1.3.1	Cambios morfológicos	74
1.5.1.3.2	Cambios hemodinámicos	75
1.5.1.3.3	Cambios histológicos	75

1.5.1.3.4	Cambios ultraestructurales	76
1.5.1.3.5	Alteraciones funcionales	76
1.5.2	Resultados del trasplante hepático con injertos de edad avanzada	77
<b>2.</b>	<b>HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>	<b>95</b>
2.1	Hipótesis	97
2.2	Objetivos	97
<b>3.</b>	<b>PACIENTES Y MÉTODOS</b>	<b>99</b>
3.1	Planteamiento metodológico del estudio	101
3.1.1	Diseño del estudio	101
3.1.2	Lugar del estudio	101
3.1.3	Periodo de estudio	101
3.1.4	Población de estudio	101
3.1.4.1	Criterios de inclusión	102
3.1.4.2	Criterios de exclusión	102
3.1.5	Muestra y grupos de estudio	103
3.2	Metodología en el manejo del donante	104
3.2.1	Causas de muerte cerebral	104
3.2.2	Criterios de estabilidad hemodinámica deseables	104
3.2.3	Contraindicaciones absolutas para la donación de órganos	105
3.2.4	Contraindicaciones relativas para la donación de órganos	106
3.2.5	Técnica de extracción hepática en el donante	106
3.2.6	Valoración de la calidad del injerto	110
3.2.7	Preparación del injerto en el banco	111
3.3	Metodología en el manejo del receptor	112
3.3.1	Selección del receptor	112
3.3.2	Manejo perioperatorio del receptor	114
3.3.3	Profilaxis antibiótica	115
3.3.3.1	Prevención de la infección bacteriana	115
3.3.3.2	Prevención de la infección fúngica	116

3.3.3.3	Prevencción de la infección vírica	117
3.3.3.3.1	Citomegalovirus	117
3.3.3.3.2	Varicela-Zoster	117
3.3.3.3.3	Pneumocystis jirovecii	118
3.3.4	Manejo médico en el periodo post-trasplante inmediato	118
3.3.5	Protocolo de inmunosupresión	120
3.3.6	Tratamiento del rechazo	121
3.3.7	Seguimiento ambulatorio del receptor	122
3.4	Definición de las variables de los grupos de estudio y técnicas de medida	123
3.4.1	Características del donante	123
3.4.1.1	Edad y sexo del donante	123
3.4.1.2	Peso y talla del donante	124
3.4.1.3	Causas de éxitus del donante	125
3.4.1.4	Antecedentes del donante	126
3.4.1.5	Estancia en UCI	126
3.4.1.6	Situación hemodinámica	126
3.4.1.7	Datos analíticos en el momento de la extracción	128
3.4.1.8	Calidad del injerto extraído	128
3.4.2	Características del receptor	130
3.4.2.1	Edad y sexo del receptor	130
3.4.2.2	Indicación del trasplante hepático	130
3.4.2.3	Estadio funcional según la clasificación de Child-Pugh-Turcotte	131
3.4.2.4	Estadio funcional MELD	131
3.4.2.5	Determinaciones de laboratorio	133
3.4.2.6	Estatus pre-trasplante de la UNOS	134
3.4.2.7	Antecedentes del receptor	135
3.4.2.8	Presencia de CHC en la pieza de explante tras el análisis histopatológico	136
3.4.3	Características del procedimiento quirúrgico	136
3.4.3.1	Tiempos de isquemia	136
3.4.3.2	Requerimientos transfusionales	137
3.4.3.3	Reconstrucción de la vía biliar	137
3.4.4	Manejo y evolución después del trasplante	138

3.4.4.1	Éxito intraoperatorio	138
3.4.4.2	Fallo primario del injerto	138
3.4.4.3	Estancia hospitalaria	139
3.4.4.4	Seguimiento analítico	139
3.4.4.5	Esquema de inmunosupresión	139
3.4.4.6	Rechazo	140
3.4.4.6.1	Rechazo agudo	140
3.4.4.6.2	Rechazo crónico o ductopénico	141
3.4.4.7	Complicaciones postoperatorias	142
3.4.4.7.1	Complicaciones médicas	142
3.4.4.7.2	Complicaciones quirúrgicas	143
3.4.4.7.3	Tumores <i>de novo</i>	144
3.4.4.7.4	Recidiva de la hepatitis C sobre el injerto	145
3.4.4.7.5	Retrasplante	145
3.4.4.8	Análisis de la supervivencia	146
3.5	Análisis estadístico	147
3.5.1	Análisis descriptivo	147
3.5.2	Análisis de supervivencia	147
3.5.3	Análisis bivariante	148
3.5.4	Análisis multivariante	149
<b>4.</b>	<b>RESULTADOS</b>	<b>151</b>
4.1	Análisis descriptivo y bivariante	153
4.1.1	Homogeneidad de la muestra	153
4.1.2	Características del donante	153
4.1.2.1	Distribución de los donantes según el año del trasplante	153
4.1.2.2	Edad y sexo de los donantes	155
4.1.2.3	Peso y talla de los donantes	156
4.1.2.4	Causas de éxito de los donantes	158
4.1.2.5	Antecedentes de los donantes	159
4.1.2.6	Estancia en UCI de los donantes	159
4.1.2.7	Situación hemodinámica de los donantes	160

4.1.2.8	Datos analíticos de los donantes en el momento de la extracción	161
4.1.2.9	Calidad del injerto hepático extraído	162
4.1.3	Características de los receptores	164
4.1.3.1	Edad y sexo de los receptores	164
4.1.3.2	Indicación del trasplante hepático	165
4.1.3.3	Estadio funcional según la clasificación de Child-Pugh-Turcotte y MELD	167
4.1.3.4	Determinaciones de laboratorio (hematología y bioquímica)	168
4.1.3.5	Estatus pre-trasplante según criterios de la UNOS	169
4.1.3.6	Antecedentes del receptor	170
4.1.3.6.1	Cardiopatía	170
4.1.3.6.2	Enfermedad respiratoria	170
4.1.3.6.3	Enfermedad neurológica	171
4.1.3.6.4	Enfermedad urológica	171
4.1.3.6.5	Enfermedad del aparato digestivo	171
4.1.3.6.6	Enfermedad renal	172
4.1.3.6.7	HTA	173
4.1.3.6.8	DM	173
4.1.3.6.9	Antecedentes quirúrgicos	173
4.1.3.6.10	Derivación portosistémica	173
4.1.4	Características del procedimiento quirúrgico	174
4.1.4.1	Tiempos de isquemia	174
4.1.4.2	Requerimientos transfusionales durante el trasplante	175
4.1.4.3	Reconstrucción de la vía biliar	175
4.1.5	Manejo y evolución post-trasplante	176
4.1.5.1	Éxito intraoperatorio	176
4.1.5.2	Fallo primario del injerto	176
4.1.5.3	Estancia hospitalaria	177
4.1.5.4	Función del injerto hepático durante los primeros 30 días del trasplante	177
4.1.5.5	Régimen de inmunosupresión	181
4.1.5.6	Rechazo agudo y crónico	181
4.1.5.6.1	Rechazo agudo	181

	4.1.5.6.2 Rechazo crónico	182
	4.1.5.7 Complicaciones postoperatorias	183
	4.1.5.7.1 Complicaciones médicas	183
	4.1.5.7.2 Complicaciones quirúrgicas: vasculares, biliares y reintervenciones	185
	4.1.5.7.3 Tumores <i>de novo</i>	185
	4.1.5.7.4 Recidiva de la infección por VHC sobre el injerto	187
	4.1.5.7.5 Retrasplante	188
	4.1.5.8 Éxitus y pérdida del injerto	189
4.2	Análisis de supervivencia	190
	4.2.1 Supervivencia del injerto en función de la edad del donante estratificada	195
	4.2.2 Supervivencia del injerto en función de las características del donante	196
	4.2.2.1 Emparejamiento donante-receptor en función del sexo	197
	4.2.2.2 IMC del donante	199
	4.2.3 Supervivencia del injerto en función del MELD y D-MELD del receptor	201
	4.2.4 Supervivencia del injerto en receptores VHC+ en función de la edad del donante	204
	4.2.5 Supervivencia del injerto en receptores VHC+ con recidiva de la infección sobre el injerto	209
4.3	Análisis de la supervivencia del injerto mediante un modelo de regresión de Cox	211
	4.3.1 Características del donante	212
	4.3.2 Características del receptor	213
	4.3.3 Características del procedimiento quirúrgico	214
	4.3.4 Manejo y evolución post-trasplante	215
	4.3.5 Modelo multivariable de regresión de Cox	215
4.4	Factores predictores de recurrencia de la hepatitis por VHC en receptores de injertos hepáticos $\geq 70$ años mediante un modelo de regresión logística	217
	4.4.1 Análisis descriptivo y bivariante	218
	4.4.1.1 Distribución de los pacientes en función del año	218
	4.4.1.2 Características de los donantes	219
	4.4.1.2.1 Características demográficas	219
	4.4.1.2.2 Parámetros analíticos	220
	4.4.1.2.3 Parámetros de estabilidad hemodinámica	221

4.4.1.2.4	Calidad del injerto hepático	222
4.4.1.3	Características del receptor	222
4.4.1.3.1	Características demográficas	222
4.4.1.3.2	Estadio funcional y clínico del receptor	223
4.4.1.3.3	Datos analíticos	224
4.4.1.3.4	Antecedentes del receptor	225
4.4.1.4	Características perioperatorias del procedimiento quirúrgico	226
4.4.1.5	Manejo y evolución post-trasplante	227
4.4.1.5.1	Estancia hospitalaria e inmunosupresión	227
4.4.1.5.2	Rechazo y características del mismo	228
4.4.2	Modelo de regresión logística binaria	229
4.4.2.1	Características del donante	230
4.4.2.2	Características del receptor	231
4.4.2.3	Manejo y evolución post-trasplante	232
4.4.3	Modelo de regresión logística múltiple	233
<b>5.</b>	<b>DISCUSIÓN</b>	<b>235</b>
<b>6.</b>	<b>CONCLUSIONES</b>	<b>279</b>
<b>7.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>283</b>

# 1. INTRODUCCIÓN



## 1.1 RECUERDO HISTÓRICO DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

Las primeras referencias en la literatura sobre el trasplante hepático (TH) aparecieron en 1955, cuando Welch (Albany Medical College, New York) describió un TH heterotópico en un perro, y en 1956, cuando Cannon (UCLA, Los Angeles) hizo referencia al TH en animales <sup>(1)</sup>.

El primer TH en humanos lo realizó Starzl <sup>(2)</sup> en 1963, en Denver (Universidad de Colorado). Casi simultáneamente se realizaron más trasplantes en Harvard (Boston) y en París. En 1967, se realizó el primer TH en humanos con supervivencia prolongada en un paciente joven con un tumor hepático que falleció 1 año más tarde por recidiva de la enfermedad de base <sup>(3)</sup>. Durante los 15 años siguientes se suspendió la aplicación clínica del TH, a excepción del tenaz trabajo de los equipos de Colorado y Cambridge <sup>(4,5)</sup>.

Los resultados negativos obtenidos antes de 1979 se debieron sobre todo a la falta de pautas de inmunosupresión seguras y eficaces. La demostración del efecto de la ciclosporina (CyA) por Calne <sup>(6)</sup> en 1979 y la asociación de ésta con esteroides propuesta por Starzl <sup>(7)</sup>, supusieron un mejor control del rechazo y un mejor manejo postoperatorio de los pacientes, por lo que, a partir del año 1981, el número de trasplantes realizados en el mundo aumentó progresivamente, mejorando la supervivencia ostensiblemente, de forma que al 1º año pasó del 30% al 70% y al 5º año del 18% al 60%. Actualmente la supervivencia a 1 año está en torno al 90%.

Otros factores que han contribuido decisivamente a la mejora en la supervivencia de los pacientes sometidos a TH son: el perfeccionamiento de la técnica quirúrgica, la mejora en la selección de los candidatos, una mayor

preparación de los equipos de anestesiología y cuidados intensivos, el cuidadoso mantenimiento de los donantes y el desarrollo de nuevos agentes inmunosupresores más potentes <sup>(8,9)</sup>.

En España, el primer TH se realizó en el Hospital de Bellvitge (Barcelona) el 23 de Febrero de 1984 <sup>(10)</sup>. En el Hospital 12 de Octubre de Madrid, se realizó el primer TH el 23 de Abril de 1986 <sup>(11)</sup>.

En Junio de 1983, la conferencia del National Institute of Health of the United States desarrollada en Washington D.C., determinó que el TH era una modalidad terapéutica para la enfermedad hepática terminal y que, por lo tanto, podía dejar de considerarse un procedimiento experimental <sup>(12)</sup>.

El TH representa, hoy en día, la única posibilidad terapéutica para los pacientes afectos de hepatopatías agudas y crónicas que han sobrepasado la posibilidad de ser tratados mediante terapias tradicionales médicas y quirúrgicas.

La oferta de órganos es actualmente insuficiente considerando el aumento de la demanda, lo que ha llevado a la puesta en práctica de nuevos recursos para la expansión del pool de donantes. Entre estos recursos tenemos el empleo de donantes vivos, la bipartición de órganos, los donantes a corazón parado y el empleo de otros donantes denominados marginales como los donantes añosos, no perdiendo de vista alternativas como la regeneración a través de células madre, el trasplante de hepatocitos y el xenotrasplante <sup>(13,14,15)</sup>.

## 1.2 EL TRASPLANTE HEPÁTICO COMO PROCEDIMIENTO TERAPEÚTICO

### 1.2.1 INDICACIONES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

#### 1.2.1.1 Insuficiencia hepática aguda grave

La definición más ampliamente aceptada de insuficiencia hepática aguda (IHA) incluye pruebas alteradas de coagulación (por lo general un INR  $\geq$  1,5) y cualquier grado de alteración mental (encefalopatía) en un paciente sin cirrosis preexistente y con una enfermedad de menos de 26 semanas de duración <sup>(16)</sup>. Pacientes con enfermedad de Wilson, hepatitis por el virus de la hepatitis B (VHB) o hepatitis autoinmune se pueden incluir a pesar de la posibilidad de cirrosis si su enfermedad sólo ha sido reconocida hace menos de 26 semanas.

**Tabla 1.** Factores de mal pronóstico en el paciente con IHA grave

CRITERIOS DEL KING'S COLLEGE
<p><b>A. <u>Fracaso hepático agudo grave por paracetamol:</u></b>            pH &lt; 7.3 o            INR &gt; 7.7 + Creatinina &gt; 3.5 + Encefalopatía grado III-IV</p>
<p><b>B. <u>Fracaso hepático agudo grave por otras causas:</u></b>            INR &gt; 7.7 o            Tres de los siguientes:            ✓ INR &gt; 3.85            ✓ Bilirrubina &gt; 17 mg/dl            ✓ Edad &gt; 10 años o &lt; 40 años            ✓ Causa desconocida o secundaria a tóxicos o virus NA-NB            ✓ Intervalo encefalopatía-ictericia &gt; 7 días</p>

En función de la duración de la enfermedad podemos diferenciar entre hiperaguda (7 días), aguda (7 - 21 días) y subaguda (21 días - 26 semanas), aunque esta clasificación no es particularmente útil ya que no tiene repercusión en el pronóstico.

El progresivo desarrollo del TH junto con la mejora de los cuidados críticos, ha coincidido con la mejora en las tasas de supervivencia global. La tasa de curación sin necesidad de trasplante en el momento actual se encuentran en torno al 40%, frente al 15% de la era pre-trasplante. La tasa de supervivencia post-trasplante alcanza en algunas series el 80-90% a 1 año <sup>(17-18)</sup>.

Los criterios del King's College Hospital (tabla 1) han sido los más comúnmente utilizados para valorar la indicación del TH en la IHA grave. Estos criterios, según los estudios realizados, tienen un valor predictivo positivo entre el 70-100% y un valor predictivo negativo entre el 25-94% <sup>(19-24)</sup>, resultando en una especificidad aceptable, pero una baja sensibilidad. Los criterios de Clichy, basados en el valor del factor V de Leyden en pacientes con encefalopatía consiguieron un valor predictivo positivo de 82% y un valor predictivo negativo de 98% <sup>(25)</sup>, pero estudios posteriores han demostrado que estos criterios, al ser menos, precisan de los criterios del King's College en la predicción del pronóstico <sup>(26-29)</sup>.

El desarrollo de métodos eficaces de sustitución de la función hepática u otras alternativas al trasplante y mejores *scores* pronósticos siguen siendo objetivos clave para mejorar aún más las tasas de supervivencia general.

## 1.2.1.2 Insuficiencia hepática crónica grave

### 1.2.1.2.1. ENFERMEDADES COLESTÁSICAS

#### 1.2.1.2.1.1 Cirrosis biliar primaria

La cirrosis biliar primaria (CBP) fue la primera enfermedad aceptada universalmente para trasplante <sup>(30)</sup>. De etiología desconocida, es considerada junto con la colangitis esclerosante primaria (CEP) una enfermedad autoinmune.

Se caracteriza por una colestasis crónica de curso progresivo con frecuencia fatal, y su prevalencia se estima en 0,33-5,8 casos por 100.000 habitantes <sup>(31)</sup>. Es más común en mujeres entre los 35-60 años y suele aparecer de forma insidiosa, con prurito y posteriormente ictericia. Los pacientes presentan una pigmentación bronceada por estimulación de los melanocitos y, a medida que progresa, van apareciendo otros síntomas típicos del paciente cirrótico.

Con cierta frecuencia, estos pacientes presentan osteodistrofia hepática (osteoporosis y osteomalacia). Además, la CBP también se relaciona con otras enfermedades autoinmunes como la artritis reumatoide, la esclerodermia, la psoriasis, el síndrome de Sjögren y la tiroiditis autoinmune.

No existe tratamiento específico que modifique la historia natural de la enfermedad, la cual progresa hacia la muerte por complicaciones de la insuficiencia hepática y de la hipertensión portal (HTP) <sup>(32,33)</sup>.

La enfermedad evoluciona en tres fases:

- Fase asintomática, caracterizada por colestasis o por manifestaciones extrahepáticas que pueden durar mas de 10 años.

- Fase sintomática, que cursa con prurito, ictericia y astenia.
- Fase terminal, al comienzo de la cual se debe establecer la indicación de trasplante hepático, cuando la supervivencia estimada sea menor de 1 año.

Después del TH existe una elevada incidencia de complicaciones óseas (30%), especialmente necrosis avascular, y rechazo crónico (15%). La supervivencia a 5 años es del 75-80%, similar a la de otras indicaciones <sup>(34,35)</sup>, siendo ésta significativamente mejor que en los pacientes con CBP que reciben tratamiento médico, fundamentalmente después de los primeros 2 meses.

La recidiva de la CBP aparece en el 87% de los casos <sup>(36)</sup>, siendo las lesiones similares a las del rechazo crónico (RC) y a las de la enfermedad injerto contra huésped (EICH) (colangitis, fibrosis, infiltrado portal y ductopenia) <sup>(37)</sup>.

### 1.2.1.2.1.2 Cirrosis biliar secundaria

Es una cirrosis hepática que se produce a causa de una obstrucción de larga duración de los conductos biliares.

Los conductos biliares intrahepáticos suelen estar dilatados y rodeados por una reacción inflamatoria, con aumento del tejido conectivo cerca de las áreas portales pero conservando inicialmente la estructura lobulillar. Posteriormente, se forman puentes de fibrosis entre los espacios portales que deforman la arquitectura del hígado <sup>(38)</sup>.

El TH se plantea cuando es imposible llevar a cabo una intervención quirúrgica sobre la vía biliar o cuando, a pesar de una derivación biliar permeable, el hígado ya se encuentra en estadio de cirrosis <sup>(39)</sup>.

Entre las causas más frecuentes de cirrosis biliar secundaria, tenemos:

- Lesiones iatrogenicas de la vía biliar
- Hidatidosis hepática
- Atresia de la vía biliar
- Síndrome de Alagille
- Equinocosis alveolar hepática

### 1.2.1.2.1.3 Colangitis esclerosante primaria

La CEP es una enfermedad colestásica, progresiva y crónica, de etiología desconocida, caracterizada por un proceso inflamatorio fibrosante que afecta a los conductos biliares intra y extrahepáticos.

La incidencia máxima se encuentra entre los varones en la quinta década de la vida <sup>(40)</sup>. El riesgo de desarrollar colangiocarcinoma (CC) es de 1,5% anual, mayor en pacientes con colitis ulcerosa, en los que se encuentra un CC hasta en el 11% de los casos <sup>(41)</sup>.

Se desconoce la etiología, si bien se ha prestado especial atención a causas infecciosas y autoinmunes, mediando a través de células del sistema inmune (linfocitos T) que atacan los conductos biliares con su destrucción progresiva <sup>(42)</sup>.

El tratamiento médico convencional (corticoides, coleréticos, quelantes de ácidos biliares, azatioprina, D-penicilamina) no consigue la curación completa y las dilataciones de las áreas estenosadas mediante colangiografía trans-parieto-hepática (CTPH) solo aportan resultados alentadores de forma temporal <sup>(43,44)</sup>. Los distintos procedimientos quirúrgicos utilizados en el tratamiento de esta enfermedad (colocación de un tubo en T de Kehr, derivación bilio-digestiva con o sin resección de la vía biliar, etc.), no solucionan el problema cuando la obstrucción es intrahepática <sup>(45)</sup>. La indicación de estos tratamientos quirúrgicos se debe realizar, por lo tanto, con cautela, puesto que si más tarde es necesario el TH, una cirugía previa puede interferir negativamente en la realización del mismo <sup>(46)</sup>.

La indicación del TH, por lo tanto, es similar a la de la CBP y siempre antes, se debe realizar un cepillado o biopsia del árbol biliar del paciente a través de una CPTH o colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) para descartar la existencia de un CC <sup>(47,48)</sup>.

La supervivencia media desde el diagnóstico hasta la muerte o hasta el trasplante hepático es menor de 10 años <sup>(49)</sup> y la supervivencia a 1 y 5 años tras el trasplante es del 91% y 76%, respectivamente <sup>(50)</sup>.

Cerca de la mitad de los pacientes trasplantados por CEP van a sufrir algún grado de rechazo agudo (RA) y hasta una 1/5 parte desarrollarán recurrencia de la enfermedad sobre el injerto <sup>(51)</sup>. El aspecto histológico de la recidiva de la enfermedad es igual al que aparece en pacientes con trombosis de la arteria hepática (TAH), RC o EICH. <sup>(52-53)</sup>

## 1.2.1.2.2 ENFERMEDADES HEPATOCELULARES

### 1.2.1.2.2.1 Cirrosis vírica

#### *1.2.1.2.2.1.1 Cirrosis por virus de la hepatitis B (VHB)*

Se estima que 350 millones de personas en todo el mundo y 1,25 millones en los Estados Unidos están infectados por el VHB. Los portadores del virus, en particular los que adquieren la enfermedad al nacer o en la primera infancia, están en riesgo para el desarrollo de cirrosis y hepatocarcinoma (CHC).

Los pacientes con cirrosis compensada tienen un 84% de supervivencia a 5 años y un 68% a 10 años; sin embargo, los pacientes con cirrosis descompensada tienen una tasa de supervivencia a 5 años de sólo el 14%<sup>(54)</sup>.

En la última década se han producido mejoras importantes en el tratamiento de la hepatitis B, debido al desarrollo de fármacos seguros y efectivos antes y después del trasplante hepático.

El tratamiento con Lamivudina es bien tolerado y en la práctica clínica mejora los resultados en muchos pacientes con cirrosis descompensada. Sin embargo, el desarrollo de resistencias es común<sup>(54)</sup>.

El Adefovir también es eficaz, ya sea como terapia primaria o en pacientes que desarrollan resistencia a Lamivudina. Además, la probabilidad de resistencia medicamentosa es mucho menor que con Lamivudina; sin embargo, existe un riesgo elevado de nefrotoxicidad en pacientes con cirrosis descompensada.

Aunque el tratamiento con interferón alfa puede ser eficaz en algunos pacientes con cirrosis descompensada, los importantes efectos secundarios

resultantes, incluso a bajas dosis, hacen que no sea una primera opción de tratamiento.

Otras alternativas a la Lamivudina y el Adefovir con resultados similares son el Entecabir y el Tenofovir.

Los primeros resultados del TH fueron desalentadores, ya que en muchos pacientes la enfermedad recurrió rápidamente de forma aguda y grave (hepatitis colestásica fibrosante) con una elevada mortalidad en los primeros 12-18 meses. El tratamiento perioperatorio con Lamivudina o Adefovir prolongado combinado con administración de inmunoglobulina de la hepatitis B ha reducido drásticamente tanto la tasa de reinfección como la gravedad de la hepatitis recurrente tras el TH. Con el uso rutinario de estas terapias antivirales, la supervivencia de los pacientes trasplantados por esta causa supera la de los pacientes trasplantados por muchas otras etiologías en el momento actual <sup>(54)</sup>.

El régimen óptimo para la prevención de infección recurrente después del trasplante de hígado sigue siendo controvertido. La terapia antiviral como profilaxis de la recurrencia se requiere de por vida.

### *1.2.1.2.2.1.2 Cirrosis por virus de la hepatitis Delta (VHD)*

El virus de la hepatitis delta (VHD) puede causar hepatitis aguda, a veces fulminante, o hepatitis crónica progresiva de curso más lento. Es un virus defectuoso que no puede reproducir su cápsula externa, por lo que utiliza la proteína de superficie del VHB, siendo totalmente dependiente de éste para su replicación, por lo que la indicación de trasplante hepático es igual.

Generalmente, en el curso de la hepatitis B, ésta empeora cuando hay sobreinfección por el VHD, con desarrollo más precoz de CHC y cirrosis. Sin embargo, los resultados en los pacientes trasplantados por cirrosis por VHB-VHD no son malos, llegando incluso al 84% de supervivencia a 2 años <sup>(55)</sup>.

### *1.2.1.2.2.1.3 Cirrosis por virus de la hepatitis C (VHC)*

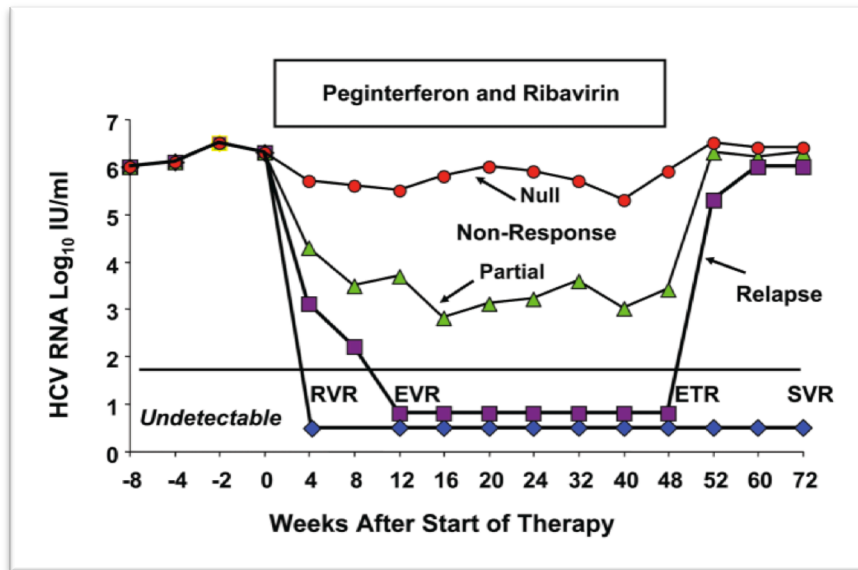
La cirrosis secundaria a la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) es la causa más frecuente de trasplante hepático en nuestro medio.

Aunque la incidencia de nuevos casos de hepatitis C ha disminuido, como consecuencia de la detección sistemática de esta infección en donantes de sangre, la prevalencia de la enfermedad no dejará de incrementarse hasta el año 2020 y la proporción de nuevos pacientes con cirrosis se doblará en el año 2030 <sup>(56)</sup>.

En contraste con otras indicaciones de TH la recidiva de la infección sobre el injerto tras el trasplante es prácticamente universal <sup>(57,58)</sup>. Además, la progresión histológica a fibrosis es, en promedio, mucho más rápida en los pacientes con reinfección del injerto tras el trasplante que en pacientes no trasplantados. En los pacientes con reinfección tras el trasplante, el intervalo medio desde el trasplante a la cirrosis es de 10 años mientras que los infectados no trasplantados es de entre 20 y 40 años <sup>(59,60)</sup>.

Como consecuencia, y aunque el curso de la infección por el VHC en el paciente sometido a TH es variable, la cruda realidad indica que, comparado con los pacientes trasplantados por otras causas, los trasplantados por infección crónica por VHC tienen un 23% más de riesgo de mortalidad y un 30% más de

riesgo de pérdida del injerto a los 5 años <sup>(61,62)</sup>. Más aún, la reinfección por VHC del injerto es la causa más frecuente de mortalidad (28-39%) y pérdida del injerto (42-43%) en estos pacientes <sup>(63)</sup>.



**Figura 1.** Tipos de respuesta virológica al tratamiento antiviral en la hepatitis crónica C

En este momento existen dos opciones terapéuticas una vez que se ha producido la reinfección y ésta ha dañado el hígado trasplantado de manera importante: el trasplante y el tratamiento antiviral. Los resultados del trasplante en esta población son, cuando menos, controvertidos <sup>(64)</sup>, pero en todo caso, el trasplante, sea cual sea su indicación, se ve gravemente impedido por la creciente demanda de órganos que dificulta su realización a tiempo, y plantea, además, dilemas éticos relacionados con la necesaria equidad en la asignación de recursos, como los órganos para trasplante, escasos y difíciles de conseguir. La segunda opción es el tratamiento antiviral con interferón pegilado y ribavirina.

Esta opción presenta, también, limitaciones importantes relacionadas con las dificultades de administrar a las dosis correctas estos fármacos en estos pacientes, como consecuencia de los frecuentes efectos secundarios graves, lo que trae como consecuencia un porcentaje bajo de pacientes que obtienen una respuesta viral sostenida (RVS). Sin embargo, los pocos pacientes en los que se consigue presentan una progresión más lenta a cirrosis <sup>(65-66)</sup>.

Importantes avances se han logrado en el desarrollo de nuevos tratamientos para el VHC, en particular con los nuevos antivirales inhibidores específicos o directos. Los estudios se dirigen sobre todo a los pacientes infectados con el genotipo 1 del VHC <sup>(67)</sup>. Ensayos clínicos fase III que combinan interferón alfa pegilado, ribavirina e inhibidores de la proteasa del VHC (telaprevir, boceprevir, simeprevir, etc) se han completado con resultados alentadores. Pero el mayor avance que ha habido en los últimos años es la aparición de nuevos antivirales como el Sofosbuvir y el Daclatasvir, que han demostrado unas tasas de RVS por encima del 90% en esquemas de tratamiento libres de interferón y ribavirina y por lo tanto de los indeseables efectos secundarios derivados de su uso. Con el empleo de estos fármacos, en un futuro no muy lejano probablemente disminuya de forma drástica el número de pacientes que requieran un TH por una cirrosis debida al VHC de forma similar a los que ocurrió con el VHB.

### 1.2.1.2.2 Cirrosis enólica

La enfermedad hepática alcohólica es la causa más común de cirrosis y representa el 40% de las muertes por cirrosis en los Estados Unidos. El TH es el único tratamiento eficaz para la mayoría de los pacientes, incluso en pacientes con

cirrosis descompensada, donde puede estar asociada con una significativa mejoría de la supervivencia <sup>(68)</sup>.

Existe una gama variable de síndromes clínicos y alteraciones histopatológicas del hígado causados por el alcohol <sup>(69)</sup>.

Muchos pacientes con enfermedad aparentemente muy avanzada que se abstengan completamente pueden recuperar la funcionalidad hepática en cierta medida, no siendo necesario llegar al TH. Desafortunadamente, no hay ningún medio eficaz para predecir que pacientes van a tener este comportamiento tras la abstinencia alcohólica.

Más del 85% de los programas de TH en los Estados Unidos requieren 6 meses de abstinencia y la evaluación cuidadosa por parte de consejeros profesionales para abordar directamente la adicción al alcohol antes del trasplante. Este periodo de 6 meses es el mínimo que se exige en todos los programas de TH.

El resultado del TH en la cirrosis enólica es comparable a la de los pacientes trasplantados para la mayoría de las demás causas, con tasas de supervivencia a los 7 años de hasta el 60%. El RA, el fallo primario del injerto (FPI), y la necesidad de retrasplante son menos frecuentes en este grupo.

Aunque la tasa de recaída del hábito enólico varía considerablemente de un centro a otro, la pérdida de función del injerto como consecuencia de la recaída es poco común.

Los pacientes con cirrosis alcohólica son más propensos a desarrollar complicaciones neurológicas en el postoperatorio temprano. Además, estos

pacientes tienen un mayor riesgo de cáncer de esófago, cáncer faríngeo y neoplasias gástricas después del trasplante <sup>(68)</sup>.

### 1.2.1.2.2.3 Cirrosis autoinmune

Es una enfermedad que afecta principalmente a mujeres jóvenes (15-25 años), de carácter multisistémico, detectándose autoanticuerpos en el 70% de los casos, de curso progresivo en forma de hepatitis crónica activa, y que desemboca casi irremisiblemente en cirrosis con fallo hepático <sup>(70)</sup>. Se cree que esta respuesta anómala puede ser secundaria a una infección viral, en donde el componente genético resulta importante. Tiene una incidencia difícil de cuantificar por la disparidad de criterios empleados en su diagnóstico <sup>(71)</sup>.

Se puede asociar a otros fenómenos autoinmunes, como enfermedades tiroideas, síndrome de Sjögren, colitis ulcerosa, etc.

El tratamiento inicial es con corticoides y azatioprina con un 60-80% de éxito, aunque muchos pacientes acaban sufriendo recaídas. Aquellos que no responden a tratamiento empírico son candidatos a tratamiento con otro tipo de inmunosupresores.

El TH se reserva para los casos de hepatitis crónica grave y de hepatitis aguda refractaria a medidas conservadoras.

La tasa de recurrencia de la enfermedad tras el trasplante es del 12-46%, y guarda una relación directa con el periodo postrasplante, afectando a un 12% de los pacientes en el primer año y al 35% en el quinto año. Esta recidiva documentada histológicamente se ha visto relacionada con los sujetos que

presentan un HLA-DR3 (+), a los que se les implanta un donante HLA-DR3 (-). Por otro lado, esta propensión a la recurrencia es menor a mayor edad <sup>(72)</sup>.

#### 1.2.1.2.2.4 Cirrosis criptogénica

Hasta en un 10% de los pacientes cirróticos no es posible descubrir la etiología. En estos pacientes, la indicación para el trasplante se establece de forma similar al resto de las cirrosis.

En el 20-30% es posible la aparición de hepatitis persistente o crónica activa en el injerto, lo que puede indicar una recidiva del cuadro debida quizás a la presencia aún no detectada de virus o cepas de virus nuevos <sup>(73)</sup>.

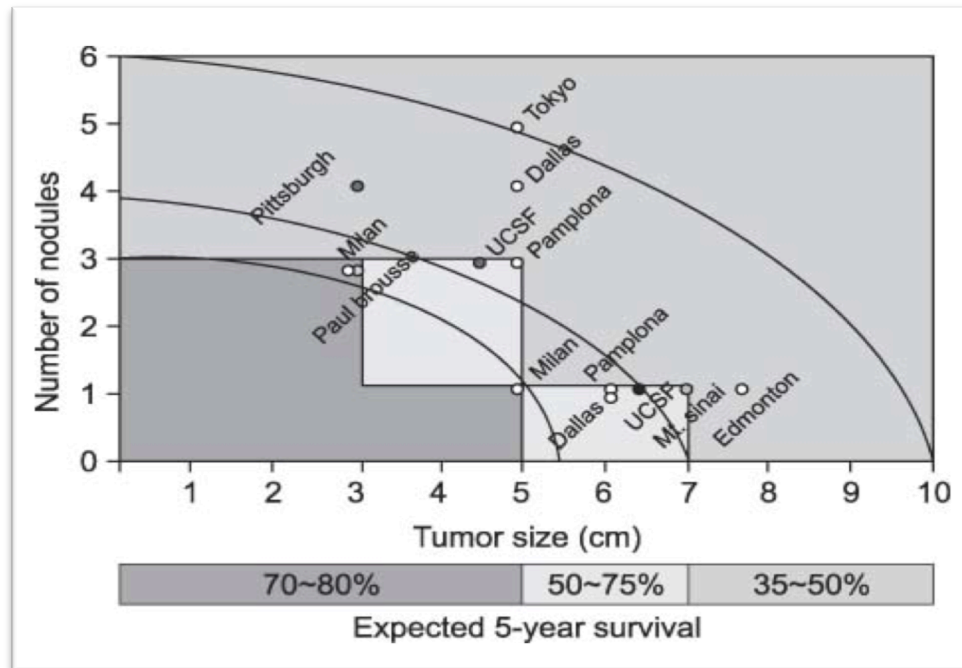
#### **1.2.1.3 Tumores hepáticos**

##### 1.2.1.3.1 HEPATOCARCINOMA O CARCINOMA HEPATOCELULAR

El CHC causa alrededor de 1 millón de muertes en todo el mundo cada año. Los pacientes con hepatitis B crónica, hepatitis C crónica y hemocromatosis son los que tienen mayor riesgo de desarrollarlo. Además, casi todos los niños no tratados con tirosinemia que sobreviven a la primera infancia desarrollarán un CHC.

Actualmente, la cirrosis asociada a CHC representa una de las principales indicaciones de TH de acuerdo con el informe de la United Network for Organ Sharing (UNOS) de 2008, donde el 17,5% de los 6.069 beneficiarios de un TH tenían CHC. Por otro lado, según los datos del Registro Europeo de Trasplante

Hepático (ELTR), se han realizado 10.616 trasplantes hasta el año 2009 en Europa en pacientes con CHC.



**Figura 2.** Criterios de trasplante hepático para el hepatocarcinoma (The CHC metro-ticketing)

El pronóstico de los pacientes con CHC depende tanto del estadio del tumor como de la reserva funcional hepática <sup>(74)</sup>. Aunque la resección hepática primaria desde hace tiempo se considera el tratamiento de elección, las tasas de supervivencia libre de enfermedad a los 5 años son solo del 50%. Por otra parte, la mayoría de los pacientes remitidos para la resección son rechazados debido a que el tumor es irreseccable o porque la reserva hepática se considera inadecuada. Incluso en pacientes con cirrosis bien compensada, la mortalidad perioperatoria después de la resección quirúrgica es muy alta si los pacientes tienen evidencia de

hipertensión portal o una bilirrubina sérica elevada. La ablación por radiofrecuencia (RF) y la inyección percutánea de alcohol son alternativas efectivas en tumores menores de 3 cm. En pacientes seleccionados con tumores irresecables y reserva funcional relativamente bien conservada, la quimioembolización transarterial (QETA) ha demostrado que mejora la supervivencia con respecto a los pacientes que no reciben ningún tipo de terapia, pero con una menor supervivencia que la conseguida con la resección quirúrgica o la ablación con RF <sup>(75-80)</sup>.

La primera experiencia del TH en pacientes con CHC irresecable no era alentadora. Aunque la supervivencia perioperatoria y a corto plazo y la calidad de vida eran mucho mejores que en los pacientes trasplantados con cirrosis descompensada, el tumor recidivaba en el 90% de los pacientes a los 2 años. Por el contrario, se observó que los pacientes con tumores pequeños, especialmente los que se encontraban casualmente en el momento del trasplante, tenían supervivencias mayores a largo plazo. Múltiples criterios han sido propuestos en base a la experiencia de los distintos grupos para ver qué pacientes se van a beneficiar más del trasplante hepático, entre los que destacan los criterios de Milán y los criterios ampliados de San Francisco <sup>(81,82)</sup>.

El sistema de estadificación BCLC del Hospital Clinic de Barcelona ha llegado a ser ampliamente aceptado en la práctica clínica y también se utiliza para muchos ensayos clínicos de nuevos fármacos para el tratamiento del CHC. La resección debe seguir siendo la primera opción para pacientes que tienen un perfil óptimo, y aunque ésta puede ser realizada en algunos pacientes con enfermedad hepática avanzada, la mortalidad es mayor y el paciente se va a beneficiar más del TH o de

la ablación por RF. Un estudio de cohortes demostró que la ablación completa de las lesiones menores de 2 cm era posible en más de 90% de los casos, con una tasa de recurrencia local menor del 1%, aunque estos datos deben ser confirmados por otros grupos antes de considerar la RF como la primera línea de enfoque para el CHC en estadios precoces <sup>(83)</sup>.

En resumen, en la última década el CHC ha pasado de ser una sentencia de muerte casi universal, a un cáncer que se puede prevenir, detectar en un estadio precoz y con un tratamiento eficaz. Los médicos que atienden a los pacientes con riesgo deben ofrecer una alta calidad de detección, manejo adecuado de las lesiones de pantalla detectadas y proporcionar la terapia que sea más apropiada para cada estadio de la enfermedad.

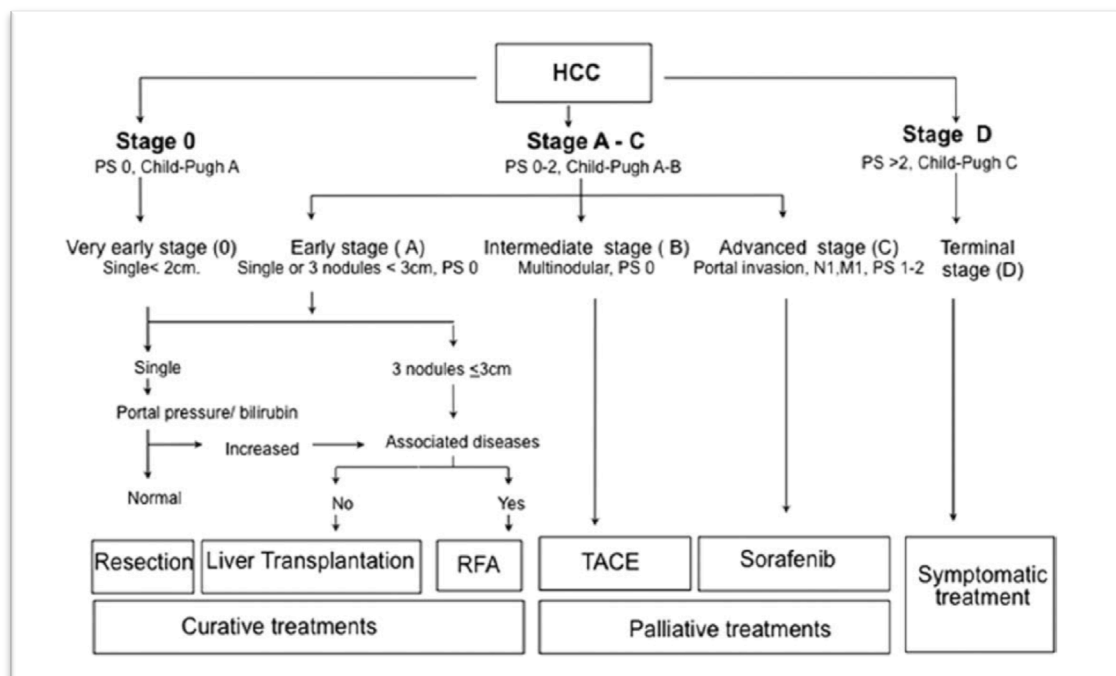


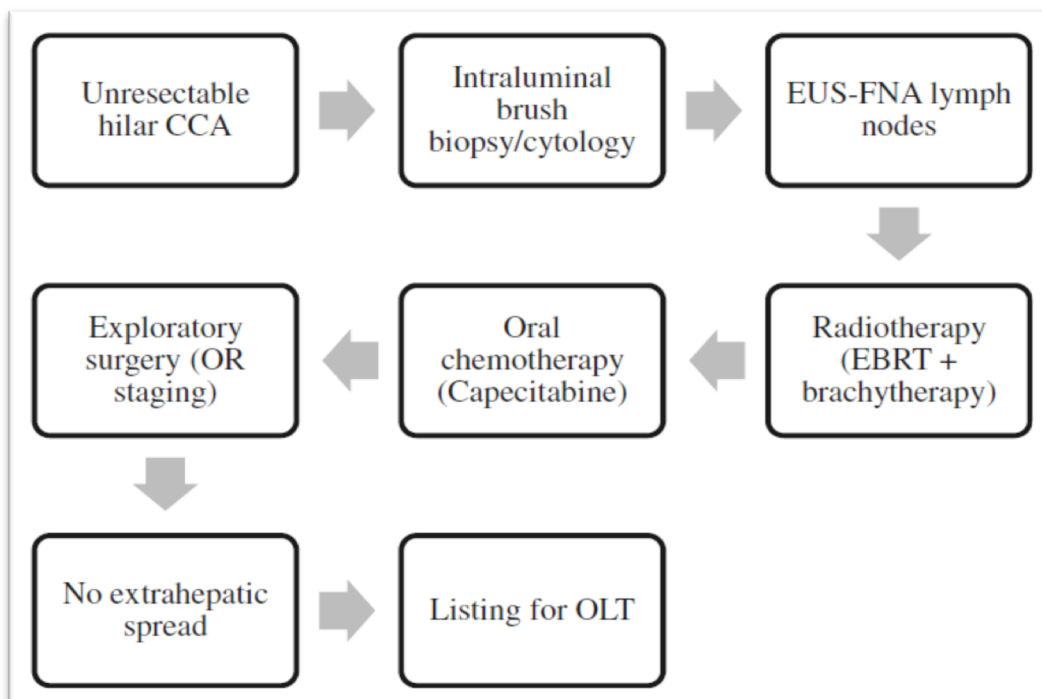
Figura 3. Sistema de estadificación BCLC del hepatocarcinoma

## 1.2.1.3.2 COLANGIOCARCINOMA

El CC el segundo tumor primario maligno más común en el hígado <sup>(84-85)</sup>.

La resección quirúrgica ha sido durante mucho tiempo el tratamiento de base con tasas de supervivencia a 5 años entre el 27-48%. Sin embargo, solo el 10-20% de todos los tumores eran candidatos a tratamiento quirúrgico en el momento del diagnóstico <sup>(86-88)</sup>.

El TH surgió como una alternativa al tratamiento para los pacientes con CC irresecables en el momento del diagnóstico. La experiencia inicial en los años 80 y 90 fue deprimente, con supervivencias a 5 años entre el 5-14%, por lo que la mayoría de los centros abandonaron su uso en estos pacientes <sup>(89)</sup>.



**Figura 4.** Protocolo de TH en CC irresecable de la Clínica Mayo

En 1993, la Clínica Mayo desarrolló un protocolo multidisciplinar en el que los pacientes con CC hiliar situado por encima del conducto cístico considerados irresecables, recibían radioterapia (RT) con irradiación externa a una dosis de 4.500 cGy con 5-FU concomitante. Después de esto, se administraba braquiterapia transcatéter con Iridium-192 a una dosis de 2.000 a 3.000 cGy. Posteriormente, los pacientes recibían Capecitabina oral según tolerancia hasta el TH. Previo al trasplante los pacientes eran sometidos a una laparotomía de estadificación, realizándose en ese momento una biopsia de los ganglios linfáticos perihiliares, así como de cualquier ganglio linfático o nódulo sospechoso de ser tumoral. Sólo los pacientes con operaciones de estadificación negativas continuaban siendo candidatos para el trasplante.

Una vez completado el protocolo los pacientes eran sometidos a TH, obteniendo una supervivencia libre de enfermedad a 1 año del 92% y una supervivencia global a 5 años del 73%<sup>(90-91)</sup>.

Estos resultados han reavivado el entusiasmo de los distintos grupos de trasplante, y aunque muchos centros han vuelto a realizar TH en pacientes con CC siguiendo el protocolo de la Clínica Mayo, no está claro aún si estos resultados son generalizables o se limitan a la experiencia de este grupo.

### 1.2.1.3.3 OTROS TUMORES

El hemangioendotelioma epiteloide es una neoplasia maligna de bajo grado, en la que un 1/3 de los pacientes pueden sobrevivir a los 5 años aún con

metástasis. Los pacientes con este tumor limitado al hígado pueden ser buenos candidatos para el TH <sup>(92)</sup>.

En las metástasis de tumores neuroendocrinos (TNE), la mayoría de los autores reservan el TH para pacientes con síntomas debidos a la secreción de compuestos biológicamente activos, metástasis que comprometen más del 70% del hígado, tumores de crecimiento lento y mínima enfermedad extrahepática <sup>(93-96)</sup>. A pesar de que varios grupos han obtenido buenos resultados, la mayoría de los pacientes sometidos a TH por TNE metastásicos van a desarrollar enfermedad recurrente antes o después. La disminución del número de donantes ha hecho que muchos equipos de trasplante hayan desestimado esta indicación, siendo necesario realizar más estudios que confirmen los beneficios del TH en pacientes con metástasis hepáticas de TNE. En la revisión sistemática realizada por Harring et al <sup>(97)</sup> se concluyó que el trasplante hepático podría considerarse únicamente en pacientes jóvenes con enfermedad metastásica limitada al hígado no potencialmente resecable, resección del tumor primario al menos hace más de 1 año con estabilidad de las lesiones y fallo de otros tratamientos no quirúrgicos.

En las metástasis hepáticas de otros tumores no neuroendocrinos, la mayoría de los centros no consideran la posibilidad por la baja supervivencia obtenidas en las distintas experiencias publicadas.

### **1.2.1.4 Enfermedades metabólicas**

La existencia de un déficit enzimático en el hígado determina, bien por sí mismo, bien por la acumulación de metabolitos o precursores, una enfermedad

crónica sola o asociada a otros órganos. En éstos casos, el trasplante soluciona la situación de insuficiencia hepática y, además, aporta la vía metabólica deficitaria (98-101).

Entre las principales enfermedades metabólicas que pueden ser subsidiarias de TH en algún momento de su evolución, encontramos:

- Déficit de alfa1-antitripsina
- Enfermedad de Wilson
- Galactosemia
- Tirosinemia
- Hemocromatosis
- Hiperoxaluria
- Hipercolesterolemia familiar
- Polineuropatía amiloidótica familiar
- Glucogenosis I y IV
- Otras metabolopatías: Síndrome de Crigler-Najjar I, protoporfiria eritropoyética, porfiria cutánea tarda, enfermedad de Gunter, hemofilia A y B, fibrosis quística del páncreas, síndrome del histiocito azul marino, enfermedad de Niemann-Pick, déficit de proteína C, déficit de la enzima del ciclo de la urea, enfermedad de Byler, enfermedad de Gaucher, etc.

### 1.2.1.5 Retrasplante

El retrasplante representa aproximadamente el 10% de todas las indicaciones de TH.

Las principales causas de retrasplante urgente son:

- Fallo primario del injerto o disfunción grave
- Rechazo hiperagudo o agudo grave incontrolable
- Complicaciones quirúrgicas: trombosis arterial o portal, causas menos frecuentes como compresión por cierre laparotómico, torsión vascular del injerto, etc

Las causas más frecuentes de retrasplante electivo son:

- Rechazo crónico
- Complicaciones quirúrgicas: trombosis arterial o portal tardía, patología biliar
- Recidiva de la cirrosis/hepatitis crónica activa (controvertida)
- Rechazo agudo tardío incontrolable

El resultado del retrasplante es significativamente peor que el trasplante primario con una disminución de la supervivencia a 1, 3 y 5 años de aproximadamente un 20%. Por otro lado, los pacientes que se someten a retrasplante también tienen una estancia hospitalaria (tanto en unidades de cuidados intensivos como en la planta convencional) significativamente más prolongadas y con mayores gastos hospitalarios que los que reciben un primer injerto. Por ello, no se acepta el retrasplante en el seno de una sepsis extrahepática con fallo del injerto, pacientes con recurrencia de neoplasia o recidiva precoz grave de la cirrosis por virus C (por su altísimo índice de recurrencia) o cuando el paciente se encuentra en fallo multisistémico (más de 4 órganos afectados supone una mortalidad del 90%)<sup>(102)</sup>.

Varios grupos de TH han intentado desarrollar modelos pronósticos para los pacientes sometidos a retrasplante. La urgencia del retrasplante, la bilirrubina sérica y los niveles de creatinina, una puntuación de Child mayor a 10 y un model for end-stage liver disease (MELD) mayor a 25 están asociados con un peor pronóstico después del retransplante <sup>(108-111)</sup>.

### 1.2.1.6 Miscelánea

#### 1.2.1.6.1 SÍNDROME DE BUDD-CHIARI Y ENFERMEDAD VENOOCLUSIVA

Se caracterizan por la trombosis de las venas suprahepáticas y vena cava con la consiguiente congestión hepática y, en algunos casos, fracaso hepático. Puede presentarse de forma crónica e insidiosa, con ascitis e insuficiencia hepática progresiva, o bien de forma fulminante. No siempre se descubre la etiología (enfermedad de Budd-Chiari), el resto se debe a procesos linfoproliferativos, policitemia vera, hemoglobinuria paroxística nocturna o anticonceptivos orales <sup>(103)</sup>. Para evitar la recidiva del cuadro es preciso proceder a anticoagulación profiláctica con hidroxiurea o dicumarínicos en el periodo postrasplante por tiempo indefinido o dependiendo de la causa.

#### 1.2.1.6.2 ENFERMEDAD POLIQUÍSTICA

Enfermedad autosómica dominante de predominio en mujeres que se caracteriza por la aparición conjunta de múltiples quistes en el hígado y el riñón. El tratamiento es quirúrgico (resección o fenestración), salvo que origine

insuficiencia hepática o, por su tamaño, determine compromiso respiratorio o abdominal <sup>(104-105)</sup>. En estos casos es posible un trasplante combinado hepato-renal.

### 1.2.1.6.3 HIPERPLASIA NODULAR REGENERATIVA

Rara indicación para el trasplante. No suele determinar insuficiencia hepática grave, pero sí hipertensión portal grave que puede requerir el TH para su control.

### 1.2.1.6.4 TRASPLANTE Y EMBARAZO

El embarazo puede determinar cuadros graves de esteatosis hepática o hepatitis fulminante de etiología imprecisa, que de forma aguda cursan con IHA. La conducta con el feto dependerá del momento en el que se encuentre la gestación, aunque el trasplante se puede llevar a cabo sin sufrimiento del mismo <sup>(106)</sup>. Las indicaciones son semejantes a los de cualquier otra hepatitis fulminante.

## 1.2.2 CONTRAINDICACIONES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

### 1.2.2.1 **Contraindicaciones absolutas**

La incapacidad para entender, aceptar y colaborar en el trasplante, que ya de por sí supone un proceso laborioso y complejo, excluye a estos enfermos, salvo en situación de Urgencia 0. Después del TH es necesario seguir un régimen de inmunosupresión y revisiones periódicas de por vida. Para obtener una colaboración de paciente y familiares es imprescindible que ellos comprendan la magnitud del trasplante hepático y participen en sus diferentes fases.

Los enfermos con sepsis activa de origen extra-hepatobiliar no pueden ser sometidos a TH, ya que la intensa inmunosupresión inicial la volvería incontrolable.

Si el paciente presenta un tumor maligno extra-hepatobiliar, no curable, aparte de su grave enfermedad hepática, el TH está contraindicado.

Como en cualquier otra cirugía mayor, la enfermedad cardiovascular grave contraindica el TH. No obstante, en determinados casos, puede ser corregida mediante un trasplante combinado, o trasplante cardíaco previo al trasplante hepático si estuviera indicado <sup>(107)</sup>.

Los enfermos hepáticos con alcoholismo activo no deben ser trasplantados. Además de la lesión alcohólica del injerto, los trastornos de personalidad asociados al alcoholismo impiden una buena colaboración del paciente en el proceso terapéutico. En estos enfermos alcohólicos es necesaria una abstinencia de al menos 6 meses, y un informe psicosocial favorable antes de plantear el trasplante <sup>(108-111)</sup>.

Es esencial el abandono de todo tipo de drogas (opioides, sedantes y canabioides), incluso fumadores activos deben ser considerados dentro de un grupo de alto riesgo, requiriendo apoyo psiquiátrico y tratamiento. Dichos candidatos presentan una contraindicación relativa, tan larga como continúe su abuso de sustancia.

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) solía ser una contraindicación formal para el trasplante debido al miedo en la progresión de la enfermedad con la inmunosupresión. Hoy en día, con los nuevos antivirales, ha mejorado el control

sobre el virus, y el trasplante se puede ofrecer de forma selectiva. La contraindicación absoluta en estos pacientes incluye: una enfermedad con descontrol del VIH con multiresistencia a drogas, leucoencefalopatía, malnutrición grave, necesidad de soporte vital, e infecciones oportunistas. El trasplante en estos pacientes suele ser realizado en colaboración con los expertos en el manejo de la infección por VIH. El principal problema en estos pacientes es que en la mayoría la cirrosis hepática se debe a la coinfección por el VHC. Los últimos estudios al respecto han mostrado una supervivencia actuarial a 5 años entre el 45-55%. Este dato podría desaconsejar el TH, hasta tal punto que los grupos con peores supervivencias han dejado de trasplantar a este grupo de pacientes <sup>(112-113)</sup>.

### **1.2.2.2 Contraindicaciones relativas**

Deben valorarse en el contexto individual de cada enfermo.

La edad del receptor era considerada como un factor de riesgo (contraindicación relativa) para la realización del trasplante hepático. Ha variado con el tiempo, según la experiencia de los grupos, los avances de la técnica y de la inmunosupresión, así como por una mayor demanda social. Hasta el año 1980, el trasplante hepático estaba restringido a receptores menores de 50 años, y a mediados de los años 90 se empezó a aceptar los 60 años como un límite de edad adecuado por la mayor parte de los equipos de trasplante. A pesar de que la edad está asociada a un aumento de los factores de riesgo cardiopulmonares, los pacientes añosos requieren una extensa evaluación, eliminándose aquellos que presentan contraindicaciones absolutas como enfermedad cardiopulmonar grave o cáncer no curable. Aquellos pacientes con edad superior a 60-65 años han

mostrado una menor supervivencia a 1 y 5 años que otros más jóvenes. A pesar de estos peores resultados, la mayoría de los centros, hoy en día, aceptan los 70 años, como edad de corte para el TH <sup>(114,115)</sup>.

En las infecciones extra-hepatobiliares (pulmón, vías urinarias) que complican un síndrome de IHA, es posible realizar el TH después de iniciar un tratamiento antibiótico adecuado. La infección es una amenaza seria para un enfermo trasplantado y, por lo tanto, inmunodeprimido, por lo que las infecciones bacterianas, fúngicas o víricas deben ser tratadas antes del trasplante. En la peritonitis bacteriana espontánea pueden ser suficientes 48 horas de tratamiento antibiótico, mientras que una neumonía requiere un tratamiento antibiótico más prolongado.

La trombosis venosa portal fue considerada en un tiempo una contraindicación absoluta. Hoy en día la mayoría de los grupos no la aceptan como contraindicación, salvo que ésta sea muy extensa y afecte a todo el eje porto-espleno-mesentérico. Aunque incluso en esta situación, hay grupos que recomiendan la realización de una hemitrasposición cavoportale o una anastomosis renoportal izquierda para una revascularización adecuada del injerto <sup>(116)</sup>.

Los pacientes con neoplasias extrahepáticas tratadas deben cumplir al menos 5 años libres de enfermedad antes de ser considerados aptos para el TH <sup>(117)</sup>.

La obesidad morbida (índice de masa corporal (IMC) > 40) ha incrementado la mortalidad a 5 años después del trasplante hepático por la morbilidad cardiovascular asociada. Aquellos receptores con IMC superior a 35 kg/m<sup>2</sup> requieren un abordaje individualizado de acuerdo con la política de cada centro, pudiendo incluir cirugías sincrónicas <sup>(118,119)</sup>.

Los pacientes con CC han sido descartados como candidatos al TH debido a la recidiva universal de la enfermedad y a la escasa supervivencia a largo plazo. En el momento actual, solo se debe considerar la indicación dentro del protocolo desarrollado por la Clínica Mayo.

### **1.2.3 PRIORIZACIÓN EN LISTA DE ESPERA**

Uno de los aspectos más complejos en los pacientes candidatos a TH es determinar el momento adecuado para su realización. El TH no se debe plantear en fases precoces de la enfermedad, en las cuales la supervivencia no aumenta con el mismo. Por otra parte, los pacientes en situación de marcada gravedad deben ser atendidos de forma prioritaria porque, en caso contrario, el riesgo de muerte en lista de espera es elevado. Finalmente, el trasplante hepático realizado en fases muy avanzadas de la enfermedad incrementa la morbimortalidad perioperatoria. Estos tres aspectos ilustran la necesidad de disponer de un sistema que permita la ordenación de los pacientes de acuerdo a su pronóstico estimado pre y postrasplante.

El sistema MELD se desarrolló inicialmente para valorar el pronóstico a corto plazo de los pacientes candidatos a derivación portosistémica percutánea intrahepática (DPPI) por hemorragia digestiva varicosa o por ascitis refractaria <sup>(120)</sup>. Trás varias modificaciones, hoy día se usa para predecir la supervivencia a corto plazo (se ha validado a 3 meses y 1 año) de los pacientes con enfermedad hepática terminal en lista de espera de TH y para valorar el riesgo de mortalidad en el post-trasplante, y ha demostrado ser más útil en la priorización que la asignación por la mera permanencia cronológica en lista de espera. Este sistema se

calcula mediante una fórmula logarítmica y ofrece importantes ventajas respecto a modelos previos:

- Utiliza una fórmula matemática que incluye tres variables objetivas (*la bilirrubina, la creatinina y el INR*)<sup>(121,122)</sup>.
- El sistema de puntuación es continuo, lo que permite clasificar a los pacientes de forma más precisa en poblaciones grandes, y a lo largo de toda su evolución.
- La aparición de hiponatremia dilucional (sodio inferior a 130 mEq/l) en la cirrosis descompensada indica un agravamiento del trastorno circulatorio subyacente, y es un factor predictivo negativo de supervivencia en la cirrosis hepática. Por este motivo, se diseñó una fórmula modificada para el MELD que incorporaba el valor de la natremia (MELD-Na) que parece mejorar la precisión del MELD en sus rangos bajos, aunque no hay consenso sobre su utilidad en el global de los pacientes<sup>(122)</sup>.

$$\begin{aligned} \text{MELD} = & 9,6 \cdot \log_e(\text{creatinina en mg/dl}) \\ & + 3,8 \cdot \log_e(\text{bilirrubina sérica en mg/dl}) \\ & + 11,2 \cdot \log_e(\text{INR}) + 0,643 \end{aligned}$$

**Figura 5.** Fórmula para calcular el índice MELD

Las guías establecen que un paciente debe ser remitido a un centro de TH cuando tenga una puntuación de Child igual o superior a 7, o un MELD de al menos 10 puntos, si bien la mayoría de los grupos españoles ha establecido el mínimo en 15 puntos <sup>(123,124)</sup>.

No obstante, el modelo basado en la puntuación MELD presenta limitaciones:

- Sus variables pueden alterarse por situaciones clínicas (sepsis y hemólisis) y determinados tratamientos (diuréticos) relativamente independientes del deterioro de la hepatopatía.
- Las determinaciones pueden variar de un laboratorio a otro (INR).
- Hay condiciones que indican el trasplante hepático per se y cuyo pronóstico no es valorable por el MELD.

Las limitaciones del MELD han dado lugar a la búsqueda de fórmulas que mejoren su capacidad predictiva (iMELD, que integra el MELD con la edad y el sodio sérico y el D-MELD que resulta del producto de la edad del donante y el MELD del receptor). Sin embargo, estos índices necesitan el soporte de más estudios para su validación <sup>(125,126)</sup>.

En este sentido, el modelo de asignación francés FLAS (French Liver Allocation Score) tiene en cuenta la gravedad de la cirrosis (evaluada por el MELD) y considera otras condiciones frecuentes que no están asociadas necesariamente con MELD altos, proponiendo unos criterios de priorización para estas excepciones <sup>(127)</sup>.

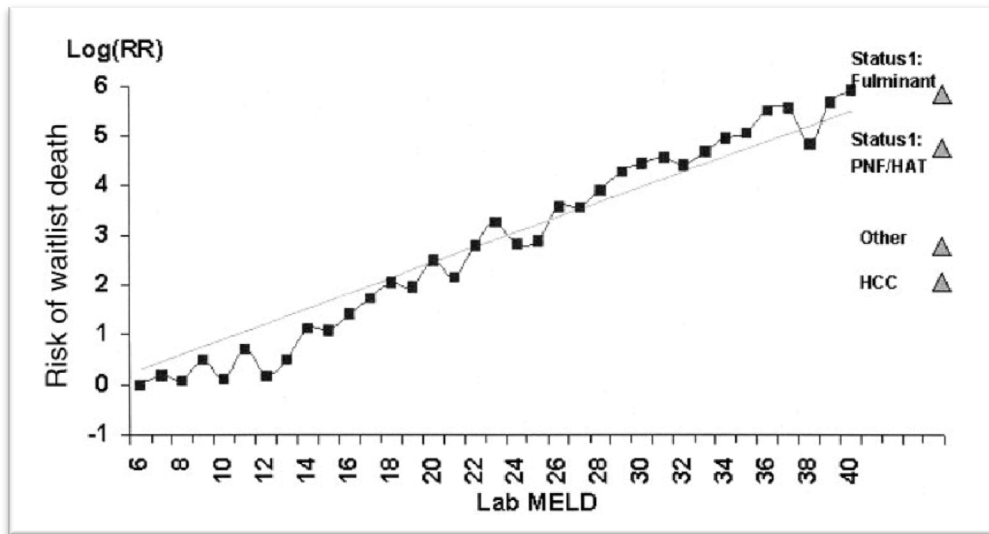


Figura 6. Mortalidad en lista de espera de TH según índice MELD

Como ya hemos comentado, existen unas excepciones al MELD, que se exponen a continuación:

- Encefalopatía hepática crónica/de repetición con MELD inferior a 15
- Ascitis refractaria con MELD inferior a 15: En estos pacientes, la primera opción de tratamiento es la derivación portosistémica percutánea intrahepática (DPPI) más comúnmente conocida por las siglas TIPS (transjugular intrahepatic percutaneous shunt), debiéndose considerar el trasplante hepático cuando hay contraindicación para la misma o existe peritonitis bacteriana espontánea (PBE) recurrente o cuando existe hidrotórax refractario complicado con hipoxemia o que requiera toracocentesis evacuadoras de repetición.
- Síndrome hepatopulmonar

- Hipertensión portopulmonar
- Prurito refractario que afecta a la calidad de vida del paciente
- Colangitis de repetición
- Telangiectasia hemorrágica hereditaria
- Enfermedad poliquística hepática
- Poliquistosis hepatorenal
- Polineuropatía amiloidótica familiar
- Colangiocarcinoma hiliar y periférico
- Metástasis hepáticas de tumores neuroendócrinos gastrointestinales

### **1.3 SITUACIÓN ACTUAL DEL TRASPLANTE HEPÁTICO EN ESPAÑA**

La constante evolución y mejoría progresiva de todos aquellos aspectos relacionados con el TH, han dado lugar a un aumento de las tasas de supervivencia del injerto y del paciente. En España, según los datos del registro español de trasplante hepático (RETH) de 2012 la supervivencia actuarial a 5 años de paciente e injerto es del 72,6% y 63,5% respectivamente <sup>(129)</sup>.

De forma paralela a este incremento progresivo en la mejora de los resultados, aumenta el número de pacientes que son considerados candidatos para TH. Este aumento de las indicaciones hace que, año tras año, se incremente el número de TH realizados en España, situándose como el país que mayor número de TH por millón de habitantes realiza en todo el mundo.

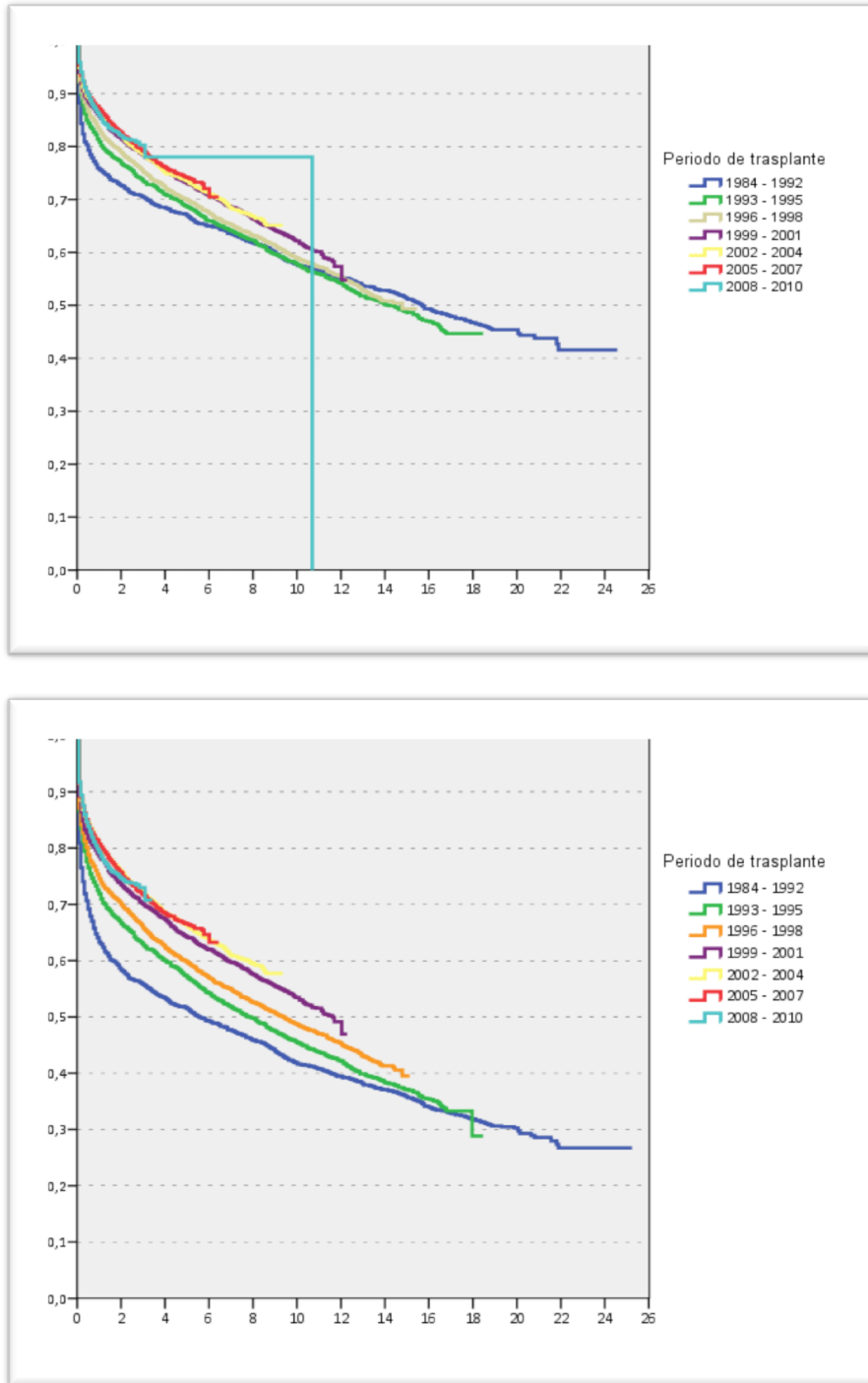
El número total de donaciones en España crece de forma progresiva, habiendo pasado de una tasa de 22,6 donantes por millón de habitantes en 1993 a una tasa de 32 donantes por millón de habitantes en 2010. De igual manera el porcentaje de negativas familiares a la donación ha disminuido en el mismo periodo de tiempo desde un 27,6% a un 19%. Esta situación no es más que el resultado del esfuerzo realizado por la sociedad y los profesionales sanitarios que se encargan de ello.

Fruto de todo esto, el número de TH aumenta de forma progresiva, habiéndose realizado en España durante el año 2011 1.137 trasplantes, cifra que sitúa a España como el país con mayor tasa de donación del mundo.

Sin embargo, en los últimos años ya se viene observando una estabilización de las cifras mencionadas, no aumentando de la manera que lo hacía en años anteriores <sup>(130)</sup>. Esta estabilización en el número de trasplantes, unido al aumento del número de indicaciones del TH, trae consigo un incremento progresivo de los candidatos incluidos en las listas de espera. Así, en el año 2012, los pacientes que continuaban en la lista de espera para ser trasplantados era de 608.

Por otro lado, en los próximos años se preve que la incidencia de la infección por el VHC va a tener su mayor incidencia, lo que supondrá un mayor aumento del número de pacientes candidatos a TH.

En 2010, según el RETH, el tiempo global en lista de espera fue de 150 días en el caso de receptores adultos, recibiendo el TH antes de los 3 meses tan solo el 47% de los pacientes.

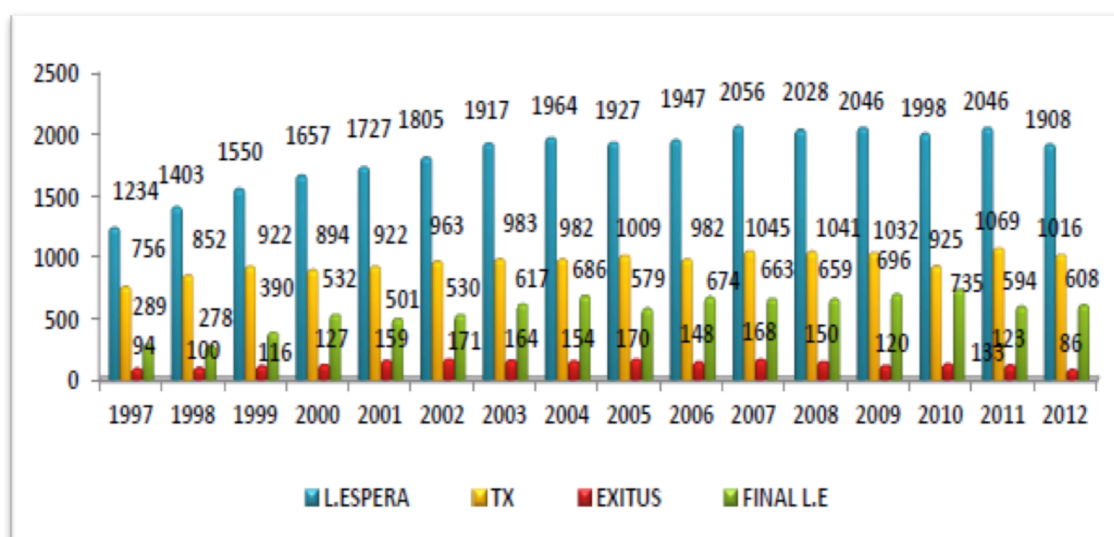


**Figura 7.** Supervivencia de paciente e injerto, respectivamente, en el TH en función del periodo de realización (RETH 1984-2010)

El acúmulo de pacientes en las listas de espera tendrá una serie de consecuencias como son el incremento del tiempo de espera con el consiguiente

deterioro clínico del paciente, el aumento de la mortalidad y la pérdida de la indicación bien por deterioro clínico o bien por progresión tumoral en el caso de pacientes con CHC <sup>(131)</sup>.

Por tanto, a pesar del aumento en el número de donantes y de la reducción de las negativas familiares, el incremento en el número de inclusiones realizadas cada año ha superado y sobrepasado con creces los beneficios generados por los 2 primeros mecanismos, conduciendo a un incremento progresivo de pacientes en las listas de espera de TH.

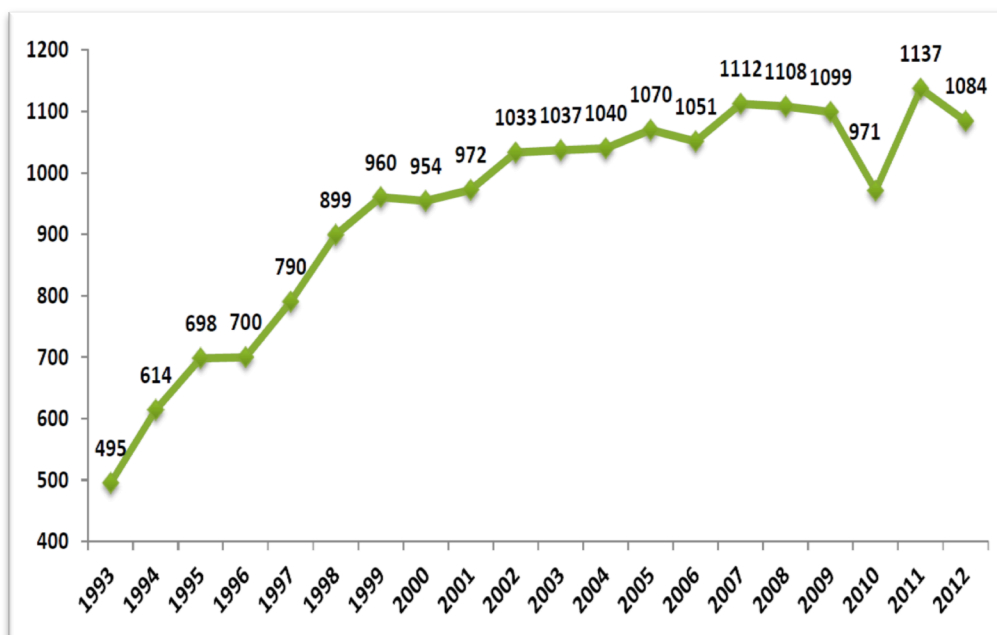


**Figura 8.** Evolución de la lista de espera por años (Memoria 2012 de la ONT)

Analizando todos estos datos, no cabe duda de que el factor limitante para contrarrestar este hecho es la escasez del número de órganos disponibles. De todo ello se deduce la necesidad de implementar nuevas técnicas y de evaluar más

cuidadosamente posibles donantes que en un principio podrían desestimarse, permitiendo así un hipotético incremento en el número de órganos disponibles.

Debido a todo lo expuesto, este hecho ha adquirido gran relevancia, pasando a ser una prioridad para los distintos grupos de trasplante, del mismo modo que antes lo fueron los aspectos técnicos e inmunológicos.



**Figura 9.** Número de trasplantes realizados en España según el año (RETH 1984-2012)

## 1.4 ESTRATEGIAS PARA AUMENTAR EL NÚMERO DE INJERTOS HEPÁTICOS DISPONIBLES

Las estrategias más importantes desarrolladas en los últimos años para incrementar el número de injertos para el TH son la utilización de injertos convencionales con criterios expandidos, la utilización de injertos no

convencionales y el desarrollo de otras técnicas alternativas que por el momento son solo experimentales.

Entre los injertos que se consideran convencionales con criterios expandidos vamos a tener los donantes añosos, los donantes con esteatosis, los donantes VHC+ o VHB+, los donantes con neoplasias, los donantes con patología hepática benigna y los injertos reutilizados.

Entre los injertos que se consideran como no convencionales tenemos los procedentes de bipartición hepática, los procedentes de donante vivo, el trasplante secuencial o en dominó y los donantes a corazón parado.

Entre las técnicas experimentales mas investigadas, destacan el xenotrasplante y el trasplante de hepatocitos.

### **1.4.1 INJERTOS CONVENCIONALES CON CRITERIOS EXPANDIDOS**

La utilización de injertos con criterios expandidos, también denominados subóptimos o marginales, hace referencia a la utilización de órganos que no cumplen las características de órgano ideal pero que si reúnen las suficientes para garantizar el correcto funcionamiento del injerto asumiendo una serie de implicaciones que de ello se derivan. La mayoría de los grupos que realizan TH consideran como injertos hepáticos con criterios expandidos los procedentes de donantes añosos, donantes con esteatosis hepática, donantes con serología positiva para VHC y/o anticuerpos contra el antígeno del core del VHB, donantes con neoplasias, donantes con patología hepática benigna y finalmente la reutilización de injertos hepáticos.

En los últimos años, el empleo de estos injertos se ha multiplicado en todos los centros de Europa y Estados Unidos, pero con el paso de los años ha ido creciendo la incertidumbre acerca de la idoneidad de los mismos según se han ido analizando los resultados obtenidos a largo plazo.

Son múltiples los trabajos que aparecen en la literatura haciendo referencia a la utilización de injertos con criterios expandidos en el TH <sup>(132)</sup>. Por otro lado, se han publicado guías de actuación elaboradas por distintos grupos de trabajo <sup>(133)</sup> e índices de riesgo (Donor Risk Index-DRI) <sup>(134)</sup> con el objetivo de valorar los riesgos y beneficios de realizar un TH utilizando este tipo de injertos frente a los de permanecer en la lista de espera por un tiempo indeterminado.

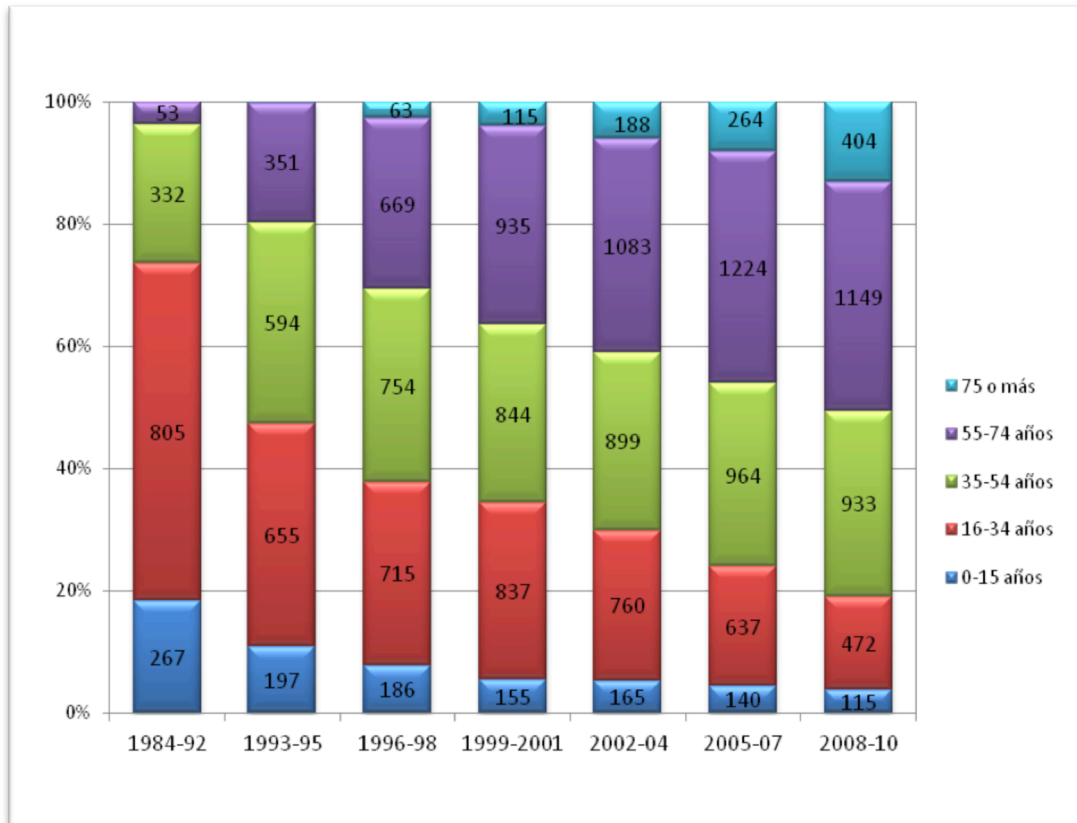
Aunque los resultados son dispares entre los distintos estudios, todos concluyen que la utilización de estos injertos deberá ser valorada en función de las características del órgano a implantar, del receptor y de la situación del paciente en la lista de espera.

### **1.4.1.1 Donantes de edad avanzada**

A lo largo de los últimos años la edad de los donantes ha ido en progresivo aumento.

El empleo de donantes de edad avanzada conlleva asumir el uso de un órgano que con el paso de los años ha ido envejeciendo progresivamente de forma paralela al resto del organismo, y en el que han tenido lugar una serie de cambios fisiológicos y patológicos que deben ser evaluados cuidadosamente. Más adelante

veremos con mayor profundidad cuales son estos cambios y como van a influir en el funcionamiento del injerto hepático.



**Figura 10.** Evolución de la edad de los donantes hepáticos por periodos (RETH 1984-2010)

Otro hecho a tener en cuenta es que con la edad aumenta el riesgo de neoplasias, lo que obliga a realizar una revisión meticulosa de estos donantes con el objetivo de no pasar por alto la presencia de un proceso tumoral que invalidaría inmediatamente la donación.

En la actualidad, la edad avanzada no debe considerarse una barrera para la donación hepática, aunque sí que debemos hacer una selección individualizada del

donante analizando otra serie de características junto con la edad y tener en cuenta igualmente la situación del receptor candidato a recibir dicho órgano <sup>(132)</sup>.

Posteriormente estudiaremos de forma detallada las distintas características de estos donantes y cuáles son los resultados que vamos a obtener con su utilización.

### 1.4.1.2 Donantes con esteatosis hepática

El aumento del número de donantes con esteatosis hepática ha ido aumentando paralelamente a la edad del donante, así como a una mayor prevalencia de factores favorecedores de la esteatosis hepática como son la hipertensión arterial (HTA), la diabetes mellitus (DM), la obesidad, etc <sup>(135)</sup>.

Se estima que la prevalencia de esteatosis hepática entre los donantes en muerte encefálica en todo el mundo occidental puede llegar al 26% <sup>(136)</sup>.

Cuantitativamente, la esteatosis hepática se puede clasificar en 3 grados <sup>(137)</sup>:

- Leve: Esteatosis <30%
- Moderada: Esteatosis 30-60%
- Grave: Esteatosis >60%

Desde el punto de vista cualitativo existen 2 tipos de esteatosis: macrovacuolar o microvacuolar, aunque en la mayoría de los casos ambas aparecen combinadas en distinto grado. La esteatosis macrovacuolar es la más perjudicial para el correcto funcionamiento del injerto hepático, ya que provoca alteraciones en la

microcirculación intrahepática cuyas consecuencias se hacen notar más durante el proceso de preservación y reperfusión del injerto <sup>(138-141)</sup>.

Globalmente, la microesteatosis no se considera una contraindicación para el TH. La macroesteatosis leve (<30%) se considera igualmente una condición en la cual los injertos pueden ser utilizados para el TH. Son los injertos con macroesteatosis moderada (30-60%) los que presentan una mayor controversia.

Un estudio reciente llevado a cabo por Spitzer et al <sup>(142)</sup> en el que se analiza el Registro científico de Receptores de Trasplante en Estados Unidos, demostró que la macroesteatosis moderada era un factor independiente predictor de menor supervivencia a 1 año después del TH. A pesar de ello, las recomendaciones de la mayoría de los grupos de referencia internacional es que los injertos esteatósicos deben ser evaluados cuidadosamente junto con otros factores, ya que este tipo de injertos es uno de los que más puede contribuir a aumentar el pool de donantes.

Además, se ha visto que el grado de macroesteatosis se relaciona con una mayor tasa de FPI (13% vs 3%) y una recidiva del VHC sobre el injerto más precoz y más agresiva <sup>(143-146)</sup>.

La utilización de sustancias citoprotectoras (antioxidantes, pentoxifilina, IL-6, hrHGF y N-acetilcisteína) y el preacondicionamiento isquémico han demostrado tener un efecto beneficioso en la recuperación funcional postrasplante de hígados esteatósicos tras periodos de preservación más o menos prolongados. Sin embargo, su utilidad en la práctica clínica está aún por demostrar.

Debido a la epidemia cada vez mayor de diabetes y obesidad, junto con el aumento progresivo de la edad de los donantes, todos ellos factores de riesgo para

el desarrollo de esteatosis hepática, los injertos con esteatosis pueden llegar a ser en un futuro no muy lejano una de las principales fuentes para el TH.

#### **1.4.1.3 Donantes con serología positiva para el VHC**

El número de donantes con serología positiva para VHC continúa siendo reducido. En el año 2010, en España según el RETH, un 1.8% de todos los donantes tuvieron una serología positiva para el VHC.

La utilización de injertos procedentes de donantes con serología positiva para el VHC en receptores VHC positivo, se basa en 2 hechos: por un lado la cirrosis hepática asociada a VHC es la principal indicación para el TH, y por otro lado, la reinfección del hígado implantado es universal con una evolución a cirrosis más rápida que en pacientes inmunocompetentes.

Inicialmente se pensaba que la discordancia entre los 2 genotipos virales podía tener un efecto deletéreo en la patogenicidad del virus, pero esto ha quedado ya resuelto al comprobarse varios hechos como que el genotipo 1 es siempre el dominante y que en los pacientes en los que el genotipo del donante se hace dominante, experimentan una recidiva más leve de la enfermedad <sup>(147)</sup>.

Aunque en la mayoría de las series publicadas el número de pacientes es escaso, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia de paciente e injerto y en el comportamiento de la recidiva de la enfermedad. El estudio realizado por Marroquin et al <sup>(148)</sup> analizando el registro de la UNOS, es el más amplio hasta la fecha, no encontrando diferencias estadísticamente significativas al comparar los resultados entre los receptores VHC

positivo que recibieron un injerto VHC positivo y los que recibieron un injerto VHC negativo.

En un estudio realizado al respecto recientemente en el Hospital 12 de Octubre por Álvaro et al <sup>(149)</sup> se observó que un importante número de los donantes no presentaban actividad replicativa en el momento del trasplante. Este puede ser un dato muy a tener en cuenta, y que no había sido valorado en estudios previos, ya que puede ser la justificación de que estos injertos funcionen igual que los injertos de donantes VHC negativo.

Como conclusión, podemos decir que los injertos hepáticos procedentes de donantes VHC positivo únicamente pueden ser utilizados en receptores VHC positivo y que una biopsia que descarte fibrosis o hepatitis junto a un estudio microbiológico de la actividad replicativa en ese momento son necesarios para asegurar una buena optimización de la función del injerto. Con todo ello, los resultados obtenidos permiten que este tipo de injertos deban ser considerados como una fuente más para ampliar el pool de donantes.

#### **1.4.1.4 Donantes con anticuerpos frente al antígeno del core del VHB**

Según datos de la ONT, la prevalencia de anti-HBc positivo en los donantes de todo el territorio nacional se ha situado en los últimos años entre el 8-15%. En el año 2008, según datos obtenidos del RETH, un 10,2% de todos los donantes evaluados fueron anti-HBc positivo. Teniendo en cuenta todos estos datos, si este tipo de donantes fueran desestimados desde un principio, en nuestro entorno podríamos perder hasta un 15% de los injertos utilizados para el TH <sup>(129-130)</sup>.

El principal riesgo de la utilización de estos injertos es el desarrollo de hepatitis B *de novo* en el receptor, basándose en que la presencia de actividad replicativa oculta en el donante puede ser desencadenada por el estado de inmunosupresión tras el trasplante, especialmente en relación con la corticoterapia. Este riesgo puede alcanzar hasta el 70% en pacientes sin anticuerpos frente al VHB, pero disminuye hasta el 0-18% si el receptor es anti-HBs y/o anti-HBc<sup>(150)</sup>.

Con estos datos, el empleo de estos injertos en pacientes sin anticuerpos para el VHB parecía en un principio una clara contraindicación para su uso. Sin embargo, con el paso de los años, múltiples estudios han demostrado que la administración profiláctica de antivirales frente al VHB (especialmente Lamivudina) de forma aislada o en combinación con la inmunoglobulina humana contra el virus de la hepatitis B (IGHB), puede llegar a eliminar el riesgo de transmisión de la infección.

Inicialmente, los estudios estaban encaminados al empleo de estos injertos en pacientes con hepatitis por el VHB (HBs-Ag positivo: antígeno de superficie del VHB positivo), ya que eran pacientes que iban a precisar profilaxis de por vida, y aunque en un principio parecía que la recurrencia de la enfermedad por el VHB era más frecuente, la mayoría de los estudios concluyeron que las supervivencias obtenidas eran similares a las conseguidas con injertos convencionales<sup>(151,152)</sup>.

Posteriormente, los estudios se encaminaron a valorar los resultados del empleo de estos injertos en pacientes HBs-Ag negativos, obteniendo una tasa media de hepatitis B *de novo* sobre el injerto en torno al 48%.

Una correcta vacunación del VHB en estos pacientes no pareció disminuir en un principio las tasas de hepatitis de novo sobre el injerto, aunque no por ello dejaba de ser un acto obligatorio en todos los candidatos a TH. Igualmente la profilaxis con IGHB por sí sola tampoco parecía ser efectiva.

Sin embargo, el empleo de una profilaxis postrasplante con Lamivudina y/o IGHB ha demostrado reducir la probabilidad de hepatitis de novo sobre el injerto en ambos grupos, reduciendo la tasa del 48% al 12% en los pacientes HBs-Ag negativos y del 15% al 3% en los pacientes HBs-Ag positivo <sup>(151)</sup>.

Teniendo en cuenta todo lo expuesto, la utilización de este tipo de injerto parece una buena alternativa para ampliar el pool de donantes, siempre realizando un correcto emparejamiento donante-receptor, y aunque los receptores ideales van a ser aquellos HBs-Ag positivos, su utilización en receptores HBs-Ag negativos con una correcta profilaxis antiviral parece ofrecer buenos resultados con unas tasas de recidiva del VHB aceptables.

Actualmente los estudios están encaminados al empleo de donantes HBs-Ag positivo con resultados aceptables. El estudio realizado por Loggi et al <sup>(152)</sup> en 2012, el más largo hasta la fecha, demuestra unos resultados, realizando una correcta profilaxis antiviral similares a los obtenidos con el empleo de injertos anti-HBc positivo. No obstante, estudios de mayor envergadura deben ser realizados para confirmar estos resultados.

#### 1.4.1.5 Donantes con neoplasias

La utilización como donantes de pacientes con historia previa de enfermedad tumoral ha sido regulada clásicamente por los organismos encargados de ello con el fin de evitar la transmisión tumoral con el trasplante <sup>(153)</sup>.

En el momento actual se considera que un paciente con antecedentes de enfermedad tumoral puede ser candidato a donar sus órganos siempre que hayan transcurrido al menos 10 años desde que se trató el tumor con intención curativa y no haya evidencia de recurrencia de la enfermedad.

Existen una serie de tumores que por bajo potencial de malignidad no se consideran una contraindicación para la donación de órganos. Entre estos tumores tenemos los carcinomas cutáneos (basocelular y espinocelular de pequeño tamaño), carcinoma *in situ* de cérvix uterino, tumores del sistema nervioso central (SNC) (excepto glioblastoma y meduloblastoma) y carcinoma de células renales inferior a 4 cm.

Por otro lado, existe un grupo de tumores en los que se han descrito recidivas a largo plazo, incluso después de 10 años, y que por lo tanto son una contraindicación absoluta para la donación de órganos. Entre estos tumores tenemos el melanoma cutáneo y los sarcomas de partes blandas.

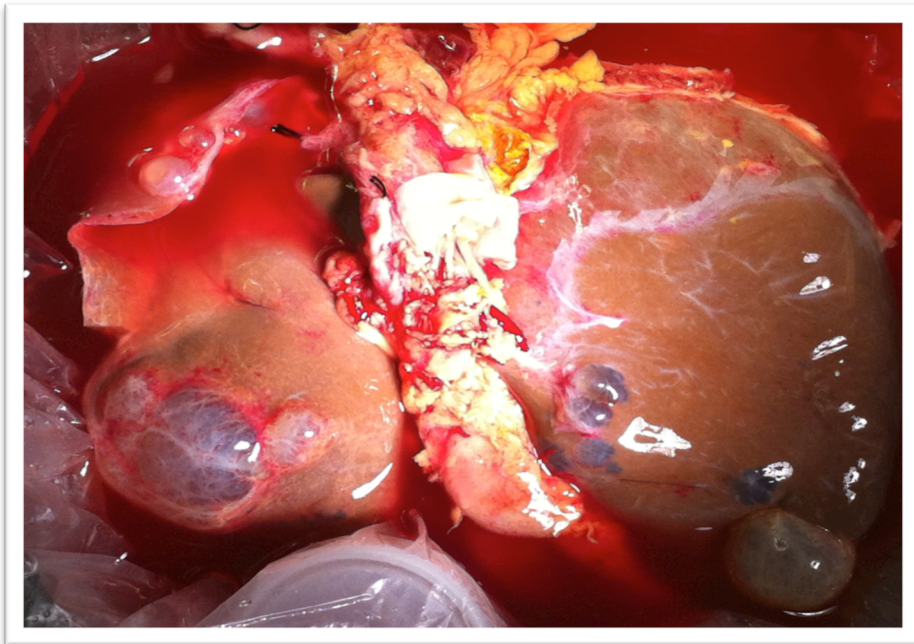
Un análisis exhaustivo de las neoplasias encontradas durante la evaluación del donante es obligatorio, quedando la aceptación de la donación supeditada al análisis histopatológico del tumor.

#### 1.4.1.6 Donantes con patología hepática benigna subyacente

Las referencias bibliográficas en cuanto al empleo de injertos hepáticos con enfermedad tumoral benigna son escasos y la mayoría son casos aislados.

Los quistes hepáticos simples aparecen en un 5% de la población, y aunque deben ser valorados en función de su tamaño y localización, por si solos no contraindican la donación. En algunos estudios se hace referencia a la poliquistosis hepática múltiple bilobar como posible contraindicación para la donación.

La presencia de hemangiomas hepáticos aislados tampoco contraindica la donación por si solos, aunque debe evitarse cualquier manipulación sobre ellos que pueda originar una rotura espontánea, en cuyo caso debe ser enucleado.

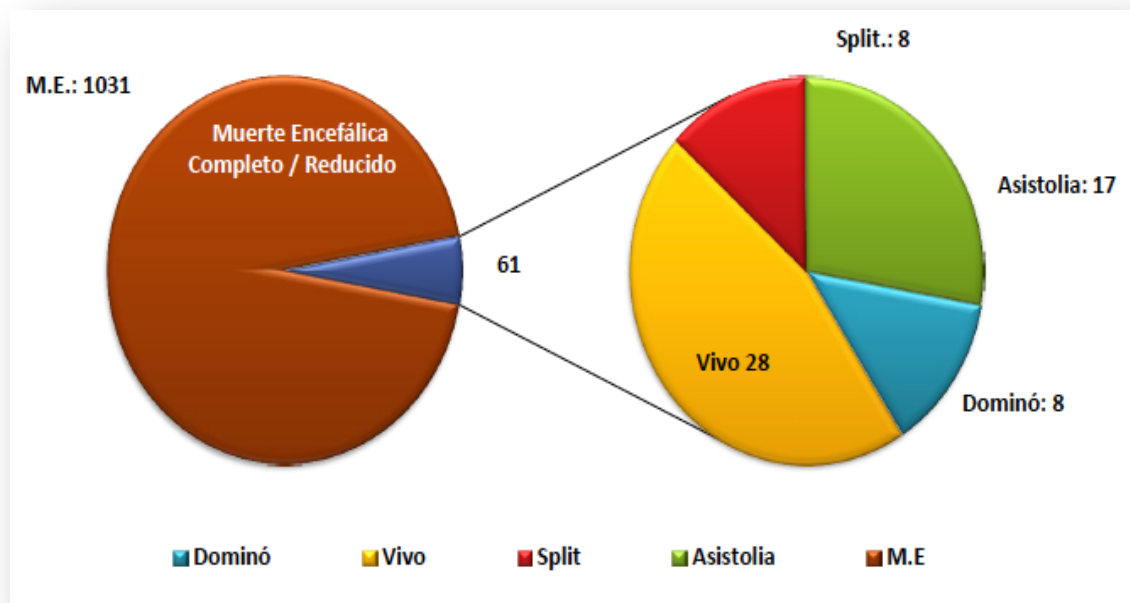


**Figura 11.** Detalle de un injerto hepático con quistes simples bilobales

En el caso de adenomas hepáticos o lesiones sugestivas de hiperplasia nodular focal, siempre se debe proceder a su resección para estudio histopatológico que confirme el diagnóstico. El tipo de resección necesaria, siempre que se confirme el diagnóstico histopatológico, será el principal condicionante para la aceptación del órgano.

En cuanto a los pacientes que presenten lesiones hepáticas postraumáticas, solo van a ser subsidiarios para la donación de órganos los que presenten lesiones grado I y II de la clasificación de la American Association for the Surgery of the Trauma. En estos casos se debe prestar especial interés en conseguir una correcta hemostasia del parénquima hepático y en reparar posibles zonas de fuga biliar <sup>(154)</sup>.

**1.4.2 INJERTOS NO CONVENCIONALES**



**Figura 12.** Relación de TH según tipo de injerto 2012 (Memoria anual ONT)

Los injertos no convencionales son aquellos que no cumplen criterios ampliados sobre un donante hepático en muerte encefálica. En el año 2012, este tipo de injertos representó cerca de un 17% de todos los trasplantes realizados en España <sup>(130)</sup>.

Como injertos hepáticos no convencionales vamos a referirnos a los siguientes:

- Injerto procedente de bipartición hepática o Split
- Injerto procedente de donante vivo
- Injerto procedente de TH secuencial o en dominó
- Injerto procedente de donante en asistolia

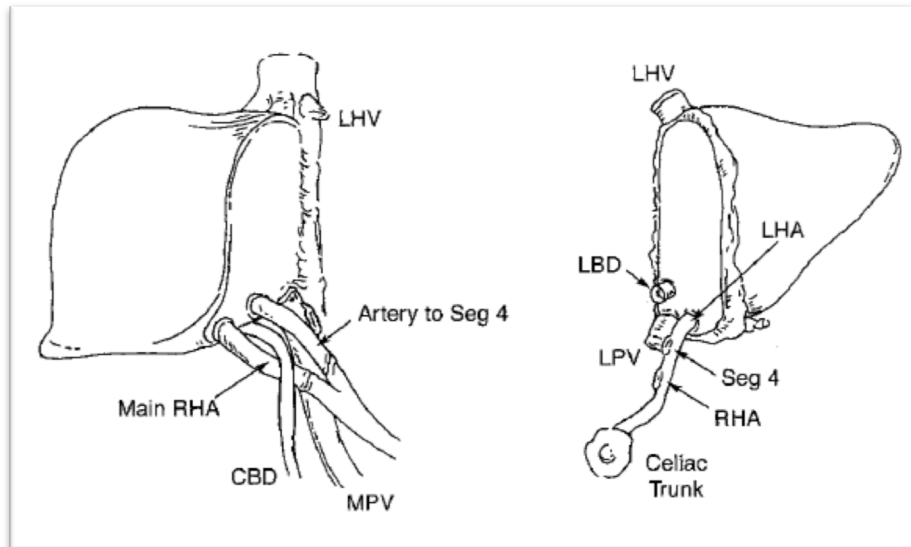
### **1.4.2.1 Injertos procedentes de bipartición hepática o Split**

La capacidad regenerativa del parénquima del hígado (un 30-40% de la masa hepática es suficiente para suplir las necesidades del organismo) y la distribución segmentaria de los elementos vasculo-biliares, han llevado a la conclusión de que el hígado es un órgano doble que puede ofrecer los beneficios de ser utilizado en 2 receptores en lugar de en 1 por medio de la división de un injerto convencional <sup>(155-158)</sup>.

La primera descripción de la reducción del injerto hepático, para trasplantar a un niño con un injerto de un adulto, fue realizada por Bismuth et al en 1984. Pero el concepto de división de un injerto no fue descrito hasta finales de los años 80, de forma casi simultánea, por Pichlmayr <sup>(155)</sup> y Bismuth <sup>(156)</sup>.

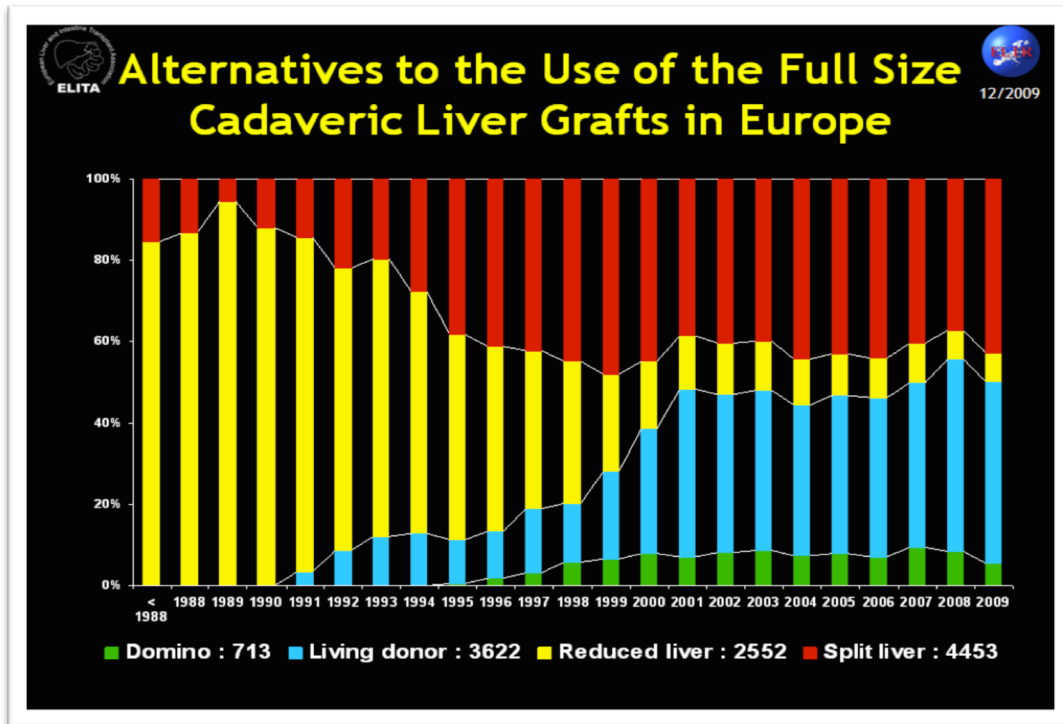
Los primeros resultados obtenidos fueron pobres, especialmente cuando se empleaba en 2 adultos <sup>(159)</sup>. Pero con la mejora de las técnicas, un mejor

conocimiento de la anatomía intrahepática, un mejor emparejamiento donante-receptor y la introducción de la bipartición *in-situ*, estos resultados han ido mejorando progresivamente <sup>(160)</sup>.



**Figura 13.** Esquema detallado de una bipartición hepática

A partir del año 1990, muchos centros de todo el mundo comenzaron a desarrollar la técnica de la bipartición hepática, aplicada en la mayoría de los casos al trasplante de un adulto con el lóbulo hepático derecho (LHD) y de un niño con el lóbulo hepático izquierdo (LHI), ya que a pesar de las mejoras técnicas, los resultados cuando se trasplantaba a 2 adultos continuaban siendo controvertidos. Tal fue el auge de la bipartición hepática que a finales del 2008, se habían realizado en Europa más de 4000 trasplantes con injertos procedentes de bipartición (Figura 14).



**Figura 14.** Trasplante hepático con injertos no convencionales en Europa (ELTR 2009)

El donante ideal para realizar un Split, va a ser un paciente joven <50 años, hemodinámicamente estable, con una estancia hospitalaria corta, enzimas hepáticas normales y sin antecedentes de enfermedad hepática. Sin embargo, donantes de mayor edad pueden ser utilizados siempre que tengan una función aceptable y mantengan intacta su capacidad de regeneración.

Existen 2 técnicas que se pueden llevar a cabo para realizar la técnica de Split: la bipartición *ex-situ* que se lleva a cabo durante la cirugía de banco una vez extraído el injerto completo, y la bipartición *in-situ* que se realiza durante el proceso de la extracción <sup>(155)</sup>. Múltiples han sido los estudios que han evaluado los resultados de ambas técnicas. Aunque la bipartición *in-situ* disminuye el tiempo de isquemia fría y presenta una menor tasa de complicaciones biliares, hemorrágicas

e isquémicas del segmento IV, los resultados a largo plazo son similares con ambos procedimientos, por lo que la mayoría de los grupos, dada la complejidad del procedimiento *in-situ* y un mayor tiempo de extracción, ha preferido abandonar la técnica *in-situ* y realizarla *ex-situ* <sup>(161)</sup>.

Actualmente, la supervivencia del injerto a 3 años procedente de bipartición se sitúa alrededor del 80% en los últimos trabajos publicados, por lo que se considera que el Split, hoy en día, es una opción válida y segura para ampliar el pool de donantes, siempre que su aplicación se lleve a cabo en un receptor adulto y en uno pediátrico <sup>(162-165)</sup>.

**Tabla 2.** Principales series de TH con injertos procedentes de bipartición

AUTOR	AÑO	N	TÉCNICA	SUPERV. PACIENTE 1 AÑO	SUPERV. INJERTO 1 AÑO
<b>Emond</b>	1990	18	Ex-situ	67%	50%
<b>De Ville</b>	1995	98	Ex-situ	68%	62%
<b>Otte</b>	1995	29	Ex-situ	71%	67%
<b>Rela</b>	1998	41	Ex-situ	90%	88%
<b>Broering</b>	2001	49	Ambas	82%	76%
<b>Ghobrial</b>	2000	110	In-situ	79%	-
<b>Spada</b>	2000	39	In-situ	84%	76%
<b>Yersiz</b>	2003	92	In-situ	78% (3 años)	68% (3 años)
<b>Cardillo</b>	2006	323	In-situ	79% (3 años)	72% (3 años)

Su aplicación en 2 receptores adultos es más controvertida, ya que los resultados de la utilización del LHI aún no han demostrado unos resultados equiparables al trasplante convencional, en especial debido al riesgo de desarrollar

el síndrome *small for size* o al FPI por insuficiencia del injerto. Su uso solo podrá ser considerado en el caso de adultos de pequeño tamaño y siempre previo estudio hepático volumétrico minucioso.

#### **1.4.2.2 Injertos procedentes de donante vivo (THDV)**

El THDV es otra buena alternativa al empleo de injertos convencionales para ampliar el pool de donantes. La donación del LHI, desde hace tiempo, se ha convertido en una técnica de gran éxito para el TH pediátrico. En cuanto al empleo de esta técnica para receptores adultos, solo algunos centros realizan la técnica empleando el LHD del donante, y en menos casos el LHI.

Las ventajas del THDV incluyen una optimización en el emparejamiento donante-receptor, mayor sincronización entre la extracción del injerto y el implante en el receptor y, por lo tanto, menor tiempo de isquemia fría <sup>(166-167)</sup>.

El primer THDV fué realizado por Strong et al <sup>(168)</sup> en Australia, y la primera serie fue publicada por Broelsch et al <sup>(169)</sup> en 1991 incluyendo 20 THDV realizados en niños.

Inicialmente varios estudios constataron que el THDV no solo disminuía la mortalidad en lista de espera, sino que además mejoraba las supervivencias con respecto al empleo de injertos convencionales, eso sí, asumiendo un mayor costo del procedimiento <sup>(170)</sup>. Más tarde, otros estudios objetivaron que estos costes se equiparaban cuando el THDV era realizado en centros con amplia experiencia, y que la mejor supervivencia obtenida en realidad se debía a que los receptores de

THDV tenían menor tiempo en lista de espera y una situación funcional mejor valorada por el MELD.

Sin embargo, la principal limitación del THDV ha sido siempre el riesgo que supone el procedimiento para el donante, hasta tal punto que algunos centros han cerrado el programa de donación en vivo tras el fallecimiento de algún donante. Como ejemplo de esta preocupación por las posibles complicaciones en el donante, en Estados Unidos en el año 2001 se realizaron 519 THDV, mientras que en el 2003 esta cifra disminuyó hasta 320 <sup>(171)</sup>.

El donante vivo suele ser un familiar directo o un cónyuge, con compatibilidad ABO preferiblemente y por lo general menor de 60 años. Un estudio valorando la edad del donante (<50 años vs  $\geq$ 50 años) no encontró diferencias significativas en la aparición de complicaciones graves en el donante, sin embargo, cuando se realizaba la donación del LHD incluyendo la vena suprahepática media, de donantes >50 años, quedando un remanente hepático <35%, la aparición de complicaciones graves aumentó significativamente.

Múltiples series han demostrado hasta la fecha unos resultados más que favorables del THDV en adultos. El estudio A2ALL, uno de los estudios multicéntricos de mayor tamaño realizado, incluyó 385 pacientes de 9 centros, obteniendo una supervivencia del injerto a 1 año del 81%. Además la mayor edad del receptor, un mayor tiempo de isquemia fría y una experiencia del centro menor a 20 THDV fueron factores predictores independientes de pérdida del injerto.

Actualmente, tanto el TAC helicoidal (tomografía axial computerizada) como la RMN (resonancia magnética nuclear) nos permiten calcular el volumen parcial o total del hígado con gran fiabilidad <sup>(172-174)</sup>. Junto con la estimación del volumen

hepático, ambas pruebas son claves para el adecuado conocimiento de la anatomía vascular del hígado, lo que permite minimizar el riesgo de potenciales complicaciones, tanto en el donante como en el receptor. La RMN además permite un estudio detallado de la anatomía biliar, por lo que actualmente debe ser la exploración de elección en la evaluación del potencial donante vivo <sup>(175)</sup>.

Como ya se ha comentado, el empleo del LHD para el THDV en adultos ofrece ventajas con respecto al empleo del LHI. Entre estas ventajas se encuentra que el cálculo aproximado de que el LHD representa aproximadamente 2/3 de la masa hepática global, es suficiente para satisfacer las necesidades metabólicas del donante, y que las anastomosis vasculares son más fáciles de realizar debido a la disposición del injerto en el espacio subfrénico.

Sin embargo, el empleo del LHI, en general, ha quedado limitado a receptores con un peso <60 Kg. En este contexto, múltiples estudios han examinado el efecto de la relación del peso del injerto con respecto a la del receptor (graft-recipient weight ratio-GRWR) en la función del injerto:

- El grupo de Kyoto analizó el resultado del THDV en 276 receptores en función del GRWR, concluyendo que en los casos en los que el cociente era <1%, existía evidencia prolongada de disfunción del injerto con una menor tasa de supervivencia del mismo <sup>(176)</sup>.
- El grupo de San Francisco obtuvo resultados similares, concluyendo que los injertos con un peso <50% del peso corporal del receptor tenían mayor riesgo de desarrollar el síndrome SFS, con el consiguiente FPI del injerto, y por lo tanto una menor supervivencia a largo plazo del mismo <sup>(177)</sup>.

- Un análisis adicional del grupo de Kyoto fue un poco más allá, concluyendo que en los receptores que presentaban una disminución de la presión portal <15 mmHg ya fuera, o bien por esplenectomía previa o bien por derivación portosistémica, los resultados eran mejores, pudiendo incluso utilizar injertos con una GRWR<0,8% de forma satisfactoria <sup>(178)</sup>.
- Finalmente en otro estudio de 427 pacientes en el que se compararon los resultados de 35 pacientes con una GRWR <0,8% frente a 392 pacientes con una GRWR $\geq$ 0,8%, se obtuvieron resultados similares entre ambos grupos, solo destacando en el análisis multivariante la asociación de una menor supervivencia del injerto con donantes <44 años con una GRWR<0,8% <sup>(179)</sup>.

**Tabla 3.** Principales series de THDV en adultos

AUTOR	AÑO	N	SUPERV. PACIENTE 1 AÑO	SUPERV. INJERTO 1 AÑO	COMPLICACIONES
<b>Marcos</b>	2000	40	88%	85%	47%
<b>Fishbein</b>	2001	50	87%	80%	32%
<b>Lee</b>	2001	157	87%	87%	25%
<b>Hirata</b>	2002	90	92%	-	>20%
<b>Miller</b>	2003	99	92%	88%	38%
<b>Boillot</b>	2003	88	92%	85%	32%
<b>Malago</b>	2003	74	79%	75%	30%
<b>Lo</b>	2004	100	92%	90%	38%

En cuanto a los resultados obtenidos en el receptor, según datos de la UNOS sobre 2.473 THDV realizados en Estados Unidos, la supervivencia de injerto y receptor a 1, 3 y 5 años es del 82,5%, 72,3% y 66%; y 90,1%, 82,6% y 77,8%

respectivamente; similares a las obtenidas de forma global con injertos convencionales <sup>(180)</sup>. En Europa, los datos del Registro Europeo de Trasplante (ELTR) sobre 2.370 THDV mostraron una supervivencia del injerto a 1, 3 y 5 años del 80%, 73% y 70% respectivamente <sup>(181)</sup>. Finalmente, los datos en nuestro país del RETH en base a 110 THDV realizados hasta el 2010 mostraron una supervivencia del injerto a 1 y 5 años del 79.3% y 64% respectivamente <sup>(129)</sup>.

En la actualidad, una vez resuelta la idoneidad de estos injertos para el TH los estudios se centran en qué tipo de pacientes se van a beneficiar más de su utilización. Los estudios que analizan los resultados del THDV en pacientes con cirrosis por el VHC inicialmente sugerían que favorecía la recidiva precoz y agresiva de la infección por el VHC sobre el injerto. Sin embargo, hasta el momento, ninguno de estos estudios ha demostrado que este hecho disminuya la supervivencia de paciente e injerto <sup>(182)</sup>.

Ultimamente uno de los aspectos más debatidos ha sido la indicación del THDV en pacientes con HCC, y es que su aplicación, permite en estos pacientes disminuir el tiempo en lista de espera con la consiguiente disminución del riesgo de progresión de la enfermedad. Además, permitiría realizar el TH en pacientes con estadios más avanzados (siempre que ésto aportase un beneficio en las tasas de supervivencia) que no cumpliesen criterios sin que esto repercutiese en el reparto de injertos entre el resto de candidatos. Este último hecho, es algo que aún no está del todo claro y que se debe confirmar mediante la realización de protocolos clínicos sobre la ampliación de los criterios del TH con injertos procedentes de donante vivo en pacientes con HCC <sup>(183-185)</sup>.

### 1.4.2.3 Trasplante hepático secuencial o en dominó

El trasplante hepático secuencial o en dominó consiste en la realización de un TH con un injerto convencional de donante en muerte encefálica en un receptor que presente una enfermedad metabólica, receptor que a su vez se convierte en donante de su hígado para un segundo receptor.

En la mayoría de los casos descritos en la literatura, la enfermedad metabólica del primer receptor es una polineuropatía amiloidótica familiar (PAF) tipo I, aunque se han descrito casos en pacientes con otras metabolopatías como la hiperoxaluria <sup>(186)</sup>.

La explicación de este procedimiento, es que el hígado de estos pacientes es un órgano sano con todas sus funciones preservadas, excepto por una alteración metabólica puntual. En el caso de la PAF tipo I, esa metabolopatía consiste en la producción de una proteína anómala que se va a depositar en los tejidos en forma de sustancia amiloide alterando su función. Esta alteración funcional se caracteriza por una polineuropatía periférica y del sistema vegetativo que comienza a manifestarse a los 30-40 años de edad, causando la muerte del paciente a los 10-12 años del inicio de los síntomas. En estos pacientes el TH interrumpe el curso de la enfermedad permitiendo cierta mejoría clínica <sup>(187)</sup>.

El injerto obtenido del paciente con PAF, es un injerto normofuncionante salvo por la producción de la proteína amiloide, por lo que seguirá la historia natural de la enfermedad, depositándose en los tejidos y produciendo clínica varias décadas después. Tan solo se han descrito 2 casos aislados de polineuropatía antes de los 10 años en receptores de TH secuencial <sup>(188,189)</sup>. Debido a esta situación, van a ser injertos que se utilicen en receptores de edad avanzada, preferentemente >60

años de cualquier etiología, asumiendo que conociendo la historia de la PAF, ésta no va a producir sintomatología hasta varias décadas después, no habiéndose descrito hasta la fecha casos de que sea la causa de la muerte del paciente.

El primer trasplante secuencial se realizó en 1995, y desde entonces se han registrado en el 'Familial Amyloidotic Polineuropathy World Transplant Registry' mas de 600 trasplantes <sup>(190)</sup>.

La obtención del injerto afecto por PAF presenta una serie de peculiaridades técnicas. La más importante es en referencia a la vena cava retrohepática. Ésta puede preservarse en el primer receptor, condicionando la calidad del injerto, o bien extraerse con el injerto, condicionando la necesidad en ocasiones de bypass veno-venoso.

Los resultados del trasplante hepático son similares a los pacientes que no deciden donar su hígado, con una supervivencia a 1 y 5 años del 91,8% y 88,4% respectivamente, según los estudios más amplios que se han publicado.

#### **1.4.2.4 Injertos procedentes de donantes en parada cardiaca o asistolia (DCD)**

La donación en muerte encefálica ha sido la modalidad de trasplante más extendida desde el inicio del TH. Pero en las primeras etapas de desarrollo experimental del mismo, allá por los años 60, los injertos provenían de donantes en parada cardiaca. En el momento actual, la necesidad imperiosa de ampliar el pool de donantes ha reactivado de nuevo esta modalidad de TH <sup>(191)</sup>.

En el año 1995 durante el 'I International Workshop on donation after cardiac death' (DCD), se establecieron las categorías de Maastricht en un intento de clasificar a este tipo de donantes <sup>(192-193)</sup>:

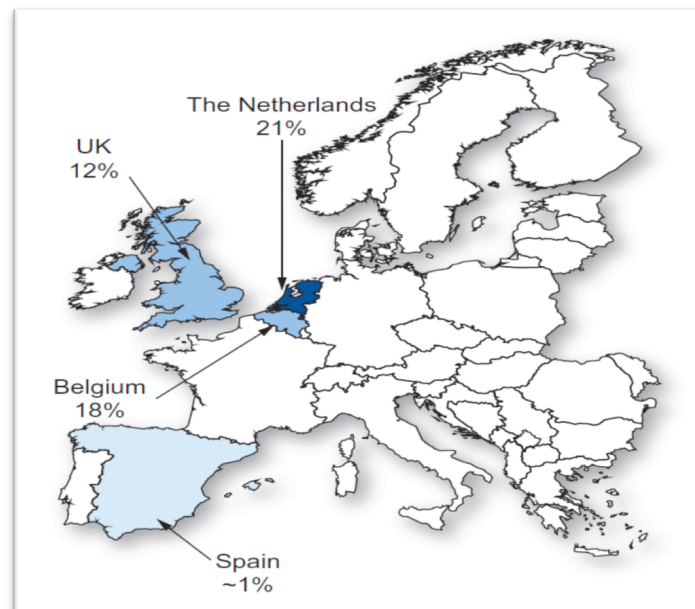
- I: Muerte a la llegada
- II: Resucitación insatisfactoria
- III: Espera de la parada
- IV: Parada durante la muerte encefálica

Las categorías I y II corresponden a la donación no controlada y las categorías III y IV a la donación controlada.

Existen unas premisas legales para la donación en asistolia: los conceptos *opting-in* (consentimiento informado) y *opting-out* (consentimiento presumido). De esta manera, hay países en los que cualquier persona fallecida es donante potencial salvo rechazo expreso del fallecido en vida o de la familia. Así, en los países que aceptan el *opting-out*, como es el caso de España, se permite la aplicación de maniobras de mantenimiento de la circulación hasta conseguir el consentimiento judicial y de la familia para proceder a la extracción de órganos.

En la última década, el TH con injertos procedentes de DCD ha tenido un fuerte crecimiento tanto en USA como en toda Europa. En consecuencia, en algunos países europeos, el donante en asistolia representa hasta el 20% de todos los TH realizados. Pero a pesar de este fuerte crecimiento, no ha sido hasta hace pocos años cuando ha existido una tendencia a establecer unas directrices comunes en todo el mundo que definieran correctamente al donante en asistolia, con el fin de homogeneizar el procedimiento en un intento de conseguir los mejores resultados posibles <sup>(194)</sup>.

La mayoría de los registros han obtenido resultados similares, mostrando una supervivencia menor con el empleo de estos injertos, principalmente debido a unas mayores tasas de complicaciones biliares, sobre todo de tipo isquémico <sup>(195-196)</sup>. De hecho, se ha comunicado que el empleo de injertos de DCD tiene un riesgo 1,85 veces mayor de fracaso que el empleo de injertos convencionales <sup>(197)</sup>. A pesar de estas diferencias encontradas en la supervivencia, en ningún caso fueron estadísticamente significativas.



**Figura 15.** Trasplante hepático DCD en distintos países europeos

El estudio realizado por Mateo et al <sup>(198)</sup> utilizando la base de la UNOS concluyó que el empleo de DCD con una correcta selección del donante y del receptor proporcionaba unos resultados equiparables al empleo de injertos procedentes de donantes convencionales.

Es de destacar que la validez del DCD es más baja que la del donante convencional, quizás por la aplicación de unos criterios de selección más estrictos utilizados por los distintos grupos de trasplante. Esta tasa de utilización es de aproximadamente el 45% de todos los donantes valorados, disminuyendo hasta el 20% para DCD no controlados según la experiencia publicada por los principales grupos, como Barcelona (Hospital Clinic) <sup>(199)</sup> y Madrid (Hospital 12 de Octubre) <sup>(200)</sup>.

Los resultados del TH con DCD controlado (tipos III y IV de Maastricht) son variables. Al comienzo surgieron 2 problemas que comprometían el funcionamiento del injerto, y que fueron el FPI (5-10%) y la colangiopatía isquémica (20-25%). Con el tiempo estos resultados han mejorado considerablemente, habiéndose publicado recientemente tasas de colangiopatía isquémica en torno al 10% <sup>(201,202)</sup>. Se han descrito supervivencias del injerto a 3 y 5 años del 80 y 75%, respectivamente, similares a situaciones habituales, por lo que estos injertos deberían ser empleados por todos los grupos de trasplante para ampliar el pool de donantes <sup>(203)</sup>.

En cuanto al TH con DCD no controlado (tipos I y II de Maastricht), el tipo II es el único aceptado hoy en día. Aunque no fue hasta 1994 cuando se realizó el primer TH con DCD en España, somos el país que más experiencia acumula con esta variedad de TH. Entre los grupos que realizan TH con DCD no controlado se encuentran Barcelona, La Coruña, Granada y Madrid (Hospital 12 de Octubre). Los otros países con programa de TH con DCD no controlado son Francia, Países Bajos, Italia y Austria <sup>(204)</sup>. Los resultados publicados son excelentes con unas tasas de supervivencia a 1 y 3 años del 75-85% publicadas tanto por el grupo de

Barcelona como por el de Madrid, y unas tasas de FPI y de colangiopatía isquémica en torno al 10% <sup>(199,200)</sup>.

### **1.4.3 OTRAS ALTERNATIVAS**

#### **1.4.3.1 Xenotrasplante**

Con el término xenotrasplante hacemos referencia al implante de órganos animales en receptores humanos. Este concepto fue sugerido desde el inicio de los trasplantes de órganos, y por lo tanto ha sido ampliamente estudiado desde entonces. Sin embargo, a día de hoy, aún existen barreras inmunológicas, fisiológicas e infecciosas insalvables.

Hasta el momento, solo se encuentra en la literatura referencia a 12 casos de TH con xenoinjertos (4 de chimpancé, 7 de babuino y 1 de cerdo), el último de ellos en 1993 <sup>(205)</sup>. De todos, 10 fallecieron la primera semana del trasplante, y el que tuvo mayor supervivencia solo llegó a los 70 días.

Por todo ello, en el momento actual el xenotrasplante no puede ser considerado otra cosa que un procedimiento experimental. En un futuro, una mayor investigación al respecto, podrá permitir que se salven las barreras existentes actualmente.

#### **1.4.3.2 Trasplante de hepatocitos**

El depósito de hepatocitos sanos viables en un hígado enfermo tras ser inoculados en la vena porta, es un procedimiento innovador que ofrece

importantes aplicaciones en el TH y que podría contribuir a disminuir el número de pacientes en lista de espera.

La base fisiológica de este procedimiento radica en la capacidad de los hepatocitos diferenciados para proliferar, ya que se calcula que cada día se divide un hepatocito de cada 20.000, por estímulos aún no bien conocidos.

La principal limitación es la ausencia de donantes, siendo en el momento actual la principal fuente de donación de hepatocitos los hígados marginales desestimados para el TH. Algunos autores sugieren que la investigación con células madre podría ser una nueva fuente de hepatocitos para el trasplante.

Hasta la fecha se han realizado más de 50 trasplantes de hepatocitos en distintas situaciones <sup>(206)</sup>. Los resultados son dispares, y al tratarse de un grupo muy heterogéneo, no se pueden extraer conclusiones consistentes. Por todo ello, actualmente solo podemos considerarlo como un procedimiento experimental más.

## **1.5 TRASPLANTE HEPÁTICO CON DONANTES DE EDAD AVANZADA**

### **1.5.1 EL ENVEJECIMIENTO**

El tiempo modifica muchos de los procesos biológicos. No podemos ignorar el hecho de que envejecer es el declive gradual de la integridad fisiológica, que incluye el deterioro de las funciones neuronal, inmunológica, humoral y metabólica, dando como resultado una mayor vulnerabilidad y aumento de la probabilidad de muerte.

El tiempo condiciona unos progresivos y ampliamente previsibles cambios que se asocian a un incremento en la susceptibilidad a diversas enfermedades.

No es un proceso homogéneo. Los distintos órganos de distintas personas se ven influenciados de forma muy diferente por diversos factores, incluyendo la impronta genética, el estilo de vida, la exposición ambiental, etc.

Los gerontólogos frecuentemente categorizan el proceso de envejecimiento en normal, usual y próspero:

- Normal: Cambios fisiológicos que se dan universalmente en todos los individuos.
- Usual: Cambios fisiológicos que no aparecen siempre.
- Próspero: Cambios fisiológicos sin impacto en el funcionamiento del organismo

### **1.5.1.1 Características del envejecimiento**

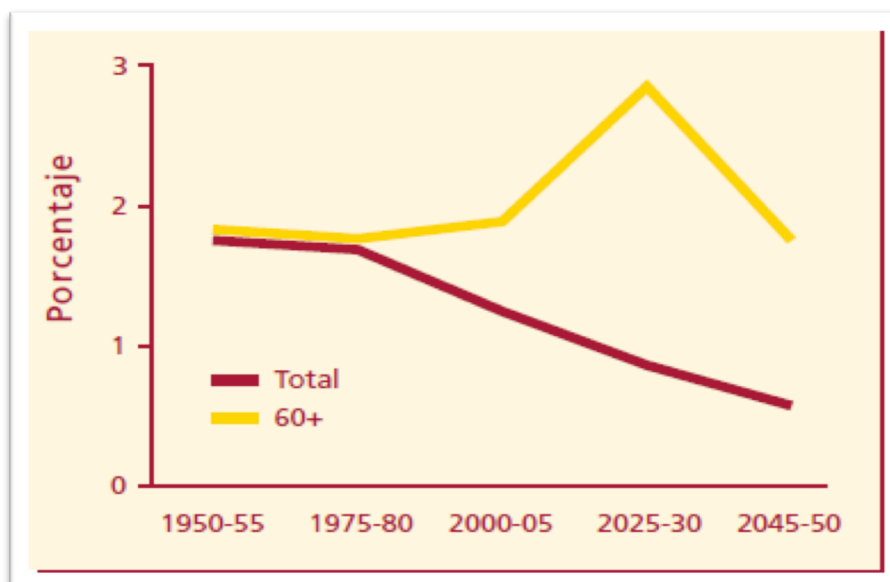
#### **1.5.1.1.1 INCREMENTO DE LA MORTALIDAD CON LA EDAD DESPUÉS DE COMPLETAR EL PROCESO DE MADURACIÓN**

A principios del siglo XIX, Gompertz describió por primera vez el incremento exponencial de la mortalidad con la edad debido a diferentes causas, fenómeno que aun persiste en la actualidad <sup>(207)</sup>.

El envejecimiento de la población es un fenómeno mundial que ha afectado o va a afectar a todos los hombres, mujeres y niños del planeta. Además, este alargamiento de la vida no tiene precedentes en la historia de la humanidad. El

aumento del porcentaje de las personas de edad superior a los 60 años está acompañado por la disminución del porcentaje de niños y adolescentes menores de 15 años.

La proporción de ancianos ha crecido de forma continua durante el siglo XX y se prevé que la tendencia proseguirá en el siglo 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% <sup>(208,209)</sup>.



**Figura 16.** Promedio anual del crecimiento de la población, 1950-2050

#### 1.5.1.1.2 CAMBIOS EN LA COMPOSICIÓN BIOQUÍMICA DE LOS TEJIDOS

Con el incremento de la edad hay un descenso notable de la masa corporal magra y ósea en humanos. Aunque la grasa del tejido celular subcutáneo también

disminuye con la edad, la grasa corporal total no varía, lo que conlleva un aumento global del tejido adiposo <sup>(210)</sup>.

A nivel celular se han descrito múltiples cambios moleculares asociados al envejecimiento en varios tejidos de diferentes organismos. Los dos primeros descritos fueron el incremento de la lipofuscina (pigmento de la edad) y el incremento del cross-linking en matrices extracelulares como el colágeno <sup>(211,212)</sup>.

Recientes estudios en modelos de ratón y primates han demostrado cómo la regulación de los genes gamma-H2AX y 53BP1 también se encuentra alterada con la edad, genes que codifican moléculas relacionadas con la rotura de la doble cadena de DNA y/o disfunción cromosómica por alteración de los telómeros <sup>(213-215)</sup>.

Otras moléculas encontradas que se alteran con el envejecimiento son las involucradas en fenómenos de transcripción y síntesis de proteínas como la glicación y la oxidación <sup>(216,217)</sup>.

Finalmente, la disregulación del gen p16INK4a también se ha visto en varios tejidos de modelos animales y humanos de edad avanzada.

### 1.5.1.1.3 DISMINUCIÓN PROGRESIVA DE LA CAPACIDAD FISIOLÓGICA

Se han encontrado numerosos cambios fisiológicos asociados al incremento de la edad en diferentes estudios. Los principales ejemplos son la disminución de la tasa de filtrado glomerular, la disminución del gasto cardíaco y la disminución de la capacidad vital <sup>(218)</sup>.

La disminución de estos parámetros se ha visto que disminuye linealmente desde los 30 años, aunque este dato es bastante heterogéneo y varía entre diferentes individuos y organismos.

### 1.5.1.1.4 REDUCCIÓN DE LA CAPACIDAD DE ADAPTACIÓN A LOS CAMBIOS AMBIENTALES

La característica fundamental del envejecimiento es la pérdida de la capacidad para mantener la homeostasis con el paso de los años. Esto se manifiesta principalmente, no por cambios en parámetros basales o de reposo, sino como una respuesta anómala ante un estímulo externo.

La respuesta inmune también se ve alterada en individuos de edad avanzada, lo que conlleva una disminución de la capacidad para combatir infecciones, menor capacidad de respuesta adquirida con las vacunas, mayor incidencia de enfermedades autoinmunes y alteración en la afinidad y reconocimiento del antígeno por los linfocitos <sup>(219)</sup>.

### 1.5.1.1.5 AUMENTO DE LA SUSCEPTIBILIDAD Y VULNERABILIDAD A LA ENFERMEDAD

La incidencia de enfermedades mortales aumenta paralela con la edad, de forma que las diferencias encontradas entre las principales causas de muerte si comparamos la población entre 25-44 años y la población mayor a 65 años son notables <sup>(220)</sup>:

- Enfermedad cardiovascular: 92 veces
- Tumores: 43 veces
- Enfermedades del sistema respiratorio: 100 veces
- Accidentes cerebrovasculares agudos: 100 veces
- Neumonía/Gripe: 89 veces

Las causas de este drástico ascenso del riesgo de mortalidad no se conocen del todo bien, aunque se piensa que juegan un papel muy importante los cambios funcionales que tienen lugar en varios tipos de células, lo que implica un daño en la función del tejido y el órgano y, por lo tanto, un mayor riesgo de enfermedad.

#### **1.5.1.2 Mecanismos y teorías del envejecimiento**

En un esfuerzo por intentar comprender de forma adecuada los cambios que acontecen durante el envejecimiento, se han propuesto diferentes teorías. Sin embargo, hasta el momento, lo que se sabe de los mecanismos moleculares envueltos en el envejecimiento es controvertido y difícilmente demostrable. No existe una teoría única teniendo en cuenta que todos los cambios que acontecen pueden variar entre distintos organismos, tejidos y células, existiendo como único denominador común el daño del DNA.

Clásicamente, las teorías del envejecimiento se han dividido en dos categorías:

- Genéticas o desarrolladas
  - Teoría del pleiotropismo antagonista
  - Teoría de la longevidad de los genes
  - Teoría del soma desechable

- Estocásticas o adquiridas
  - Teoría del estrés oxidativo y de los radicales libres
  - Teoría de los errores acumulados en el DNA
  - Teoría autoinmune
  - Teoría neuroendocrina

### 1.5.1.3 Proceso de envejecimiento del hígado

Para realizar una selección adecuada a la hora de emplear injertos de donantes añosos en el TH, es imprescindible tener en cuenta una serie de procesos y cambios que van asociados al envejecimiento del hígado.

#### 1.5.1.3.1 CAMBIOS MORFOLÓGICOS

El hígado relacionado con el cuerpo es el 4% en el neonato, descendiendo hasta el 2% en el anciano. La masa hepática se reduce entre un 20% y un 40% con la edad, y el flujo hepático de sangre disminuye hasta el 50% entre la tercera y la octava décadas de la vida <sup>(221)</sup>.

La atrofia hepática varía según la raza, de manera que entre los caucásicos el peso del hígado disminuye entre los 50 y los 60 años, mientras que en los orientales el descenso es progresivo entre los 50 y los 80 años. Esta diferencia parece estar asociada a factores nutricionales, ya que se ha visto que a mayor ingesta proteica mayor peso del hígado <sup>(222)</sup>.

La forma del hígado cambia también con la edad, se moldea para adaptarse a órganos vecinos y adquiere surcos y protuberancias en su superficie.

La lipofuscina se acumula en los hepatocitos con la edad y también se observa en pacientes jóvenes con desnutrición grave, lo que representa un aspecto que ha sido descrito como "atrofia parda".

Los hígados de pacientes mayores tienen más macrohepatocitos (células grandes), asociados a un aumento de la poliploidía <sup>(223,224)</sup>.

### 1.5.1.3.2 CAMBIOS HEMODINÁMICOS

El flujo sanguíneo disminuye con la edad a razón del 0,3-1,5% por año a partir de los 25 años, lo que supondría una reducción del 40-45% en una persona de 65 años con respecto a otra de 25.

### 1.5.1.3.3 CAMBIOS HISTOLÓGICOS

Durante el curso de envejecimiento del hígado aparecen una serie de lesiones degenerativas citoplasmáticas localizadas principalmente en la región centrolobulillar que son: esteatosis par celular, aclaramiento y balonización celular.

Por otro lado, de forma más llamativa tienen lugar cambios en el núcleo de los hepatocitos, que se encuentra normalmente agrandado, de forma irregular, con vacuolas más o menos frecuentes y con más de 2 nucleolos <sup>(225)</sup>.

#### 1.5.1.3.4 CAMBIOS ULTRAESTRUCTURALES

El nucleolo de los hepatocitos, además de encontrarse aumentado de tamaño, tiene un incremento del ADN. Sin embargo la actividad del retículo endoplásmico liso y de los microsomas hepatocitarios disminuye con la edad.

Estos cambios indican que los hepatocitos funcionantes en el hígado de personas de edad avanzada tienen un estado de hiperfuncionalidad, por lo que este conjunto de anomalías, más que una lesión hepática, refleja una adaptación a las nuevas necesidades metabólicas ligadas a la edad <sup>(225)</sup>.

#### 1.5.1.3.5 ALTERACIONES FUNCIONALES

Aunque muchas funciones del hígado disminuyen con la edad (disminuye la desmetilación de la eritromicina, la eliminación de galactosa y la eliminación de cafeína reducida), las pruebas de función hepática estándar (transaminasas, fosfatasa alcalina) solo se alteran mínimamente <sup>(224)</sup>.

Los resultados son contradictorios con respecto a la síntesis de albúmina en los hígados añosos. Estudios en animales han mostrado una reducción consistente con una pérdida de masa en el hígado aunque esto no fue confirmado en un estudio en personas mayores sanas. La albúmina en suero disminuye levemente con el envejecimiento humano normal <sup>(226)</sup>.

El metabolismo del colesterol LDL disminuye con la reducción de los receptores de LDL en pacientes de edad avanzada lo que podría contribuir a unos niveles de LDL séricos mayores en los adultos añosos <sup>(226)</sup>.

El contenido del citocromo P450 disminuye con la edad, hasta el 32% comparando los individuos mayores de 70 años con un grupo de 20-30 años de edad. Esto puede explicar el hallazgo de que la depuración metabólica de muchos medicamentos sea un 20-40% más lenta en las personas mayores <sup>(227,228)</sup>.

Las bajas cantidades de antagonistas de la vitamina K, necesaria para anticoagular a las personas mayores, son consistentes con la edad y relacionadas con la disminución de la síntesis de factores de coagulación vitamina K-dependientes <sup>(229)</sup>.

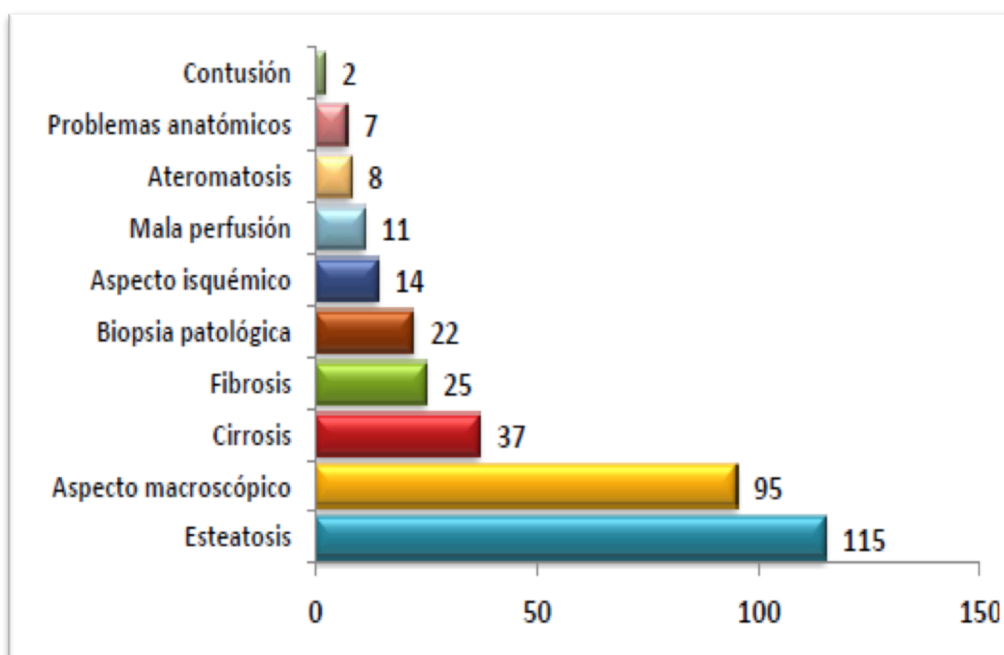
Aunque la función y la anatomía de la vesícula biliar están bien conservadas en la vejez, la composición de la bilis tiene un índice litogénico mayor, lo que predispone a la persona mayor a la formación de cálculos biliares de colesterol <sup>(230)</sup>.

Los hígados jóvenes muestran una respuesta contundente de regeneración ante la lesión hepática, que se caracteriza por el aumento de la actividad de la aMPK (mitogen-activated protein kinase). Esto disminuye con la edad en animales y seres humanos <sup>(223)</sup>.

### **1.5.2 RESULTADOS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO CON INJERTOS DE EDAD AVANZADA**

Como ya hemos comentado con anterioridad, la edad media de los donantes hepáticos ha ido aumentando en los últimos años, respondiendo a la necesidad creciente de aumentar el número de injertos disponibles.

El hecho de aumentar el límite de edad de los donantes va a suponer un incremento significativo en cuanto al número de injertos hepáticos disponibles para el trasplante, además de otros como los renales y cardiacos.



**Figura 17.** Causas de rechazo del hígado en España (RETH 2011)

Si analizamos las principales causas por las que se rechazó un injerto para realizar un TH en el RETH a lo largo del año 2011-2012, podemos observar cómo las primeras causas fueron la esteatosis y el aspecto macroscópico del hígado. Ambas son características que acompañan casi constantemente a los injertos de donantes de edad avanzada. La mejor forma de estudiar ambas y la repercusión que podrán tener en el funcionamiento del injerto es la realización de una biopsia hepática. Para valorar la viabilidad de un injerto hepático añoso, debería ser obligatorio la realización de una biopsia del mismo. Lamentablemente, esto no se

realiza de forma rutinaria en los distintos centros de TH por la falta de disponibilidad durante las 24h de un patólogo experto, lo que conlleva que la mayor parte de las valoraciones sean hechas por el aspecto macroscópico y las haga el propio cirujano.

Recientemente Yersiz et al, <sup>(231)</sup> de la UCLA, han realizado un estudio prospectivo de 201 donantes hepáticos en los que se compara la estimación realizada por el cirujano de la esteatosis del órgano, frente a la realizada por un patólogo. Las conclusiones son que, aún en manos expertas, la valoración correcta de la esteatosis hepática sin un estudio histológico resulta muy compleja, presentando una correlación muy baja y cambiante. Además, concluyen que el análisis macroscópico del órgano por el cirujano sólo es válido en los casos de esteatosis macrovacuolar, teniendo una correlación nula cuando la esteatosis es microvacuolar. A pesar de recomendar la realización de una biopsia de forma sistemática, efectuaron un estudio comparativo de la correlación de distintas características (coloración, bordes y surcos) con el grado de macroesteatosis, proponiendo un modelo binario ( $\leq 30\%$  de macroesteatosis vs  $>30\%$  de macroesteatosis) que recomiendan emplear cuando no es posible realizar el estudio histopatológico (figura 18).

Si observamos los resultados de la memoria del RETH de 2011, en este año se desecharon para TH 369 injertos, de los que 210 fueron por las causas expuestas (esteatosis y aspecto macroscópico). Teniendo en cuenta ésto, parece que un mejor estudio de los donantes aumentaría sin duda el número de injertos disponibles para el TH <sup>(129)</sup>.

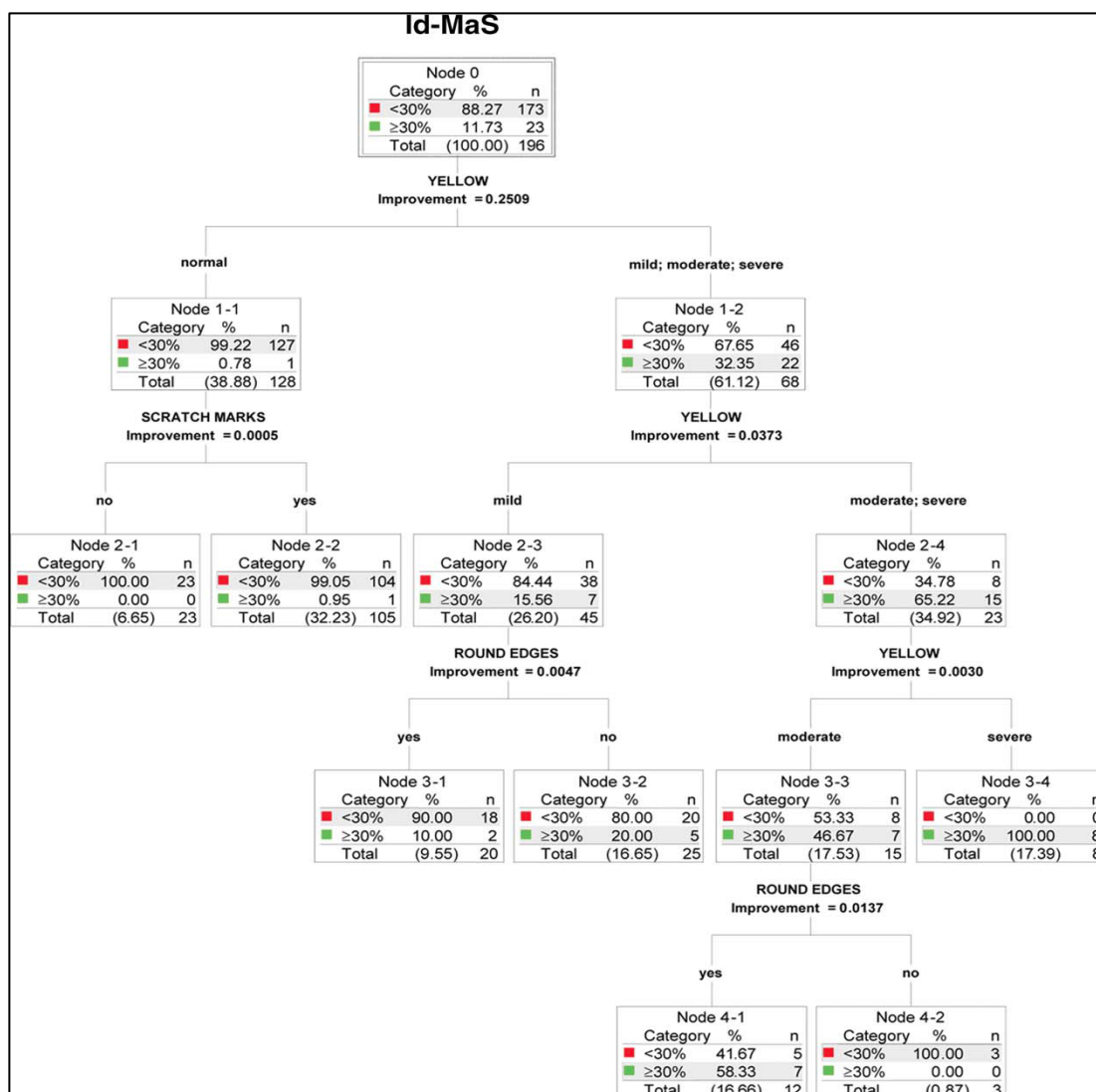


Figura 18. Modelo binario CART (Ld-MaS: large droplet macrovesicular steatosis)

Analizando grandes series, como la de la UNOS o el ELTR, inicialmente se encontraron, de forma global, diferencias estadísticamente significativas entre donantes jóvenes y mayores (mayores y menores de 60 años) concluyendo que la edad podría ser un factor de riesgo para una peor función del injerto, pero no una contraindicación absoluta para la donación <sup>(252)</sup>.

Los estudios clínicos sobre la influencia de la edad del donante en los resultados del trasplante se realizaron en un principio entre distintos grupos

etarios, y luego seleccionando en función de las características del receptor, en un intento de obtener la mayor información posible para sacar un mejor rendimiento a la utilización de los mismos.

Los primeros estudios se realizaban poniendo como punto de corte los 50 años. La mayoría de los estudios concluyeron que los injertos de donantes >50 años podían utilizarse con las mismas garantías de éxito que otros de menor edad <sup>(233-239)</sup>. Solamente en el estudio realizado por Detre et al <sup>(239)</sup> con datos del registro de USA, se encontró una tasa de pérdida del injerto, a los 5 años, significativamente mayor en los trasplantados con injertos hepáticos mayores de 50 años (27%) que en los trasplantados con injertos de edades entre 20-29 años (16,7%). Los principales inconvenientes de estos estudios fueron que no tenían en cuenta otros factores del donante, ni características del receptor y del propio procedimiento quirúrgico que podían influir en los resultados. Además, durante esa época, la solución de Belzer surgió en sustitución de la Eurocollins, con la cual se señaló *a posteriori* que había un aumento de las lesiones de preservación del injerto, disminuyendo por lo tanto su supervivencia <sup>(240)</sup>. Los estudios posteriores realizados, utilizando como punto de corte los 50 años, no encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, obteniendo resultados equiparables a largo plazo <sup>(241,242)</sup>.

De hecho si analizamos los resultados del RETH, en los últimos 3 años más de la mitad de los donantes utilizados tenían  $\geq 55$  años, con una edad media en 2011 que superaba los 50 años, por lo que el límite de los 50 años ya ha sido superado desde hace varios años.

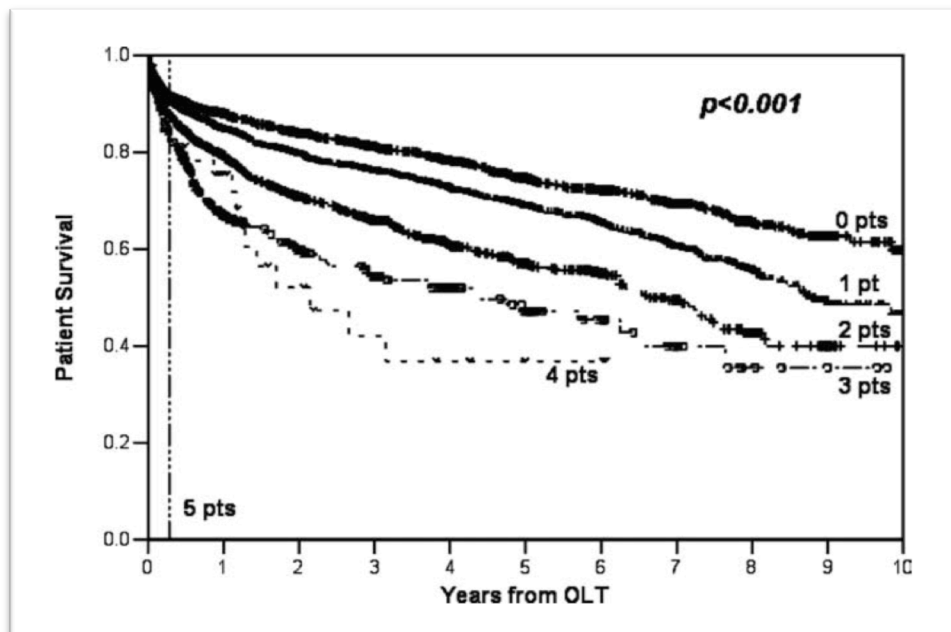
En las primeras series <sup>(243,244)</sup> que utilizaron donantes mayores de 60 años se observó una supervivencia del injerto y del paciente a 1 y 2 años, significativamente menor en los receptores que recibían injertos de donantes >60 años. Además, se vió que estos pacientes presentaban una disfunción del injerto de tipo colestásica durante los primeros días, que se hacía más pronunciada hacia el 6°-10° día del trasplante.

Por el contrario, en otra serie comparativa <sup>(245)</sup> no se obtuvo ninguna diferencia significativa entre los grupos en cuanto a la supervivencia de paciente e injerto.

Los estudios posteriores confirmaron la validez de los injertos de donantes >60 años en el TH, con resultados similares a los obtenidos con injertos de donantes <60 años. Además, ya se comenzaron a matizar ciertas circunstancias en las que los resultados con el empleo de estos injertos empeoraban significativamente <sup>(246,247)</sup>.

En el estudio realizado por Aloia et al <sup>(248)</sup>, en donde se analizaron los resultados del TH en receptores >60 años, estudiaron 8070 receptores >60 años de injertos hepáticos buscando factores pronósticos que permitieran una mejor estimación del funcionamiento de los injertos. Tras realizar el análisis multivariante, concluyeron que los siguientes factores del receptor eran factores independientes de peor supervivencia de los injertos: albúmina <2,5 mg/dl y/o una creatinina >1,6mg/dl, hospitalización previa al TH (status UNOS 2 y 3) sobre todo asociada a ventilación mecánica invasiva, antecedentes previos de diabetes mellitus (DM) y/o cirrosis VHC y una suma de la edad del donante con la del receptor entre 120 y 160 años. Posteriormente, teniendo ésto en cuenta, propusieron un *score* pronóstico que llamaron ORPS (*older recipient prognostic score*),

en el que se sumaba un punto cuando se daba uno de los factores expuestos, siendo la supervivencia significativamente menor cuanto mayor era el *score*. Como podemos observar, una edad del donante >60 años, fue un factor independiente de peor supervivencia del injerto cuando este se implantaba en receptores >60 años.



**Figura 19.** Curvas de supervivencia Kaplan-Meier según el ORPS score

Una vez superada de forma exitosa la barrera de los 60 años, en los años 90, se comenzaron a publicar los primeros resultados con donantes >70 años.

Emre et al <sup>(249)</sup> publicaron una serie de 36 TH con donantes >70 años con una edad media de 73 años (rango: 70-84), obteniendo una supervivencia a 1 año de paciente e injerto del 91% y 85%, respectivamente. Analizaron diferentes parámetros que podían influir en estos resultados (requerimientos transfusionales, niveles de GOT y GPT, tiempo de protrombina, estancia en UVI y estancia

hospitalaria, etc.) llegando a la conclusión de que la edad del donante no suponía una contraindicación para el TH.

En el estudio realizado por Cescom et al <sup>(250)</sup> en 2001, se observó que los niveles de GOT en los días 2 y 4, los niveles de GPT en el día 7, y los niveles de bilirrubina total en los días 4, 10 y 12, fueron significativamente más altos que en los receptores de hígados menores de 70 años. El grupo de Bilbao <sup>(251)</sup> presentó su experiencia en 2005, concluyendo que el patrón de colestasis, no relacionado con el rechazo, fue significativamente más frecuente en los receptores de injertos hepáticos mayores de 70 años en comparación con los de menor edad.

Considerando varias series, la incidencia de FPI osciló entre el 0% y el 8%. Por otro lado, la estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y en planta de hospitalización y la incidencia de RA fue similar entre los receptores de injertos hepáticos mayores y menores de 70 años. En cuanto a la supervivencia del paciente con donantes mayores de 70 años, osciló entre 69-95,4% a 1 año, 57,5-90,6% a 3 años y 46,2-59,3% a los 5 años. Y la supervivencia del injerto osciló entre el 92,6-73,3% a 1 año y 69,1-89,4% a los 3 años <sup>(249-254)</sup>.

En 2008, Cescom et al <sup>(255)</sup>, volvieron a publicar su experiencia, en la que incluían 111 TH realizados con injertos >70 años y 41 TH realizados con injertos >80 años. Este estudio es en la actualidad el unicéntrico de mayor tamaño realizado hasta la fecha. La conclusión del mismo fue que el empleo de injertos hepáticos de donantes de edad avanzada era seguro independientemente de la situación del receptor, recomendando para optimizar su funcionamiento minimizar los tiempos de isquemia y realizar una biopsia hepática a todos para disponer de toda la información posible.

A lo largo de 2011 y 2012, varios estudios volvieron a confirmar los buenos resultados con el empleo de injertos hepáticos procedentes de donantes  $\geq 70$  años, pero en todos los casos matizando la importancia de un correcto emparejamiento donante-receptor <sup>(256-259)</sup>.

Otro estudio en el que se analizan los resultados del TH en función de la edad del receptor y el donante es el publicado por Jiménez et al <sup>(260)</sup>, con el empleo de injertos añosos. En él se comparan los resultados del TH en función de la edad del donante, analizando 3 grupos: A <60 años; B entre 60-70 años y C >70 años, concluyendo que el empleo de injertos añosos es una opción segura para ampliar el pool de donantes siempre que se realice una cuidada selección de los mismos atendiendo a otros factores de riesgo como pueden ser la estancia en UCI, los tiempos de isquemia y la esteatosis del injerto.

Con el paso de los años, el límite de edad del donante iba aumentando a la vez que se iban conociendo, por distintos estudios, diferentes factores sobre los que actuar para mejorar el funcionamiento de estos injertos. Pero según aumenta la experiencia, se comienzan a publicar estudios en donde se observa el efecto perjudicial del empleo de donantes de edad avanzada en receptores VHC+. El hecho es que al revisar los resultados en estos receptores, que en el momento actual se sitúan a la cabeza junto con la cirrosis enólica de las principales causas de TH en nuestro país, se comienza a observar que las tasas de recurrencia de la infección por VHC sobre el injerto cada vez son más altas, y además estas recidivas son más agresivas.

En el estudio realizado por Berenguer et al <sup>(261)</sup> en 2001, en el que se analizan factores predisponentes de recidiva del VHC sobre el injerto, se confirma que la

edad del donante es, por si misma, un factor de riesgo independiente de recidiva más agresiva y precoz. En él se comparaban la supervivencia entre una cohorte de 283 receptores de TH con hepatitis C y una cohorte con 239 trasplantados hepáticos sin hepatitis C, encontrando que la supervivencia de los pacientes con hepatitis C era menor que el grupo control y además ésta había disminuido con el paso de los años, al contrario de lo que ocurría en la cohorte de pacientes trasplantados por otras causas. En el análisis de factores de riesgo, la edad avanzada del donante se asoció con una menor supervivencia de los pacientes con hepatitis C, factor que, sin embargo, no afectó a la supervivencia del otro grupo.

Del mismo modo, en el estudio de Boin et al <sup>(262)</sup> la supervivencia de los pacientes con VHC trasplantados con injertos de donantes mayores de 50 años fue del 23% mientras que los que tenían donantes menores de 50 años fue del 45%. En cambio, esta diferencia no existió de manera relevante en la población de pacientes sin hepatitis C. Así, la supervivencia con donantes mayores de 50 años fue del 67% y con donantes de menos de 50 años del 75%.

Lake et al <sup>(263)</sup> realizaron un trabajo en el que compararon los factores pronósticos de pacientes que recibieron un TH por cirrosis asociada a VHC, asociada a VHB y por otras causas. El factor predictor más potente de supervivencia del paciente y del injerto en la cohorte con hepatitis C fue la edad del donante, observándose este hecho desde que la edad del donante superaba los 40 años. En cambio en los pacientes con hepatitis B no se observaron diferencias significativas en relación con la edad del paciente, y solo si el donante era mayor de 60 años en el grupo de cirrosis por otras causas.

Los resultados del trabajo de Mutimer et al <sup>(264)</sup> fueron parecidos. En él se estudia el impacto de la edad del donante sobre la supervivencia de 4.736 pacientes con cirrosis VHC frente a 5.406 receptores de trasplante hepático con cirrosis enólica. La supervivencia de los pacientes del primer grupo fue igual que la del segundo en los TH con donantes <40 años; sin embargo, fue menor en el grupo de receptores VHC+ cuando los donantes eran mayores de 40 años.

De todos estos estudios podemos concluir que independientemente del impacto de la edad del donante en los resultados del TH de forma global, cuando la edad del donante supera los 50 años, este efecto es dramático en el caso de los pacientes VHC+.

La razón por la cual la edad de los donantes influye en la agresividad de la recidiva del VHC en el injerto no es bien conocida, pero es conveniente señalar que, al fin y al cabo, este hecho coincide con lo que ocurre con los individuos de edad avanzada que se infectan por primera vez por el VHC. Efectivamente, se ha demostrado, en varios estudios, que el comportamiento de la enfermedad hepática producida por el VHC es más agresiva en aquellos pacientes que se infectan en edades avanzadas en comparación con los que lo hacen siendo jóvenes <sup>(265-268)</sup>.

En el estudio de Poynard et al <sup>(269)</sup> el factor de riesgo más importante asociado a la progresión de la fibrosis en pacientes no trasplantados infectados por el VHC fue la edad a la que se infectaban los pacientes. La tasa de progresión de la fibrosis fue menor en los individuos con menos de 20 años, y aumentaba progresivamente con la edad siendo la tasa más alta en aquellos pacientes que se infectaban después de los 50 años.

Diferentes autores invocan de manera especulativa factores tales como: el envejecimiento del sistema inmune que sería incapaz de controlar la replicación del virus, una mayor susceptibilidad de los hepatocitos, factores medioambientales tales como el estrés oxidativo, la reducción del volumen y el flujo sanguíneo de los hepatocitos, la reducción de la capacidad mitocondrial o la “pseudocapilarización” del endotelio de los sinusoides que se vuelven más gruesos y defenestrados, afectando a la microcirculación hepática y alterando el metabolismo y el aclaramiento de los fármacos <sup>(265, 269-272)</sup>.

Una línea de investigación muy prometedora en relación con esta cuestión tiene que ver con los estudios realizados respecto al envejecimiento celular y el papel que juegan en ello los telómeros. Es conocido que las células somáticas no se dividen de forma indefinida, y después de un número finito de divisiones celulares sufren un proceso denominado senescencia replicativa. Este proceso es un programa celular activo que se caracteriza por una interrupción del ciclo celular seguida de un proceso de crisis que termina en la apoptosis de la célula y que se incrementa de manera natural con la edad <sup>(273)</sup>. Se trata de un mecanismo de protección frente a la carcinogénesis, mediante el cual se destruyen las células que han acumulado muchas mutaciones o aberraciones cromosómicas <sup>(274)</sup>.

Existe, por tanto, una correlación entre la presencia de células envejecidas y el incremento de los años del paciente y, a su vez, este proceso se ha relacionado con el deterioro progresivo de los telómeros <sup>(275)</sup>.

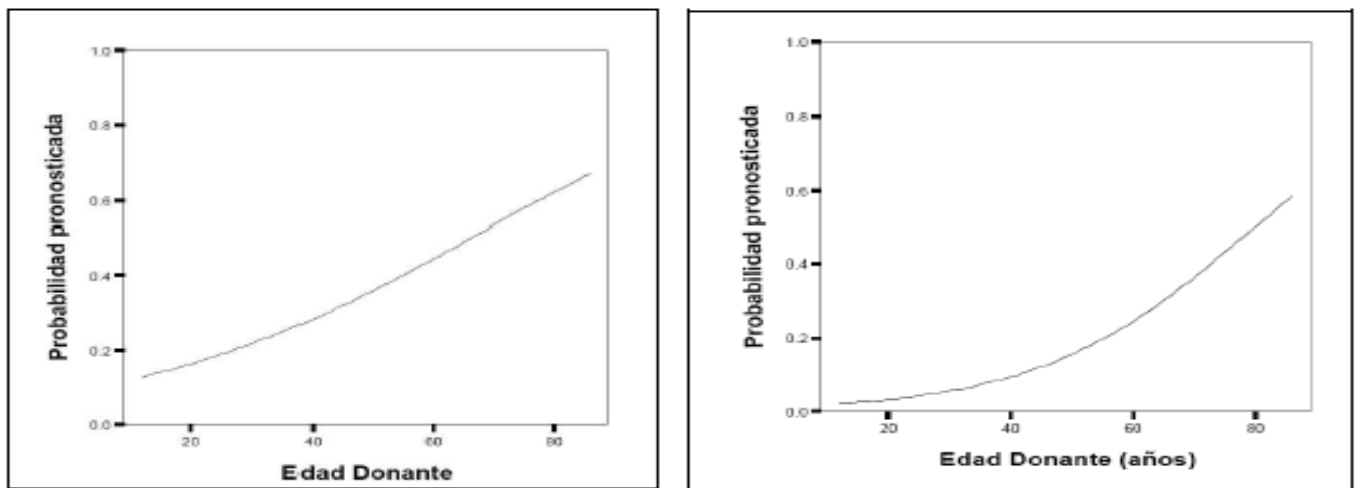
Los telómeros son estructuras formadas por nucleoproteínas que se localizan al final de los cromosomas, consistiendo en secuencias de DNA (TTAGGG) repetidas y consecutivas. Los telómeros protegen al cromosoma de la fusión y la

degradación y, además, son esenciales para la segregación normal y el mantenimiento de los mismos, compensando las pérdidas de DNA y el acortamiento de los cromosomas que ocurre durante la meiosis y la mitosis. Para mantener la integridad del cromosoma el telómero está unido al cromosoma a través de una enzima llamada telomerasa <sup>(276)</sup>. La patogénesis de la cirrosis por VHC se debe, por un lado, a la estimulación por mediadores de la inflamación de las células estrelladas, que producen la fibrinogénesis del hígado, y por otro lado a una aceleración de la renovación celular y a un acortamiento de los telómeros de los hepatocitos inducida por el virus. El acortamiento crítico de los telómeros lleva al envejecimiento de los hepatocitos, a la pérdida del funcionamiento de los mismos, a un agotamiento de la regeneración hepatocelular y finalmente a una estimulación de la respuesta fibrótica <sup>(277)</sup>.

Por lo tanto, el virus de la hepatitis C puede acelerar el acortamiento de los telómeros y dar lugar a un proceso de senescencia acelerado. Este mecanismo podría explicar porqué los hígados añosos son más susceptibles al VHC, ya que el virus podría amplificar el mecanismo natural de senescencia replicativa en pacientes que, de por sí, ya tienen un gran acúmulo de células senescentes.

Una conclusión simplista, a partir de la constatación de la influencia que la edad de los donantes tiene en la evolución clínico-histológica de los injertos hepáticos de pacientes con cirrosis por VHC sería no implantar estos injertos en estos pacientes, reservando para ellos los procedentes de donantes jóvenes. El principal problema que se derivaría de esta decisión es que estos pacientes perderían acceso a gran cantidad de injertos hepáticos, teniendo en cuenta que la edad de los donantes ha ido aumentando en los últimos años y se espera que

continúe aumentando en los próximos. Ante esta disyuntiva, algunos grupos, en lugar de limitar la edad de los donantes han abogado por buscar otras estrategias que incluyen limitar los factores de riesgo añadidos a la edad del donante, como son la esteatosis, el tiempo de isquemia, un control más estricto de la inmunosupresión y realizar un seguimiento más exhaustivo de estos pacientes, mediante biopsias protocolizadas e inicio del tratamiento antiviral lo más precozmente posible <sup>(278,279)</sup>.



**Figura 20.** Probabilidad de hepatitis grave (F3 o F4) y hepatitis colestásica fibrosante (HCF) respectivamente, por VHC, en función de la edad del donante

Recientemente, García-Reyne et al <sup>(280)</sup>, del Hospital 12 de Octubre de Madrid, han observado que la edad del donante ha sido el factor de riesgo independiente de mayor precocidad y agresividad de la recidiva del VHC sobre el injerto hepático, con un aumento lineal del riesgo paralelo al aumento de la edad (figura 20).

En un futuro, inmediato quizás, la utilización de donantes de edad avanzada en el TH se lleve a cabo en receptores VHC+ sin restricción alguna siempre que se asocie un tratamiento antiviral con los nuevos fármacos de última generación (Sofosbuvir, Daclastavir, etc.).

Hasta ahora, son pocas las publicaciones realizadas con donantes mayores de 80 años. El primer TH con un injerto de un donante >80 años fue descrito por Wall et al <sup>(281)</sup> en 1999.

Posteriormente podemos encontrar otras series con pocos pacientes como la de Jiménez et al <sup>(282)</sup>, en el mismo año. En ella, tras el estudio de 4 pacientes, se observó al alta (media: 20 días) una cifra de bilirrubina sérica de 3 mg/dl, hecho atribuible, en la fase precoz postrasplante, no sólo a la edad del donante, sino a múltiples factores, como lesiones de preservación, rechazo, toxicidad por inmunosupresores, infección por citomegalovirus (CMV) y estasis en la vía biliar extrahepática.

De los escasos trabajos publicados utilizando como edad de corte los 80 años, las más amplias son las realizadas por Nardo et al <sup>(283)</sup> en 2005 (30 pacientes), Cescom et al <sup>(284)</sup> en 2008 (41 pacientes) y Shingal et al <sup>(285)</sup> en 2010 (197 pacientes).

El primero obtiene una supervivencia del paciente a 3 años del 81,7% en receptores VHC- frente al 40% en receptores VHC+, concluyendo que el empleo de donantes >80 años es una alternativa segura para ampliar el pool de donantes, pero que conlleva un aumento de la mortalidad en receptores VHC+.

Por otro lado, Shingal et al <sup>(285)</sup>, obtuvieron diferencias significativas en la supervivencia actuarial cuando se comparaban los pacientes que habían recibido

un injerto de un donante >80 años con los pacientes que lo habían recibido de un donante <60 años. Aún así, la supervivencia a 3 años cuando el donante era >80 años, para paciente e injerto, fue del 69% y 61,2% respectivamente, por lo que concluyeron que el empleo de donantes >80 años era una opción segura siempre que se realizara de forma cuidadosa, evitando otros factores de riesgo asociados a un peor funcionamiento y realizando un correcto emparejamiento donante-receptor.

En el estudio realizado por Cescom et al <sup>(284)</sup>, la supervivencia actuarial a 5 años del injerto cuando el donante era >80 años fue del 81%, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas con otros grupos, pero hallando que el VHC, un MELD  $\geq 25$  y el empleo de estos injertos en situaciones urgentes, se asociaban a unos resultados peores. Finalmente concluyeron que el empleo de injertos de edad avanzada >80 años en el TH es seguro, independientemente del estado del receptor, siempre que éste se realice minimizando los tiempos de isquemia, realizando de forma sistemática biopsia del injerto y llevando a cabo un correcto emparejamiento donante-receptor.

En los últimos años se han publicado varios estudios en los que se relacionaba el empleo de injertos procedentes de donantes de edad avanzada con una mayor tasa de trombosis arterial precoz y, por lo tanto, una mayor tasa de pérdida del injerto. Este hecho parecía estar en relación con un mayor grado de ateromatosis en este tipo de donantes, aunque posteriormente otros estudios en los que se ha comparado este hecho entre 2 periodos en los que la reconstrucción arterial había variado por las mejoras técnicas, encontraron una menor tasa de trombosis arterial tras la mejora de las técnicas empleadas en su reconstrucción durante el implante

Tabla 4. Principales experiencias publicadas de TH con injertos &gt;70 años

Autor	N	Edad media del donante	Esteatosis	FPI	Superviv paciente	Superviv injerto
<b>Emre (1996)</b>	36	>70	50%	5.5%	1a:91%	1a:85%
<b>Jiménez (1999)</b>	4	>80	-	0%	1a:75%	1a:75%
<b>Cescom (2001)</b>	36	>70	-	2.8%	1a:77.4%	1a:73.3%
<b>Cuende (2002)</b>	>300	>70 >80	- -	- -	- -	5a:53% 5a:51%
<b>Nardo (2004)</b>	30	>80	43%	0%	1a:80%	1a:77%
<b>Zapletal (2005)</b>	5	>80	-	0%	1a:100%	1a:100%
<b>Kim (2005)</b>	25	>70	20%	8%	1:95.4% 3a:89.8%	1a:82.7% 3a: 71.7%
<b>Gastaca (2005)</b>	55	>70	16.3%	0%	1a:93.8% 3a:90.6%	1a: 92.6% 3a:89.4%
<b>Borchert (2005)</b>	41	>70	-	2,4%	1a:91% 5a:77%	1a:86% 5a:75%
<b>Segev (2007)</b>	1043	>70	-	-	3a:81,2%	3a:74,9%
<b>Cescom (2008)</b>	111 41	>70 >80	52% 58%	7% 0%	5a: 66% 5a:86%	5a:62% 5a:81%
<b>Shingal (2008)</b>	197	>80	-	-	1a:81% 3a:69.1%	1a:75,5% 3a:61.2%
<b>Fouzas (2008)</b>	17	>70	-	11,8%	1a:69,7% 5a:46,2%	-
<b>Petridis (2008)</b>	10	>80	-	10%	1a:80% 3a:40%	-
<b>Faber (2011)</b>	49	>70	-	4.1%	1a:85.7%	1a:79.6%
<b>Lai (2011)</b>	28	>70	-	3,6%	5a:47%	5a:40,7%
<b>Sampedro (2011)</b>	24	>75	-	0%	1a:78% 5a:63%	---
<b>Cascales (2011)</b>	29	>75	10%	6.8%	---	1a: 78% 3a:61%
<b>Darius (2012)</b>	58	>70	-	0%	1a:88% 5a:82%	1a:88% 5a:79%
<b>Jiménez (2013)</b>	50	>70	40%	0%	1a:76% 5a:62,9%	1a:71,4% 5a: 58,3%
<b>Chedid (2014)</b>	109	>70	30%	2,75%	1a:90% 5a:75%	1a:85% 5a:69%
<b>Franco (2014)</b>	211	>70	-	-	Global:57%	Global:52%

del injerto. Es decir, aunque inicialmente el empleo de injertos añosos se relacionó con una mayor tasa de trombosis arterial precoz, la mejora de las técnicas en este aspecto con la realización de reconstrucciones microquirúrgicas, ha disminuido de forma significativa la tasa de trombosis <sup>(286)</sup>.

Como dato importante que confirma que los injertos añosos son viables para el TH cabe destacar que se están empezando a publicar los primeros casos con el empleo de injertos >90 años <sup>(287)</sup>, y sobre todo que en los países orientales donde tienen una mayor experiencia en THDV, están empezando a ampliar el límite de edad del donante basándose en los buenos resultados que se están obteniendo con el empleo de los mismos cuando proceden de donantes convencionales <sup>(288)</sup>.

## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



## **2.1 HIPÓTESIS**

Los resultados del TH con el empleo de injertos procedentes de donantes de edad avanzada no es igual en todos los pacientes. Existen una serie de factores, tanto del donante como del receptor, que van a influir en el funcionamiento del injerto y que, por lo tanto, condicionarán la supervivencia del mismo y también del paciente. Una correcta identificación de estos factores y, en su caso, la modificación de los mismos siempre que se pueda, permitiría una mejor selección de donantes y receptores, ampliando de forma segura el pool de donantes y minimizando el impacto de un mayor tiempo en lista de espera de los pacientes con enfermedad hepática terminal que necesitan un TH.

Nuestra hipótesis de trabajo es que los injertos hepáticos procedentes de donantes >70 años pueden utilizarse en el receptor con garantías de éxito siempre que se excluyan otros factores de riesgo graves asociados a la edad del donante.

## **2.2 OBJETIVOS**

1. Realizar un análisis comparativo con receptores de un TH en el Hospital 12 de Octubre de Madrid desde el inicio del programa hasta Mayo de 2012, entre los receptores que recibieron un TH con injertos procedentes de donantes  $\geq 70$  años y los que lo recibieron de donantes <65 años.
2. Analizar los factores de riesgo que determinaron una menor supervivencia del injerto en el TH con el empleo de injertos procedentes de donantes  $\geq 70$  años.

3. Analizar los factores de riesgo que determinaron una recidiva más precoz y agresiva de la infección por el VHC en el injerto entre los TH que se realizaron con injertos procedentes de donantes  $\geq 70$  años.

### **3. PACIENTES Y MÉTODOS**



### **3.1 PLANTEAMIENTO METODOLÓGICO DEL ESTUDIO**

#### **3.1.1 DISEÑO DEL ESTUDIO**

Estudio longitudinal y retrospectivo de casos y controles compuesto por pacientes que recibieron un TH con un injerto procedente de un donante  $\geq 70$  años (Grupo A o casos) y aquellos inmediatamente anterior y posterior que recibieron un TH con un injerto procedente de un donante  $< 65$  años (Grupo B o controles), de tal manera que la proporción entre ambos grupos fue de 1:2.

#### **3.1.2 LUGAR DEL ESTUDIO**

Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

#### **3.1.3 PERIODO DE ESTUDIO**

El periodo de recogida de datos fue el que comprende desde Abril de 1986 hasta Mayo de 2012.

#### **3.1.4 POBLACIÓN DE ESTUDIO**

La población de estudio constó de 1598 TH realizados en 1428 pacientes en el Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid.

Los pacientes fueron seguidos desde primer día del trasplante hasta que ocurrió alguno de los tres eventos siguientes:

- Fecha de cierre del estudio: 31 de Mayo del 2013
- Fallecimiento del paciente
- Pérdida de seguimiento

#### 3.1.4.1 Criterios de inclusión

1. Grupo A:

- TH realizado entre Abril 1986 y Mayo 2012
- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes que recibieron un TH con un injerto procedentes de donante  $\geq 70$  años

2. Grupo B:

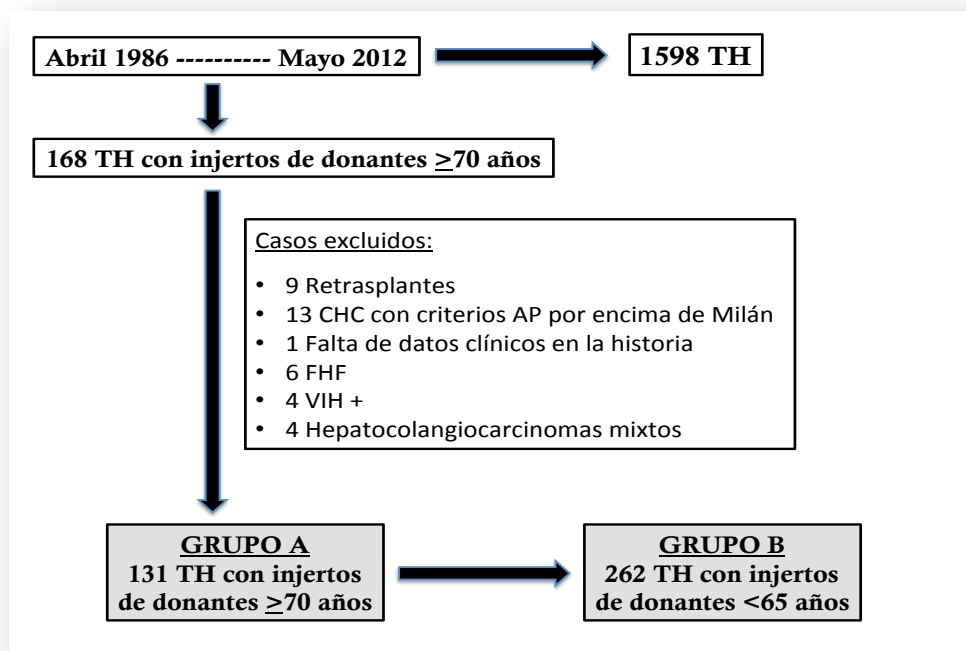
- TH realizado entre Abril 1986 y Mayo 2012
- Pacientes mayores de 18 años
- Pacientes que recibieron un TH con un injerto procedente de donante  $< 65$  años inmediatamente anterior y posterior a los pacientes del grupo de estudio y que no cumplieran ningún criterio de exclusión

#### 3.1.4.2 Criterios de exclusión

1. Pacientes menores de 18 años
2. Retrasplante hepático
3. TH por insuficiencia hepática aguda
4. TH en pacientes VIH +

5. Trasplantes combinados
6. TH en pacientes con CHC que sobrepasaron los criterios de Milán en el estudio histopatológico del hígado explantado
7. Presencia de hepatocolangiocarcinoma mixto o colangiocarcinoma incidental en la pieza de explante
8. TH con injertos procedentes de bipartición (Split)
9. TH con injertos procedentes de donante vivo
10. TH con injertos procedentes de donación a corazón parado (asistolia)
11. TH cuyas historias clínicas no aportaban los datos necesarios para el presente estudio
12. TH en los que se empleó como solución de preservación la solución de Collins

### 3.1.5 MUESTRA Y GRUPOS DE ESTUDIO



### **3.2 METODOLOGÍA EN EL MANEJO DEL DONANTE**

La selección de donantes ha sido realizada según el protocolo de Trasplante de Órganos Abdominales del Hospital 12 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.

#### **3.2.1 CAUSAS DE MUERTE CEREBRAL**

Entre las causas que se consideraron como precipitantes de muerte cerebral vamos a encontrar las siguientes:

- Traumatismo craneoencefálico (TCE) abierto o cerrado
- Hemorragia cerebral
- Anoxia cerebral
- Accidente cerebrovascular agudo (ACVA) isquémico o hemorrágico
- Otras causas

#### **3.2.2 CRITERIOS DE ESTABILIDAD HEMODINÁMICA DESEABLES**

En cuanto a los criterios de estabilidad hemodinámica que debe cumplir un donante para considerarse óptimo, se tuvieron en cuenta los siguientes:

- Tensión arterial sistólica (TAS) >100 mmHg
- Presión venosa central (PVC) >5 cm H<sub>2</sub>O
- Presión parcial de O<sub>2</sub> >100 mmHg con una saturación arterial  $\geq$ 95 %

- Hematocrito  $>30$  % realizando transfusiones de hemoderivados si es preciso
- Diuresis  $\geq 50$  ml/h y creatinina sérica normal al ingreso; o alteración de las mismas que respondan a reposición de volumen
- Perfusión de dopamina a dosis  $\leq 10$  mcg/kg/min (también se pueden aceptar en casos determinados dosis de 10-20 mcg/kg/min)
- En caso de diabetes insípida, la pitresina debe haber sido empleada con cautela debido a la disminución del flujo esplácnico que puede producir

### **3.2.3 CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS PARA LA DONACIÓN DE ÓRGANOS**

Las siguientes situaciones han sido consideradas en todos los casos como contraindicaciones absolutas para la donación de órganos:

- Sepsis activa no controlada
- Pacientes adictos a drogas por vía parenteral (ADVP)
- Enfermedad hepatobiliar primaria o secundaria no tratada
- Lesión traumática hepática grave
- Enfermedad tumoral no tratada, excepto la presencia de carcinomas cutáneos (basocelular y espinocelular de pequeño tamaño), carcinoma in situ de cérvix uterino, tumores del SNC (excepto glioblastoma y meduloblastoma) y carcinoma de células renales inferior a 4 cm.
- Intoxicación (variable según el tipo)

### **3.2.4 CONTRAINDICACIONES RELATIVAS PARA LA DONACIÓN DE ÓRGANOS**

Las siguientes situaciones se tuvieron en cuenta a la hora de evaluar el donante como posibles contraindicaciones relativas, aunque su aplicación se hizo de forma individualizada en todos los casos:

- Alcoholismo activo
- Lesión traumática leve-moderada
- Enfermedad tumoral conocida y tratada (dependerá del tiempo que lleve la enfermedad en remisión completa)
- Parada cardíaca recuperada (se valoró el tiempo de parada y la respuesta durante las maniobras de reanimación cardiopulmonar (RCP))
- Hipotensión (TAS <60mmHg durante más de 20 minutos) e hipoxia prolongadas
- Cirugía hepatobiliar previa
- Alteración de los parámetros bioquímicos

### **3.2.5 TÉCNICA DE EXTRACCIÓN HEPÁTICA EN EL DONANTE**

La extracción fue realizada en todos los casos por algún miembro de la Unidad de Trasplante del Servicio de Cirugía General y Trasplante de Órganos Abdominales del Hospital 12 de Octubre, 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>(7)</sup> en 1984, para la extracción multiorgánica.

Así, hemos realizado en todos los casos una laparotomía media xifopubiana, con esternotomía media en caso de extracción cardiopulmonar, ampliada con una laparotomía transversa bilateral supraumbilical, rechazando los colgajos musculocutáneos hacia fuera. Con este acceso se consigue una exposición óptima de toda la cavidad abdominal.

A continuación, realizamos una exploración exhaustiva de toda la cavidad abdominal en busca de posibles hallazgos que pudieran contraindicar la donación, como puede ser la detección de neoplasias no conocidas.

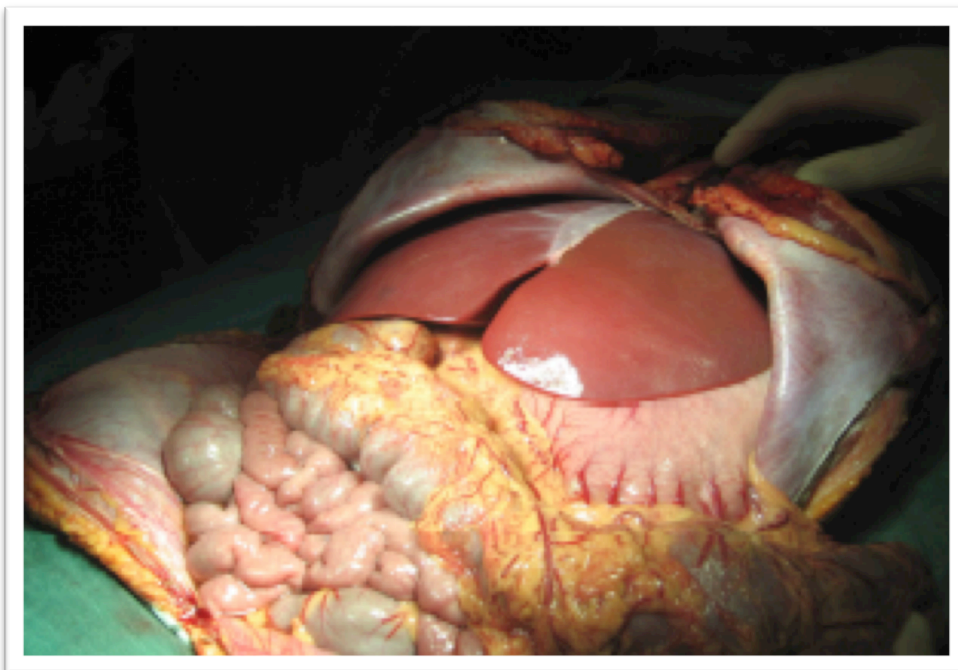
Posteriormente se lleva a cabo una valoración morfológica del hígado y se buscan posibles anomalías vasculares que, en el caso de existir, habrá que preservar cuidadosamente para posteriormente ser valoradas de forma más completa en la cirugía de banco.

Una vez descartadas anomalías vasculares, realizamos una disección amplia del retroperitoneo con exposición de los grandes vasos a nivel infrarrenal (aorta y vena cava) que serán disecados y preparados para su posterior canulación. Si la inestabilidad hemodinámica del paciente no permite continuar la disección, éste será el momento en el que se colocarán las cánulas por aorta y vena cava para comenzar la perfusión del injerto con la solución de preservación, clampando a continuación la aorta a nivel supraceliaco para asegurar una mejor perfusión del injerto. Una vez concluido este paso se continúa con la disección en frío de la manera que se explica a continuación.

Si el paciente presenta una estabilidad hemodinámica adecuada, se podrá continuar la disección del injerto antes de su perfusión. Una vez disecados los grandes vasos, existe la opción de identificar la arteria mesentérica superior (AMS)

y la arteria mesentérica inferior (AMI) y prepararlas para su ligadura durante la perfusión evitando que se perfundan tanto el intestino delgado como el colon, aunque este paso no es estrictamente necesario.

El siguiente paso consiste en la disección de los elementos del ligamento hepatoduodenal. Primero se secciona la vía biliar principal lo más distal posible en el borde suprapancreático y se realiza un lavado exhaustivo de la misma de forma anterógrada a través del fundus de la vesícula biliar con el objetivo de eliminar posibles cálculos o detritus biliares. A continuación, se realiza la ligadura de la arteria gastroduodenal (AGD) en el borde suprapancreático lo más alejado posible de su origen en la arteria hepática común, rechazando la misma de esta manera en sentido craneal y dejando expuesta la vena porta.



**Figura 21.** Exposición de la cavidad abdominal en un donante de órganos abdominales

Posteriormente, se realiza la sección de los vasos esplénicos y los vasos gástricos izquierdos distalmente, alejados del tronco celiaco en el caso de las arterias y del confluente portal en el caso de las venas. Seguidamente se secciona el parénquima pancreático a nivel del istmo para dejar expuesta la confluencia porto-espleno-mesaraica. El último paso consiste en la disección de la aorta a nivel supraceliaco para su posterior ligadura una vez comenzada la perfusión.

Una vez terminada toda la disección de los elementos vasculares se procede a la colocación de las cánulas de perfusión, comenzando por la cánula portal que se introduce a nivel de la vena esplénica o la vena mesentérica superior (VMS), y continuando por la colocación de la cánula en la aorta infrarrenal y en la vena cava. Previo a este paso es importante la administración de 3-5 mg/kg de heparina sódica intravenosa para evitar posibles eventos trombogénicos que pudiesen poner en riesgo la viabilidad del injerto durante la perfusión.

Después de colocar las cánulas es el momento de comenzar la perfusión del injerto con la solución de preservación seleccionada (solución de Wisconsin o de Celsior en nuestro caso en el momento actual). En este momento se realiza la ligadura de la aorta a nivel supraceliaco y las ligaduras de la AMS y AMI, asegurando así una mejor perfusión del injerto. A través de la cánula en la vena cava se realiza el lavado de toda la sangre del donante arrastrada por la solución de preservación. Para que este paso sea más rápido y efectivo se puede abrir la aurícula derecha.

Una vez comenzada la perfusión del injerto comienza el tiempo de isquemia fría, por lo que es importante mantener el injerto por debajo de 4°C para evitar daños de preservación.

El último paso consiste en finalizar la movilización del hígado, seccionando los ligamentos triangulares, el diafragma, la cava a nivel suprarrenal y suprahepático y la aorta a nivel supraceliaco y por debajo de la AMS.

La técnica descrita es la empleada habitualmente en nuestro servicio, aunque la misma puede sufrir modificaciones en función del cirujano que este realizando el procedimiento, en función de las características del donante, y como es lógico en función de si se va a realizar una extracción multiorgánica, tanto de órganos torácicos como de otros órganos abdominales como el páncreas o el intestino delgado.

### **3.2.6 VALORACIÓN DE LA CALIDAD DEL INJERTO**

El cirujano que realiza la extracción hepática califica la calidad del injerto en cada caso en función de sus características macroscópicas (color, consistencia, etc)

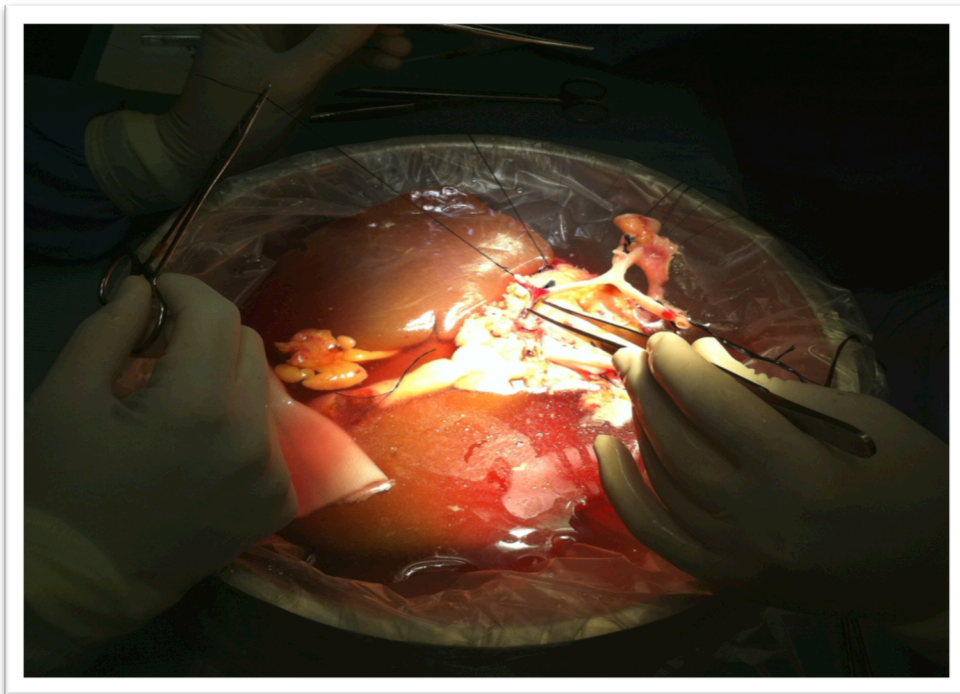
En los casos de dudas por el aspecto del hígado, y en todos los casos en los que el donante sea de edad avanzada o el hígado se sospeche esteatósico, se realiza una biopsia del injerto antes de decidir su utilización.

La biopsia “tiempo 0”, realizada después de la reperusión del injerto en el receptor, nos proporcionará información más detallada sobre el grado de esteatosis del hígado, así como de la presencia y el grado de lesiones de preservación, aportando datos de gran relevancia para el posterior estudio de los resultados.

### **3.2.7 PREPARACIÓN DEL INJERTO EN EL BANCO**

La cirugía de banco consiste en la preparación del injerto preservado en frío para su posterior implante en el receptor.

Durante la misma se realizará una disección minuciosa de todos los elementos vasculares, tanto arteriales como venosos, del injerto.



**Figura 22.** Detalle de la cirugía de banco

A nivel arterial se realiza una disección completa desde el tronco celiaco preservando un parche de aorta hasta el nivel de la AGD, no progresando más distalmente para evitar una devascularización de la vía biliar. En el caso de que existan variantes anatómicas, habrá que preservarlas, y en caso de ser necesario

realizar una reconstrucción vascular que facilite la anastomosis arterial en el receptor y garantice un buen aporte sanguíneo al injerto.

A nivel venoso se realiza una disección cuidadosa de toda la porta desde la confluencia esplenomesentérica sin profundizar mucho a nivel del hilio hepático para evitar lesionar estructuras adyacentes. Finalmente, se disecciona la vena cava retrohepática minuciosamente tanto en su extremo caudal como craneal.

Por último, se elimina todo el tejido linfograso que acompaña al hígado en la extracción y todos los elementos anatómicos que no sean útiles.

En el caso de que sea necesario, si la perfusión del injerto no ha sido adecuada, se puede mejorar administrando más solución de preservación por vía portal o por vía arterial.

### **3.3 METODOLOGÍA EN EL MANEJO DEL RECEPTOR**

#### **3.3.1 SELECCIÓN DEL RECEPTOR**

La selección de los candidatos para el TH se realiza por la Unidad de Trasplantes del Servicio de Cirugía General y Trasplante de Órganos Abdominales del Hospital 12 de Octubre de Madrid.

Una vez aceptados como candidatos, el estudio preoperatorio de cada candidato se hace de acuerdo al protocolo del hospital, el cual consta de los siguientes apartados, adaptados en función de la etiología que motive el TH y de las patologías asociadas del paciente:

- Evaluación clínica general: anamnesis y exploración física completa.

- Laboratorio:
  - Hematología: hemograma, hemostasia, grupo sanguíneo.
  - Bioquímica: glucosa, perfil básico, perfil renal, perfil hepático, amilase, colinesterasa, amoniemia, perfil férrico, ceruloplasmina, colinesterasa y marcadores tumorales.
  - Orina: estudio sistemático y sedimento.
  - Microbiología: serología completa para virus hepatotropos, VIH, CMV, virus de Epstein-Barr (VEB), virus del herpes simple (VHS), virus varicella-zoster (VVZ), toxoplasma, sífilis, tuberculina y hemocultivo, urocultivo, coprocultivo, frotis faríngeo y citología vaginal.
- Estudio de la función respiratoria: espirometría, gasometría arterial y radiografía de tórax.
- Estudio cardiológico: electrocardiograma, ecocardiograma y consulta con el servicio de cardiología si es necesario.
- Estudio urogenital: ecografía y exploración ginecológica.
- Estudio neurológico.
- Estudio oftalmológico.
- Estudio maxilofacial.
- Estudio inmunológico: tipaje HLA y autoinmunidad.
- Estudio del aparato digestivo: endoscopia digestiva alta y baja, ECO-doppler abdominal, angiografía y TAC abdominal.
- Estudio del aparato locomotor: radiografías de columna
- Valoración psiquiátrica.

### **3.3.2 MANEJO PERIOPERATORIO DEL RECEPTOR**

Una vez aceptado el hígado para realizar el TH, el receptor es preparado para la cirugía siguiendo el siguiente protocolo:

- Dieta absoluta desde el momento en que al paciente se le notifica la posibilidad de que se vaya a realizar el trasplante.
- Cateterización de vía periférica y sueroterapia.
- Rasurado del vello desde el cuello hasta los muslos y lavado general con clorhexidina.
- Extracción de sangre para estudio: bioquímico, hematológico, hemostático, serológico y microbiológico.

Los pacientes no son premedicados en la planta, y la inducción anestésica es de secuencia rápida, puesto que el TH se considera una intervención de urgencia y el estómago muchas veces está lleno con el consiguiente riesgo de broncoaspiración. Sin embargo, a pesar de considerarse un procedimiento de urgencia, todos los pacientes han sido estudiados previamente según el protocolo referido con anterioridad.

Durante la preparación anestésica, al paciente se le coloca un catéter central tipo Swan-Ganz para monitorización hemodinámica invasiva, un catéter central de 3 luces para administración rápida de medicación, 2 vías periféricas de calibre grueso, 2 vías arteriales para monitorización de la tensión arterial (TA) y extracción de muestras arteriales, sonda vesical, sonda nasogástrica y manta térmica para mantener la temperatura.

Durante la fase anhepática se intenta mantener presiones de llenado (PVC y

presión capilar pulmonar (PCP) entre 5-7 mmHg, mediante la administración de cristaloides, coloides y hemoderivados. Si con ello no fuese suficiente, se podría asociar dopamina (hoy en día casi en desuso), noradrenalina y/o dobutamina (5-10 mcg/kg/min). Inmediatamente antes de la reperfusión se administran 0,5 mEq/l de bicarbonato sódico y 500 mg de cloruro cálcico en bolo para prevenir en la medida de lo posible el síndrome post-reperfusión.

### **3.3.3 PROFILAXIS ANTIBIÓTICA**

El protocolo, elaborado por la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Hospital 12 de Octubre, ha variado a lo largo de los años.

Al margen de las medidas recomendadas para los pacientes sometidos a un TH, los enfermos que necesiten intubación prolongada (>48 horas) en la Unidad de Cuidados Intensivos, recibirán las medidas de prevención de la infección comunes a todo paciente crítico, incluida la descontaminación intestinal selectiva para la prevención de la neumonía asociada a la ventilación mecánica.

En el momento actual el protocolo vigente es el que se expone a continuación.

#### **3.3.3.1 Prevención de la infección bacteriana**

- Tratamiento antibiótico preoperatorio: Cefotaxima 1gr/8h + Teicoplanina 400mg/12h iv durante los primeros 4 días del TH. En caso de alergia a betalactámicos: Teicoplanina 1gr/8h + Aztreonam 2gr/8h iv.
- Realización de biopsia hepática: Cefotaxima 1gr + Teicoplanina 400mg, 30

minutos antes de realizar el procedimiento solo en el caso de que se haya realizado una derivación bilioentérica.

- Manipulación de la vía biliar: Ceftriaxona 1gr/8h + Teicoplanina 400mg/12h desde los 30 minutos previos al procedimiento durante 24h. En caso de disponer de estudios microbiológicos, se ajustará la profilaxis a los mismos.
- Tuberculosis: No es necesaria la quimioprofilaxis con Isoniazida de forma generalizada.

### 3.3.3.2 Prevención de la infección fúngica

Solo se realizará en pacientes de alto riesgo, que serán aquellos que cumplan los siguientes criterios:

- Cumplimiento de uno de estos criterios:
  - Fracaso renal agudo (FRA) postoperatorio que precise terapia sustitutiva
  - Retrasplante
  - IHA como etiología que motivó el TH
  - Utilización de ATG/OKT3
- Cumplimiento de dos ó mas de estos criterios:
  - Consumo elevado de hemoderivados durante el TH ( $\geq 30$  unidades de hemoderivados)
  - Derivación bilioentérica
  - Reintervención en los primeros 14 días del TH
  - Multicolonización por levaduras/hongos filamentosos en muestras pre-TH

La profilaxis se realizará con Anidulafungina 200 mg iv la primera dosis y 100mg/12h iv durante 14 días, pudiéndose ampliar la duración según juicio clínico.

### **3.3.3.3 Prevención de la infección vírica**

#### **3.3.3.3.1 CITOMEGALOVIRUS**

La profilaxis va a depender tanto del estatus serológico del donante como del receptor y de la relación que guardan ambas. Así:

- Donante +/Receptor -: Ganciclovir 5mg/kg/12 horas iv o Valganciclovir 900mg/12 horas vo ajustados a la función renal del paciente desde el día +14 hasta el día +28. Posteriormente Valganciclovir 900mg/24h vo ajustado a función renal durante 3 meses.
- Receptor +: Tratamiento anticipado con cualquier nivel de antigenemia con Valganciclovir 900mg/12 horas ajustado a la función renal durante 14 días.
- Donante -/Receptor -: Transfundir hemoderivados con filtro leucocitario y en caso de duda actuar como en donante +/receptor -.
- Tratamiento con sueros antilinfocíticos durante > 3 días: Valganciclovir 900mg/24 horas vo durante 3 meses.

#### **3.3.3.3.2 VARICELA-ZOSTER**

Ante un contacto cercano con un sujeto con infección por VVZ, se comprobará la serología previa del paciente.

Si la serología era positiva, indica infección previa al TH y no son necesarias medidas adicionales.

Si la serología era negativa, existe alto riesgo de infección y de que sea grave, por lo que está indicado el inicio del tratamiento antiviral (Aciclovir 800mg 5 veces al día durante 7-10 días o Valganciclovir 1gr/8 horas durante 7-10 días) y la infusión de inmunoglobulina específica frente al VVZ, que deberá realizarse durante las primeras 96 horas tras el contacto (625 UI en dosis única por vía intramuscular).

#### 3.3.3.3 PNEUMOCYSTIS JIROVECI

En todos los casos, y desde que el paciente comienza con tolerancia oral se administrará Septrim Forte 1comp/24 horas 3 días a la semana durante 6 meses.

#### 3.3.4 MANEJO MÉDICO EN EL PERIODO POST-TRASPLANTE INMEDIATO

Tras finalizar el TH todos los pacientes se trasladan a la UCI. Inicialmente se mantiene al paciente conectado a ventilación mecánica controlada, pasando de forma progresiva a ventilación intermitente sincronizada, y realizando la extubación cuando los parámetros espirométricos, gasométricos y radiológicos son favorables.

Se realiza una monitorización hemodinámica completa mediante el catéter de Swanz-Ganz introducido en la arteria pulmonar, obteniendo medidas del gasto

cardiaco (GC) mediante termodilución y analizando los valores de las resistencias vasculares pulmonares y sistémicas, así como el consumo de oxígeno.

Se monitoriza la TA de forma cruenta mediante la instalación de un catéter arterial en una vía periférica, y se realiza tratamiento de la HTA cuando la tensión arterial media (TAM) era  $>110$  mmHg con Nifedipino sublingual o Urapidilo intravenoso.

Así mismo se inicia tratamiento con insulina rápida intravenosa o subcutánea en todos los casos en los que se detecta hiperglucemia.

La valoración neurológica se realiza mediante la Glasgow Coma Scale (GCS), evaluando la existencia de alteraciones secundarias a trastornos de la función renal, hepática y/o metabólica.

Se inicia nutrición parenteral total (NPT) en las primeras 24 horas mediante la administración de preparados de aminoácidos esenciales al 50% (1000cc/24 horas) y dextrosa al 5% (1000cc/24 horas). En los casos de evolución tórpida de la función del injerto hepático, se utilizan soluciones pobres en aminoácidos aromáticos evitando los lípidos durante los primeros 10 días. La alimentación oral se introduce una vez que hay evidencia de tránsito gastrointestinal (TGI), habitualmente hacia el 3<sup>o</sup>-4<sup>o</sup> día postoperatorio. Durante los últimos años se ha intentado la administración de nutrición enteral (NE) de forma precoz mediante la colocación en quirófano de una sonda nasoyeyunal (SNY).

En todos los casos se monitoriza el débito y aspecto de los drenajes aspirativos colocados en la cavidad abdominal y del tubo de Kehr en los casos en los que éste esté presente.

Se realiza anticoagulación con heparina sódica y posteriormente con Acenocumarol en todos los enfermos con trombosis portal.

Todos los medios de monitorización se retiran tan pronto como sea posible y la situación clínica del paciente lo permita.

Durante los 3 primeros días se realizan analíticas cada 8 horas, y posteriormente cada 12-24 horas en función de la evolución de las mismas.

### **3.3.5 PROTOCOLO DE INMUNOSUPRESIÓN**

Al principio de iniciar el programa de TH en nuestro servicio, el régimen de inmunosupresión se basaba en ciclosporina (CyA) y esteroides asociados a azatioprina (AZA). Posteriormente el protocolo evolucionó hacia la administración de tacrolimus y esteroides asociando otros inmunosupresores como el micofenolato mofetil o los inhibidores m-TOR en los casos necesarios.

Actualmente solo se emplea ciclosporina en los esquemas de IMS cuando el paciente haya tenido toxicidad asociada a la administración de tacrolimus que haya obligado a su suspensión.

La duración de la terapia con esteroides pasó de 3-12 meses cuando estaba asociada a CyA a 3-6 meses cuando estaba asociada con tacrolimus. La tendencia es a suspender su administración a los 3 meses excepto en los pacientes VHC positivo en los que se prolonga su administración hasta los 6 meses ya que se ha visto que enlentece la progresión de la fibrosis hepática.

Las dosis empleadas son las necesarias para mantener niveles terapéuticos

adecuados para cada uno de los diferentes inmunosupresores utilizados:

- CyA: Niveles de 200-300 ng/ml durante 1 mes y después 100-150 ng/ml los primeros 6 meses.
- Tacrolimus: Niveles de 10-15 ng/ml durante el 1 mes y después 5-10 ng/ml.
- Esteroides: Inicialmente 2mg/kg/día para disminuir progresivamente la dosis hasta 0,3mg/kg/día.
- AZA o azatioprina: 1 mg/kg/día reduciendo la dosis en caso de trombocitopenia.
- MMF o micofenolato sódico: 1-2 gr/24 horas repartidos en 2 dosis.
- Sirolimus: 4 mg dosis inicial seguida de 2 mg/24 horas durante 2-10 días, manteniendo posteriormente niveles entre 5-10 mcg/ml.
- Everolimus: 0,75-1,5 mg/24 horas repartido en 2 tomas manteniendo unos niveles entre 4-8 ng/ml.

### **3.3.6 TRATAMIENTO DEL RECHAZO**

El tratamiento que se ha realizado de los rechazos, basándonos en las características del mismo, ha sido el siguiente:

- Grado I: Aumento de la dosis del inhibidor de la calcineurina (ICN)
- Grado II-III: Metilprednisolona 1 gr/24 h en bolo durante 3 días consecutivos y posterior pauta de descenso hasta alcanzar las dosis previas del paciente ó 0,3mg/kg/día.
- Rechazo corticorresistente: Tratamiento mediante anticuerpos monoclonales (ATG y OKT3 al principio y Timoglobulina y Basiliximab en la actualidad).

### **3.3.7 SEGUIMIENTO AMBULATORIO DEL RECEPTOR**

El seguimiento se realiza en todos los casos por miembros del equipo de TH del Servicio de Cirugía General y Trasplante de Órganos Abdominales del Hospital 12 de Octubre de Madrid.

En cada consulta ambulatoria, se evalúan los siguientes aspectos en cada uno de los pacientes:

- Estado general
- Función del injerto
- Inmunosupresión: niveles y efectos secundarios
- Complicaciones infecciosas
- Signos de recurrencia de la enfermedad de base
- Screening de posibles tumores de novo

La conducta a seguir en las alteraciones de las pruebas de función hepática ha sido comprobar los niveles de inmunosupresión, estudio de virus hepatotropos y eco-doppler del injerto hepático. En los casos de alteraciones vasculares o biliares se ha actuado como se ha considerado más conveniente en función de los hallazgos. En los casos en los que todas las pruebas iniciales fueron normales, se procedió a la realización de una biopsia del injerto hepático con el paciente ingresado por vía percutánea o transyugular, actuando en cada caso como se consideró más oportuno en función de los hallazgos.

En todos los casos ante la presencia de complicaciones asociadas de manejo complejo, todos los pacientes fueron remitidos a la consulta del especialista correspondiente para evaluación conjunta (nefrología, unidad de enfermedades

infecciosas, medicina del aparato digestivo, hematología, etc).

### **3.4 DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES DE LOS GRUPOS DE ESTUDIO Y TÉCNICAS DE MEDIDA**

A continuación se definen las variables recogidas para el estudio. Algunas de estas variables no fueron finalmente utilizadas en el cálculo estadístico aunque sirvieron como referencia para facilitar la ampliación de la información sobre los pacientes o bien para la creación de otra variable.

#### **3.4.1 CARACTERÍSTICAS DEL DONANTE**

##### **3.4.1.1 Edad y sexo del donante**

Después de analizar las grandes series publicadas, así como la de la UNOS o el ELTR, hemos considerado que el punto de corte para la edad de los donantes de hígado donde existe más controversia según los resultados publicados son los 70 años <sup>(233-260, 281-287)</sup>. Por otro lado, las principales series que han analizado los resultados del TH con injertos hepáticos de donantes menores de 65 años han concluido que los resultados obtenidos son equiparables a los conseguidos con injertos de menor edad. En la actualidad no existe un límite de edad universal para la utilización de injertos hepáticos. La mayoría de los grupos consideran aptos los injertos <65 años, pero muchos grupos, hoy en día, rechazan la utilización de injertos >70 años.

Se ha contabilizado en años cumplidos en el momento de la extracción del injerto, y a su vez se ha dividido en 2 grupos:

- Grupo A: TH con injertos  $\geq 70$  años
- Grupo B: TH con injertos  $< 65$  años

El sexo del donante ha sido señalado en algunos estudios como un factor de riesgo para el FPI en adultos.

#### **3.4.1.2 Peso y talla del donante**

La esteatosis es más frecuente en los donantes obesos. La obesidad se mide en base al IMC que resulta de la relación de la talla en metros con el peso en kilos [IMC= peso (Kg)/altura<sup>2</sup> (m)]. Por lo tanto, a la hora de evaluar los injertos procedentes de donantes obesos, solemos realizar una biopsia del mismo para evaluar el grado de esteatosis de éste y el impacto que éste puede tener en el funcionamiento del injerto.

La clasificación en base al valor del IMC es la siguiente:

- Peso normal (IMC 18-24.9)
- Sobrepeso (IMC 25-29.9)
- Obesidad (IMC  $\geq 30$ )



**Figura 23.** Grado de obesidad en función del IMC

### 3.4.1.3 Causas de éxitus del donante

Las distintas causas de éxitus del donante las hemos clasificado en los siguientes apartados en función del desencadenante.

- Desconocida
- TCE
- ACVA (isquémico o hemorrágico)
- Anoxia cerebral
- Otras (tumor cerebral primario, complicación de un procedimiento neuroquirúrgico, etc.)

#### **3.4.1.4 Antecedentes del donante**

En primer lugar, lo más importante es el estudio de cualquier posible enfermedad hepática subyacente, para lo que será necesario realizar una historia clínica exhaustiva con una exploración física dirigida, seguida de los exámenes de laboratorio y pruebas de imagen correspondientes. La ecografía abdominal es una prueba diagnóstica rápida, barata y de gran rendimiento diagnóstico. El TAC abdominal puede ser complementario a la ecografía en el caso de dudas diagnósticas.

Hemos valorado igualmente la existencia de un antecedente conocido de alcoholismo confirmado.

Por otro lado, dentro de los distintos antecedentes, hemos tenido en cuenta la presencia de enfermedades tan prevalentes en la población general como son la DM y la HTA.

#### **3.4.1.5 Estancia en UCI**

La estancia en UCI del donante ha sido contabilizada teniendo en cuenta las horas que permaneció el paciente desde su ingreso por la causa que motivó la muerte cerebral hasta que se procedió a la extracción de órganos.

#### **3.4.1.6 Situación hemodinámica**

La situación hemodinámica del donante ha sido evaluada en función de 3 premisas cuya presencia ha sido valorada previamente a la extracción del injerto

hepático:

1. Episodios de parada cardiorrespiratoria (PCR) con reanimación efectiva
2. Episodios de hipotensión marcada TAS  $\leq$  60 mmHg y/o tensión arterial diastólica (TAD)  $\leq$  40 mmHg durante  $\geq$  20 minutos)
3. Administración de drogas vasoactivas (DVA) (dopamina (DOPA) en perfusión  $\geq$ 10 mcg/kg/min y/o noradrenalina (NORA) en perfusión a cualquier ritmo)

**Tabla 5.** Parámetros analíticos normales en el laboratorio del Hospital 12 de Octubre

PARÁMETRO	VALORES NORMALES
GLUCOSA (Glu)	90-110 mg/dl
CREATININA (Cr)	0,6-1,3 mg/dl
SODIO (Na)	135-149 mEq/l
POTASIO (K)	3,5-5 mEq/l
PROTEINAS TOTALES	6,3-8 mg/dl
ALBÚMINA	3,2-5,5 mg/dl
GOT	5-45 UI/l
GPT	5-45 UI/l
GGT	3-52 UI/l
FA	98-295 UI/l
BILIRRUBINA TOTAL (Br)	0,2-1 mg/dl
ACTIVIDAD PROTROMBINA (AP)	75-125 %
TIEMPO DE CEFALINA (TTPa)	26-34 seg
FIBRINÓGENO	200-400 mg/dl
LEUCOCITOS	4000-10.300/mm <sup>3</sup>
HEMOGLOBINA	12-17 g/dl
HEMATOCRITO	34,5-50,3 %
PLAQUETAS	140.000-250.000

#### 3.4.1.7 Datos analíticos en el momento de la extracción

Se tuvo en cuenta en todos los casos los resultados de la última analítica extraída antes de la extracción del injerto.

Entre los distintos valores analizados encontramos:

- Glucosa
- Creatinina
- Iones en sangre (Na y K)
- Proteínas totales y albúmina
- Perfil hepático: GOT, GPT, GGT, FA y Br total
- Estudio hemostático: AP, TTPa, fibrinógeno y plaquetas

#### 3.4.1.8 Calidad del injerto extraído

En todos los casos de injertos procedentes de donantes mayores de 70 años se realizó una biopsia pre-implante del injerto para estudio histopatológico. En el caso de injertos menores de 65 años, ésta solo se realizó en función de otras características del donante y/o del aspecto macroscópico del injerto según la experiencia del cirujano encargado de realizar la extracción en cada momento.

Por otro lado, en todos los casos se realizó una biopsia “tiempo 0” tras la reperusión del injerto hepático en el receptor para analizar las posibles lesiones de preservación.

La presencia de esteatosis en el injerto se pudo evaluar a partir de la biopsia realizada en el momento de la extracción o en la biopsia “tiempo 0” obtenida tras la reperfusión del injerto para valorar las lesiones de preservación del mismo.

La esteatosis se clasificó según el examen histológico en 2 grupos: macroesteatosis y microesteatosis, y después en función del grado de afectación en: ausente, leve (<30%), moderada (30-60%) y grave (>60%).

Por otro lado, hemos clasificado la presencia de esteatosis atendiendo a su impacto en el funcionamiento del injerto hepático en:

- Ausente
- Microesteatosis
- Macroesteatosis leve
- Macroesteatosis moderada
- Macroesteatosis grave

La lesiones de preservación del injerto se clasificaron atendiendo a la presencia de neutrófilos en las interfases portal y pericentral, al número de necrosis monocelulares diseminadas y a la existencia de necrosis hemorrágica pericentral en:

- Lesión grado 0 ó cambios mínimos
- Lesión grado I ó leve
- Lesión grado II ó moderada
- Lesión grado III ó grave

### 3.4.2 CARACTERÍSTICAS DEL RECEPTOR

#### 3.4.2.1 Edad y sexo del receptor

Hemos registrado la edad y el sexo del receptor en el momento de la realización del TH. Atendiendo a la edad, se han tenido en cuenta los años cumplidos en el momento de realizar el TH, y además los receptores se han dividido en diferentes estratos para analizar posteriormente su influencia.

**Tabla 6.** Estratos en los que se ha dividido la edad del receptor

> 25 años	< 50 años
25-50 años	
51-75 años	≥ 50 años
> 75 años	

#### 3.4.2.2 Indicación del trasplante hepático

A cada paciente le corresponde un diagnóstico según los estudios preoperatorios que va a ser la causa que motivó la indicación del TH. En el presente estudio hemos clasificado los diagnósticos en:

- Cirrosis enólica
- Cirrosis VHC
- Cirrosis VHB
- Otras indicaciones: Criptogénica, Hemocromatosis, Ductopenia idiopática del adulto, CBP, cirrosis biliar secundaria (CBS), CEP,

Enfermedad de Wilson, Autoinmune, Amiloidosis, Hemangiomas múltiples, Poliquistosis hepática, Enfermedad de Caroli, Atresia de vías biliares extrahepáticas tras fracaso de intervención de Kasai, Déficit de alfa-1-antitripsina.

Dentro de las causas de origen vírico, además hemos tenido en cuenta en qué casos la infección vírica se acompañaba de enolismo o de coinfección por otras infecciones víricas.

#### **3.4.2.3 Estadio funcional según la clasificación de Child-Pugh-Turcotte**

La clasificación de Child modificada por Pugh refleja el grado de disfunción hepática de cada paciente a partir de parámetros clínicos y de laboratorio, a los que se les asigna una puntuación numérica. Según la puntuación final, los pacientes se van a clasificar en 3 grupos:

- A: 5-6 puntos
- B: 7-9 puntos
- C: 10-15 puntos

#### **3.4.2.4 Estadio funcional MELD**

La clasificación de la United Network for Organ Sharing (UNOS), la organización que gestiona la donación y asignación de órganos en USA, ha establecido, desde 2002, el índice de MELD como modelo de graduación de la función hepática en lista de espera en aras de priorizar a los receptores.

Este mismo modelo fue modificado por la clínica Mayo, añadiendo el Na para una mejor discriminación de la función renal.

Clasificación o escala de CHILD-PUGH			
Parámetros	Puntos Asignados		
	1	2	3
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Bilirrubina, mg/dL	</=2	2-3	>3
Albúmina, g/dL	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Tiempo de Protrombina *Segundos sobre el control *INR	1-3 <1,8	4-6 1,8-2,3	>6 >2,3
Encefalopatía	No	Grado 1-2	Grado 3-4

Grado	Puntos	Sobrevida al año (%)	Sobrevida a 2 años (%)
A: enfermedad bien compensada	5-6	100	85
B: compromiso funcional significativo	7-9	80	60
C: enfermedad descompensada	10-15	45	35

Figura 24. Clasificación de Child-Pugh-Turcotte

En este estudio hemos empleado la modificación de la clínica Mayo en el cálculo disponible en la página web de la misma: <http://www.mayoclinic.org/meld/mayomodel6.html> (figura 25).

Por otro lado, el D-MELD ha sido calculado en base al producto del MELD obtenido en cada caso por la edad del donante utilizado, y posteriormente se han establecido rangos en base a los diferentes resultados publicados en la literatura.

Figura 25. Página WEB de la clínica Mayo para el cálculo del MELD

### 3.4.2.5 Determinaciones de laboratorio

A todos los receptores se les extrajo en el momento del ingreso previo al trasplante una serie de pruebas analíticas según el siguiente protocolo:

- Hemograma y bioquímica completa
- Estudio hemostático
- Hemocultivos
- Urocultivo
- Exudado nasofaríngeo

- Estudio serológico completo
- Pruebas cruzadas

Esta analítica ha sido la que hemos tenido en cuenta a la hora de valorar el estado analítico del paciente previo al trasplante. En los casos en los que no teníamos esta analítica, fuese por el motivo que fuese, hemos analizado los datos de la última analítica disponible.

Los parámetros que se consideran normales en el laboratorio del Hospital 12 de Octubre son los que se han reflejado en la tabla 5.

#### 3.4.2.6 Estatus pretrasplante de la UNOS

Hemos tenido en cuenta el estado en que se encontraba el receptor en el momento del trasplante. Para ello hemos utilizado la clasificación de la UNOS, que gestiona la donación y asignación de órganos para trasplante en USA y que clasifica a los individuos según su situación funcional.

Hemos unificado los estatus III y IV para facilitar el estudio estadístico.

**Tabla 7.** Clasificación de la UNOS según el estatus funcional del paciente

ESTATUS UNOS	DEFINICIÓN
ESTATUS I	Permanece en su domicilio
ESTATUS II	Paciente ingresado en el hospital
ESTATUS III	Paciente ingresado en la UCI
ESTATUS IV	III + soporte respiratorio

### 3.4.2.7 Antecedentes del receptor

A la hora de analizar los antecedentes del receptor hemos tenido en cuenta la presencia/ausencia de los que nos han parecido más relevantes y que podían influir de algún modo en el resultado del trasplante, ya fuese por su prevalencia en la población general o por su magnitud. Igualmente en todos los casos en los que existía el antecedente correspondiente hemos anotado el cuadro específico de que se trataba.

Los antecedentes analizados han sido aquellos que habían precisado valoración por el especialista en algún momento:

- Cardiológicos: presencia o no de cualquier enfermedad cardiovascular
- Respiratorios: presencia o no de cualquier enfermedad respiratoria
- Neurológicos: presencia o no de cualquier enfermedad neurológica
- Urológicos: presencia o no de cualquier enfermedad urológica
- Digestivos: presencia o no de cualquier enfermedad digestiva excluyendo las desencadenadas por la situación de insuficiencia hepática.
- Nefrológicos: presencia o no de cualquier enfermedad renal
- HTA: presencia o no de HTA conocida
- DM: presencia o no de DM conocida
- Intervenciones quirúrgicas previas en compartimento supramesocólico: presencia o no de cualquier intervención quirúrgica sobre el aparato digestivo a este nivel
- Derivación portosistémica: presencia o no de la misma y en el caso de estar presente si fue quirúrgica o percutánea (DPPI)

### **3.4.2.8 Presencia de CHC en la pieza de explante tras el análisis histopatológico**

Para valorar la presencia de CHC, nos hemos basado en los hallazgos anatomopatológicos en la pieza de explante.

Como la presencia de CHC que sobepasara los criterios de Milán o de hepatocolangiocarcinomas mixtos o de colangiocarcinomas incidentales fue motivo de exclusión, solo hemos tenido en cuenta la presencia/ausencia de CHC en el hígado.

### **3.4.3 CARACTERÍSTICAS DEL PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO**

#### **3.4.3.1 Tiempos de isquemia**

A la hora de calcular el tiempo de isquemia fría se tuvieron en cuenta los minutos transcurridos desde que se inició la perfusión del injerto hepático con la solución de preservación después de realizar el clampaje aórtico, hasta que se colocó el injerto en el campo quirúrgico del receptor para comenzar a realizar las anastomosis vasculares correspondientes. Es el tiempo durante el cual el injerto está inmerso en la solución de preservación a 4°C.

El tiempo de isquemia caliente constituye los minutos transcurridos desde que finaliza el tiempo de isquemia fría, hasta que se procede al desclampaje portal en el receptor con la siguiente reperusión del injerto hepático con sangre del receptor. Así, es el tiempo que se tarda en realizar las anastomosis suprahepática y portal antes de la reperusión del injerto.

### 3.4.3.2 Requerimientos transfusionales

A la hora de revisar los requerimientos transfusionales durante el TH hemos tenido en cuenta tanto las unidades de concentrado de hematies como las bolsas de plasma fresco congelado y de plaquetas.

El registro lo hemos hecho en unidades transfundidas durante el procedimiento, teniendo en cuenta los siguientes volúmenes:

- Concentrados de hematies: 1 unidad=400cc
- Plasma fresco congelado: 1 unidad=200cc
- Plaquetas: 1 unidad=40cc

### 3.4.3.3 Reconstrucción de la vía biliar

En cuanto a los aspectos técnicos del trasplante, la técnica de implante ha sido igual en todos los casos con preservación de vena cava y realizando las anastomosis vasculares según la técnica habitual.

La reconstrucción de la vía biliar ha sido el paso que más variabilidad ha sufrido, y por eso ha sido el parámetro cuya influencia hemos estudiado basándonos en el tipo de reconstrucción realizada:

- Colédoco-coledocostomía sin tubo de Kehr
- Colédoco-coledocostomía sobre tubo de Kehr
- Hepático-yeyunostomía

### **3.4.4 MANEJO Y EVOLUCIÓN DESPUÉS DEL TRASPLANTE**

#### **3.4.4.1 Exitus intraoperatorio**

Hemos considerado como éxitus intraoperatorio el fallecimiento del paciente tras maniobras de RCP no satisfactorias antes de que terminase la intervención quirúrgica.

#### **3.4.4.2 Fallo primario del injerto**

Esta variable la hemos clasificado en 3 categorías:

- Recuperación normal de la función
- Disfunción del injerto
- Fallo primario del injerto

El FPI se definió como la ausencia de funcionamiento del injerto hepático de forma precoz, manifestándose con signos de insuficiencia hepática aguda grave: hipoglucemia grave, coagulopatía persistente, encefalopatía hepática III-IV, insuficiencia renal aguda, acidosis metabólica grave, inestabilidad cardiovascular y enzimas hepáticas marcadamente alteradas.

La disfunción del injerto se definió como el retraso en la función del injerto con alteración persistente de las enzimas hepáticas y coagulopatía, en ausencia de las manifestaciones clínicas descritas en el FPI, durante al menos los primeros días del TH.

#### **3.4.4.3 Estancia hospitalaria**

Hemos registrado los días que el paciente ha permanecido ingresado tanto en la UCI como en la planta de hospitalización.

La estancia en UCI se contabilizó desde el momento en que el paciente ingresa procedente de quirófano hasta que es dado de alta por primera vez a la planta de hospitalización.

La estancia en planta se contabilizó desde que el paciente fue dado de alta de la UCI hasta que fue dado de alta por primera vez del hospital.

#### **3.4.4.4 Seguimiento analítico**

Hemos analizado los siguientes parámetros analíticos de todos los pacientes a 1, 3, 7 y 30 días de la finalización del TH:

- GOT
- GPT
- GGT
- FA
- Bilirrubina total
- Actividad de protrombina

#### **3.4.4.5 Esquema de inmunosupresión**

A la hora de valorar los esquemas de inmunosupresión utilizados, debido a que inicialmente todos se basaron en una doble terapia con un INC y esteroides,

solo hemos tenido en cuenta qué INC fue el empleado independientemente de si hubo cambios posteriores o asociación de otros fármacos. Así, hemos valorado si los esquemas de IMS contenían ciclosporina o tacrolimus.

### **3.4.4.6 Rechazo**

#### **3.4.4.6.1 Rechazo agudo**

Ante toda sospecha clínica o analítica de rechazo, se realiza una biopsia hepática, que habitualmente se realiza de forma percutánea, pudiendo realizarse por vía transyugular o a cielo abierto en función de distintas situaciones clínicas. Posteriormente, la biopsia del injerto es analizada por los patólogos del equipo de trasplante.

Los criterios histológicos o triada diagnóstica del rechazo agudo son:

- Infiltrado inflamatorio portal mixto
- Lesiones ductales
- Endotelitis

El rechazo agudo se clasifica en tres grados según los hallazgos histopatológicos y su intensidad (criterios de Banff).

Las variables que hemos estudiado en nuestra serie de pacientes, con respecto al rechazo agudo, fueron las siguientes:

- Presencia o ausencia de rechazo agudo en algún momento de la evolución
- Número de rechazos ocurridos en cada paciente
- Grado de los rechazos de cada paciente y número de los mismos

- Rechazo agudo corticorresistente y tratamiento del mismo:
  - Aumento de dosis de la inmunosupresión
  - Cambio de inmunosupresión
  - Asociación de otros fármacos
- Rechazo tardío en el caso de aparición después de 6 meses desde la realización del TH

**Tabla 8.** Grados de rechazo agudo (criterios de Banff)

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

#### 3.4.4.6.2 Rechazo crónico o ductopénico

El rechazo crónico o ductopénico se define según criterios clínicos e histopatológicos como una disfunción progresiva del injerto hepático con elevación importante de las transaminasas y la bilirrubina, que no responde al tratamiento inmunosupresor y tras descartar otras causas que lo justifiquen mediante estudio histopatológico (hepatitis crónica activa, toxicidad por medicamentos, trombosis de la arteria hepática, recurrencia de la enfermedad de base).

El diagnóstico de rechazo ductopénico se basa en los hallazgos histológicos de endarteritis obliterativa (hiperplasia miointimal y esclerosis subendotelial) con o sin macrófagos espumosos, más desaparición de los conductos biliares interlobulares (ductopenia) por necrosis segmentaria del epitelio biliar y escasos infiltrados portales mononucleares.

Esta isquemia crónica por obliteración vascular produce atrofia hepatocitaria centrolobulillar que progresa más tarde a fibrosis en puentes con gran extensión a los tractos portales.

En este estudio hemos considerado la presencia de rechazo crónico cuando había confirmación histológica.

#### **3.4.4.7 Complicaciones postoperatorias**

##### **3.4.4.7.1 Complicaciones médicas**

A la hora de evaluar la presencia de complicaciones médicas asociadas al TH hemos valorado aquellas que han acontecido durante el postoperatorio hasta el día del primer alta hospitalaria, no teniendo en cuenta aquellas ocurridas posteriormente.

Hemos indicado la presencia o no de las complicaciones estudiadas y en el caso de estar presentes hemos definido el tipo de infección de que se ha tratado.

Por otro lado, sólo hemos tenido en cuenta aquellas complicaciones que hayan requerido tratamiento específico por otros especialistas.

- Complicaciones infecciosas (bacterianas, víricas, fúngicas). Solo se ha tenido en cuenta cuando los estudios microbiológicos han sido positivos, cuando existía una clínica evidente y/o cuando acontecieron ambas circunstancias.
- Complicaciones respiratorias (insuficiencia respiratoria, neumonía, broncoespasmo, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), derrame pleural, etc.).
- Complicaciones cardiovasculares (arritmias, infarto agudo de miocardio (IAM), etc.).
- Complicaciones digestivas (hemorragia digestiva, obstrucción intestinal, perforación de víscera hueca, etc.).
- Complicaciones neurológicas (encefalopatía, parestias, convulsiones, ACVA, etc.).
- Complicaciones renales (FRA de novo, alteraciones iónicas, alteraciones del equilibrio ácido-base, etc.).
- Complicaciones metabólicas (hiperglucemias resistentes al tratamiento habitual, otras alteraciones metabólicas). No se ha considerado como complicación metabólica la presencia de DM esteroidea con buena respuesta al tratamiento correspondiente.
- Complicaciones psiquiátricas (psicosis, alucinaciones, agitación, etc.).

#### 3.4.4.7.2 Complicaciones quirúrgicas

Hemos considerado como complicaciones quirúrgicas todas aquellas derivadas de la técnica quirúrgica empleada, independientemente de que hayan requerido tratamiento quirúrgico o no.

Al igual que con las complicaciones médicas hemos referido su presencia o no y en el caso de estar presentes de qué tipo se trataban.

A diferencia de las complicaciones médicas, hemos tenido en cuenta su presencia durante todo el seguimiento.

Entre las complicaciones quirúrgicas que hemos estudiado, encontramos las siguientes:

- Complicaciones vasculares
- Complicaciones biliares
- Hemoperitoneo
- Perforación de víscera hueca
- Obstrucción intestinal
- Otras

Así mismo hemos reflejado qué pacientes han requerido una reintervención quirúrgica y cuál ha sido el motivo que la ha desencadenado.

#### 3.4.4.7.3 Tumores *de novo*

Hemos analizado la presencia de tumores *de novo* con diagnóstico histopatológico en cualquier momento del seguimiento del paciente y así mismo hemos señalado el tipo de tumor de que se trataba.

#### 3.4.4.7.4 Recidiva de la hepatitis C sobre el injerto

En este apartado hemos analizado la presencia histológica de recidiva del VHC en los pacientes con serología positiva en el momento del trasplante, para lo que hemos considerado las siguientes variables al respecto:

- Presencia o ausencia de recidiva del VHC confirmada histológicamente
- Fecha del diagnóstico histológico de la recidiva
- Recidiva viral grave (F3 ó F4)
- Hepatitis colestásica fibrosante
- Carga viral de VHC en el momento del trasplante
- Genotipo viral

#### 3.4.4.7.5 Retrasplante

La presente variable la hemos analizado desde el punto de vista de si fue necesario o no, y en caso de ser necesario cuál fue la causa que lo motivó y cuál fue la fecha en la que se realizó:

- FPI
- Rechazo crónico
- Sepsis
- Patología biliar
- Trombosis arterial
- Recidiva viral
- Disfunción crónica
- Presencia de neoplasia no conocida en el donante

- Infección viral *de novo*

#### 3.4.4.8 Análisis de la supervivencia

Para llevar a cabo el análisis de la supervivencia, tanto del receptor como del injerto, hemos tenido en cuenta las siguientes premisas:

- Fin de seguimiento del paciente:
  - Fin del estudio
  - Éxito
  - Pérdida de seguimiento
- Fin de seguimiento del injerto
  - Fin del estudio
  - Éxito
  - Pérdida de seguimiento
  - Retrasplante

El cálculo se ha realizado en meses desde el día del TH hasta el día en el que ha ocurrido alguno de los sucesos expuestos.

Así mismo, en los casos de éxito del paciente hemos anotado las causas que lo han desencadenado:

- Infección
- Cáncer
- Complicaciones médicas
- FPI

- Rechazo crónico
- Intraoperatorio
- Otras

### **3.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

#### **3.5.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO**

Se estudió la normalidad de las variables cuantitativas con el test de Kolmogorov-Smirnov de bondad de ajuste a la distribución normal. Cuando el test de bondad de ajuste daba una distribución normal se expresaron estas variables con la media y la desviación típica, y cuando la distribución de la variable no era la normal se utilizó la mediana y el rango intercuartílico.

Para describir las variables cualitativas se utilizaron frecuencias absolutas (n) y frecuencias relativas (%).

#### **3.5.2 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA**

Se obtuvieron:

- La curva de supervivencia global del injerto desde el momento del trasplante hasta el fallecimiento o el retrasplante (evento final), es decir los datos se observaron como completos (no censurados) si el paciente falleció o se retrasplantó por cualquier causa en el seguimiento.
- La curva de supervivencia global del paciente desde el momento del trasplante

hasta el fallecimiento (evento final), es decir los datos se observaron como completos (no censurados) si el paciente falleció por cualquier causa durante el seguimiento.

- Se describió el tiempo hasta el evento desarrollando las curvas de supervivencia mediante el método actuarial y se obtuvo la función de probabilidad de supervivencia. Se presentaron las probabilidades de supervivencia sucedida a 1 año, 3 años y 5 años.
- Se realizaron tablas de supervivencia estratificadas valorando la relación entre distintas características o factores de cada caso y el tiempo hasta el evento, estimándose las curvas de supervivencia mediante el método actuarial presentando la probabilidad de supervivencia a 1 año, 3 años y 5 años. La diferencia entre las distribuciones de supervivencia que aportan cada uno de los grupos que conforman un factor o una característica de la enfermedad se valoraron mediante la prueba de Log Rank (Matel-Cox). Cuando se realizaron comparaciones de más de dos distribuciones se realizaron comparaciones múltiples con el valor de p corregido. Se acompañaron los resultados mediante gráficos de supervivencia.

### **3.5.3 ANÁLISIS BIVARIANTE**

Para estudiar la relación entre variables cualitativas se empleó el test del chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher en el caso de que más de un 25% de los casos esperados fueran menores de 5.

En el caso de variables ordinales se contrastó la hipótesis de tendencia ordinal de proporciones.

Se analizó el comportamiento de las variables cuantitativas por cada una de las variables independientes mediante el test de la t de student, en comparaciones de una variable con dos categorías, y el análisis de la varianza, ANOVA, cuando tenía más de dos categorías. En caso de incumplir la normalidad, se utilizaron test no-paramétricos.

Se realizó un estudio de correlaciones en variables cuantitativas mediante el coeficiente de correlación de Pearson, siempre que siguieran una distribución normal. En caso de no seguir dicha distribución, se calculó el coeficiente de correlación de Spearman.

Una  $p < 0,05$  fue considerada estadísticamente significativa.

#### **3.5.4 ANÁLISIS MULTIVARIANTE**

Para identificar posibles factores predictores de pérdida del injerto se realizó un análisis multivariable de regresión de COX en base a la supervivencia del injerto en el que se incluyeron las variables estadísticamente significativas del análisis bivariado y aquellas con relevancia clínica.

Para identificar posibles factores de recurrencia de la infección por el VHC sobre el injerto hepático se realizó un análisis de regresión logística binaria y múltiple en base a la aparición o no de recidiva entre los casos que recibieron un injerto  $\geq 70$  años en el que se incluyeron aquellas variables que fueron significativas en el análisis bivariado y aquellas que se consideraron relevantes

desde el punto de vista clínico.

La magnitud del efecto fue medida mediante la odds ratio, aportando su intervalo de confianza al 95%.

Una  $p < 0,05$  fue considerada estadísticamente significativa.

## 4. RESULTADOS



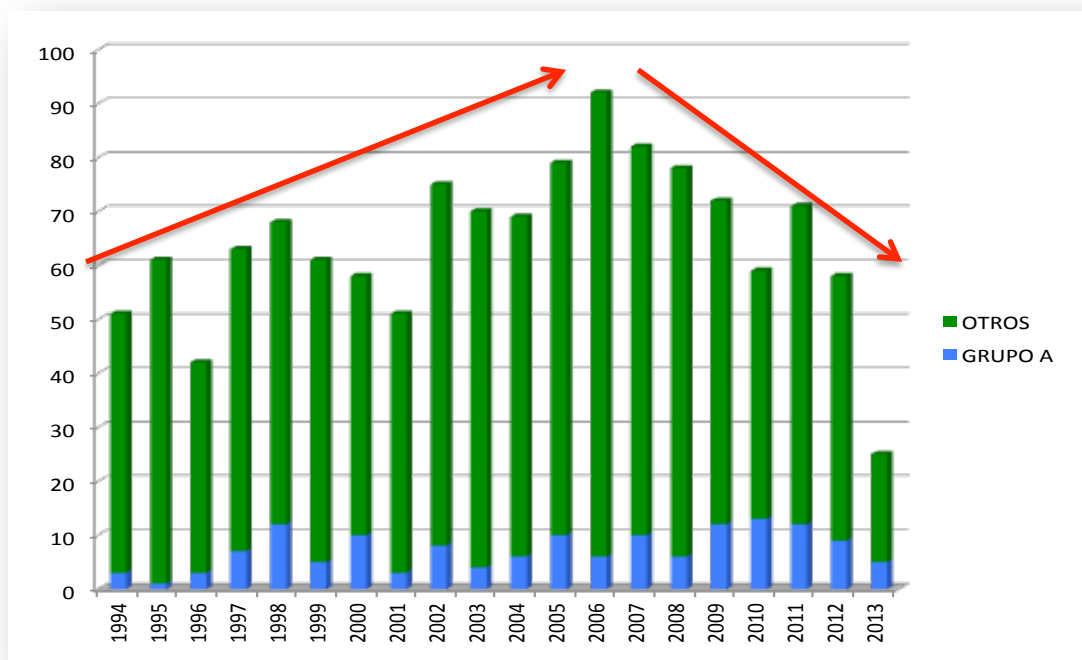
## 4.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y BIVARIANTE

### 4.1.1 HOMOGENEIDAD DE LA MUESTRA

La homogeneidad de la muestra vendrá dada por la similitud de las características demográficas, situación clínica y características preoperatorias de los pacientes de ambos grupos de estudio.

### 4.1.2 CARACTERÍSTICAS DEL DONANTE

#### 4.1.2.1 Distribución de los donantes según el año del trasplante



**Figura 26.** Distribución de los pacientes por año

El primer TH en el que se empleó un injerto procedente de un donante  $\geq 70$  años se realizó el 17-01-1994. Hasta el 31-05-2012 hemos realizado un total de

1598 TH, de los que 168 han sido con injertos procedentes de donantes  $\geq 70$  años. Después de aplicar los criterios de exclusión, nos hemos quedado con 131 casos que son los que van a formar el grupo A. Para conformar el grupo B, hemos seleccionado al paciente inmediatamente anterior y posterior a cada uno de los pacientes del grupo A, que habían sido trasplantados con un injerto procedente de un donante  $< 65$  años, después de haber aplicado los criterios de exclusión. Este grupo lo componen 262 casos.

**Tabla 9.** Número total de TH por año durante el periodo de estudio

AÑO	TOTAL TH	TH CON DONANTE $\geq 70$
1994	51	3 (5,80%)
1995	61	1 (1,60%)
1996	42	3 (7,10%)
1997	63	7 (11,10%)
1998	68	12 (17,60%)
1999	61	5 (8,20%)
2000	58	10 (17,24%)
2001	51	3 (5,90%)
2002	75	8 (10,66%)
2003	70	4 (5,70%)
2004	69	6 (8,70%)
2005	79	10 (12,66%)
2006	92	6 (6,52%)
2007	82	10 (12,20%)
2008	78	6 (7,70%)
2009	72	12 (16,67%)
2010	59	13 (22,03%)
2011	71	12 (16,90%)
2012	58	9 (15,50%)
2013 (hasta el 31 Mayo)	25	5 (20%)

Como podemos observar en la figura 26, el empleo de donantes  $\geq 70$  años ha ido aumentando de forma variable a lo largo de los años con múltiples altibajos, evidenciándose en los últimos años un aumento y posterior estabilización de los mismos, de manera que, si dividimos el estudio en 2 periodos observamos cómo entre 1994 y 2002 se han realizado 52 trasplantes (39,9%) y entre 2003 y 2012, 79 trasplantes (60,1%) con injertos de donantes  $\geq 70$  años.

Si nos fijamos únicamente en los últimos años, podemos observar cómo desde 2009, este tipo de donantes han sido utilizados en más de un 15% de los TH realizados cada año, lo que de alguna manera indica el importante papel que juegan actualmente estos donantes.

#### **4.1.2.2 Edad y sexo de los donantes**

En cuanto al sexo del donante, en el grupo A predominó de manera significativa el sexo femenino, mientras que en el grupo B predominó significativamente el sexo masculino. El emparejamiento donante mujer con receptor varón fue significativamente mayor en el grupo A.

En el grupo A la edad media del donante fue  $76 \pm 5$  años (70-89), mientras que en grupo B fue  $43 \pm 15$  años (11-64). Como se puede observar, las diferencias fueron estadísticamente significativas entre ambos grupos, algo lógico teniendo en cuenta que ésta es la variable que determinó la división de los grupos de estudio.

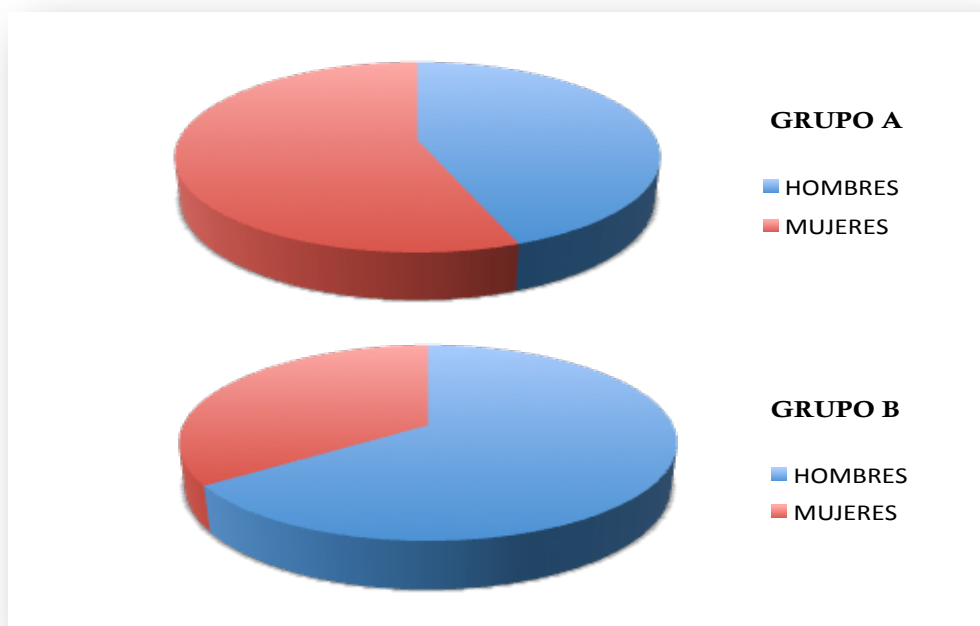


Figura 27. Distribución del sexo del donante por grupos

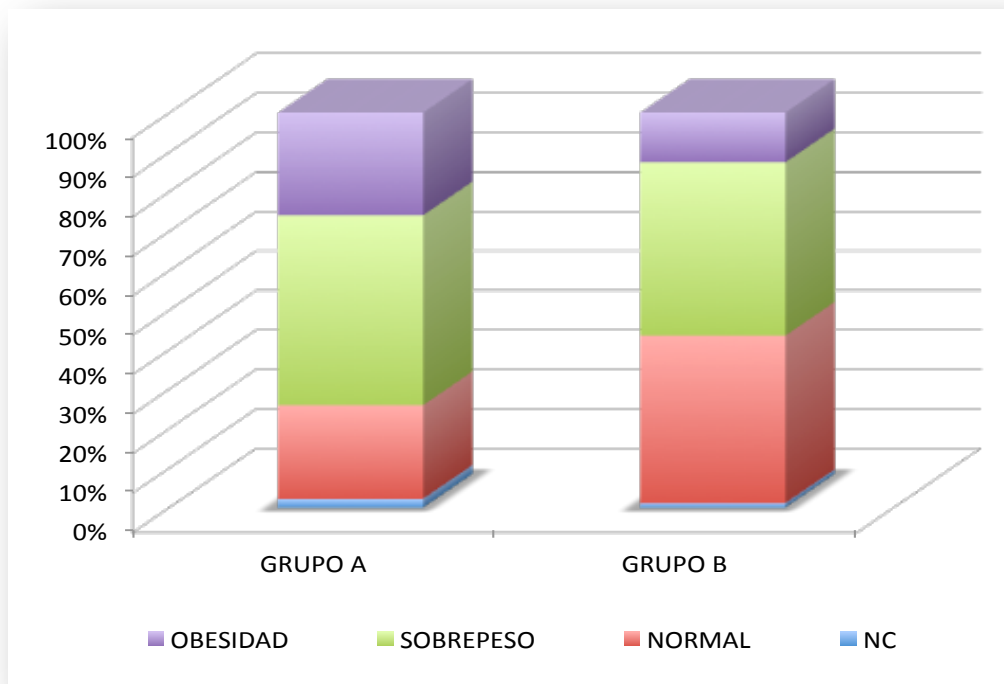
Tabla 10. Sexo y edad de los donantes en cada grupo

	GRUPO A	GRUPO B	p
<b>Sexo</b>			
Hombre	58 (44,3%)	171 (65,3%)	<b>0,00</b>
Mujer	73 (55,7%)	91 (34,7%)	
<b>Emparejamiento Mu-Va</b>	60 (45,8%)	47 (17,9%)	<b>0,00</b>
<b>Edad</b>	76 $\pm$ 5 (70-89)	43 $\pm$ 15 (11-64)	<b>0,00</b>

#### 4.1.2.3 Peso y talla de los donantes

La talla media de los pacientes del grupo A fue  $1,62 \pm 0,88$  (1,40-1,87) metros; y la del grupo B fue  $1,68 \pm 0,94$  (1,45-1,90) metros. El peso medio de los pacientes del grupo A fue  $72,4 \pm 11$  (45-110) kg; mientras que el de los pacientes del grupo B

fue  $74,2 \pm 14,1$  (33-155) kg. Tras calcular el IMC para cada paciente obtuvimos un IMC medio de  $27,7 \pm 4,2$  (20-48,9)  $\text{kg}/\text{m}^2$  en el grupo A y un IMC medio de  $25,9 \pm 4,1$  (15-54,9)  $\text{kg}/\text{m}^2$  en el grupo B.



**Figura 28.** Distribución gráfica de los pacientes en función de su IMC

En la tabla 11 se observa cómo los donantes del grupo A tuvieron un IMC significativamente mayor que los del grupo B.

Podemos decir que hubo una mayor incidencia de sobrepeso y obesidad en el grupo A con respecto al grupo B, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Más adelante estudiaremos si esto tuvo algún tipo de impacto tanto en la supervivencia del paciente como en la del injerto.

Tabla 11. IMC del donante en cada grupo

	GRUPO A	GRUPO B	p
<b>IMC</b>	27,7 <sub>+4,2</sub> (20-48,9)	25,9 <sub>+4,1</sub> (15-54,9)	<b>0,00</b>
<b>IMC (grupos)</b>			
Normal /Sobrepeso	94 (73%)	226 (87,4%)	<b>0,00</b>
Obesidad	34 (27%)	33 (12,6%)	

#### 4.1.2.4 Causas de éxitus de los donantes

Las distintas causas de éxitus de los donantes en cada uno de los grupos se exponen en la tabla 12.

Tabla 12. Causas de éxitus de los donantes

	GRUPO A	GRUPO B	p
<b>TCE</b>	25 (19,1%)	100 (38,2%)	<b>0,00</b>
<b>ACVA</b>	22 (16,8%)	19 (7,3%)	
<b>Hemorragia cerebral</b>	78 (59,5%)	110 (42%)	
<b>Anoxia</b>	5 (3,8%)	23 (8,8%)	
<b>Otros</b>	1 (0,8%)	10 (3,8%)	

Al analizar las distintas causas de éxitus del donante entre los dos grupos, también encontramos diferencias estadísticamente significativas. La principal diferencia que encontramos es que en el grupo A la tasa de éxitus por TCE fue significativamente menor que en el grupo B, mientras que la tasa de éxitus por ACVA fue significativamente mayor en el grupo A ( $p=0,00$ ).

#### 4.1.2.5 Antecedentes de los donantes

Los antecedentes médicos del donante analizados han sido el antecedente de ingesta etílica y la presencia de HTA y/o DM. Como ya se ha comentado con anterioridad, sólo se han utilizado aquellos que se han considerado más relevantes y cuya presencia ha podido tener algún impacto en la supervivencia del injerto hepático.

En la tabla 13 podemos observar los resultados obtenidos para cada uno de los grupos del estudio.

**Tabla 13.** Antecedentes del donante en cada grupo

	GRUPO A	GRUPO B	p
<b>Ingesta etílica</b>	5 (3,8%)	51 (19,5%)	<b>0,00</b>
<b>HTA</b>	64 (48,9%)	59 (22,5%)	<b>0,00</b>
<b>DM</b>	19 (14,5%)	15 (5,7%)	<b>0,00</b>

#### 4.1.2.6 Estancia en UCI de los donantes

La estancia media en UCI del donante fue de  $47 \pm 41$  horas (9-360) en el grupo A y de  $83 \pm 108$  horas (2-840) en el grupo B.

En la figura 29 podemos observar la magnitud de estas diferencias. Al realizar el análisis bivariente para comparar las medias aplicando el test de la t de student para muestras independientes, obtuvimos una  $p < 0,00$ , lo que indica que dichas diferencias fueron estadísticamente significativas.

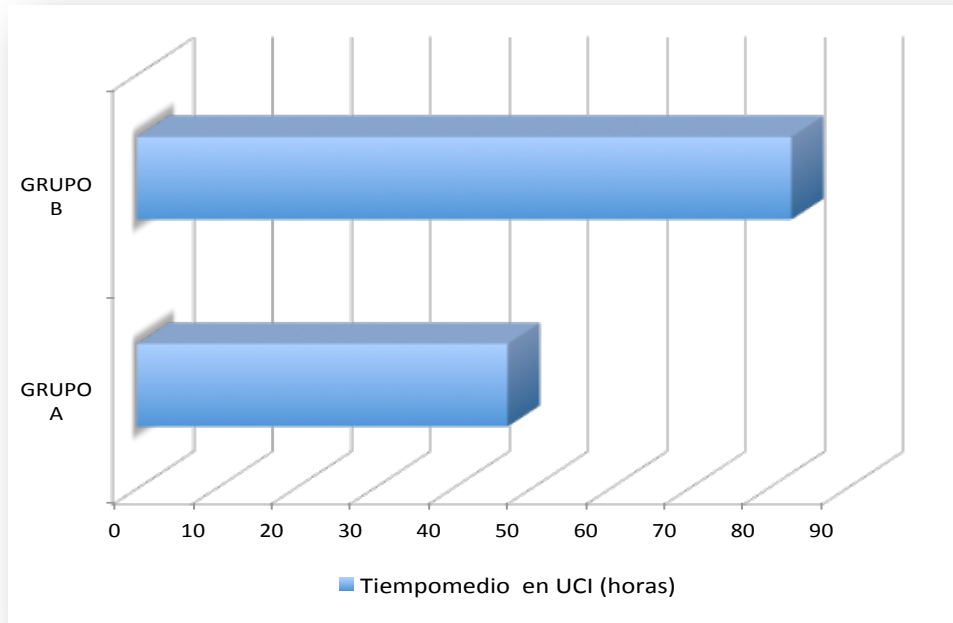


Figura 29. Tiempo medio de ingreso en UCI de los donantes

#### 4.1.2.7 Situación hemodinámica de los donantes

Tabla 14. Situación hemodinámica de los donantes

	GRUPO A	GRUPO B	p
<b>PCR</b>	9 (6,9%)	51 (19,5%)	<b>0,00</b>
<b>Hipotensión</b>	26 (19,8%)	80 (30,5%)	<b>0,02</b>
<b>DVA</b>	83 (63,4%)	181 (69,1%)	0,25
<b>DVA (tipo)</b>			
Dopamina	19 (14,5%)	52 (19,8%)	0,21
Noradrenalina	66 (50,4%)	141 (53,8%)	0,52

Al analizar las variables en relación a la situación hemodinámica del donante, solo obtuvimos diferencias estadísticamente significativas en un menor número

de episodios de PCR e hipotensión en el grupo de pacientes que recibieron un injerto de edad avanzada.

En base a estos criterios de selección del donante, podemos decir que las condiciones hemodinámicas de los donantes del grupo A fueron mejores que las del grupo B.

#### 4.1.2.8 Datos analíticos de los donantes en el momento de la extracción

En la tabla 15 se recogen los diferentes parámetros analíticos del donante en ambos grupos atendiendo a la última analítica disponible previo al diagnóstico de muerte encefálica.

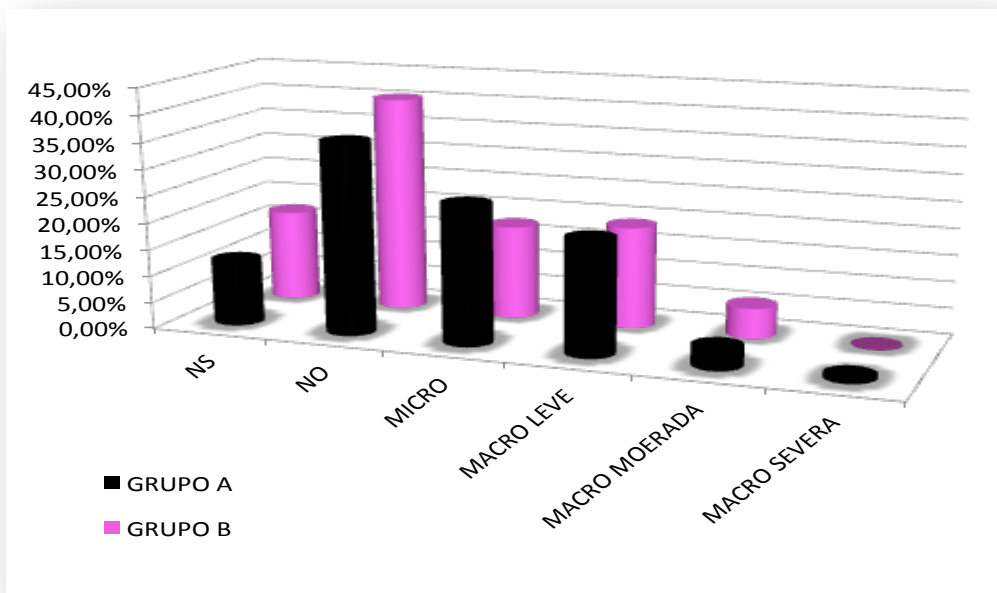
**Tabla 15.** Datos analíticos de los donantes en cada grupo

	GRUPO A	GRUPO B	p
<b>Glucosa</b>	168 ± 64 (74-620)	159 ± 78 (5-972)	<b>0,01</b>
<b>Creatinina</b>	0,91 ± 0,33 (0,3-2,6)	0,97 ± 0,52 (0,2-5,6)	0,48
<b>Sodio</b>	146 ± 8 (130-170)	150 ± 22 (102-175)	<b>0,01</b>
<b>Potasio</b>	3,7 ± 0,5 (0,8-4,9)	3,7 ± 0,7 (0,9-6,4)	0,61
<b>Br. total</b>	0,9 ± 0,7 (0,1-5,8)	0,8 ± 0,7 (0,1-6,39)	0,10
<b>GOT</b>	38 ± 34 (10-286)	71 ± 100 (5-477)	<b>0,00</b>
<b>GPT</b>	27 ± 22 (3-122)	57 ± 95 (4-385)	<b>0,00</b>
<b>GGT</b>	40 ± 50 (4-334)	63 ± 92 (3-391)	0,17
<b>FA</b>	99 ± 60 (22-301)	114 ± 118 (9-551)	0,88
<b>Act. Protrombina</b>	75 ± 21 (7-114)	76 ± 21 (22-131)	0,97
<b>TTPa</b>	37 ± 41 (16-99)	33 ± 11 (4,8-99)	0,97
<b>Fibrinógeno</b>	492 ± 316 (69-2658)	482 ± 320 (7,6-2900)	0,59
<b>Plaquetas</b>	171519 ± 78945 (58000-654000)	190428 ± 131498 (12000-1440000)	0,29
<b>Albúmina</b>	3,1 ± 0,8 (1,5-5,9)	2,9 ± 0,8 (1,3-5,3)	0,08

Todos los parámetros estudiados fueron similares entre ambos grupos excepto la glucemia que fue mayor en el grupo A y la natremia y transaminasas que fueron más altas en el grupo B, siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

**4.1.2.9 Calidad del injerto hepático extraído**

A la hora de evaluar la calidad del injerto, las dos principales características que analizamos fueron la presencia de esteatosis y la presencia de lesiones de preservación. Para ello fue fundamental el disponer de una biopsia del injerto antes del TH y después de la reperfusión del mismo en el receptor (biopsia tiempo 0).



**Figura 30.** Grado de esteatosis de los injertos hepáticos

Analizando la presencia de esteatosis sobre el injerto en función del resultado histopatológico de las biopsias analizadas, obtuvimos los resultados que figuran en la tabla 16.

Aunque la presencia de esteatosis fue mayor en el grupo A, sobre todo microesteatosis y macroesteatosis leve, las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Podemos afirmar que, en esta serie, los injertos de donantes añosos no fueron más esteatósicos que los injertos procedentes de donantes más jóvenes.

**Tabla 16.** Grado de esteatosis de los injertos hepáticos

	GRUPO A	GRUPO B	p
<b>No</b>	63 (48,1%)	151 (57,7%)	0,17
<b>Micro</b>	34 (26%)	46 (17,6%)	
<b>Macro leve (0-30%)</b>	28 (21,4%)	50 (19,1%)	
<b>Macro moderada (30-60%)</b>	5 (3,8%)	15 (5,7%)	
<b>Macro grave (&gt;60%)</b>	1 (0,8%)	0 (0%)	

En cuanto al daño de preservación de los injertos hepáticos, los datos que se obtuvieron de las biopsias “tiempo 0” fueron los que se exponen en la tabla 17.

La lesión de preservación grado 3 y 4 predominó en el grupo B con respecto al grupo A, aunque al igual que con el grado de esteatosis, las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Tabla 17. Lesión de preservación de los injertos hepáticos en cada grupo

	GRUPO A	GRUPO B	p
NS	19 (14,5%)	46 (17,6%)	0,14
Lesión de preservación 0	24 (18,3%)	46 (17,6%)	
Lesión de preservación 1	51 (38,9%)	77 (29,4%)	
Lesión de preservación 2	30 (22,9%)	71 (27,1%)	
Lesión de preservación 3	7 (5,3%)	22 (8,4%)	

### 4.1.3 CARACTERÍSTICAS DE LOS RECEPTORES

#### 4.1.3.1 Edad y sexo de los receptores

Tabla 18. Edad y sexo del receptor

	GRUPO A	GRUPO B	p
Edad	55,56±9,5 (27-72)	51,8±10,73 (18-73)	0,00
<b>Edad por estratos</b>			
<50 años	31 (23,7%)	107 (40,8%)	0,00
≥50 años	100 (76,3%)	155 (59,2%)	
<b>Sexo</b>			
Hombre	107 (81,7%)	180 (68,7%)	0,00
Mujer	24 (18,3%)	82 (31,3%)	

La edad media del receptor en el grupo A fue de  $55,5 \pm 9,5$  (27-72) años, mientras que en el grupo B, fue  $51,8 \pm 10,7$  (18-73) años, siendo significativamente mayor en el grupo de estudio. Por otro lado, de forma similar, la tasa de pacientes con edad  $\geq 50$  años fue significativamente mayor en el grupo A.

En cuanto al sexo en ambos grupos predominó el sexo masculino, pero en el grupo A esta predominancia sobre el sexo femenino fue significativamente mayor que en el grupo B.

#### 4.1.3.2 Indicación del trasplante hepático

La indicación del TH para los pacientes de cada uno de los grupos fue la que se expone en la tabla 19. En el grupo A la causa más frecuente que motivó el TH fue la cirrosis enólica, mientras que en el grupo B la más frecuente fue la cirrosis por VHC. Analizando por separado todos los resultados solo encontramos diferencias estadísticamente significativas en una mayor tasa de cirrosis por VHC en el grupo B.

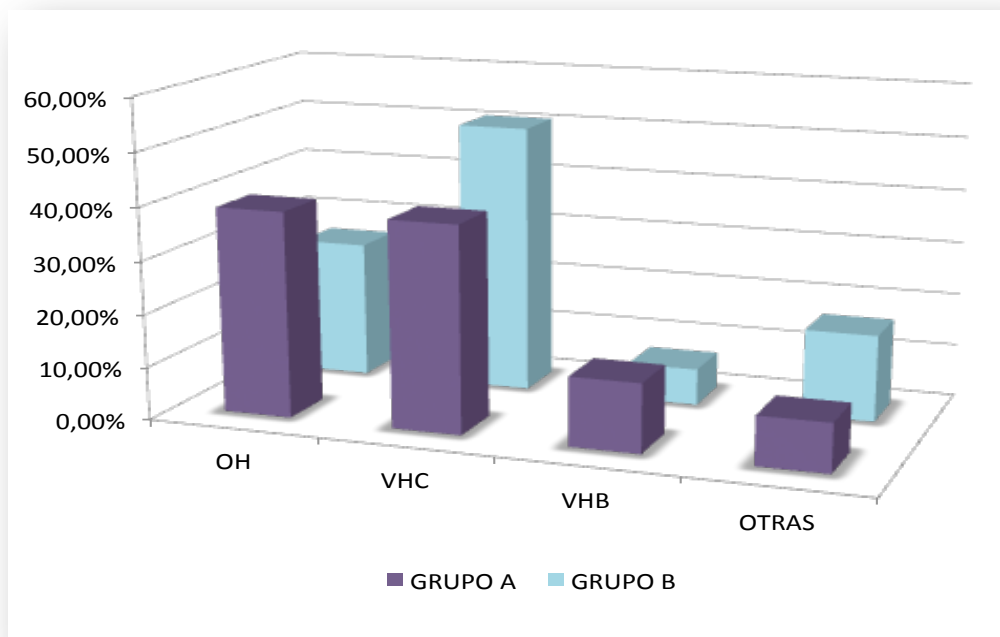


Figura 31. Principales indicaciones de TH en ambos grupos

En cuanto a la presencia de CHC, las diferencias también fueron estadísticamente significativas, siendo la incidencia mayor en el grupo A.

**Tabla 19.** Etiología y presencia de CHC en la pieza de explante en cada grupo

	GRUPO A	GRUPO B	p
<b>OH</b>	51 (38,9%)	68 (26%)	0,21
<b>VHB</b>	17 (13%)	18 (6,9%)	0,15
<b>VHC</b>	51 (38,9%)	133 (50,8%)	<b>0,03</b>
<b>CHC</b>	49 (37,4%)	64 (24,4%)	<b>0,00</b>
<b>OTRAS</b>	12 (9,2%)	43 (16,4%)	
Criptogénica	5 (3,8%)	11 (4,2%)	
CBP	2 (1,4%)	10 (3,8%)	
CBS	0	4 (1,5%)	
CEP	0	2 (0,8%)	
Autoinmune	1 (0,8%)	2 (0,8%)	
Hemocromatosis	1 (0,8%)	0	
Sdr. Budd-Chiari	1 (0,8%)	0	
Ductopenia idiopática	0	1 (0,4%)	
CES	0	2 (0,8%)	
HTP sin cirrosis	0	2 (0,8%)	0,32
Porfiria cutánea tarda	0	0	
Enf. de Wilson	0	1 (0,4%)	
Hemangioendotelioma hepático	0	1 (0,4%)	
Enf. de Caroli	0	1 (0,4%)	
Poliquistosis hepática	1 (0,8%)	0	
Amiloidosis	1 (0,8%)	0	
Hemangiomas hepáticas	0	1 (0,4%)	
AVBEH	0	1 (0,4%)	
Déficit alfa1-antitripsina	0	1 (0,4%)	
Sarcoidosis	0	0	

En el grupo A, de los 51 pacientes con cirrosis VHC, 13 (25,5%) tenían una cirrosis mixta por VHC y alcohol y de los 17 pacientes con cirrosis VHB, 3 (17,6%) tenían una cirrosis mixta también por enolismo. En este grupo no hubo ningún

caso de cirrosis mixta por VHC y VHB ni de coinfección por el VHD en los pacientes con cirrosis VHB.

En el grupo B, de los 133 casos de cirrosis por el VHC, 36 (27%) pacientes tenían una cirrosis mixta por VHC y alcohol y 5 (3,7%) pacientes tenían una cirrosis mixta por VHC y VHB. De los 18 casos de cirrosis por VHB 4 (22,2%) pacientes tenían cirrosis mixta por VHB y alcohol y 9 (50%) pacientes además tenían coinfección por el VHD.

#### 4.1.3.3 Estadio funcional según la clasificación de Child-Pugh-Turcotte y MELD

**Tabla 20.** Estadio funcional Child-Pugh y MELD en cada grupo

	GRUPO A	GRUPO B	p
<b>Child-Pugh</b>			
A	23 (16,8%)	32 (12,2%)	
B	51 (38,2%)	100 (38,2%)	0,45
C	56 (42%)	128 (48,5%)	
<b>MELD</b>	14,44±5,76 (6-35)	15,43±5,59 (6-40)	<b>0,04</b>
<b>MELD-Na</b>	15,53±6,22 (6-35)	17,84±6,99 (6-40)	<b>0,04</b>
<b>D-MELD</b>	1090±439 (438-2870)	653±355 (88-2440)	<b>0,00</b>

Desde el punto de vista funcional, aunque en el grupo A hubo un mayor porcentaje de cirrosis estadio A de Child-Pugh, las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Sin embargo, al realizar el análisis bivalente con el MELD, MELD-Na y D-MELD medios, las diferencias encontradas sí que fueron estadísticamente significativas. Podemos decir que los pacientes que se trasplantaron con un injerto procedente de un donante  $\geq 70$  años tuvieron un MELD y MELD-Na significativamente menor que los que recibieron un injerto hepático de un donante  $< 65$  años. El D-MELD fue significativamente mayor en el grupo A.

#### 4.1.3.4 Determinaciones de laboratorio (hematología y bioquímica)

Tabla 21. Parámetros de laboratorio (hematología y bioquímica)

	GRUPO A	GRUPO B	p
Hemoglobina	12,2 $\pm$ 1,9 (6,8-15,5)	11,8 $\pm$ 2,1 (5,8-16,5)	0,08
Hematocrito	36 $\pm$ 5,5 (20,2-40,8)	35,0 $\pm$ 7,1 (16,6-86,7)	0,14
Leucocitos	5616 $\pm$ 3577 (1100-28000)	5150 $\pm$ 2385 (1070-14500)	0,39
Plaquetas	93070 $\pm$ 52252 (5300-379000)	87673 $\pm$ 47117 (1100-345200)	0,35
Glucosa	119 $\pm$ 52 (47-315)	116 $\pm$ 51 (47-339)	0,53
Creatinina	1,0 $\pm$ 0,3 (0,4-2,1)	1,0 $\pm$ 0,6 (0,31-5,58)	0,13
Br. total	3,8 $\pm$ 7,1 (0,3-63)	4,1 $\pm$ 6,1 (0,31-59,5)	<b>0,01</b>
GOT	78 $\pm$ 66 (15-475)	83 $\pm$ 82 (15-1008)	0,31
GPT	58 $\pm$ 58 (8-409)	63 $\pm$ 76 (9-930)	0,31
GGT	89 $\pm$ 117 (7-985)	94 $\pm$ 96 (8-540)	0,83
FA	222 $\pm$ 149 (52-998)	238 $\pm$ 187 (10-1886)	0,41
Prots. totales	7,2 $\pm$ 0,9 (4,6-9,3)	7,0 $\pm$ 0,9 (4,1-9,7)	0,09
Albúmina	3,3 $\pm$ 0,6 (1,7-4,8)	3,3 $\pm$ 0,6 (1,71-5)	0,74
Act. Protrombina	63,1 $\pm$ 17,6 (5-105,15)	71,7 $\pm$ 150,9 (11,85-120)	0,31
TTPa	36,5 $\pm$ 7,9 (2-58)	38,3 $\pm$ 12,6 (22-160)	0,90
Fibrinógeno	243 $\pm$ 100 (60-638,25)	237 $\pm$ 113 (50-905,72)	0,47

Al comparar los parámetros analíticos de los receptores antes del TH, sólo observamos diferencias estadísticamente significativas en la cifra total de bilirrubina (3,8 mg/dl en el grupo A vs 4,1 mg/dl en el grupo B), que fue significativamente menor en el grupo A.

#### 4.1.3.5 Estatus pretrasplante según criterios de la UNOS

En el grupo A, 122 (93,1%) pacientes estaban en su casa en el momento del trasplante, 7 (5,3%) pacientes estaban ingresados en el hospital y 1 (0,8%) estaba ingresado en la UVI.

En el grupo B, 246 (93,9%) pacientes estaban en su casa cuando se les avisó para el TH, 16 (6,1%) pacientes estaban ingresados en el hospital y ninguno estaba ingresado en la UVI.

**Tabla 22.** Estatus UNOS en cada grupo

	GRUPO A	GRUPO B	p
1	122 (93,9%)	246 (93,9%)	0,35
2	7 (5,3%)	16 (6,1%)	
3	1 (0,8%)	0 (0%)	

Como podemos observar en la tabla 22, en cuanto a la situación del paciente en el momento del TH, las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas.

#### 4.1.3.6 Antecedentes del receptor

##### 4.1.3.6.1 Cardiopatía

En el grupo A, 27 (20,6%) pacientes tenían algún antecedente cardiológico; mientras que en el grupo B encontramos 42 (16%) pacientes.

Entre los distintos antecedentes cardiológicos encontramos: 15 pacientes con insuficiencia mitral (IM), 5 pacientes con insuficiencia aórtica, 2 pacientes con hipertensión pulmonar, 6 pacientes con fibrilación auricular (FA), 2 pacientes eran portadores de un marcapasos, 1 paciente era portador de una prótesis aórtica mecánica, 7 pacientes con insuficiencia tricuspídea, 1 paciente con enfermedad del nodo sinusal, 5 pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica, 2 pacientes con cardiopatía hipertensiva, 1 paciente con un bloqueo auriculoventricular de 1º grado y 1 paciente con un bloqueo incompleto de rama derecha.

##### 4.1.3.6.2 Enfermedad respiratoria

En el grupo A, 10 (7,6%) pacientes tenían algún antecedente respiratorio y en el grupo B, 19 (7,3%) pacientes.

Entre las diferentes enfermedades respiratorias encontradas entre los antecedentes de los receptores hubo 1 paciente con síndrome hepatopulmonar, 1 paciente con sarcoidosis, 6 pacientes con síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), 1 paciente con paquipleuritis, 7 pacientes con EPOC, 4 pacientes con hiperreactividad bronquial y 1 paciente con bronquiectasias.

#### 4.1.3.6.3 Enfermedad neurológica

En el grupo A, sólo 6 (4,6%) pacientes tenían algún antecedente de enfermedad neurológica y en el grupo B, 7 (2,7%) pacientes.

Entre los antecedentes neurológicos encontrados tuvimos 1 paciente con síndrome de Crest, 3 pacientes con polineuropatía periférica, 1 paciente con espina bífida, 4 pacientes con antecedentes de ictus, 2 pacientes con antecedentes de epilepsia y en 2 pacientes no encontramos el cuadro específico en la historia clínica.

#### 4.1.3.6.4 Enfermedad urológica

En el grupo A, sólo 6 (4,6%) pacientes tenían algún antecedente urológico y en el grupo B, 12 (4,6%) pacientes.

Entre los distintos antecedentes urológicos encontrados tuvimos 6 pacientes con litiasis renal, 1 paciente con reflujo vesicoureteral congénito, 1 paciente con historia de infecciones del tracto urinario (ITUs) de repetición, 1 paciente con historia de cistitis intersticial, 1 paciente con una estenosis ureteral congénita, 1 paciente con historia de carcinoma urotelial en remisión, 1 paciente con agenesia renal y en 4 pacientes no encontramos el diagnóstico específico.

#### 4.1.3.6.5 Enfermedad del aparato digestivo

En el grupo A, 15 (11,5%) pacientes tenían alguna enfermedad gastrointestinal por la que estaban en seguimiento por el especialista del aparato digestivo,

excluyendo las complicaciones propias derivadas de la enfermedad hepática, mientras que en el grupo B, 21 (8%) pacientes tenían algún antecedente gastrointestinal relevante.

Entre estos antecedentes encontramos 3 pacientes con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), 2 pacientes con hemocromatosis sin ser ésta la causa que motivó el TH, 1 paciente con síndrome de Mallory-Weiss, 1 paciente con un síndrome de malabsorción intestinal, 2 pacientes con esofagitis péptica, 1 paciente con esófago de Barrett, 1 paciente con una gastroduodenitis erosiva, 1 paciente con enfermedad de Crohn y en 24 pacientes no encontramos el cuadro específico que motivó el seguimiento por el especialista.

#### 4.1.3.6.6 Enfermedad renal

En el grupo A, 7 (5,3%) pacientes tenían alguna enfermedad renal que precisaba seguimiento por nefrología, mientras que en el grupo B, 21 (8%) pacientes tuvieron algún antecedente de enfermedad renal.

Entre los distintos antecedentes encontrados tuvimos 2 pacientes que habían recibido previamente un trasplante renal, 5 pacientes con un síndrome hepatorenal, 1 paciente con nefroangioesclerosis, 15 pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) y en 5 pacientes no encontramos la causa específica por la cual estaba en seguimiento por nefrología.

#### 4.1.3.6.7 HTA

En el grupo A, 20 (15,3%) pacientes tenían HTA que requería tratamiento específico y en el grupo B, 29 (11,1%) pacientes tuvieron algún grado de HTA.

#### 4.1.3.6.8 DM

En el grupo A, 14 (10,7%) pacientes eran diabéticos y en el grupo B, hasta 42 (16%) pacientes tenían la DM como antecedente.

#### 4.1.3.6.9 Antecedentes quirúrgicos

En el grupo A, sólo 8 (6,1%) pacientes tenían como antecedente alguna intervención quirúrgica que afectase al compartimento supramesocólico abdominal, mientras que en el grupo B, 20 (7,6%) pacientes tenían algún antecedente quirúrgico.

#### 4.1.3.6.10 Derivación portosistémica

En el grupo A, 8 (6,1%) pacientes tenían hecha una derivación portosistémica y en el grupo B, 15 (5,7%) pacientes.

Entre estos pacientes se realizaron 2 derivaciones quirúrgicas, 14 mediante la colocación de un TIPS y en 7 pacientes no encontramos qué tipo de derivación se había realizado.

Tras realizar el análisis bivalente de las distintas variables estudiadas en relación con antecedentes relevantes del receptor, tampoco encontramos ninguna diferencia estadísticamente significativa.

**Tabla 23.** Antecedentes relevantes de los receptores en cada grupo

	GRUPO A	GRUPO B	p
<b>Cardiopatía</b>	27 (20,6%)	42 (16%)	0,26
<b>Enf. Respiratoria</b>	10 (7,6%)	19 (7,3%)	0,88
<b>Enf. Neurológica</b>	6 (4,6%)	7 (2,7)	0,31
<b>Enf. Urológica</b>	6 (4,6%)	12 (4,6%)	1
<b>Enf. Digestiva</b>	15 (11,5%)	21 (8%)	0,26
<b>Enf. Renal</b>	7 (5,3%)	21 (8%)	0,33
<b>HTA</b>	20 (15,3%)	29 (11,1%)	0,23
<b>DM</b>	14 (10,7%)	42 (16%)	0,15
<b>Antec. Quirúrgicos</b>	8 (6,1%)	20 (7,6%)	0,49
<b>Deriv. Portosistémica</b>	8 (6,1%)	15 (5,7%)	0,87

#### **4.1.4 CARACTERÍSTICAS DEL PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO**

##### **4.1.4.1 Tiempos de isquemia**

El tiempo de isquemia fría fue significativamente mayor en el grupo A, mientras que el tiempo de isquemia caliente fue mayor en el grupo B, pero sin diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 24. Tiempos de isquemia fría y caliente en cada grupo

	GRUPO A	GRUPO B	p
Isquemia fría (min)	438 ± 172 (120-975)	386 ± 188 (100-1020)	<b>0,00</b>
Isquemia caliente (min)	61 ± 13 (30-130)	66 ± 18 (40-160)	0,12

#### 4.1.4.2 Requerimientos transfusionales durante el trasplante hepático

Los requerimientos transfusionales fueron ligeramente mayores en el grupo B, aunque las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas en ninguno de los casos (tabla 25).

Tabla 25. Requerimientos transfusionales durante el TH en cada grupo

	GRUPO A	GRUPO B	p
CH (unidades)	8,06±8,43 (0-58)	8,20±8,91 (0-74)	0,73
PFC (unidades)	14,26±7,89 (0-42)	15,32±10,47 (0-89)	0,31
PP (unidades)	3,16±4,14 (0-16)	4,33±5,7 (0-40)	0,21

#### 4.1.4.3 Reconstrucción de la vía biliar

Con respecto a la variabilidad en la técnica utilizada para la reconstrucción de la vía biliar, en ambos grupos la técnica quirúrgica empleada con mayor frecuencia fue una coledóco-coledocostomía sin tubo de Kehr, aunque de forma estadísticamente significativa se realizaron menos en el grupo B a costa de una

mayor frecuencia de realización de colédoco-coledocostomía sobre un tubo en T de Kehr.

**Tabla 26.** Reconstrucción de la vía biliar en cada grupo

	GRUPO A	GRUPO B	p
CC sin Kehr	117 (89,3%)	194 (74%)	
CC con Kehr	10 (7,6%)	62 (23,7%)	<b>0,00</b>
HY	4 (3,1%)	6 (2,3%)	

#### 4.1.5 MANEJO Y EVOLUCIÓN POST-TRASPLANTE

##### 4.1.5.1 Éxitus intraoperatorio

En ninguno de los dos grupos se produjo ningún éxitus durante el procedimiento quirúrgico y todos los pacientes fueron trasladados a la UVI tras finalizar el procedimiento.

##### 4.1.5.2 Fallo primario del injerto

**Tabla 27.** Tasas de éxitus intraoperatorio, FPI y estancia hospitalaria

	GRUPO A	GRUPO B	p
Éxitus intraoperatorio	0 (0%)	0 (0%)	-
FPI	3 (2,3%)	3 (1,1%)	0,67
Estancia hospitalaria			
UCI	4,73+5,51 (1-36)	5,33+8,82 (1-86)	0,40
Planta	19,12+13,04 (5-83)	20,61+17,76 (0-126)	0,97

En el grupo A se produjo FPI en 3 (2,3%) pacientes, y en el grupo B también tuvimos 3 (1,1%) pacientes con FPI. Como se puede observar en la tabla 27, las diferencias encontradas entre los grupos no tuvieron significación estadística.

#### **4.1.5.3 Estancia hospitalaria**

La estancia media en la UCI fue de  $5 \pm 5$  días (1-36) en el grupo A y de  $5 \pm 9$  días (1-86) en el grupo B.

En cuanto a la estancia media en la planta el tiempo medio fue de  $19 \pm 13$  días (5-83) en el grupo A y de  $21 \pm 18$  días (0-126) en el grupo B.

Aunque la estancia fue mayor tanto en UCI como en la planta en el grupo B, las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas.

#### **4.1.5.4 Función del injerto hepático durante los primeros 30 días del trasplante**

En las variables analizadas, vemos como en el día +1 los valores estuvieron más alterados en el grupo A, encontrando solo diferencias estadísticamente significativas en la GPT y en la actividad de protrombina.

En el día +3 desde el TH, las diferencias encontradas fueron mayores, siendo estadísticamente significativas en la bilirrubina, GOT, GPT, GGT y actividad de protrombina. En la figura 32 podemos observar cómo fue la evolución de la GOT y la GPT hasta el día 30.

En el día +7 aunque seguimos encontrando diferencias en los valores de GOT, GPT y actividad de protrombina, éstas solo fueron estadísticamente significativas en el caso de la actividad de protrombina.

Finalmente a los 30 días del TH, todos los parámetros analizados fueron similares entre los dos grupos, no encontrando diferencias estadísticamente significativas.

**Tabla 28.** Valores analíticos en el día +1

	GRUPO A	GRUPO B	p
<b>Bilirrubina</b>	4,2 ± 3,5 (0,49-17,63)	3,7 ± 3,5 (0,20-27)	0,14
<b>GOT</b>	693 ± 606 (28-4189)	703 ± 822 (6-5224)	0,13
<b>GPT</b>	630 ± 413 (25-2000)	602 ± 579 (7-4298)	<b>0,05</b>
<b>GGT</b>	58 ± 66 (12-544)	98 ± 509 (3-7917)	0,12
<b>FA</b>	113 ± 76 (25-650)	122 ± 96 (32-1074)	0,68
<b>Albúmina</b>	3,0 ± 0,5 (2,16-5,80)	3,1 ± 0,5 (2,1-5,9)	0,13
<b>Act. Protrombina</b>	57 ± 17 (26,77-112,32)	65 ± 17 (31-111,4)	<b>0,00</b>

**Tabla 29.** Valores analíticos en el día +3

	GRUPO A	GRUPO B	p
<b>Bilirrubina</b>	3,8 ± 3,4 (0,30-15,7)	3,1 ± 4,2 (0,3-33,7)	<b>0,00</b>
<b>GOT</b>	243 ± 242 (33-1560)	201 ± 298 (10-2531)	<b>0,00</b>
<b>GPT</b>	568 ± 460 (5-2901)	489 ± 625 (16-5200)	<b>0,00</b>
<b>GGT</b>	151 ± 127 (17-764)	14 ± 155 (14-799)	<b>0,02</b>
<b>FA</b>	174 ± 106 (52-709)	192 ± 156 (39-1471)	0,59
<b>Albúmina</b>	2,9 ± 0,4 (1,96-4)	3,4 ± 7,5 (1,90-5,59)	0,47
<b>Act. Protrombina</b>	75 ± 20 (31,11-130)	85 ± 19 (20,95-131)	<b>0,00</b>

Tabla 30. Valores analíticos en el día +7

	GRUPO A	GRUPO B	p
<b>Bilirrubina</b>	4,3 ± 5,8 (0,30-37,76)	4,4 ± 6,5 (0,40-44)	0,42
<b>GOT</b>	59 ± 44 (8-287)	82 ± 125 (8-1307)	0,84
<b>GPT</b>	213 ± 152 (6-1151)	247 ± 213 (19-1486)	0,72
<b>GGT</b>	298 ± 324 (53-2331)	296 ± 224 (13-1653)	0,28
<b>FA</b>	233 ± 214 (50-1352)	226 ± 177 (17-1504)	0,27
<b>Albúmina</b>	2,7 ± 0,4 (1,33-3,62)	2,9 ± 0,6 (1,1-8,6)	<b>0,00</b>
<b>Act. Protrombina</b>	81 ± 19 (29-122,72)	87 ± 17 (33-129,53)	<b>0,01</b>

Tabla 31. Valores analíticos en el día +30

	GRUPO A	GRUPO B	p
<b>Bilirrubina</b>	2,2 ± 3,8 (0,3-30)	2,6 ± 5,2 (0,2-38,4)	0,83
<b>GOT</b>	48 ± 61 (6-365)	44 ± 69 (6-579)	0,15
<b>GPT</b>	80 ± 97 (1-512)	102 ± 148 (6-579)	0,07
<b>GGT</b>	270 ± 496 (25-4925)	286 ± 411 (14-2654)	0,65
<b>FA</b>	266 ± 281 (1-2181)	292 ± 395 (43-4226)	0,80
<b>Albúmina</b>	3,3 ± 0,5 (1,55-4,4)	3,4 ± 0,6 (1,5-4,9)	0,15
<b>Act. Protrombina</b>	84 ± 19 (13-135)	88 ± 16 (12,81-122)	0,21

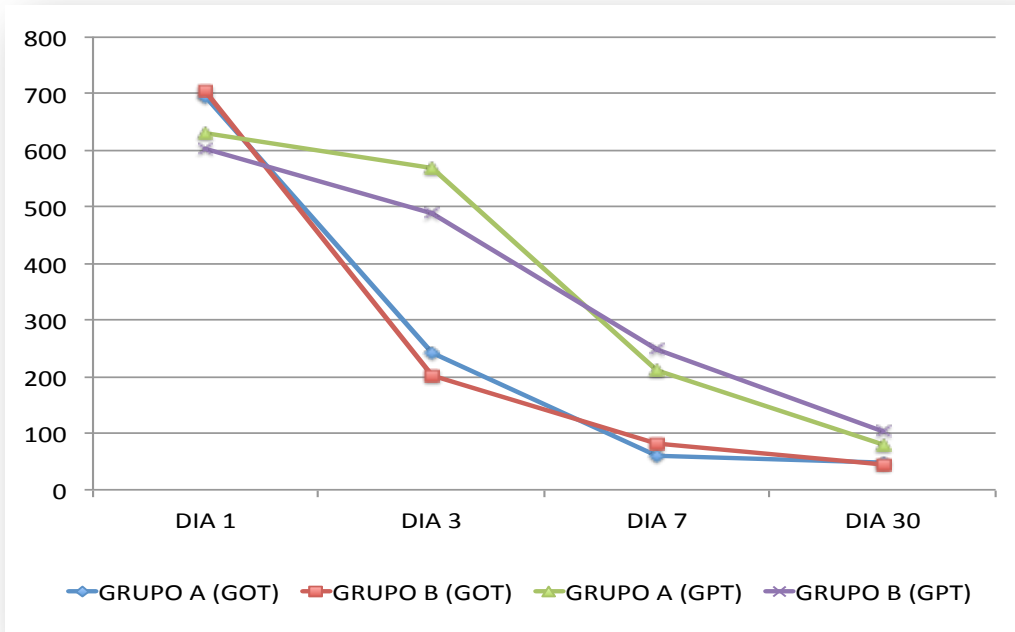


Figura 32. Evolución de la GOT y la GPT durante los primeros 30 días

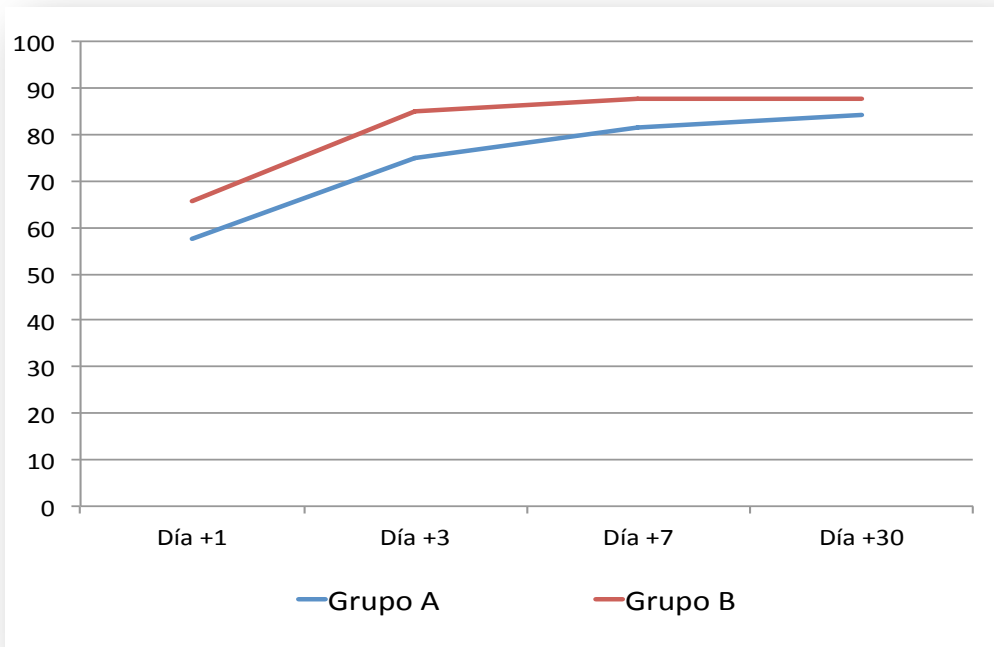


Figura 33. Evolución de la actividad de protrombina durante los primeros 30 días

#### 4.1.5.5 Régimen de inmunosupresión

Dentro de los distintos inmunosupresores empleados en el TH, la ciclosporina y el tacrolimus han sido los más utilizados como base de los diferentes regímenes empleados.

Como podemos observar en la tabla 32, aunque hubo una mayor predominancia de regímenes basados en tacrolimus en el grupo A, las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas.

**Tabla 32.** Régimen basal de IMS

	GRUPO A	GRUPO B	p
<b>CyA</b>	29 (22,1%)	82 (31,3%)	0,35
<b>Tacrolimus</b>	102 (77,9%)	180 (68,7%)	

#### 4.1.5.6 Rechazo agudo y crónico

##### 4.1.5.6.1 Rechazo agudo

Inicialmente se valoró la presencia o no de episodios de rechazo agudo. A continuación hemos analizado el número de episodios de rechazo agudo para cada uno de los grupos. También hemos analizado el número de episodios de rechazo en función del grado del mismo. Finalmente, hemos estudiado el desarrollo de rechazo agudo corticorresistente y el tratamiento del mismo.

El número de rechazos agudos fue significativamente mayor en el grupo B con respecto al grupo A. Entre los pacientes que tuvieron algún episodio de rechazo

agudo predominaron 1 o 2 episodios en el grupo A y 1 episodio en el grupo B, siendo estas diferencias significativas. En cuanto a los diferentes grados de rechazo agudo desarrollado, no encontramos ninguna diferencia significativa.

#### 4.1.5.6.2 Rechazo crónico

En el grupo A hubo documentación histológica de rechazo crónico en 5 (3,8%) pacientes, mientras que en grupo B se dio en 12 (4,6%) pacientes, no hallando diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 33. Rechazo agudo y crónico en cada grupo

	GRUPO A	GRUPO B	p
<b>Rechazo agudo (RA)</b>	44 (33,6%)	115 (43,9%)	<b>0,05</b>
<b>Rechazo agudo (n)</b>			
0	87 (66,4%)	147 (56,1%)	
1	26 (19,8%)	78 (29,8%)	
2	17 (13%)	25 (9,5%)	<b>0,04</b>
3	1 (0,8%)	9 (2,7%)	
4	0 (0%)	3 (1,1%)	
<b>Rechazo agudo (grado)</b>			
1	25 (39,7%)	62 (37,12%)	0,68
2	34 (54%)	93 (55,68%)	0,38
3	4 (7,3%)	12 (7,2%)	0,56
<b>Rechazo agudo corticoR (RACR)</b>	6 (4,5%)	20 (7,6%)	0,14
<b>Tratamiento RACR</b>			
Aumentar niveles	2 (1,5%)	1 (0,3%)	0,20
Cambiar el ICN	2 (1,5)	7 (2,7%)	
Asociar otro fármaco	2 (1,5)	12 (4,6%)	
<b>Rechazo agudo tardío (RAT)</b>	6 (4,6%)	16 (6,1%)	0,53
<b>Rechazo crónico (RC)</b>	5 (3,8%)	12 (4,6%)	0,72

#### 4.1.5.7 Complicaciones postoperatorias

##### 4.1.5.7.1 Complicaciones médicas

La tasa de complicaciones infecciosas fue similar en ambos grupos, y tampoco encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la localización de la infección. Sin embargo, si parece existir una tendencia a una menor tasa de complicaciones infecciosas en el grupo A con mínimas diferencias en cuanto a la localización de las mismas.

**Tabla 34.** Complicaciones infecciosas postoperatorias

	GRUPO A	GRUPO B	p
<b>Compl. Infecciosas</b>	27 (20,6%)	76 (29%)	0,07
<b>Compl. Infecciosas (sitio)</b>			
Abdomen	7 (5,3%)	24 (9,2%)	
Piel	3 (2,3%)	6 (2,3%)	
Oral	3 (2,3%)	1 (0,4%)	
Tracto biliar	2 (1,5%)	6 (2,3%)	
Neumonía	3 (2,3%)	16 (6,1%)	
Catéter	0 (0%)	4 (1,5%)	0,06
Orina	0 (0%)	4 (1,5%)	
SNC	3 (1,5%)	0 (0%)	
Sepsis	3 (2,3%)	12 (4,6%)	
Vírca	4 (3,1%)	12 (4,6%)	

La presencia de complicaciones médicas también fue similar en ambos grupos sin encontrar diferencias estadísticamente significativas en ninguna de ellas, y en cuanto al tipo de complicación médica tampoco observamos diferencias estadísticamente significativas, siendo en ambos grupos las más frecuentes, la

insuficiencia renal, las complicaciones neurológicas y las complicaciones respiratorias.

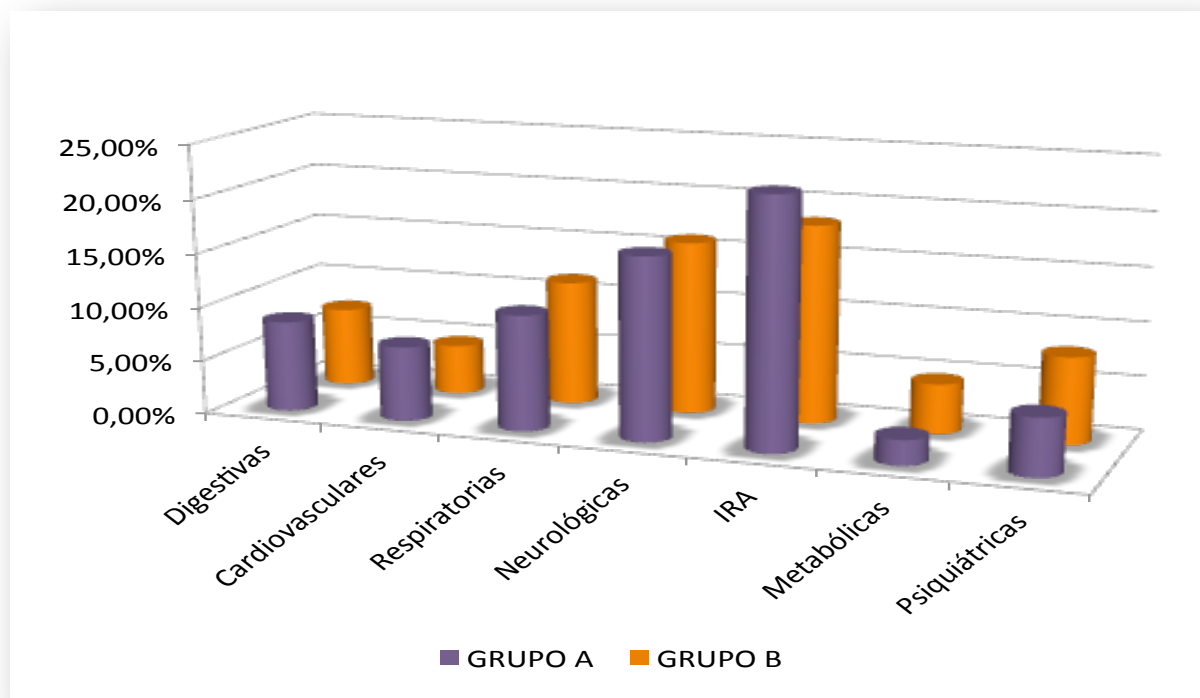


Figura 34. Tipos de complicaciones médicas en cada grupo

Tabla 35. Complicaciones médicas postoperatorias asociadas al TH

	GRUPO A	GRUPO B	p
<b>Compl. Médicas</b>	62 (47,3%)	143 (54,6%)	0,17
<b>Compl. Médicas (tipos)</b>			
Digestivas	11 (8,4%)	19 (7,3%)	0,68
Cardiovasculares	9 (6,9%)	12 (4,6%)	0,21
Respiratorias	14 (10,7%)	30 (11,5%)	0,82
Neurológicas	22 (16,8%)	42 (16%)	0,84
Insuf. Renal	30 (22,9%)	48 (18,3%)	0,28
Metabólicas	3 (2,3%)	12 (4,6%)	0,26
Psiquiátricas	7 (5,3%)	21 (8%)	0,33

4.1.5.7.2 Complicaciones quirúrgicas: vasculares, biliares y reintervenciones

Las tasas de complicaciones quirúrgicas (vasculares, biliares y reintervenciones) fueron mayores en el grupo B, aunque las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas.

Tabla 36. Complicaciones quirúrgicas postoperatorias

	GRUPO A	GRUPO B	p
<b>Compl. Quirúrgicas</b>	22 (18,8%)	59 (22,5%)	0,18
<b>Compl. Quirúrgicas (tipos)</b>			
• <u>Vasculares</u>	5 (3,1%)	13 (5%)	0,38
✓ Trombosis arterial	5 (3,1%)	10 (3,8%)	
✓ Trombosis portal	0	2 (0,8%)	
✓ Esteonosis VVSSH	0	1 (0,4%)	
• <u>Biliares</u>	13 (10%)	35 (13,4%)	0,32
✓ Estenosis	9 (6,9%)	20 (7,6%)	
✓ Fístula	3 (2,3%)	6 (2,3%)	
✓ Colangiopatía isquémica	1 (0,8%)	8 (3,1%)	
✓ CEP de novo	0	1 (0,4%)	
• <u>Reintervención</u>	12 (9,2%)	37 (14,1%)	0,19
✓ Hemoperitoneo	6 (4,6%)	13 (5%)	
✓ Obstrucción intestinal	3 (2,3%)	3 (1,1%)	
✓ Fístula biliar	1 (0,8%)	3 (1,1%)	
✓ Estenosis biliar	1 (0,8%)	11 (4,2%)	
✓ Perforación intestinal	0	2 (0,4%)	
✓ Isquemia hepática	0	1 (0,4%)	
✓ Evisceración	0	1 (0,4%)	
✓ Otras	1 (0,8%)	3 (1,1%)	

4.1.5.7.3 Tumores *de novo*

En el grupo A, 15 (11,5%) pacientes desarrollaron algún tumor *de novo* durante el seguimiento, mientras que en el grupo B fueron 37 (14,1%) pacientes.

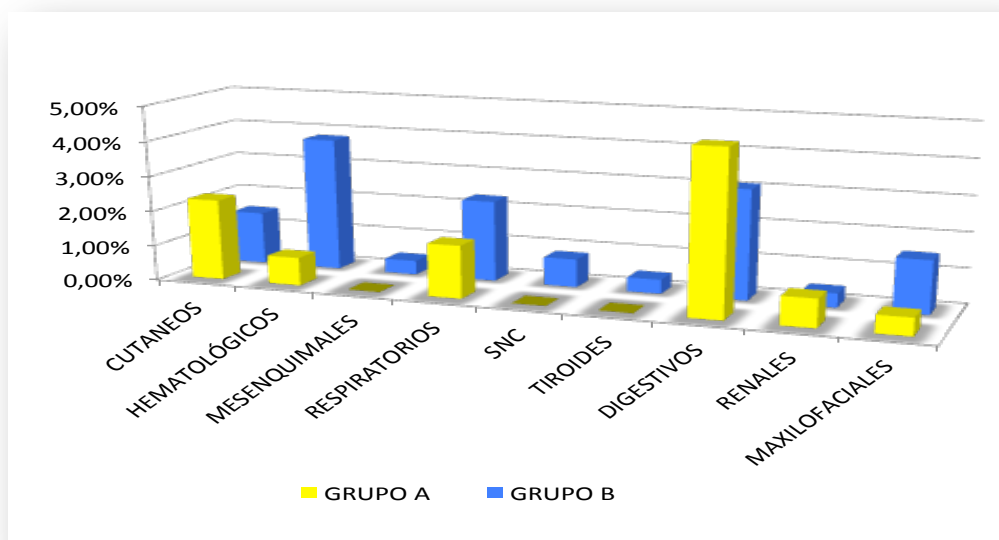


Figura 35. Tipos de tumores de novo en cada grupo de estudio

Si nos fijamos en la tabla 37, podemos observar cómo el desarrollo de tumores *de novo* fue más frecuente en el grupo B, aunque sin diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo A.

Tabla 37. Tumores *de novo* en cada grupo

	GRUPO A	GRUPO B	p
<b>Tumores <i>de novo</i></b>	15 (11,5%)	37 (14,1%)	0,46
<b>Tumores <i>de novo</i> (localización)</b>			
Digestivos	6 (4,6%)	8 (3,1%)	0,70
Cutáneos	3 (2,3%)	4 (1,5%)	
Hematológicos	1 (0,8%)	10 (3,8%)	
Mesenquimales	0 (0%)	1 (0,4%)	
Respiratorios	2 (1,5%)	4 (1,5%)	
SNC	0 (0%)	2 (0,8%)	
Tiroides	0 (0%)	1 (0,4%)	
Renales	1 (0,8%)	1 (0,4%)	
Maxilofaciales	0 (0%)	4 (1,5%)	

Por otro lado, atendiendo a la localización del tumor, los más frecuentes fueron los originados en el tracto digestivo, los hematológicos y los cutáneos. Analizando por separado ambos grupos de estudio, en el grupo A los más frecuentes fueron los digestivos y en el grupo B los hematológicos, aunque las diferencias alcanzadas tampoco fueron estadísticamente significativas.

#### 4.1.5.7.4 Recidiva de la infección por VHC sobre el injerto

En el grupo A, 51 (38,9%) pacientes eran VHC+, mientras que en el grupo B eran 133 (50,8%) pacientes.

La tasa de recidiva del VHC sobre el injerto después del TH fue del 60,78% (31 pacientes) en el grupo A y del 69,9% (93 pacientes) en el grupo B.

El tiempo medio de recidiva fue de  $285 \pm 318$  días (13-1202) desde el trasplante en el grupo A y de  $497 \pm 697$  días (8-3687) en el grupo B.

Por otro lado, la tasa de hepatitis viral grave (F3 o F4) sobre el injerto fue en el grupo A del 64,5% (20 pacientes) de todas las recidivas documentadas, mientras que en el grupo B fue del 32,2% (30 pacientes).

Finalmente, la incidencia de hepatitis colestásica fibrosante (HCF) entre todas las recidivas evidenciadas histológicamente fue del 19,3% (6 pacientes) en el grupo A y del 9,6% (9 pacientes).

Tras realizar en análisis bivalente entre los dos grupos obtuvimos los resultados que se pueden observar en la tabla 38. La recidiva del VHC sobre el injerto después del TH fue elevada con una tasa por encima del 60% en ambos

grupos. Sin embargo, la incidencia de hepatitis grave con un índice de fibrosis histológico F3 ó F4 fue significativamente mayor en el grupo A. La presencia de HCF también fue mayor en el grupo A, pero en este caso las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas. En cuanto al tiempo medio de desarrollo de la recidiva de la infección, ésta fue mucho más precoz en el grupo A, siendo estas diferencias significativas desde el punto de vista estadístico.

**Tabla 38.** Recidiva del VHC sobre el injerto en cada grupo

	GRUPO A	GRUPO B	p
<b>Recidiva VHC</b>	31 (60,78%)	92 (69,17%)	0,27
<b>Recidiva VHC (días)</b>	285±318 (13-1202)	482±681 (8-3687)	<b>0,00</b>
<b>Recidiva VHC (F3 o F4)</b>	20 (64,5%)	30 (32,25%)	<b>0,02</b>
<b>Recidiva VHC (HCF)</b>	6 (19,35%)	8 (8,79%)	0,11

Más adelante estudiaremos la influencia de estos hallazgos en la supervivencia del injerto y si existieron otros factores diferentes que en combinación con la edad avanzada del donante fueran predictores de la recidiva del VHC en un intento de realizar un mejor emparejamiento donante-receptor.

#### 4.1.5.7.5 Retrasplante

La tasa de retrasplante fue similar para ambos grupos sin diferencias estadísticamente significativas. En el grupo A la principal indicación de

retrasplante fue el FPI, y en el grupo B la patología biliar, pero estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

El tiempo medio desde el TH hasta la realización del retrasplante fue muy diferente y estadísticamente significativo entre ambos grupos, siendo más precoz en el grupo A con respecto al grupo B.

**Tabla 39.** Causas y tiempo medio desde el TH hasta el retrasplante

	GRUPO A	GRUPO B	p
<b>Retrasplante</b>	7 (5,3%)	22 (8,4%)	0,31
<b>Retrasplante</b>			
FPI	3 (2,3%)	3 (1,1%)	
Rechazo crónico	0 (0%)	4 (1,5%)	
Patología biliar	0 (0%)	7 (2,7%)	0,22
Trombosis arterial	1 (0,8%)	3 (1,1%)	
Recidiva VHC	1 (0,8%)	4 (1,5%)	
Disfunción crónica	1 (0,8%)	1 (0,4%)	
Tumor del donante	1 (0,8%)	0 (0%)	
<b>Retrasplante (días)</b>	75±117 (3-296)	960±945 (0-3080)	<b>0,02</b>

#### 4.1.5.8 Éxito y pérdida del injerto

A lo largo del seguimiento las tasas de éxito y pérdida del injerto fueron similares entre los dos grupos sin encontrar diferencias estadísticamente significativas (tabla 40).

A la hora de analizar las causas de éxito tampoco hallamos diferencias estadísticamente significativas, siendo las más frecuentes en ambos grupos las

complicaciones infecciosas, la recidiva del VHC, el cáncer y las complicaciones médicas.

Hasta un 86% de los pacientes fallecieron con un injerto normofuncionante en el grupo A por las causas ya descritas, mientras que en el grupo B fueron un 80% de los pacientes.

Tabla 40. Causas de éxitus entre los 2 grupos de estudio

	GRUPO A	GRUPO B	p
<b>Pérdida del injerto</b>	51 (39%)	110 (42%)	0,56
<b>Pérdida del injerto (causas)</b>			
Éxito	44 (33,6%)	88 (33,6%)	0,53
Retrasplante	7 (5,3%)	22 (8,4%)	
<b>Éxito</b>	48 (36,6%)	97 (37%)	0,94
<b>Éxito (causas)</b>			
Infección	12 (9,1%)	24 (9,2%)	
Cáncer	6 (4,6%)	17 (6,5%)	
Compl. Médicas	5 (3,8%)	11 (4,2%)	
FPI	2 (1,5%)	3 (1,1%)	0,98
Trombosis arterial	0	1 (0,4%)	
Rechazo crónico	0	1 (0,4%)	
Recidiva VHC	11 (8,4%)	20 (7,6%)	
Otras	12 (9,1%)	20 (7,6%)	

## 4.2 ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

Tras un seguimiento medio global del paciente de  $75 \pm 61$  (0-233) meses, tuvieron lugar 145 (36,9%) éxitus, siendo las causas de los mismos las siguientes:

- Infección 36 (9,2%)
- Cáncer 23 (5,9%)
- Complicaciones médicas 16 (4,1%)
- FPI 5 (1,3%)
- Rechazo crónico 1 (0,3%)
- Recidiva del VHC 31 (7,9%)
- Trombosis arterial 1 (0,3%)
- Otros 32 (8,1%)

La supervivencia global del paciente fue del 63,1%, mientras que la supervivencia actuarial a 1, 3 y 5 años fue del 85%, 78,2% y 72,2%, respectivamente (figura 36).

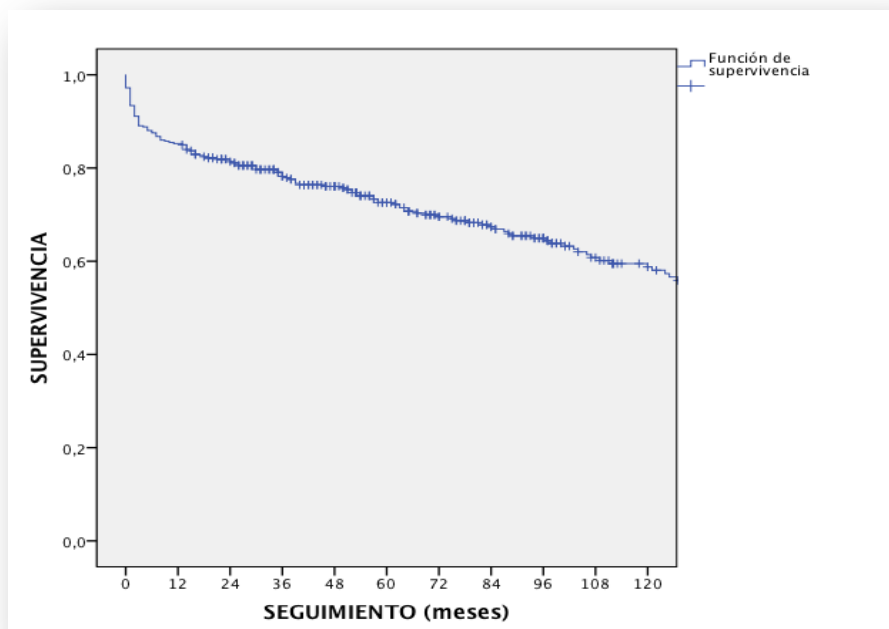
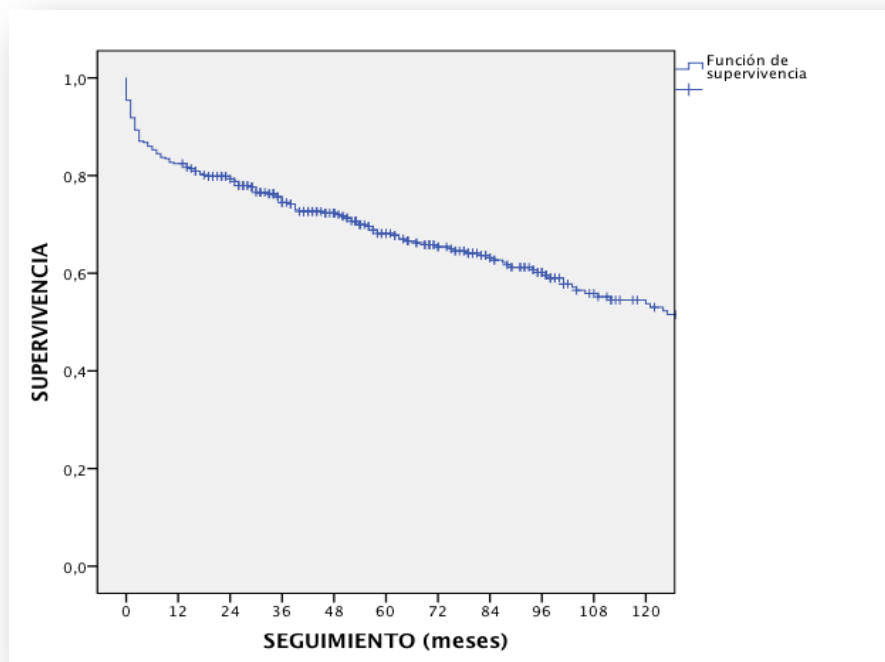


Figura 36. Supervivencia global del paciente

Por otro lado, el seguimiento medio global del injerto fue de  $70 \pm 60$  meses (0-233), con una pérdida de 161 (41%) injertos durante el seguimiento. Las causas de la pérdida del injerto fueron las siguientes:

- Retrasplante 29 (7,4%)
- Éxitus 132 (33,6%)

La supervivencia global del injerto fue del 59%, mientras que la supervivencia actuarial a 1, 3 y 5 años fue del 81,7%, 74,5% y 67,8%, respectivamente (figura 37).



**Figura 37.** Supervivencia global del injerto

Atendiendo por separado a ambos grupos de estudio, el seguimiento medio del paciente fue de  $68 \pm 55$  meses (0-230) en el grupo A y de  $78 \pm 64$  meses (0-233)

en el grupo B; y el seguimiento medio del injerto fue de  $64 \pm 55$  meses (0-230) en el grupo A y de  $73 \pm 62$  meses (0-233) en el grupo B. En ninguno de los casos las diferencias encontradas fueron estadísticamente significativas.

Tabla 41. Supervivencia actuarial del paciente

	GRUPO A	GRUPO B
1 año	84,7%	85,1%
3 años	77,5%	75,6%
5 años	69%	73,2%

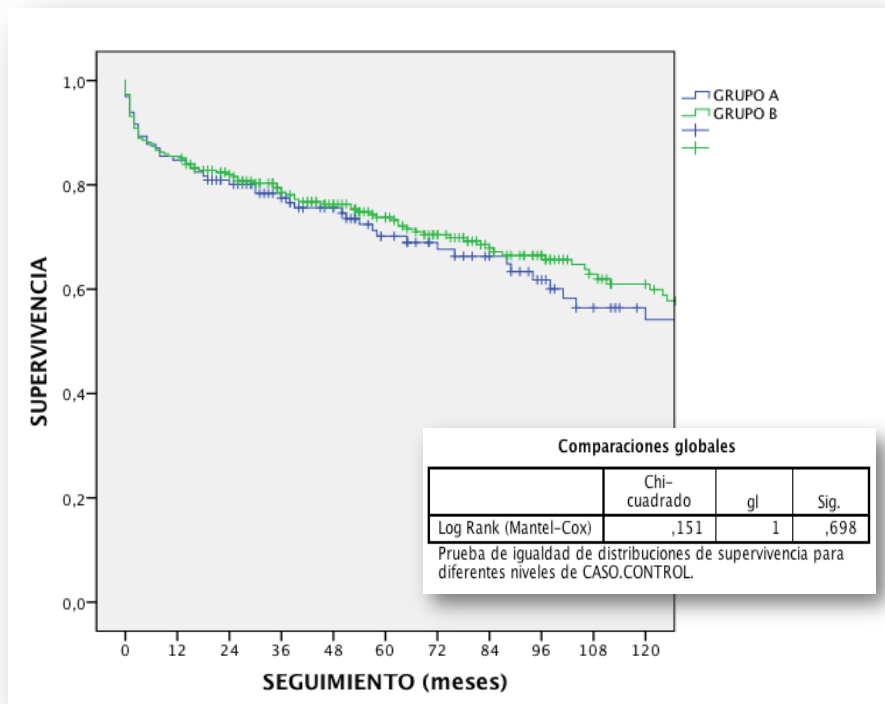


Figura 38. Supervivencia del paciente según el grupo de estudio

En el grupo A tuvieron lugar 48 (36,6%) éxitos y una pérdida de 51 (38,9%) injertos durante el seguimiento, mientras que el grupo B encontramos 97 (37%) éxitos y 110 (42%) pérdidas de injertos.

La supervivencia global del paciente fue del 63,4% en el grupo A y del 63 % en el grupo B.

Tabla 42. Supervivencia actuarial del injerto

	GRUPO A	GRUPO B
1 año	79,4%	82,8%
3 años	73,6%	74,9%
5 años	64,8%	68,5%

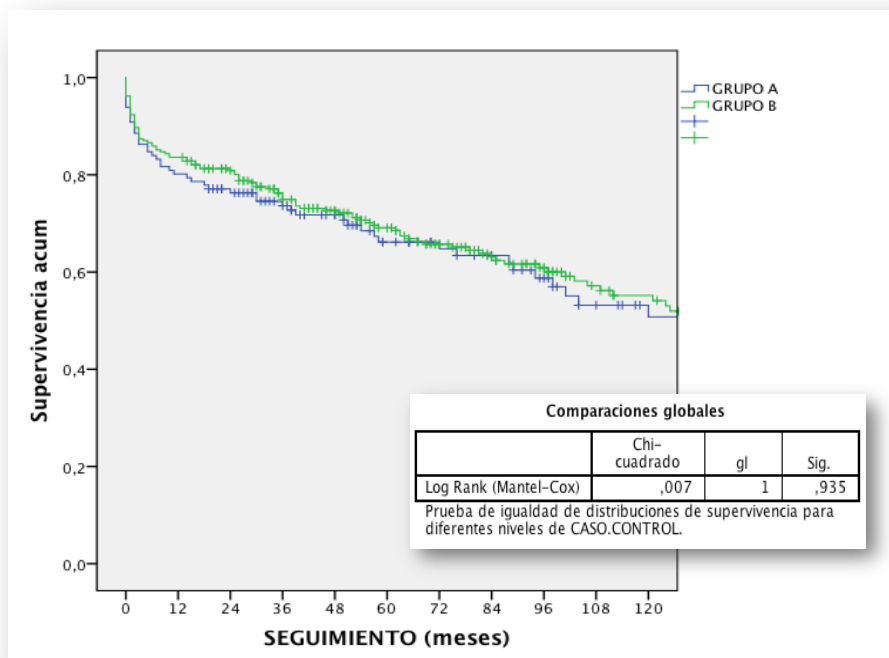


Figura 39. Supervivencia del injerto según el grupo de estudio

En cuanto a la supervivencia del injerto, atendiendo por separado ambos grupos de estudio, la global fue del 61,1% en el grupo A y del 58% en el grupo B.

En las figuras 38 y 39 se pueden apreciar las curvas de supervivencia de los dos grupos de estudio tanto para el paciente como para la del injerto.

#### **4.2.1 SUPERVIVENCIA DEL INJERTO EN FUNCIÓN DE LA EDAD DEL DONANTE ESTRATIFICADA**

Si analizamos por separado la supervivencia del injerto hepático en función de la edad del donante, dividiendo el grupo A en 3 subgrupos (70-74 años; 75-79 años y  $\geq 80$  años) y comparando todos con la supervivencia del injerto en el grupo B, podemos observar como ésta es menor en el grupo de pacientes que recibieron un injerto procedente de un donante  $\geq 80$  años sobre todo a partir del 5º año de seguimiento donde la supervivencia actuarial se sitúa en torno al 50%, permaneciendo el resto de grupos con una supervivencia actuarial alrededor del 70% a 5 años. Sin embargo, a pesar de las diferencias, sobre todo con el grupo de donantes  $\geq 80$  años, éstas no fueron estadísticamente significativas.

**Tabla 43.** Supervivencia del injerto en función de la edad del donante

	SUPERV. 1 AÑO	SUPERV. 3 AÑOS	SUPERV. 5 AÑOS
<b>&lt;65 años</b>	83,6%	76,2%	69,1%
<b>70-74 años</b>	76,2%	71,1%	64,4%
<b>75-79 años</b>	84,8%	78%	75,1%
<b><math>\geq 80</math> años</b>	81,8%	70,2%	47,4%

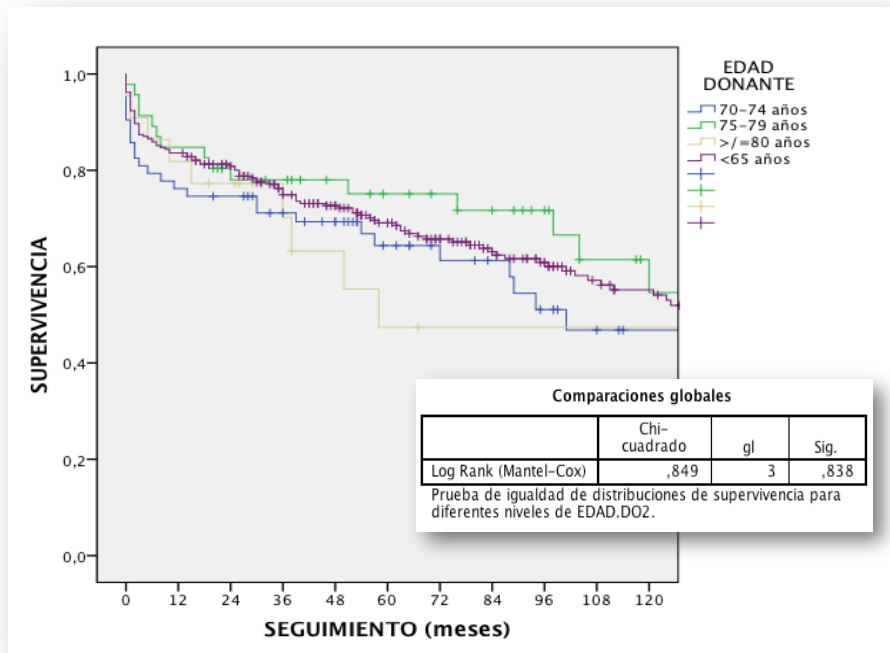


Figura 40. Supervivencia del injerto en función de la edad del donante

#### 4.2.2 SUPERVIVENCIA DEL INJERTO EN FUNCIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL DONANTE

A continuación hemos realizado un análisis de supervivencia del injerto en función de las características del donante en las que encontramos diferencias durante el análisis bivariante y que pudieran tener impacto en la supervivencia del injerto.

#### 4.2.2.1 Emparejamiento donante-receptor en función del sexo

En base al género del donante hemos analizado el impacto de un emparejamiento donante mujer con un receptor varón sobre la supervivencia del injerto.

**Tabla 44.** Emparejamiento donante-receptor en función del sexo en cada grupo (Va: varón; Mu: mujer)

	GRUPO A	GRUPO B
<b>Va-Va</b>	47 (35,9%)	133 (50,8%)
<b>Va-Mu</b>	11 (8,4%)	38 (14,5%)
<b>Mu-Va</b>	60 (45,8%)	47 (17,9%)
<b>Mu-Mu</b>	13 (9,9%)	44 (16,8%)

Como hemos visto durante el análisis bivalente, en el grupo A predominaron los donantes de sexo femenino sobre los de sexo masculino siendo las diferencias estadísticamente significativas. Tras agrupar a los pacientes en función del emparejamiento donante-receptor según el sexo de cada uno, obtuvimos los resultados que figuran en la tabla 44.

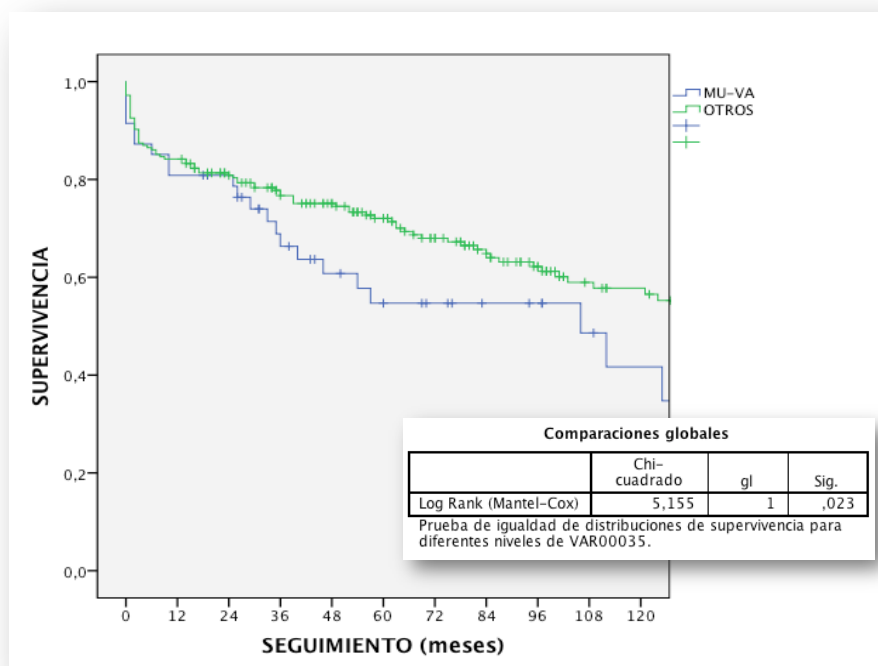
Como podemos observar, en el grupo A predominó un emparejamiento donante mujer-receptor varón, mientras que en el grupo B más de la mitad de los emparejamientos fueron donante varón-receptor varón.

Para estudiar el impacto de este hallazgo en la supervivencia del injerto hemos estratificado a cada grupo en 2 subgrupos: 1) Emparejamiento donante mujer-

receptor varón (Mu-Va) y 2) Otros emparejamientos (Va-Va; Mu-Mu; Va-Mu).

En las figuras 41 y 42 podemos observar las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier para cada uno de los grupos.

La supervivencia del injerto en el grupo B en función del género del donante fue menor cuando se emparejaban donantes mujeres con receptores varones, y las diferencias encontradas fueron estadísticamente significativas al aplicar el test del Log-Rank. Sin embargo cuando utilizamos donantes  $\geq 70$  años este hecho desaparece teniendo ambos grupos una supervivencia similar sin encontrar diferencias estadísticamente significativas.



**Figura 41.** Supervivencia del injerto en el grupo B en función del sexo del donante

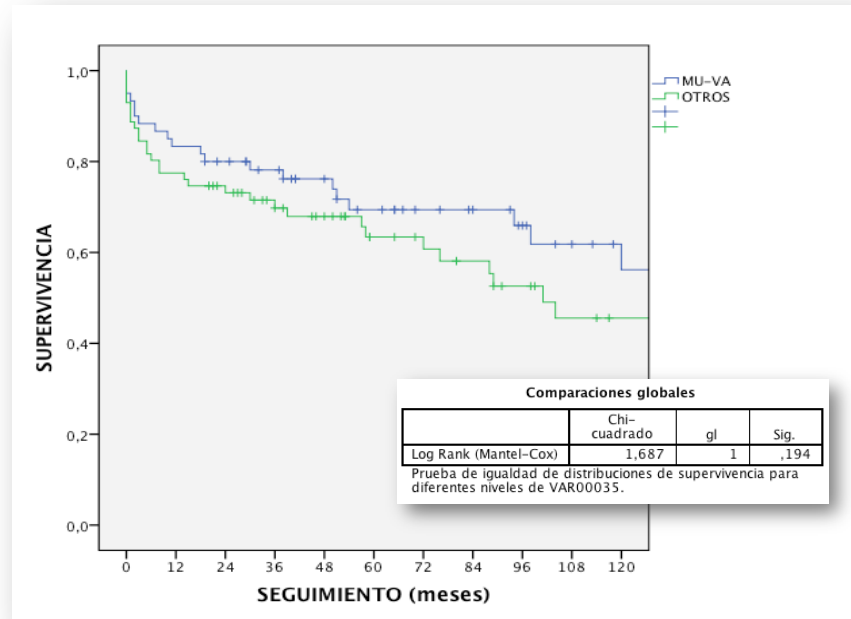


Figura 42. Supervivencia del injerto en el grupo A en función del sexo del donante

#### 4.2.2.2 IMC del donante

En el grupo que recibieron un injerto procedente de un donante  $\geq 70$  años, la tasa de sobrepeso y/o obesidad fue significativamente mayor que en el grupo en el que se emplearon donantes de menor edad.

Cuando se emplearon donantes de menor edad la supervivencia del injerto fue similar en ambos grupos independientemente de la presencia de obesidad o no en el donante. Sin embargo, cuando se emplearon donantes  $\geq 70$  años, aunque no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas, podemos ver cómo ambas curvas de supervivencia se separan progresivamente con el paso de los años en favor del grupo de pacientes que recibieron un injerto de un donante no obeso.

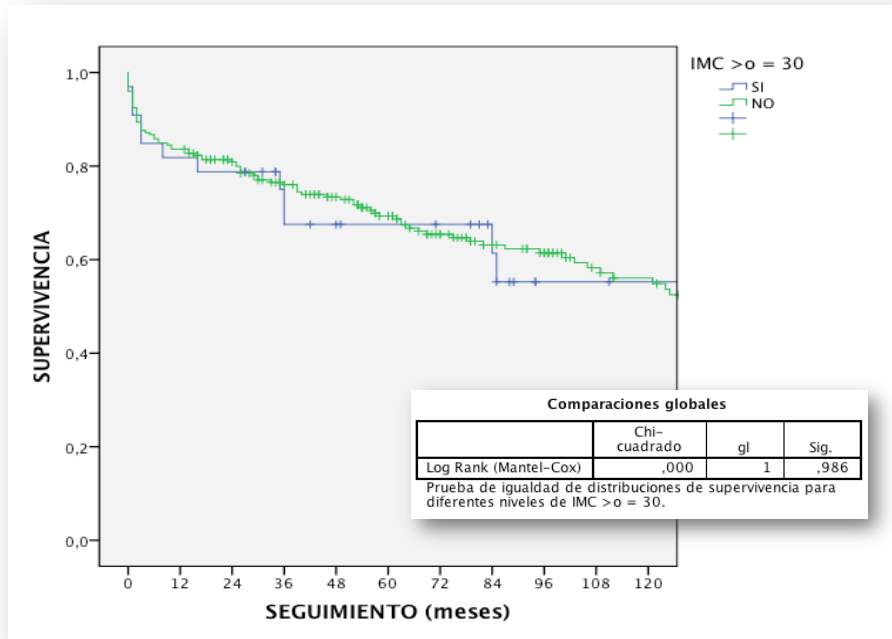


Figura 43. Supervivencia del injerto en el grupo B en función de la obesidad del donante

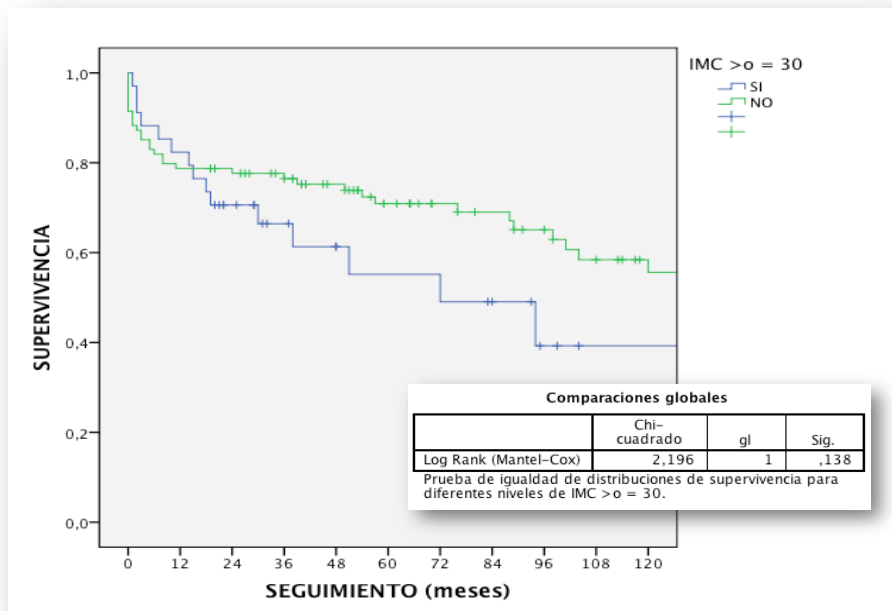
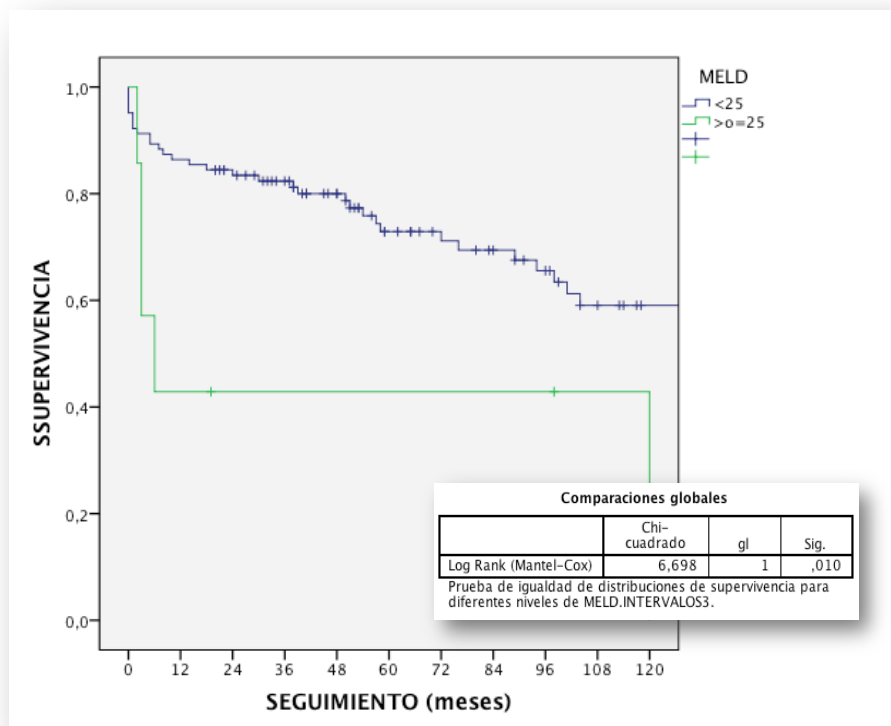


Figura 44. Supervivencia del injerto en el grupo A en función de la obesidad del donante

### 4.2.3 SUPERVIVENCIA DEL INJERTO EN FUNCIÓN DEL MELD Y D-MELD DEL RECEPTOR

Después de analizar las diferencias en la supervivencia del injerto hepático cuando se emplearon injertos procedentes de donantes  $\geq 70$  años en función del MELD del receptor, encontramos diferencias estadísticamente significativas con una tendencia a una menor supervivencia del injerto cuanto mayor era el valor del MELD. Estas diferencias fueron a expensas de los pacientes que tenían un MELD  $\geq 25$ , cuya supervivencia actuarial a 5 años disminuía hasta el 40%. Tras eliminar el grupo de pacientes que tenían un MELD  $\geq 25$  estas diferencias desaparecieron.



**Figura 45.** Supervivencia del injerto en el grupo A en función del MELD del receptor

Al comparar de forma global las diferencias en la supervivencia del injerto utilizando como punto de corte un MELD de 25, obtuvimos que los injertos  $\geq 70$  años que se implantaban en receptores con un MELD  $< 25$  tenían una supervivencia actuarial a 5 y 10 años por encima del 60%, mientras que cuando se utilizaban en receptores con un MELD  $\geq 25$ , la supervivencia a 5 años bajaba hasta el 40% y a 10 años hasta el 10%, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Al realizar el mismo estudio comparativo utilizando solo los pacientes que recibieron un injerto  $< 65$  años, no encontramos dichas diferencias, teniendo incluso los pacientes con un MELD  $\geq 25$  una supervivencia del injerto  $> 60\%$  a 5 años.

En cuanto al valor del D-MELD, al comparar la supervivencia del injerto utilizando todos los pacientes del estudio independientemente de la edad del donante obtuvimos unas supervivencias similares en todos a excepción del grupo que tenía un D-MELD  $> 2000$ . Estas diferencias se mantuvieron al analizar ambos grupos por separado y en función de las diferentes etiologías que motivaron el trasplante.

**Tabla 45.** Supervivencia del injerto en toda la muestra en función del valor de D-MELD

	Sup. 1 año	Sup. 3 años	Sup. 5 años
<b>0-399</b>	82,8%	79%	76,7%
<b>400-799</b>	90,4%	82,4%	78%
<b>800-1199</b>	83,3%	73,6%	63%
<b>1200-1599</b>	80,6%	77,3%	66,2%
<b>1600-1999</b>	73,3%	73,3%	73,3%
<b><math>\geq 2000</math></b>	40%	40%	40%

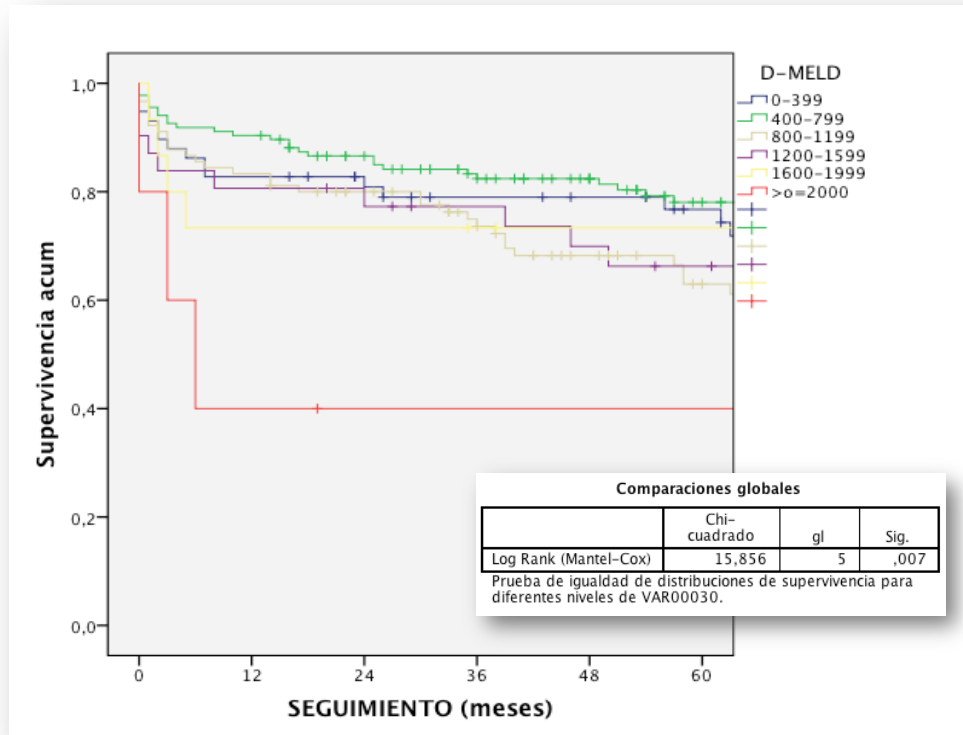
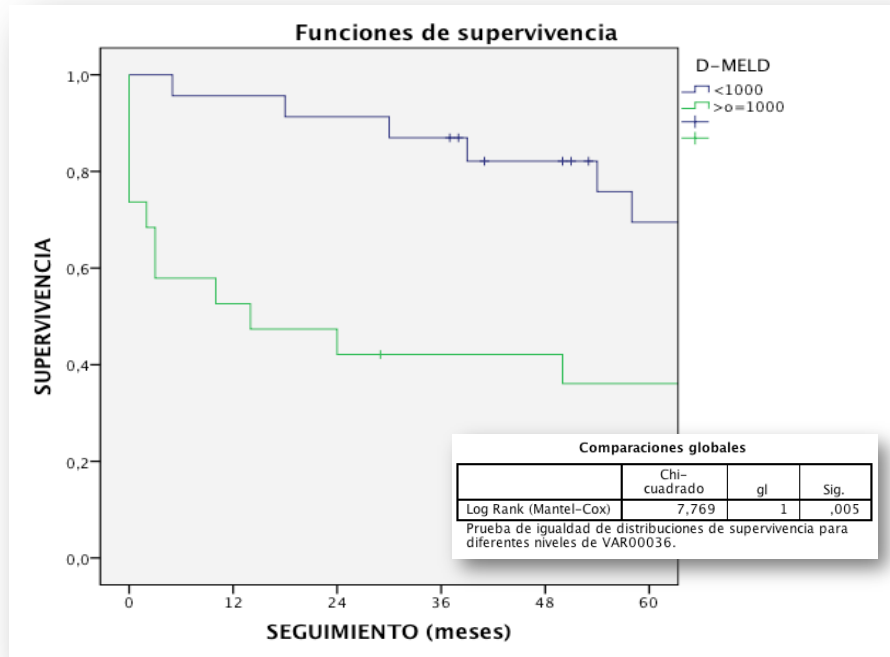


Figura 46. Supervivencia del injerto en toda la muestra según el valor de D-MELD

Por otro lado, solo encontramos diferencias estadísticamente significativas, y que no se dieron al analizar ningún otro valor del D-MELD, cuando comparamos la supervivencia del injerto en receptores VHC+ que fueron trasplantados con un injerto  $\geq 70$  años con un D-MELD  $< 1000$  y  $\geq 1000$ . Estas diferencias fueron estadísticamente significativas con una  $p=0,00$ . La supervivencia de los pacientes VHC+ que fueron trasplantados con un injerto  $\geq 70$  años y que tenían un D-MELD  $< 1000$  fue  $> 70\%$  a 5 años, pero bajaba hasta el 30-40% cuando el D-MELD era  $\geq 1000$ , como podemos observar en la figura 48.



**Figura 47.** Supervivencia del injerto según el valor de D-MELD en pacientes VHC+ del grupo A

#### **4.2.4 SUPERVIVENCIA DEL INJERTO EN RECEPTORES VHC+ EN FUNCIÓN DE LA EDAD DEL DONANTE**

En cuanto a la etiología que motivó el TH, si analizamos ambos grupos en función de la presencia de VHC+, podemos ver cómo éste fue determinante en la supervivencia del injerto, obteniendo unas diferencias estadísticamente significativas.

Sin embargo, el hecho de que los pacientes con VHC+ tienen una menor supervivencia tras el TH que el resto de pacientes trasplantados por otras etiologías es algo constatado desde hace muchos años, y lo interesante es analizar si la supervivencia de los receptores VHC+ varía entre los 2 grupos de estudio

seleccionados. Teniendo ésto en cuenta, hemos comparado todos los casos de pacientes VHC+ utilizando distintos puntos de corte de la edad del donante para valorar si estas diferencias se mantienen segun avanza la edad del donante siempre dentro del grupo A, o existe un punto de corte a partir del cual la supervivencia de los pacientes VHC+ empeora de forma significativa.

Tabla 46. Supervivencia del injerto en función de la presencia de VHC

	SUPERV. 1 AÑO	SUPERV. 3 AÑOS	SUPERV. 5 AÑOS
<b>Grupo A VHC</b>	72%	57,8%	44,5%
<b>Grupo A no VHC</b>	82,3%	82,3%	76,1%
<b>Grupo B VHC</b>	81,2%	69,5%	62,4%
<b>Grupo B no VHC</b>	84,5%	80,3%	72,5%

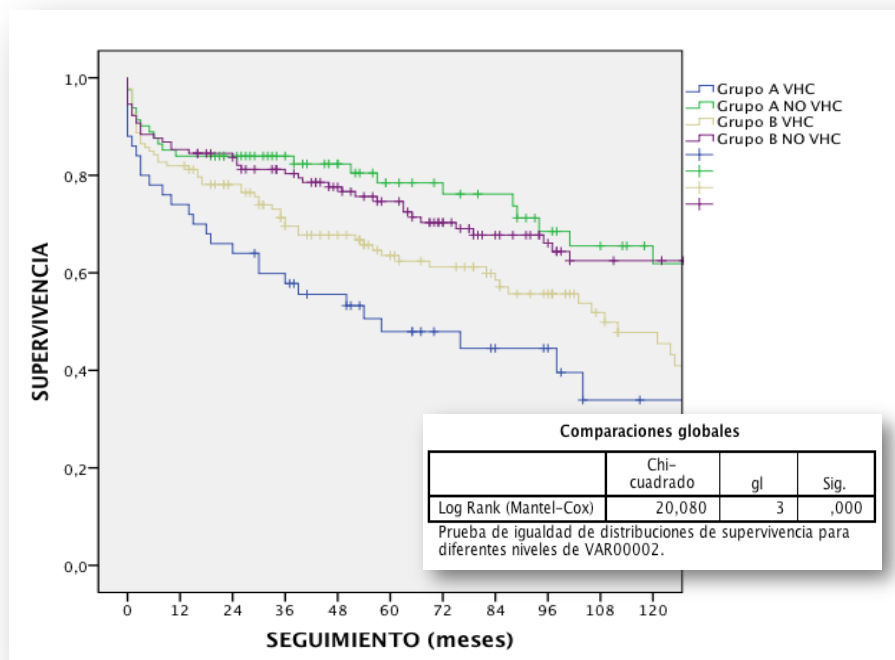
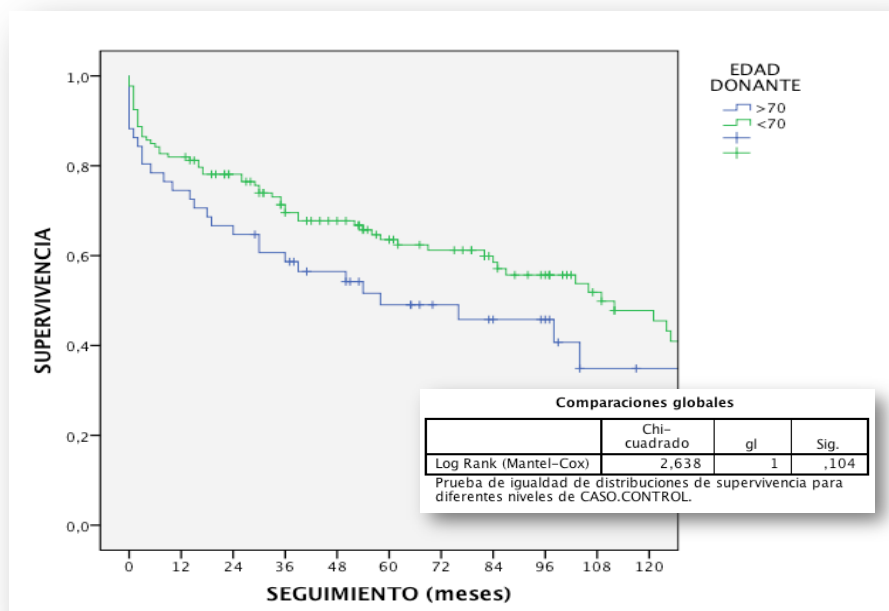


Figura 48. Supervivencia del injerto en cada grupo en función de la presencia de VHC

Inicialmente, hemos utilizado los 70 años como primer punto de corte, encontrando una supervivencia actuarial del injerto para pacientes VHC+ en los que se implantó un injerto de un donante  $\geq 70$  años del 72,5%, 57,8% y 44,5%, respectivamente; y en los que se implantó un injerto de un donante  $< 70$  años del 81,2%, 69,5% y 62,4% a 1, 3 y 5 años, respectivamente. Aunque estas diferencias fueron notables, sobre todo a partir del 5º año de seguimiento, no fueron estadísticamente significativas.

A continuación, hemos utilizado como punto de corte los 75 años, hallando una supervivencia actuarial del injerto a 1, 3 y 5 años del 85,2%, 66,7% y 58,3%, respectivamente, en el grupo de donantes  $\geq 75$  años; y del 79%, 68% y 59,7%, respectivamente, en el grupo de donantes  $< 75$  años. Las diferencias encontradas, según podemos observar, tampoco fueron estadísticamente significativas.



**Figura 49.** Supervivencia del injerto en pacientes VHC+ utilizando los 70 años como punto de corte en la edad del donante

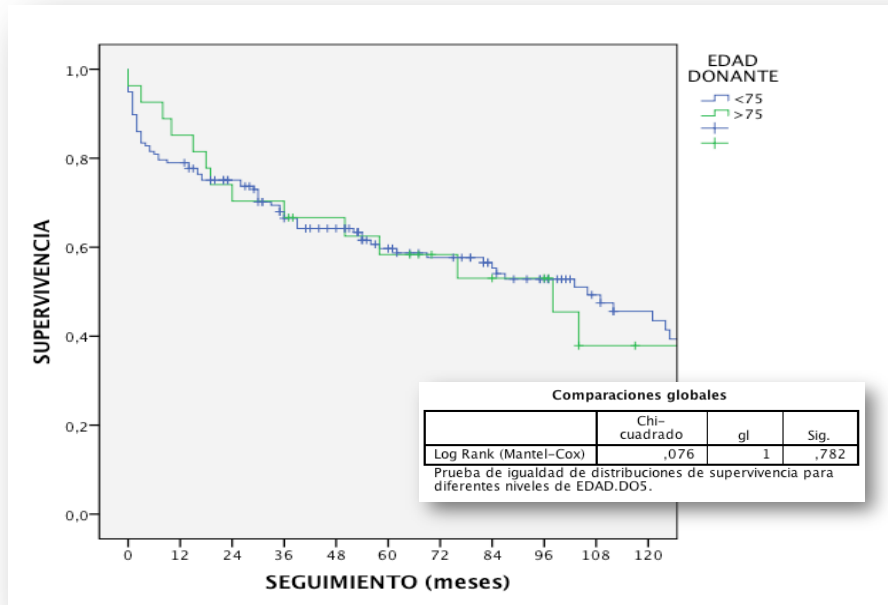


Figura 50. Supervivencia del injerto en pacientes VHC+ utilizando los 75 años como punto de corte en la edad del donante

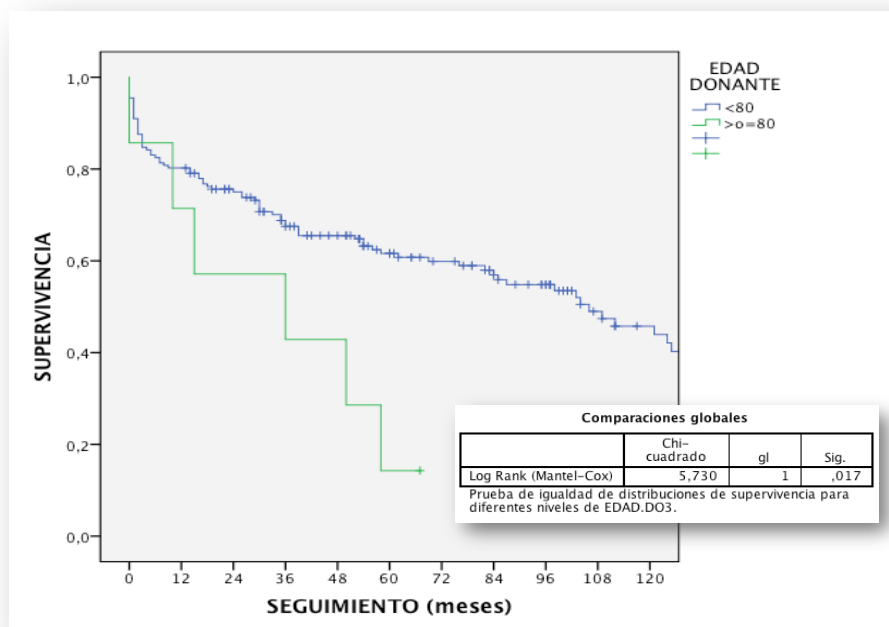


Figura 51. Supervivencia del injerto en pacientes VHC+ utilizando los 80 años como punto de corte en la edad del donante

Finalmente, hemos empleado los 80 años como punto de corte en la edad del donante, obteniendo una supervivencia actuarial del injerto a 1, 3 y 5 años del 71,4%, 42,9% y 14,3%, respectivamente, cuando el donante era  $\geq 80$  años; y del 80,2%, 68,8% y 61,6%, respectivamente, cuando el donante era  $< 80$  años. En este caso las diferencias encontradas fueron estadísticamente significativas, con un valor de p de 0,01 como podemos observar en la figura 53.

Tabla 47. Supervivencia del injerto en pacientes VHC según la edad del donante

	1 AÑO	3 AÑOS	5 AÑOS
<65 años	81,2%	69,5%	62,4%
70-79 años	75%	66%	58,7%
$\geq 80$ años	71,4%	42,9%	14,3%

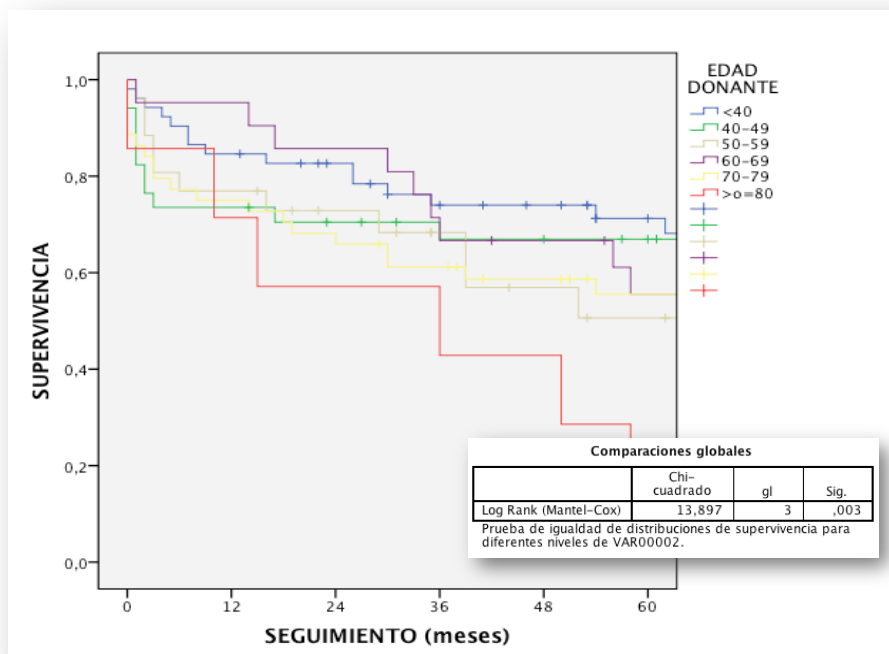


Figura 52. Supervivencia del injerto en función de la edad del donante en pacientes VHC+

Si observamos estos resultados, podemos ver que después de eliminar el grupo de pacientes que recibieron un injerto  $\geq 80$  años, si analizamos de nuevo la supervivencia del injerto  $\geq 70$  años en receptores VHC +, obtenemos unos valores del 75%, 66% y 58,7% a 1, 3 y 5 años respectivamente, muy similares a los resultados obtenidos en el grupo B.

#### **4.2.5 SUPERVIVENCIA DEL INJERTO EN RECEPTORES VHC+ CON RECIDIVA DE LA INFECCIÓN SOBRE EL INJERTO**

En este caso, hemos comparado las diferencias en la supervivencia del injerto entre los pacientes con cirrosis por VHC que tuvieron recidiva de la infección sobre el injerto. La misma fue del 87,1%, 74,2% y 53,8% a 1, 3 y 5 años, respectivamente, para el grupo A; y del 91,3%, 78,3% y 69,9% a 1, 3 y 5 años respectivamente, para el grupo B.

Aunque estas diferencias fueron notables, sobre todo a partir del 5º año de seguimiento, no fueron estadísticamente significativas tras aplicar el test de Log-Rank. Sin embargo, si estratificamos el grupo A, aunque las diferencias encontradas tampoco fueron estadísticamente significativas, vemos como el grupo que recibió un injerto de un donante  $\geq 80$  años es el que tiene una peor supervivencia del injerto y se separa de las curvas de supervivencia del resto de grupos.

Es decir, al igual que paso con anterioridad, la supervivencia del injerto cuando existió recidiva del VHC sobre el mismo fue peor entre el grupo de donantes  $\geq 70$  años a expensas de una peor supervivencia cuando los injertos

superaban los 80 años. Sin embargo si eliminamos el grupo de pacientes que recibieron un injerto  $\geq 80$  años, la supervivencia del injerto fue similar entre todos los grupos (figura 56).

Tabla 48. Supervivencia del injerto en pacientes con recidiva del VHC

	SUP. 1 AÑO	SUP. 3 AÑOS	SUP. 5 AÑOS
<b>Grupo A VHC con recidiva</b>	87,1%	74,2%	53,8%
<b>Grupo B VHC con recidiva</b>	91,3%	78,3%	69,9%

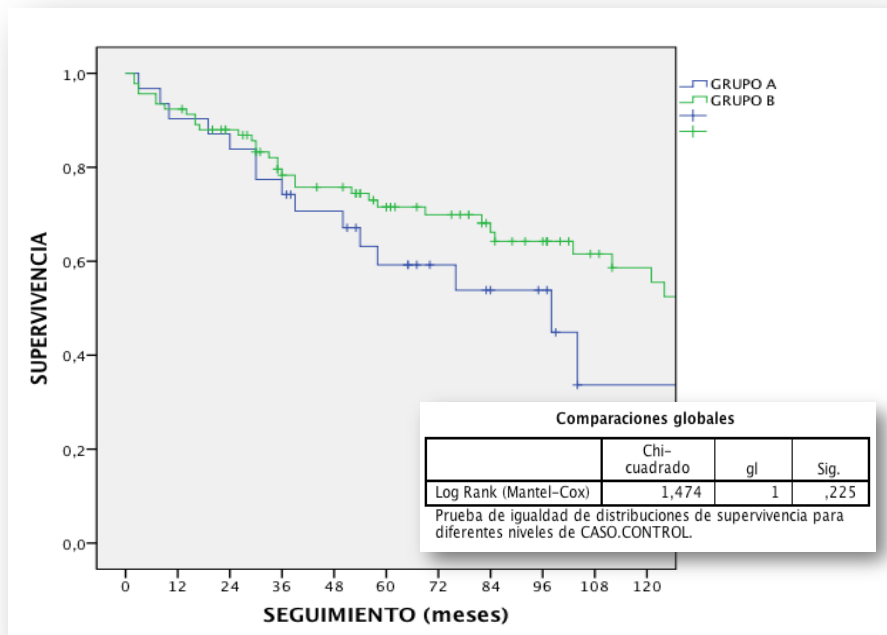


Figura 53. Supervivencia del injerto en pacientes VHC+ con recidiva viral

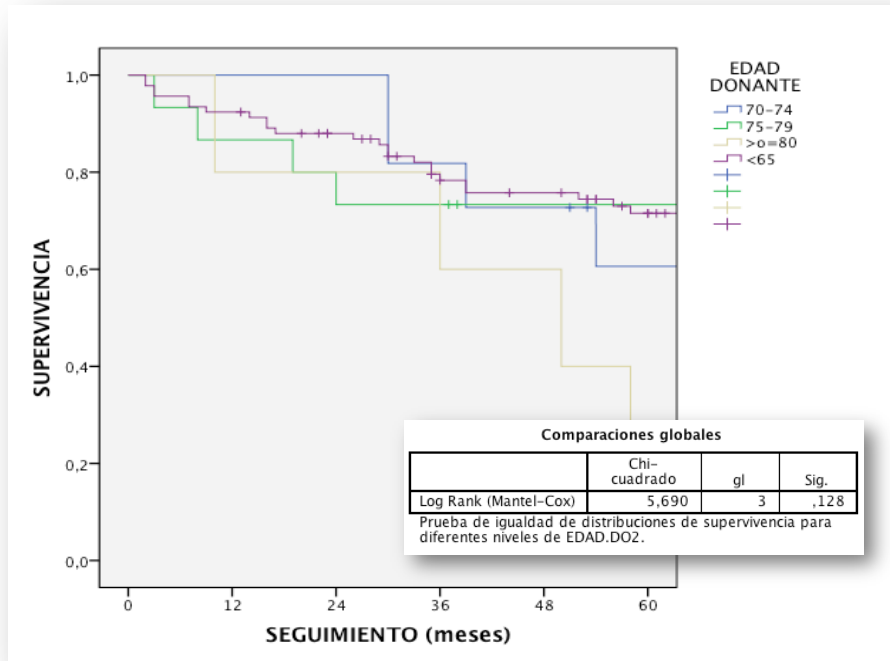


Figura 54. Supervivencia del injerto en pacientes VHC+ con recidiva viral (2)

### 4.3 ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA DEL INJERTO MEDIANTE UN MODELO DE REGRESIÓN DE COX

Para determinar el impacto de las diferentes variables estudiadas en la supervivencia del injerto hepático, hemos realizado un análisis multivariante utilizando todas aquellas variables en las que encontramos diferencias estadísticamente significativas durante el análisis bivariante y aquellas que aún sin encontrar diferencias significativas, consideramos relevantes a la hora de analizar su impacto sobre la supervivencia del injerto.

Mediante la aplicación del test de regresión de Cox en función de la

supervivencia del injerto hepático, hemos analizado cuales son las variables con significación real sobre la misma.

Aquellas variables con un error estándar elevado en el análisis, fueron descartadas finalmente y no se tuvieron en cuenta en el análisis.

#### 4.3.1 CARACTERÍSTICAS DEL DONANTE

En la tabla 49 podemos ver los resultados del análisis multivariante con respecto a la supervivencia del injerto hepático.

**Tabla 49.** Análisis multivariante de las características del donante

	HR (IC 95%)	p
<b>Edad</b>	1,010 (1,000-1,020)	<b>0,04</b>
<b>Matching Mu-Va</b>	1,033 (0,744-1,435)	0,84
<b>Obesidad</b>	1,843 (,1297-2,619)	<b>0,00</b>
<b>Éxito por ACVA</b>	1,837 (1,202-2,808)	<b>0,00</b>
<b>HTA</b>	1,079 (0,800-1,455)	0,61
<b>DM</b>	1,775 (1,175-2,681)	<b>0,00</b>
<b>Tiempo en UCI</b>	1,000 (0,999-1,002)	0,48
<b>PCR</b>	1,364 (0,946-1,965)	0,09
<b>Hipotensión</b>	0,960 (0,704-1,308)	0,79
<b>Glucemia</b>	0,999 (0,997-1,002)	0,55
<b>Sodio</b>	1,006 (0,994-1,018)	0,35
<b>GOT</b>	1,000 (0,998-1,002)	0,78
<b>GPT</b>	0,817 (0,705-0,947)	0,63

Solo encontramos un valor de p estadísticamente significativo con la edad, la obesidad, el ACVA como causa de éxitus y la DM del donante.

Una mayor edad del donante contribuyó de forma significativa a una menor supervivencia del injerto, aunque el valor de la hazard ratio no fue muy elevado. Sin embargo, la presencia de obesidad, DM o de ACVA como causa de éxitus en el donante casi duplicó el riesgo de pérdida del injerto en los casos en lo que estaban presentes cualquiera de ellos.

#### 4.3.2 CARACTERÍSTICAS DEL RECEPTOR

**Tabla 50.** Análisis multivariante de las características del receptor

	HR (IC 95%)	p
<b>Edad</b>	1,032 (1,018-1,045)	<b>0,00</b>
<b>VHC</b>	1,139 (0,867-1,496)	0,35
<b>CHC</b>	1,865 (1,380-2,522)	<b>0,00</b>
<b>MELD</b>	0,848 (0,417-1,721)	0,64
<b>D-MELD</b>	1,000 (0,999-1,000)	0,49
<b>Bilirrubina</b>	0,963 (0,931-0,995)	<b>0,02</b>

De todas las características del receptor analizadas en el análisis multivariable solo encontramos diferencias estadísticamente significativas en la edad del receptor, la presencia de CHC y la bilirrubina.

Una mayor edad del receptor se relacionó con un mayor riesgo de pérdida del injerto, aunque el valor de la hazard ratio fue menor, por lo que el impacto no fue muy grande. La presencia de CHC también fue un factor de riesgo para una menor

supervivencia del injerto, casi duplicando el riesgo de pérdida del injerto. Finalmente la bilirrubina resultó ser un factor protector de forma que un menor valor de la misma se relacionó con una mayor supervivencia del injerto.

#### 4.3.3 CARACTERÍSTICAS DEL PROCEDIMIENTO QUIRÚRGICO

En la tabla 51 podemos ver los resultados del análisis multivariante con las características del procedimiento quirúrgico analizadas.

**Tabla 51.** Análisis multivariante de las características del procedimiento quirúrgico

	HR (IC 95%)	p
<b>Isquemia fría</b>	1,001 (1,001-1,002)	<b>0,00</b>
<b>Derivación biliar</b>		
CC con kehr	0,276 (0,182-0,420)	0,32
HY	0,332 (0,136-0,814)	

Un mayor tiempo de isquemia fría fue factor de riesgo independiente para una peor supervivencia del injerto hepático, aunque el valor de la hazard ratio fue muy bajo.

En cuanto a la técnica quirúrgica empleada en la reconstrucción de la vía biliar, aunque encontramos diferencias durante el análisis bivariado, tras realizar el análisis multivariante no hallamos evidencia de que tuviera algún impacto sobre la supervivencia del injerto.

#### 4.3.4 MANEJO Y EVOLUCIÓN POST-TRASPLANTE

Finalmente, de las variables analizadas con respecto al manejo y la evolución después del trasplante, la recidiva precoz y agresiva del VHC se relacionó con una menor supervivencia del injerto hepático, mientras que el desarrollo de rechazo agudo fue un factor protector frente a la pérdida del injerto.

**Tabla 52.** Análisis multivariante de las variables del manejo y evolución post-TH

	HR (IC 95%)	p
<b>Rechazo agudo</b>	0,668 (0,510-0,876)	<b>0,00</b>
<b>Recidiva VHC</b>	0,692 (0,419-1,144)	0,15
<b>Recidiva VHC (días)</b>	1,000 (0,999-1,000)	<b>0,03</b>
<b>Recidiva VHC grave (F3 o F4)</b>	1,494 (0,291-0,837)	<b>0,00</b>

#### 4.3.5 MODELO MULTIVARIABLE DE REGRESIÓN DE COX

Utilizando los resultados de la regresión de Cox y tomando únicamente las variables en las que el valor de la p fue significativo hemos realizado un modelo multivariable para identificar cuáles de las variables analizadas fueron factores predictores de pérdida del injerto independientes del resto de parámetros evaluados. Para ello hemos eliminado las variables: desarrollo de algún episodio de rechazo agudo, recidiva de la infección por el VHC y día de la recidiva viral por el VHC, siendo los tres los únicos parámetros no subsidiarios de modificación a la hora de realizar el emparejamiento donante-receptor; y entrando por lo tanto dentro del análisis las siguientes variables:

- Edad del donante
- Obesidad del donante
- Éxitus del donante por ACVA
- DM del donante
- Edad del receptor
- Bilirrubina del receptor
- Isquemia fría
- Hepatocarcinoma

En la tabla 53 quedan reflejadas únicamente aquellas variables que mantuvieron la significación estadística después de aplicar el modelo diseñado.

**Tabla 53.** Modelo multivariable para la supervivencia del injerto mediante regresión de Cox

	HR (IC 95%)	p
<b>Edad receptor</b>	1,025 (1,008-1,041)	<b>0,00</b>
<b>Obesidad del donante</b>	1,890 (1,249-2,860)	<b>0,00</b>
<b>Éxitus del donante por ACVA</b>	1,627 (1,010-2,621)	<b>0,04</b>
<b>CHC</b>	1,552 (1,077-2,236)	<b>0,01</b>
<b>Isquemia fría</b>	1,001 (1,000-1,002)	<b>0,00</b>

De todos los parámetros analizados en el estudio bivariable entre los que obtuvimos diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de estudio, podemos concluir que las únicas que tuvieron un impacto directo en la supervivencia del injerto fueron las expuestas en la tabla anterior. Todos los parámetros obtenidos se consideraron un factor de riesgo para una peor

supervivencia del injerto. Los que tuvieron un mayor impacto con un mayor valor de la hazard ratio fueron la obesidad, el éxitus por ACVA del donante y la presencia de CHC en el receptor. En la primera, el riesgo de pérdida del injerto fue casi 2 veces mayor cuando estaba presente, mientras que en los otros dos parámetros fue algo más de 1,5 veces mayor.

#### **4.4 FACTORES PREDICTORES DE RECURRENCIA DE LA HEPATITIS POR VHC EN RECEPTORES DE INJERTOS HEPÁTICOS $\geq 70$ AÑOS MEDIANTE UN MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA**

Una vez finalizado el estudio de los resultados del TH con injertos procedentes de donantes  $\geq 70$  años comparándolos con una cohorte de pacientes que recibieron un TH con injertos procedentes de donantes  $< 65$  años, hemos realizado un sub-análisis estudiando posibles factores predictores de la recurrencia de la hepatitis por el VHC sobre el injerto en el grupo de enfermos que recibieron un injerto hepático procedente de un donante  $\geq 70$  años.

De los 51 pacientes del grupo A que tenían cirrosis por VHC, 31 (61%) presentaron recidiva de la hepatitis por el VHC sobre el injerto. A continuación hemos realizado un estudio comparativo entre los pacientes que tuvieron recidiva viral y los que no la tuvieron mediante un análisis de regresión logística binaria que posteriormente hemos completado con un análisis de regresión logística multivariable.

Solo hemos analizado aquellas variables susceptibles de ser modificadas tanto en la selección y emparejamiento de donante y receptor como en el manejo y seguimiento después del TH.

#### 4.4.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO Y BIVARIANTE

##### 4.4.1.1 Distribución de los pacientes en función del año

El primer TH con un injerto procedente de un donante  $\geq 70$  años en un receptor con cirrosis VHC se realizó el 26-05-1996.

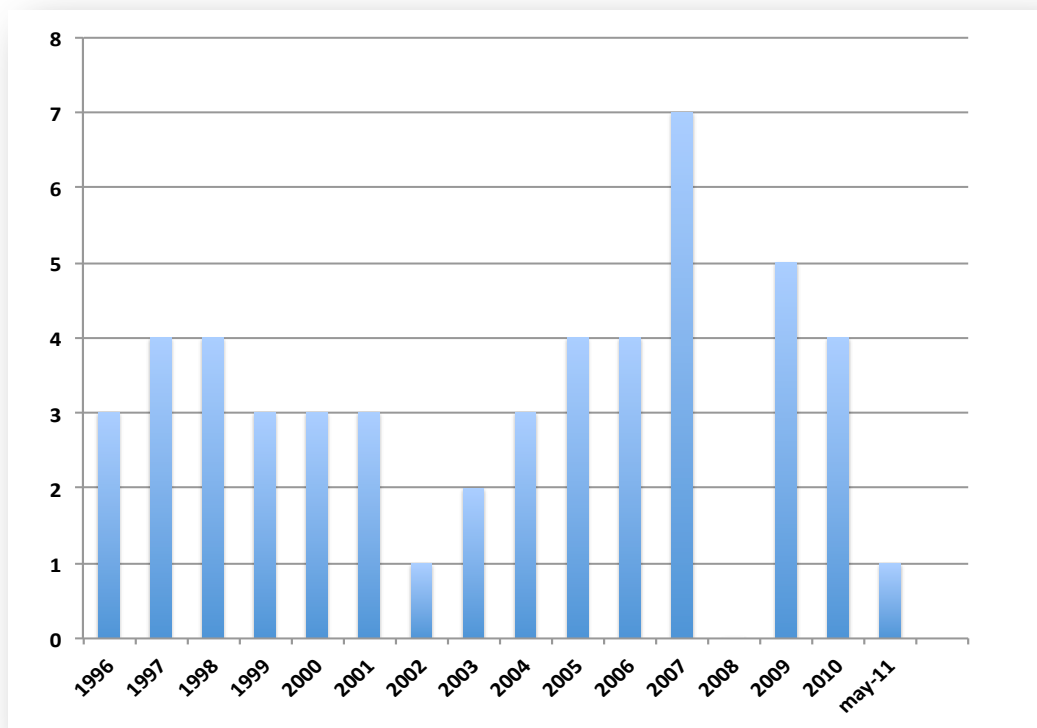


Figura 55. Relación de TH con injertos  $\geq 70$  años en pacientes con cirrosis VHC por año

A lo largo de los años el número de pacientes VHC+ trasplantados con injertos de donantes  $\geq 70$  años ha permanecido más o menos constante con una media de 3 TH por año desde que se realizó el primero hasta el final del estudio. No se ha visto un incremento ni un descenso en la utilización de estos injertos en nuestra serie, siendo el número de procedimientos realizados en los últimos 3 años 0, 5 y 4, como se puede observar en la figura 57.

#### 4.4.1.2 Características de los donantes

##### 4.4.1.2.1 Características demográficas

**Tabla 54.** Características demográficas de los donantes

	RECIDIVA VHC (n=31)	NO RECIDIVA VHC (n=20)	p
<b>Sexo</b>			
Hombre	7 (23%)	9 (45%)	0,09
Mujer	24 (77%)	11 (55%)	
<b>Matching Mu-Va</b>	19 (61%)	7 (35%)	0,06
<b>Edad</b>	77 $\pm$ 5 (70-89)	74 $\pm$ 4 (70-84)	<b>0,02</b>
<b>Edad estratificada</b>			
70-74	11 (35%)	13 (65%)	0,08
75-79	15 (48%)	5 (25%)	
$\geq 80$	5 (17%)	2 (10%)	
<b>IMC</b>	28 $\pm$ 3 (22-35,1)	27 $\pm$ 3 (20,7-31,2)	0,43
<b>IMC (grupos)</b>			
Normal	6 (19%)	4 (20%)	0,91
Sobrepeso	14 (45%)	10 (50%)	
Obesidad	11 (36%)	6 (30%)	
<b>Causa éxitus</b>			
TCE	3 (10%)	3 (15%)	0,28
ACVA	5 (16%)	4 (20%)	
HC	21 (68%)	13 (65%)	
Anoxia	1 (3%)	0 (0%)	
Otros	1 (3%)	0 (0%)	
<b>Antecedentes</b>			
HTA	16 (52%)	12 (60%)	0,55
DM	2 (6,5%)	5 (25%)	0,07
<b>Tiempo en UCI (horas)</b>	53 $\pm$ 70 (9-360)	46 $\pm$ 46 (9-216)	0,69

Entre las características demográficas de los donantes  $\geq 70$  años que se implantaron en receptores VHC+, diferenciando si hubo o no recurrencia del VHC sobre el injerto, solo encontramos diferencias estadísticamente significativas en la edad media del donante, que fue significativamente mayor en el grupo de pacientes que tuvieron recidiva del virus. Entre el resto de parámetros analizados encontramos una tendencia hacia la significación estadística en la presencia de DM en el donante y el emparejamiento donante mujer-receptor varón, siendo el primero más frecuente entre los pacientes que no desarrollaron recidiva viral y el segundo más frecuente entre los que sí la desarrollaron.

#### 4.4.1.2.2 Parámetros analíticos

**Tabla 55.** Parámetros analíticos de los donantes en cada grupo

	RECIDIVA (n=31)	NO RECIDIVA (n=20)	p
<b>Glucosa</b>	184 $\pm$ 107 (104-620)	161 $\pm$ 38 (89-221)	0,38
<b>Creatinina</b>	0,9 $\pm$ 0,3 (0,4-1,9)	0,8 $\pm$ 0,3 (0,5-1,5)	0,42
<b>Sodio</b>	147 $\pm$ 7 (130-165)	146 $\pm$ 6 (135-156)	0,83
<b>Potasio</b>	3,8 $\pm$ 0,5 (2,4-4,7)	3,7 $\pm$ 0,8 (0,8-4,5)	0,57
<b>Br. total</b>	0,7 $\pm$ 0,3 (0,3-1,5)	1,3 $\pm$ 1,3 (0,2-5,8)	<b>0,04</b>
<b>GOT</b>	35 $\pm$ 21 (12-106)	34 $\pm$ 26 (10-103)	0,86
<b>GPT</b>	28 $\pm$ 22 (3-122)	25 $\pm$ 20 (4-77)	0,61
<b>GGT</b>	39 $\pm$ 44 (6-230)	45 $\pm$ 74 (4-334)	0,74
<b>FA</b>	111 $\pm$ 75 (24-301)	108 $\pm$ 62 (55-291)	0,87
<b>Act. Protrombina</b>	75 $\pm$ 23 (7-100)	75 $\pm$ 20 (34-108)	0,97
<b>TTPa</b>	33 $\pm$ 9 (16-51)	33 $\pm$ 13 (24-82)	0,99
<b>Fibrinógeno</b>	482 $\pm$ 191 (233-1195)	521 $\pm$ 312 (151-1343)	0,61
<b>Plaquetas</b>	191483 $\pm$ 87076 (58000-429000)	181200 $\pm$ 127114 (61000-654000)	0,73
<b>Albúmina</b>	3,2 $\pm$ 0,86 (1,9-4,8)	3,1 $\pm$ 0,7 (2,1-4,5)	0,79

Entre los parámetros analíticos de los donantes obtenidos antes de la extracción del injerto hepático, solo encontramos diferencias estadísticamente significativas en el valor de la bilirrubina que fue mayor en el grupo A (0,7 mg/dl vs 1,3 mg/dl).

El resto de parámetros analizados fueron similares entre ambos grupos, no encontrando diferencias estadísticamente significativas en ninguno de ellos tras aplicar la prueba t de student para muestras independientes.

#### 4.4.1.2.3 Parámetros de estabilidad hemodinámica

Entre los parámetros de estabilidad hemodinámica del donante analizados, solo llama la atención un mayor número de episodios de hipotensión documentados en el grupo en el que no hubo recidiva del VHC después del trasplante, aunque las diferencias encontradas no fueron estadísticamente significativas. Los episodios de PCR y la presencia de perfusión de DVA fueron similares entre ambos grupos.

**Tabla 56.** Parámetros de estabilidad hemodinámica del donante

	RECIDIVA (n=31)	NO RECIDIVA (n=20)	p
<b>PCR</b>	2 (6,5%)	2 (10%)	0,51
<b>Hipotensión</b>	4 (13%)	7 (35%)	0,16
<b>DVA</b>	16 (52%)	11 (55%)	0,81
<b>DVA (tipo)</b>			
DOPA	4 (13%)	2 (10%)	0,56
NORA	13 (42%)	9 (45%)	0,82

#### 4.4.1.2.4 Calidad del injerto hepático

En cuanto a la calidad del injerto hepático valorado por la presencia de esteatosis y lesiones de preservación, no obtuvimos diferencias estadísticamente significativas, siendo los valores obtenidos similares entre los dos grupos como se puede ver en la tabla 57.

**Tabla 57.** Variables que analizan la calidad del injerto

	RECIDIVA	NO RECIDIVA	p
<b>Esteatosis</b>	17 (55%)	11 (55%)	0,67
<b>Esteatosis (tipo)</b>			
No	14 (45%)	9 (45%)	0,89
Micro	9 (29%)	5 (25%)	
Macro leve	7 (23%)	5 (25%)	
Macro moderada	1 (3%)	1 (5%)	
Macro severa	0 (0%)	0 (0%)	
<b>Lesión de preservación</b>			
0	6 (19%)	5 (25%)	0,73
1	12 (39%)	9 (45%)	
2	10 (32%)	6 (30%)	
3	3 (10%)	0 (0%)	

#### 4.4.1.3 **Características del receptor**

##### 4.4.1.3.1 Características demográficas

La edad media de los receptores fue similar entre los dos grupos, predominando en ambos un mayor número de pacientes  $\geq 50$  años.

En cuanto al sexo, en ambos grupos predominó por igual el sexo masculino sobre el sexo femenino.

Tabla 58. Características demográficas del receptor

	RECIDIVA (n=31)	NO RECIDIVA (n=20)	p
<b>Edad</b>	56 ± 11 (33-71)	56 ± 10 (36-71)	0,94
<b>Edad estratificada</b>			
<50 años	9 (29%)	4 (20%)	0,47
≥50 años	22 (71%)	16 (80%)	
<b>Sexo</b>			
Hombre	23 (74%)	13 (65%)	0,48
Mujer	8 (26%)	7 (35%)	
<b>VHC+VHB</b>	0 (0%)	0 (0%)	-
<b>VHC+OH</b>	0 (0%)	0 (0%)	-
<b>CHC</b>	14 (45%)	9 (45%)	0,99

Finalmente al analizar las diferencias en la etiología, en ningún grupo hubo casos de cirrosis mixta asociada al VHC, ni de origen enólico ni por VHB. La tasa de CHC también fue similar entre ambos grupos.

#### 4.4.1.3.2 Estadio funcional y clínico del receptor

En cuanto a los parámetros analizados para determinar el estadio funcional y clínico del paciente, solo encontramos diferencias estadísticamente significativas en el número de casos con un D-MELD  $\geq 1000$  que fue mayor en el grupo que tuvieron recidiva viral.

En ambos predominó un estadio B de Child-Pugh seguido de un estadio C y un estadio A. En cuanto al MELD y MELD-Na, aunque ambos fueron algo mayores en el grupo de pacientes sin recidiva viral, las diferencias, como ya hemos dicho, no tuvieron significación estadística.

Finalmente según el estatus de la UNOS, el 90% de los pacientes de cada uno de los grupos se encontraba en su domicilio en el momento del trasplante.

**Tabla 59.** Estadio funcional y clínico del receptor en el momento del TH

	RECIDIVA (n=31)	NO RECIDIVA (n=20)	p
<b>Child-Pugh</b>			
A	5 (16%)	2 (10%)	0,90
B	14 (45%)	11 (55%)	
C	12 (39%)	7 (45%)	
<b>MELD</b>	13 ± 5 (7-26)	15 ± 5 (8-29)	0,20
<b>MELD-Na</b>	15 ± 5 (7-25)	17 ± 5 (10-22)	0,50
<b>D-MELD</b>	1037 ± 358 (532-2028)	1135 ± 383 (608-2088)	0,41
<b>D-MELD ≥1000</b>	17 (68%)	6 (35%)	<b>0,03</b>
<b>UNOS</b>			
1	28 (90%)	18 (90%)	0,62
2	3 (10%)	1 (5%)	
3	0 (0%)	1 (5%)	

#### 4.4.1.3.3 Datos analíticos

De todos los parámetros analíticos analizados, solo encontramos diferencias estadísticamente significativas en los valores de GOT, GPT y fibrinógeno. Todos estos parámetros fueron significativamente mayores en el grupo de pacientes que tuvieron recidiva del virus sobre el injerto.

El resto de parámetros fue similar entre los dos grupos sin encontrar diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 60. Datos analíticos del receptor

	RECIDIVA (n=31)	NO RECIDIVA (n=20)	p
<b>Hemoglobina</b>	12,7 ± 1,9 (7-15,7)	12,5 ± 1,2 (10,4-14,8)	0,58
<b>Hematocrito</b>	37,4 ± 5,2 (21-46,2)	35,8 ± 3,5 (29,6-42)	0,29
<b>Leucocitos</b>	6187 ± 5315 (1940-28000)	5208 ± 3635 (1900-17800)	0,50
<b>Plaquetas</b>	80764 ± 38076 (53000-163000)	76488 ± 31144 (33000-135600)	0,69
<b>Glucosa</b>	110 ± 52 (72-295)	112 ± 44 (75-262)	0,88
<b>Creatinina</b>	0,9 ± 0,2 (0,7-1,9)	1,1 ± 0,4 (0,6-2,1)	0,24
<b>Br. total</b>	2,6 ± 2,4 (0,6-11,7)	3,1 ± 2,2 (1,1-10,7)	0,52
<b>GOT</b>	133 ± 89 (49-475)	91 ± 56 (29-212)	<b>0,03</b>
<b>GPT</b>	107 ± 85 (19-409)	64 ± 41 (31-171)	<b>0,01</b>
<b>GGT</b>	63 ± 29 (24-129)	112 ± 221 (18-985)	0,27
<b>FA</b>	215 ± 106 (84-448)	194 ± 112 (65-509)	0,53
<b>Prots. totales</b>	7,3 ± 0,9 (5,4-9,1)	7,5 ± 0,8 (5,8-9,1)	0,51
<b>Albúmina</b>	3,1 ± 0,7 (1,7-4,8)	3,3 ± 0,6 (2,1-4,5)	0,43
<b>Act. Protrombina</b>	64 ± 16 (33-94)	61 ± 21 (5-99,8)	0,67
<b>TTPa</b>	37 ± 5 (26-46,7)	35 ± 10 (2-45,8)	0,40
<b>Fibrinógeno</b>	196 ± 69 (85-339)	270 ± 127 (116-638)	<b>0,03</b>

#### 4.4.1.3.4 Antecedentes del receptor

Entre los antecedentes analizados en los receptores, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Todos los parámetros analizados fueron similares tanto en un grupo como en otro, como podemos observar en la tabla 61.

Tabla 61. Antecedentes medico-quirúrgicos del receptor

	RECIDIVA (n=31)	NO RECIDIVA (n=20)	p
Cardiopatía	7 (23%)	2 (10%)	0,25
Enf. Respiratoria	5 (16%)	1 (5%)	0,23
Enf. Neurológica	1 (3%)	0 (0%)	0,60
Enf. Urológica	3 (10%)	1 (5%)	0,48
Enf. Digestiva	5 (16%)	4 (20%)	0,72
Enf. Renal	2 (6%)	1 (5%)	0,66
HTA	4 (12%)	1 (5%)	0,34
DM	1 (3%)	1 (5%)	0,63
Antec. Quirúrgicos	1 (3%)	2 (10%)	0,33
Deriv. Portosistémica	1 (3%)	0 (0%)	0,60

#### 4.4.1.4 Características perioperatorias del procedimiento quirúrgico

Entre las características analizadas sobre el procedimiento quirúrgico, encontramos una tendencia casi significativa a un mayor tiempo de isquemia fría en el grupo de pacientes con recidiva viral, mientras que el tiempo de isquemia caliente aunque fue menor no alcanzó la significación estadística.

Los requerimientos transfusionales fueron similares entre los dos grupos y en cuanto a la técnica quirúrgica empleada en la reconstrucción de la vía biliar, encontramos una mayor tasa de hepaticoyeyunostomías en el grupo sin recidiva viral que fue estadísticamente significativa.

Tabla 62. Características del procedimiento quirúrgico

	RECIDIVA (n=31)	NO RECIDIVA (n=20)	p
Isquemía fría (min)	474 ± 202	369 ± 146	0,06
Isquemia caliente (min)	56 ± 12	66 ± 20	0,76
CH (unidades)	7 ± 6	6 ± 8	0,72
PFC (unidades)	14 ± 7	13 ± 7	0,62
PP (unidades)	4 ± 4	4 ± 5	0,90
<b>Vía biliar</b>			
CC sin kehr	28 (90%)	15 (75%)	<b>0,05</b>
CC con kehr	3 (10%)	2 (10%)	
HY	0 (0%)	3 (15%)	

#### 4.4.1.5 Manejo y evolución post-trasplante

##### 4.4.1.5.1 Estancia hospitalaria e inmunosupresión

La estancia hospitalaria, tanto en la UCI como en la planta, fue ligeramente mayor en el grupo sin recidiva viral, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Tabla 63. Estancia hospitalaria y regimen de IMS

	RECIDIVA (n=31)	NO RECIDIVA (n=20)	p
<b>Estancia hospitalaria (días)</b>			
UCI	4 ± 3 (1-12)	5 ± 5 (1-22)	0,32
Planta	17 ± 9 (5-45)	23 ± 19 (8-83)	0,15
<b>IMS</b>			
CyA	7 (23%)	2 (10%)	0,22
Tacrolimus	24 (77%)	18 (90%)	

En cuanto al régimen de IMS utilizado, aunque en ambos grupos predominó la inmunosupresión tacrolimus, en el grupo con recidiva viral sobre el injerto hubo una mayor utilización de ciclosporina. No obstante, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

#### 4.4.1.5.2 Rechazo y características del mismo

Al analizar las características del rechazo, encontramos una mayor tasa de rechazo agudo entre los pacientes que tuvieron recidiva del VHC, aunque las diferencias encontradas solo tuvieron una tendencia hacia la significación estadística, sin llegar a serlo. No obstante, al clasificar a los pacientes en función del número de rechazos que tuvieron desde el TH hasta que finalizó el seguimiento, hubo un mayor número de pacientes con 2 y 3 episodios en el grupo con recidiva del VHC, siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

Por otro lado, en el grupo de pacientes con recidiva viral encontramos un mayor número de rechazos grado 1 que en el grupo sin recidiva, donde predominaron los casos de rechazo grado 2, siendo estas diferencias también significativas.

La tasa de rechazo agudo tardío fue significativamente mayor en el grupo de pacientes con recidiva del VHC sobre el injerto, y finalmente, no encontramos diferencias significativas en las tasas de rechazo agudo corticorresistente y en las tasas de rechazo crónico.

Tabla 64. Rechazo y características del mismo

	RECIDIVA (n=31)	NO RECIDIVA (n=20)	p
<b>Rechazo agudo</b>	17 (55%)	7 (30%)	0,07
<b>Rechazo agudo (n)</b>			
0	14 (45%)	14 (70%)	
1	8 (26%)	5 (25%)	<b>0,03</b>
2	8 (26%)	1 (5%)	
3	1 (3%)	0 (0%)	
4	0 (0%)	0 (0%)	
<b>Rechazo agudo (grado)</b>			
1	16 (60%)	3 (43%)	<b>0,04</b>
2	10 (37%)	4 (67%)	
3	1 (4%)	0 (0%)	
<b>Rechazo agudo corticoR</b>	1 (3%)	1 (5%)	0,63
<b>Rechazo agudo tardío</b>	6 (19%)	0 (0%)	<b>0,04</b>
<b>Rechazo crónico</b>	1 (3%)	0 (0%)	0,60

#### 4.4.2 MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA BINARIA

Una vez finalizado el estudio comparativo entre los dos grupos hemos llevado a cabo un modelo de regresión logística binaria empleando las variables que resultaron tener diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos y aquellas que aún no teniendo diferencias significativas fueron consideradas relevantes, con el objetivo de ver cuáles de ellas fueron predictoras de recurrencia de la infección por el VHC sobre el injerto en receptores trasplantados con injertos  $\geq 70$  años.

La regresión logística binaria es una prueba estadística que nos permite conocer cómo influye en la probabilidad de aparición de un suceso, en nuestro

caso recidiva de la infección del VHC sobre el injerto, la presencia o no de diversas variables y el valor o nivel de las mismas.

Tras un análisis inicial, aquellas variables con un error estándar elevado fueron eliminadas del análisis y no se tuvieron en cuenta.

#### 4.4.2.1 Características del donante

Tabla 65. Modelo de regresión logística binaria de las características del donante

	OR (IC 95%)	p
<b>Edad</b>	1,153 (0,998-1,333)	<b>0,05</b>
<b>Edad &lt;80 años</b>	0,578 (0,101-3,314)	0,53
<b>Sexo masculino</b>	0,357 (0,105-1,206)	0,09
<b>Éxito por ACVA</b>	0,769 (0,180-3,295)	0,72
<b>Obesidad</b>	1,296 (0,379-4,434)	0,67
<b>DM</b>	0,207 (0,036-1,196)	<b>0,03</b>
<b>HTA</b>	0,711 (0,228-2,220)	0,55
<b>Bilirrubina</b>	0,309 (0,084-1,135)	0,07

Tras analizar las características del donante mediante la prueba de regresión logística binaria, solo obtuvimos una *p* significativa en la edad del donante, de modo que una mayor edad del donante se relacionó directamente con un mayor riesgo de recidiva del VHC sobre el injerto.

La presencia de DM en el donante resultó ser un factor protector frente a la recidiva de la infección por el VHC sobre el injerto hepático, disminuyendo este

riesgo más de la mitad con respecto a los casos en los que se emplearon donantes no diabéticos.

#### 4.4.2.2 Características del receptor

De las características del receptor incluidas en el análisis multivariante, solo encontramos significación en el valor del fibrinógeno, de manera que un valor de fibrinógeno menor en el momento del TH tuvo un efecto protector sobre la recidiva del VHC en el injerto hepático; y en el valor del D-MELD, de forma que en el grupo de pacientes que tuvieron recidiva viral hubo un número significativamente mayor de casos con un D-MELD  $\geq 1000$ .

**Tabla 66.** Modelo de regresión logística binaria de las características del receptor

	OR (IC 95%)	p
<b>Edad</b>	0,998 (0,994-1,054)	0,93
<b>Sexo masculino</b>	0,646 (0,190-2,191)	0,48
<b>GOT</b>	1,010 (0,998-1,022)	0,10
<b>GPT</b>	1,013 (0,999-1,028)	0,07
<b>Fibrinógeno</b>	0,991 (0,982-1,000)	<b>0,04</b>
<b>MELD</b>	0,919 (0,807-1,048)	0,20
<b>D-MELD</b>	0,999 (0,998-1,001)	0,39
<b>D-MELD &lt;1000</b>	0,257 (0,070-0,944)	<b>0,04</b>

En cuanto al valor de GOT y GPT, aunque ambas fueron mayores en el grupo de pacientes que tuvieron recidiva viral, tras el análisis realizado ninguna resultó

ser predictiva de recurrencia viral, aunque sí se vio una tendencia en el valor de la GPT.

#### 4.4.2.3 Manejo y evolución post-trasplante

Entre las variables incluidas en el análisis multivariante que analizan el manejo y la evolución post-trasplante, no encontramos ninguna significación estadística, y ninguna de ellas fue determinante de recidiva del VHC sobre el injerto.

Sin embargo, llama la atención que los pacientes que desarrollaron algún episodio de rechazo agudo tuvieron un riesgo casi 3 veces mayor de recidiva viral que los pacientes que no tuvieron episodios de rechazo. No obstante estos resultados no fueron estadísticamente significativos como se puede observar en la tabla 63.

**Tabla 67.** Modelo de regresión logística binaria de las variables dependientes del manejo y evolución post-trasplante

	OR (IC 95%)	p
<b>Isquemia fría</b>	1,004 (1,000-1,008)	0,07
<b>Rechazo agudo</b>	2,833 (0,862-9,309)	0,08

Por otro lado, encontramos una tendencia hacia la significación estadística en cuanto al tiempo de isquemia fría, que fue mayor en el grupo de pacientes que tuvieron recidiva del VHC sobre el injerto.

#### 4.4.3 MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MÚLTIPLE

Finalmente hemos realizado un modelo de regresión logística múltiple utilizando las variables que tuvieron significación estadística en el modelo de regresión logística binaria para analizar cuales de ellas tuvieron un verdadero impacto sobre la recidiva del VHC con la utilización de estos injertos independientemente de la interacción con el resto de variables.

**Tabla 68.** Modelo de regresión logística múltiple

	OR (IC 95%)	p
<b>Edad donante</b>	1,265 (1,026-1,559)	<b>0,02</b>
<b>DM donante</b>	0,083 (0,008-0,822)	<b>0,03</b>
<b>D-MELD <math>\geq 1000</math></b>	10,404 (1,787-60,562)	<b>0,00</b>

Tanto la edad del donante como el D-MELD resultaron ser factores de riesgo predictores de recidiva del VHC sobre el injerto hepático cuando se emplearon injertos procedentes de donantes  $\geq 70$  años.

Un D-MELD  $\geq 1000$  se asoció con un riesgo de recidiva del VHC 10 veces mayor que en los casos en los que su valor fue  $< 1000$ .

Por otro lado, la presencia de DM en el donante resultó ser un factor protector frente a la recidiva del VHC en injertos de edad avanzada, de forma que la utilización de injertos procedentes de donantes  $\geq 70$  años que eran diabéticos disminuyó el riesgo de recidiva del VHC sobre el injerto.

## 5. DISCUSIÓN



La progresiva mejoría de la técnica, los nuevos fármacos inmunosupresores y un mejor conocimiento de todos los aspectos fisiopatológicos que engloban el TH, han logrado que los resultados hayan ido mejorando progresivamente con el paso de los años. Este hecho ha fomentado que los distintos equipos de trasplante hayan ido buscando ampliar las indicaciones del mismo en un intento de mejorar el pronóstico de diferentes patologías que inicialmente no se beneficiaban del trasplante. Entre estas patologías destacan sobre todo las enfermedades tumorales, ampliando los criterios de inclusión de aquellas que ya se beneficiaban de este procedimiento como una alternativa para su tratamiento, y añadiendo otras donde inicialmente el TH no se consideraba una opción válida de tratamiento.

De forma paralela, el número de donantes convencionales ha ido disminuyendo progresivamente en los últimos años, sobre todo debido a las mejoras en las condiciones laborales de aquellas profesiones con mayor riesgo laboral y a una mayor seguridad vial que ha logrado que año tras año las tasas de muertes por accidente de tráfico vayan disminuyendo considerablemente.

Un aumento en las indicaciones junto con un descenso del número de donantes efectivos e idóneos (donantes jóvenes fallecidos a causa de un TCE) ha hecho que exista un fuerte desbalance entre la oferta y la demanda de injertos hepáticos, condicionando que el tiempo medio de espera para recibir un TH haya ido aumentando de forma progresiva en los últimos años.

Teniendo en cuenta todos estos aspectos, en la última década el interés de los distintos equipos de trasplante a lo largo de todo el mundo se ha centrado en buscar diferentes alternativas para ampliar el pool de donantes en un intento de minimizar el tiempo medio en lista de espera y, por lo tanto, la mortalidad del

paciente durante dicha espera. Entre estos donantes encontramos los de edad avanzada, una de las principales fuentes que ha permitido ampliar el número de donantes hepáticos hasta en un 20%.

A lo largo de estos años la edad del donante ha sido tema de controversia, no existiendo unanimidad entre la comunidad científica acerca de cuál debería ser el límite establecido a la hora de valorar la posibilidad de utilizar el hígado para un trasplante. Actualmente no existe consenso para establecer un punto de corte en la edad del donante que se considere seguro para garantizar los buenos resultados de un hipotético trasplante. Lo único que parece claro, atendiendo a las diferentes publicaciones científicas que hay al respecto, es que a partir de los 70 años parece existir más controversia en cuanto a la utilización de injertos hepáticos, y es que, mientras que hay multitud de estudios que muestran unos resultados similares a los obtenidos con injertos procedentes de donantes de menor edad, también hay otros muchos estudios cuyos resultados parecen desaconsejar su utilización de forma sistemática para la realización de un TH. De esta manera, hoy en día se recomienda que los injertos hepáticos  $\geq 70$  años deben ser evaluados cuidadosamente de forma individualizada y realizar un correcto emparejamiento donante-receptor para optimizar al máximo su rendimiento en términos de supervivencia del enfermo y del injerto.

España continúa a la cabeza de los países con mayor tasa de donación por millón de habitantes (pmh), y ha sido y sigue siendo un modelo a seguir por el resto de países en tácticas para aumentar el pool de donantes. En varios artículos publicados por el grupo de San Francisco, perteneciente a la Universidad de California <sup>(313, 314)</sup>, se realiza un estudio comparativo entre las tasas de donación en

España y en USA, habiéndose puesto de manifiesto las diferencias existentes entre los dos sistemas a la hora de buscar soluciones para ampliar el número de donantes. Entre estas tácticas destaca una mayor utilización de donantes de edad avanzada. Mientras en España la tasa de donantes  $\geq 70$  años ha aumentado de un 3,8 pmh a un 8,8 pmh (incremento del 132%) en la última década, en USA este aumento ha sido desde el 1 pmh hasta el 1,3 pmh. Esto supone que este tipo de donantes representen hasta el 25,4% en España frente al 4,4% del total de donantes en USA. Con estos resultados, las conclusiones obtenidas por los autores es que un mejor aprovechamiento de los injertos hepáticos de edad avanzada, siguiendo el modelo español, proporcionaría un aumento muy significativo del número de injertos disponibles de aproximadamente un 40% en USA.

En nuestra experiencia el número de TH realizados con donantes  $\geq 70$  años ha sido variable a lo largo de los años desde que se realizó el primero en 1994. No obstante, en los últimos 5 años esta tasa ha variado entre un 15,5% y un 22%, representando en el momento actual hasta casi un 20% del total de TH realizados anualmente con este tipo de donantes.

El presente estudio es uno de los que mayor tamaño muestral tiene analizando todas las publicaciones que hay al respecto en revistas indexadas hasta la fecha. Únicamente hemos encontrado 5 estudios con mayor número de casos que nuestra serie, de los cuáles 4 son multicéntricos: el publicado por Cuende et al <sup>(296)</sup> en 2005, el publicado por Segev et al <sup>(289)</sup> en 2007, el publicado por Shingal et al <sup>(285)</sup> en 2008 y el publicado por Franco et al <sup>(308)</sup> recientemente en 2014, mientras que solo el publicado por Cescon et al <sup>(255)</sup> en 2008 es el realizado en un solo centro (Bologna).

A diferencia de lo que ocurre con la mayor parte de trabajos publicados, en nuestro estudio hemos tenido la oportunidad de analizar múltiples características de los donantes, además de su edad, con el objetivo de evaluar su impacto en los resultados del trasplante, hecho del que por desgracia carecen la mayoría de los trabajos revisados, y que no permiten establecer si la edad del donante es el único factor que pueda desempeñar un efecto deletéreo en la supervivencia del injerto o es la interacción de otros factores no tenidos en cuenta. El hecho de disponer de múltiples datos clínicos, histopatológicos y analíticos nos ha permitido estudiar la influencia de todas estas variables en el funcionamiento del injerto hepático. Por otro lado, el hecho de que se trate de una cohorte más o menos amplia de pacientes trasplantados en un solo centro garantiza la estandarización de la técnica quirúrgica y del manejo posterior de cada paciente.

Si comenzamos a analizar los diferentes resultados obtenidos en nuestro estudio, podemos ver cómo los donantes  $\geq 70$  años fueron predominantemente mujeres, tuvieron una mayor tasa de sobrepeso y/u obesidad y una mayor tasa de DM e HTA. Si analizamos cualquier informe del Instituto Nacional de Estadística (INE), estos resultados son fáciles de interpretar teniendo en cuenta que la esperanza de vida en nuestro medio es mayor en mujeres que en hombres y que en esta franja etaria la obesidad, la DM y la HTA, son más prevalentes que en personas más jóvenes. Además, el hecho de que la presencia de sobrepeso y obesidad fuesen significativamente más frecuentes en el grupo de donantes  $\geq 70$  años, favorece el aumento de la incidencia de HTA y DM en el contexto de lo que conocemos como síndrome metabólico.

El sexo del donante ha sido considerado como un factor de riesgo para una peor supervivencia del injerto hepático a lo largo de los años <sup>(290-293)</sup>. Varios estudios en la década de los 80 demostraron que con el TH se cambiaba el contenido citosólico de receptores androgénicos y estrogénicos, lo que explicaba porqué la utilización de injertos femeninos en receptores masculinos tenía un impacto negativo en la supervivencia del injerto. En el estudio realizado por Kahn et al <sup>(294)</sup>, podemos observar los cambios hormonales que tienen lugar con el trasplante. Por otro lado, otros estudios no han encontrado diferencias significativas en los resultados del trasplante en función del emparejamiento donante-receptor según el sexo de ambos. Teodorescu et al <sup>(293)</sup> analizaron 28.000 trasplantes del Registro de la UNOS, encontrando que los donantes femeninos tenían unas tasas mayores de obesidad, una edad mayor y un mayor número de factores de riesgo cardiovascular asociados. Una vez que estos parámetros fueron ajustados, los resultados fueron similares entre unos grupos y otros en función del sexo del donante y el receptor, por lo que concluyeron que el sexo del donante no tenía ningún impacto en los resultados a corto y largo plazo del TH. Hoy en día el sexo del donante no se considera un factor de riesgo para un peor funcionamiento del injerto hepático o, al menos, la mayoría de los equipos de trasplante no lo tienen en cuenta a la hora de realizar el emparejamiento donante-receptor.

En nuestra serie, como ya se ha hecho referencia, los donantes de sexo femenino predominaron de forma significativa sobre los de género masculino entre los trasplantes realizados con injertos  $\geq 70$  años, mientras que entre los donantes más jóvenes predominó principalmente el género masculino. Basándonos en el estudio de Teodorescu et al <sup>(293)</sup>, este hecho probablemente haya contribuido también paralelamente a incrementar las tasas de obesidad, HTA y DM en nuestro

grupo de estudio. Es decir, a edades más avanzadas, en nuestro caso  $\geq 70$  años, el sexo femenino predomina sobre el masculino, y estos donantes además conllevan unas tasas mayores de obesidad y factores de riesgo cardiovascular asociados. En cuanto a la influencia del sexo del donante y del emparejamiento donante-receptor basándonos en el sexo de ambos, hemos podido observar como en el grupo de trasplantes realizados con injertos  $< 65$  años cuando se realizaba un emparejamiento donante mujer con receptor varón, que la supervivencia del injerto hepático disminuía a largo plazo de forma significativa, hecho que curiosamente desaparecía cuando lo analizamos de igual manera en el grupo de pacientes que fueron trasplantados con un injerto  $\geq 70$  años. Atendiendo a los resultados comentados con anterioridad donde se atribuía este hecho a las alteraciones hormonales que tenían lugar, podríamos decir que con el aumento de la edad del donante la magnitud de estos cambios podría ser menor disminuyendo así su impacto en la supervivencia del injerto. No obstante, si realizáramos un ajuste de los parámetros mencionados por Teodorescu et al <sup>(293)</sup>, probablemente desaparecieran estas diferencias ya que en todos estos parámetros encontramos diferencias entre los dos grupos de estudio. Además, tras realizar los pertinentes análisis multivariantes en ningún caso obtuvimos que el sexo, tanto del donante como del receptor, tuvieran alguna influencia en la supervivencia del injerto hepático, ni tampoco el emparejamiento donante-receptor atendiendo al sexo de ambos. Por todo ello, podemos decir que el sexo del donante y del receptor así como el emparejamiento donante-receptor, no juegan ningún papel en el resultado del TH con injertos de edad avanzada  $\geq 70$  años en cuanto a supervivencia del injerto se refiere.

La influencia de los factores de riesgo cardiovascular del donante ha sido valorada en pocos estudios <sup>(255,289,307)</sup>. Por lo general, al igual que en nuestra serie, la incidencia tanto de DM como de HTA es más elevada entre los donantes de mayor edad. En los estudios de Segev et al <sup>(289)</sup> y de Álamo et al <sup>(307)</sup>, la presencia de DM en el donante se relacionó directamente con una peor supervivencia del injerto de forma independiente después de completar el análisis multivariante. La explicación para este hecho es que la microangiopatía de la diabetes probablemente tenga un impacto negativo en el funcionamiento del injerto, y ésta sea la razón por la que a largo plazo la supervivencia del injerto sea menor. En cuanto a la presencia de HTA, no hay por el momento evidencia de que tenga un impacto negativo en el funcionamiento del injerto hepático. En nuestro caso, una mayor tasa de HTA entre los donantes de mayor edad no tuvo ninguna influencia en la supervivencia del injerto. Sin embargo, la DM del donante resultó ser un factor de riesgo relacionado con una peor supervivencia del injerto casi duplicando el riesgo de pérdida del mismo. Este hecho es similar al descrito por Álamo et al <sup>(307)</sup>, por lo que podemos decir que la presencia de DM en donantes de edad avanzada puede contribuir a una peor supervivencia del injerto hepático, probablemente secundario a eventos microangiopáticos que tienen lugar con el paso del tiempo. En donantes más jóvenes seguramente el desarrollo de estos eventos pueda verse contrarrestado por un menor tiempo de evolución de la enfermedad y, por lo tanto, una menor asociación de alteraciones a nivel de la microcirculación que comprometan la viabilidad del injerto. No obstante, tras aplicar un modelo multivariable de regresión de Cox, la DM del donante perdió su significación estadística, por lo que no podemos concluir que juegue un papel fundamental y sea un factor de riesgo independiente en la supervivencia del injerto

hepático, sino que más bien es un factor que, en combinación con otras variables, puede ser determinante en la supervivencia del injerto.

Otro hecho a contrastar en cuanto a la presencia de DM en el donante es que, después de realizar un modelo de regresión logística binaria y múltiple en búsqueda de factores predisponentes de recidiva de la hepatitis por el VHC sobre el injerto en pacientes trasplantados con injertos  $\geq 70$  años, la DM resultó ser un factor protector de la recidiva del VHC con una OR de 0,083. No existe nada publicado en la literatura acerca de la relación de la DM del donante con la recurrencia del VHC sobre el injerto hepático. Previamente se han referido múltiples factores relacionados con la recidiva del VHC después del TH (factores pre, peri y postrasplante<sup>(280)</sup>), muchos de los cuales no hemos podido analizar en el presente estudio, por lo que ante la falta de evidencia científica y del análisis de otros factores que sí han demostrado tener una importante relación con la evolución de la recidiva del VHC después del TH, no podemos asegurar que la DM del donante ejerza un papel protector frente a la recidiva del VHC sobre el injerto. Sería necesario analizar todas estas variables para estudiar qué relación guardan con la presencia de DM en el donante y si realmente este hallazgo esconde una relación con otros factores.

La obesidad del donante es otro factor determinante cuya relación con la esteatosis del injerto hepático se ha tenido en cuenta a la hora de evaluar un posible donante hepático. En la mayoría de los estudios publicados no se hace referencia a la presencia de obesidad en el donante en base al valor del IMC, y lo que se valora sobre todo es la presencia de esteatosis hepática. Únicamente dos estudios de todos los revisados en la literatura han analizado la presencia de

obesidad en el donante de forma paralela a la presencia de esteatosis. En el estudio de Jiménez et al <sup>(260)</sup> y en el estudio de Selzner et al <sup>(301)</sup> hemos encontrado una relación directa con la supervivencia del injerto, y es que en ambos, independientemente de que la tasa de obesidad del donante fuese mayor o menor en el grupo de casos trasplantados con un injerto añoso, la misma resultó ser un factor de riesgo independiente para una peor supervivencia del injerto. Sin embargo, en ninguno de ellos se hace referencia a la relación de la obesidad con la esteatosis hepática. En el presente trabajo, la tasa de obesidad en el donante fue mayor en el grupo de pacientes que se trasplantaron con un injerto  $\geq 70$  años (27% vs. 12,6%). Aunque de forma global no encontramos diferencias respecto a la presencia de esteatosis del injerto entre ambos grupos de estudio, entre los donantes de menor edad predominó una esteatosis microvacuolar frente a una esteatosis macrovacuolar leve entre los donantes de mayor edad. Las tasas de esteatosis moderada/grave fueron similares entre ambos grupos, inferiores al 3% en todos los casos. Este hecho podría explicar que la obesidad sea un factor de riesgo para una peor supervivencia del injerto. Además, el análisis multivariable confirma los resultados publicados por Jiménez et al <sup>(260)</sup> siendo igualmente la obesidad del donante un factor de riesgo independiente para una peor supervivencia del injerto. Sin embargo, ni la esteatosis microvacuolar ni la esteatosis macrovacuolar leve son contraindicaciones para la utilización de estos injertos en el trasplante, al menos por sí solas. Probablemente el hecho de que la obesidad del donante se relacione con una menor supervivencia del injerto después del trasplante sea consecuencia de la interacción de distintos factores de riesgo asociados a la propia obesidad como son una mayor incidencia de esteatosis y factores de riesgo cardiovascular.

En cuanto a las causas de éxitus del donante, en ambos grupos la causa principal fue la hemorragia cerebral espontánea sin antecedente traumático seguida del TCE. Sin embargo, la tasa de ACVA como causa del éxitus del donante fue significativamente mayor entre los donantes  $\geq 70$  años, en los que se presentó en un 16,8%, frente a un 7,3% en el grupo de donantes más jóvenes. La variabilidad en las causas de éxitus ha ido ligada a la edad durante muchos años. El TCE siempre ha sido una causa de éxitus más común entre la gente joven, sana y sin comorbilidades importantes asociadas, mientras que los ACVA son más frecuentes entre la población de mayor edad. Los distintos estudios realizados a lo largo de los últimos años analizando el impacto de la edad del donante así lo han corroborado, y es que en la mayoría la causa de éxitus del donante ha sido una variable con diferencias significativas cuando se comparaban donantes de edad avanzada con donantes más jóvenes, siendo el ACVA más frecuente entre los donantes de mayor edad y el TCE más frecuente entre los más jóvenes (253,255,257,259,279,283).

En el RETH de 2012, podemos observar cómo de forma paralela al aumento de la edad media de los donantes han ido variando las causas de éxitus del mismo, con un descenso progresivo de los TCE a expensas de un aumento de los ACVA. El impacto de este hecho en la supervivencia del injerto solo se ha puesto de manifiesto en el estudio de Segev et al <sup>(289)</sup>, donde no solo encontraron diferencias en cuanto a la tasa de éxitus por ACVA entre los donantes  $\geq 70$  años, sino que además este hecho supuso un factor de riesgo independiente para una mayor tasa de pérdida del injerto. El riesgo de pérdida del injerto fue 1,3 veces superior cuando el donante había fallecido por un ACVA. A pesar de estos resultados, finalmente no concluyeron que la presencia de otras causas de éxitus diferentes al

ACVA contribuyeran a mejorar los resultados del TH con injertos  $\geq 70$  años. En nuestro caso ocurre algo similar. Así, al realizar el análisis multivariante el ACVA como causa de éxitus del donante contribuyó de forma significativa a una mayor pérdida del injerto multiplicando el riesgo x1,6 veces, aunque al analizar la supervivencia del injerto mediante curvas de Kaplan-Meier, las diferencias en cuanto a la causa de éxitus del donante no fueron estadísticamente significativas, por lo que aunque este factor parece influir en la supervivencia del injerto, por sí solo no parece ser determinante a la hora de valorar el empleo o no del injerto.

Si continuamos analizando otras características de los donantes, hemos comprobado cómo en el grupo de donantes  $\geq 70$  años tuvimos un tiempo medio en UCI menor con respecto al grupo de donantes más jóvenes y un menor número de episodios de hipotensión arterial y PCR. Esto es principalmente debido a que a la hora de seleccionar donantes de edad avanzada se ha utilizado un criterio de selección más estricto de estos parámetros en un intento de optimizar en la medida de lo posible un mejor funcionamiento del injerto. El tiempo en UCI no es por sí mismo un factor de riesgo para una peor supervivencia del injerto hepático, pero sí lo son los cambios hemodinámicos, nutricionales y de otra índole que se producen durante una estancia prolongada en la unidad y que pueden conllevar un peor funcionamiento del injerto, por lo que asociado a otros factores de riesgo debe ser un factor a tener en cuenta a la hora de evaluar los posibles donantes hepáticos <sup>(233)</sup>. Cameron et al <sup>(295)</sup> analizaron su experiencia con más de 1000 TH y encontraron 4 factores de riesgo que afectaban de forma significativa a la supervivencia del injerto, entre los que estaba una estancia en UCI mayor de 5 días. Por otro lado, en el estudio del Registro Español de Trasplante Hepático realizado por Cuende et al <sup>(296)</sup>, una estancia prolongada en UCI  $>6$  días fue un factor de riesgo para una

peor supervivencia del injerto. Por todo ello, la estancia en UCI, aunque no debe ser un factor excluyente a la hora de valorar la aceptación de un injerto hepático, debe ser una variable a tener en cuenta junto con otras a la hora de tomar esta decisión. No obstante, hoy en día, aunque es un criterio importante para valorar el donante, no se considera un criterio expandido de donación para la mayoría de los grupos como podemos ver en el estudio realizado por Bruzzone et al <sup>(299)</sup> en el que se realiza una encuesta a nivel europeo donde se valoran todos los criterios tenidos en cuenta por cada uno de los grupos para la donación con criterios expandidos. El impacto que tiene esta variable en la supervivencia del injerto no se ha visto incrementado con la edad del donante, aunque existe una tendencia entre todos los grupos a minimizar en la medida de lo posible este valor cuando se emplean donantes de edad avanzada habida cuenta de lo comentado con anterioridad. En relación a la mayor presencia de episodios de hipotensión arterial y PCR, ambos son parámetros que han estado íntimamente relacionados con una menor supervivencia del injerto hepático, por lo que son dos factores que deben ser evaluados muy cuidadosamente cuando se selecciona al donante <sup>(297,298)</sup>. No obstante, al igual que ocurre con el tiempo medio en UCI del donante, no se ha visto que estos dos hechos tengan mayor impacto en la supervivencia del injerto a medida que aumenta la edad del donante. De igual manera existe una tendencia generalizada entre todos los grupos de TH a minimizar el valor de estas dos variables cuando se emplean donantes añosos con la intención de minimizar posibles factores que puedan comprometer el correcto funcionamiento del injerto.

En relación a los parámetros analíticos del donante, entre los que hemos encontrado diferencias al comparar los dos grupos de estudio, tenemos una mayor tasa de hiperglicemia. Este hallazgo está relacionado con una mayor tasa de DM

entre los donantes de edad avanzada por las causas que ya se han descrito previamente. En cuanto a la natremia y el valor de las transaminasas, en múltiples estudios se ha puesto de manifiesto su impacto en la supervivencia del injerto. Una mayor hipernatremia en el donante y un mayor valor de transaminasas son factores de riesgo independientes de supervivencia del injerto hepático. Este hecho se confirma de nuevo en el estudio de Bruzzone <sup>(299)</sup>, donde una natremia por encima de 165 mmol/L es considerada hasta por el 70% de los grupos que participaron en el estudio como un criterio expandido de donación. Algo parecido pasa con el valor aumentado de GOT y GPT, y es que, aunque muchos grupos lo consideran un criterio expandido de donación, el punto de corte utilizado por éstos es muy variable. En el estudio de Bruzzone <sup>(299)</sup>, alrededor del 20% de los grupos consultados consideraron un valor de GPT >105 UI/L y un valor de GOT >90 UI/L como criterios expandidos. A la hora de seleccionar los donantes de edad avanzada hemos sido más estrictos al analizar otras características diferentes a la edad del donante que pudieran condicionar la viabilidad del injerto hepático. Sin embargo, ninguno de los parámetros analizados entre los que encontramos diferencias significativas tuvieron repercusión alguna ni sobre la supervivencia del injerto ni sobre la progresión de la fibrosis asociada a la recidiva del VHC sobre el injerto, por lo que su análisis a la hora de evaluar un posible donante hepático debe realizarse de forma individualizada y en el contexto de otras muchas variables que igualmente puedan jugar alguna influencia.

La presencia de esteatosis, uno de los principales problemas cuando se valora la utilización de los injertos procedentes de donantes añosos, no supuso ningún inconveniente en nuestro caso. Como ya hemos comentado, en nuestro servicio es obligatorio la realización de una biopsia hepática cuando se está valorando un

donante de edad avanzada o cuando se sospecha cualquier anomalía macroscópica. La esteatosis hepática es más prevalente entre personas de mayor edad, y es un factor que va a influir de una forma determinante en el funcionamiento del injerto hepático. En el estudio realizado por Yersiz et al <sup>(231)</sup> se ha demostrado que realizar una estimación de la esteatosis del injerto basándose solo en el aspecto macroscópico del hígado es poco válida, por lo que una biopsia es fundamental en estos casos. En nuestra experiencia no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el tipo y el grado de esteatosis al comparar los dos grupos del estudio. Sin embargo, este hallazgo no significa nada, ya que todos los donantes añosos fueron seleccionados en base a los resultados de una biopsia realizada previamente a su aceptación. Sería interesante analizar qué proporción de injertos procedentes de donantes de edad avanzada se rechazaron por el grado de esteatosis, pero lamentablemente no hemos podido estudiar este hecho con nuestra base de datos, en la que no se han recogido las características de los donantes no empleados. Teniendo en cuenta los resultados del trabajo de Yersiz et al <sup>(231)</sup> y los datos del RETH del 2011, donde la esteatosis fue la principal causa de rechazo de un injerto para la realización de un TH, parece obligatorio realizar una biopsia hepática que confirme estos hallazgos para optimizar la utilización de este tipo de injertos. La esteatosis no debería ser evaluada simplemente por el aspecto macroscópico del injerto, aun siendo realizada esta evaluación por cirujanos expertos, ya que probablemente se estén desestimando un número importante de injertos que podrían haber sido utilizados para realizar un trasplante.

Si analizamos a continuación las diferencias entre las características del receptor encontradas entre los dos grupos, podemos ver cómo los donantes de

edad avanzada se emplearon con mayor frecuencia, y de forma estadísticamente significativa, en receptores de mayor edad. Mientras que en el grupo A hubo una tasa de receptores con una edad  $\geq 50$  años del 76,3%, en el grupo B esta tasa fue del 59,2%. Si repasamos los diferentes trabajos publicados en los últimos años para el estudio del impacto de la edad del donante en los resultados del TH, observamos que en la mayor parte, éste es un hallazgo casi constante. Sin embargo, su impacto en la supervivencia del injerto es un hecho muy poco estudiado hasta la fecha. En nuestra serie, al estudiar el impacto que tenía la combinación de la edad del donante junto con la del receptor, hemos observado cómo a mayor suma de la edad del donante y el receptor, hubo una tendencia a una mejor supervivencia del injerto si obviamos el grupo donde la suma fue  $>150$ , que estaba formado únicamente por 6 pacientes y ninguno tenía un seguimiento superior a 5 años. Este grupo además estaba formado por receptores mayores a 70 años, edad en la que se ha visto que existe un descenso importante de la supervivencia del injerto, y límite etario utilizado en la actualidad por muchos grupos de trasplante como la edad máxima a la que se puede valorar la realización de un TH independientemente de otras variables. No obstante, las diferencias encontradas no alcanzaron la significación estadística. Chedid et al <sup>(300)</sup>, de la Clínica Mayo, afirman que aunque la edad avanzada del receptor sea un factor de mal pronóstico en el TH, los resultados obtenidos por su grupo a 3 años cuando se emplearon donantes  $\geq 70$  años fueron similares entre receptores de menor edad y de mayor edad, defendiendo el empleo de donantes añosos como una buena alternativa para trasplantar receptores de edad avanzada. Por otro lado, Selzner et al <sup>(301)</sup> encontraron un impacto negativo al asociar donantes y receptores añosos en el TH con una peor supervivencia del injerto hepático, sobre todo cuando esta

asociación tenía lugar en pacientes VHC+. Con estos resultados concluyeron que la asociación de donantes añosos con receptores VHC+ jóvenes, podía minimizar el impacto de la edad del donante en la recidiva del VHC sobre el injerto. En nuestra serie, a pesar de que la edad del receptor resultó ser un factor de riesgo para una peor supervivencia del injerto hepático, la supervivencia obtenida para los diferentes grupos fue similar. Es decir, la edad del receptor es un factor de riesgo reconocido que aumenta el riesgo de pérdida del injerto, lo que hace que la supervivencia de los injertos  $\geq 70$  años sea menor debido a la tendencia que existe al utilizarlos en receptores de mayor edad. Sin embargo si comparamos la supervivencia del injerto hepático en pacientes de edad avanzada en función de la edad del donante, no existen diferencias significativas. Teniendo esto en cuenta, al igual que Chedid et al <sup>(301)</sup>, con nuestros resultados podríamos afirmar que el empleo de donantes de edad avanzada es una buena alternativa para trasplantar a receptores de edad avanzada.

Si nos fijamos en la etiología que motivó la indicación del TH, vemos cómo de forma significativa en el grupo A hubo una mayor tasa de pacientes con CHC, y en el grupo B una mayor tasa de pacientes VHC+. Los pacientes con CHC en la mayoría de los casos tienen una cirrosis hepática compensada y la situación clínica del paciente suele ser habitualmente aceptable, minimizando así los riesgos del procedimiento quirúrgico. En muchas de las series publicadas con donantes añosos, al igual que nos ha ocurrido a nosotros, la tasa de CHC como indicación de TH es mayor en el grupo de TH realizados con donantes de edad avanzada <sup>(253)</sup>. Ningún estudio hasta la fecha ha puesto de manifiesto que la supervivencia de estos pacientes se vea afectada al emplear donantes de edad avanzada. Segev et al <sup>(289)</sup> incluyeron la presencia de CHC en el análisis multivariable buscando su

impacto real tanto en la supervivencia del injerto como en la del paciente, y no encontraron diferencias estadísticamente significativas. En nuestra serie, aunque la tasa de pacientes con CHC fue mayor en el grupo de estudio, no fue una característica que afectase significativamente a la supervivencia del injerto, es decir, los resultados del TH en pacientes con CHC fueron similares cuando se emplearon donantes de edad avanzada y cuando éstos fueron más jóvenes. Sin embargo, la presencia de CHC resultó ser un factor de riesgo independiente para una peor supervivencia del injerto, algo lógico teniendo en cuenta que el CHC es la indicación para TH que menor supervivencia a largo plazo tiene comparando las distintas etiologías por las que se realiza el trasplante, como podemos observar en los datos del RETH del 2012 <sup>(129)</sup>. El hecho casi constante en las diferentes series publicadas de que los injertos añosos se utilicen sobre todo en pacientes con patología tumoral como es el CHC, ha podido ser la clave para que en muchas de ellas la supervivencia tanto del paciente como del injerto hayan sido peores que al emplear injertos de menor edad, por lo que este factor se debe tener muy en cuenta a la hora de interpretar los resultados cuando se comparen los resultados del TH al utilizar injertos de edad avanzada frente a injertos procedentes de donantes más jóvenes.

En cuanto a los pacientes VHC+, el impacto de la edad del donante ha sido una variable muy estudiada desde hace varios años después de que aparecieran los primeros estudios que pusieron de manifiesto el impacto negativo que tenían estos donantes en la supervivencia del injerto <sup>(261-269)</sup>. La edad del donante supuso un factor independiente para una recidiva viral sobre el injerto más precoz y más agresiva, teniendo una repercusión inmediata tanto en la supervivencia del injerto como en la del paciente. El principal problema que esto supuso es que los

principales estudios que analizaron el impacto de la edad del donante en la recidiva del VHC sobre el injerto demostraron que este impacto ya era negativo a partir de los 50 años. Boin et al <sup>(262)</sup> publicaron una supervivencia del paciente de casi el 70% a 1 año en pacientes VHC+ que recibieron un injerto de un donante <50 años, mientras que la misma descendía hasta el 45% cuando el injerto hepático procedía de un donante  $\geq$ 50 años. Por otro lado, Mutimer et al <sup>(264)</sup> publicaron que el impacto negativo de los donantes de edad avanzada sobre los receptores VHC+ era ya un hecho a partir de los 40 años. Desafortunadamente, una restricción en el empleo de donantes >50 años en el trasplante de pacientes VHC+ conllevaría una disminución de la disponibilidad de injertos para trasplantar a este grupo de pacientes de aproximadamente el 50%, con el consiguiente aumento de la mortalidad en lista de espera, y aunque probablemente otros grupos de pacientes se beneficiarían más del empleo de estos injertos, no sería ético ofrecer estos injertos de peor calidad únicamente a pacientes VHC - <sup>(280)</sup>. A pesar de estos hallazgos, son muchos los estudios en los que se afirma que los donantes de edad avanzada pueden utilizarse sistemáticamente de forma segura. No obstante, en la mayoría de las series se incluyen todos los grupos etiológicos y no se realiza un análisis exhaustivo por separado de los paciente con VHC <sup>(237, 243, 244, 246, 247, 249, 251, 257-259, 282)</sup>. Si nos fijamos en los primeros estudios publicados que utilizaron como punto de corte los 50 y 60 años <sup>(236, 237, 243-246)</sup>, todos realizan un análisis comparativo entre dos grupos de edad del donante y nunca encuentran diferencias estadísticamente significativas en cuanto a supervivencia del injerto se refiere. Así, Wall et al <sup>(236)</sup> publican una supervivencia a 1 año del 65% con injertos  $\geq$ 50 años, Adam et al <sup>(237)</sup> publican una supervivencia del injerto a 1 año del 93%, Akatmasu et al <sup>(243)</sup> publican una supervivencia actuarial del injerto a 5 años del

72%. Por otro lado, los estudios que mostraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia del injerto a medida que aumentaba la edad del donante, tampoco realizaron un análisis exhaustivo teniendo en cuenta diferentes variables que pudieran afectar a los resultados, y se limitan igualmente a comparar 2 grupos en función de la edad del donante. Marino et al <sup>(244)</sup> publican una supervivencia a 2 años del 43% con injertos de donantes  $\geq 60$  años, Washburn et al <sup>(245)</sup> una supervivencia a 5 años del 44,8% con injertos  $\geq 60$  años y Detre et al <sup>(239)</sup> que encontraron una tasa de pérdida del injerto del 27% a 5 años cuando se emplearon injertos  $\geq 50$  años. Todos son estudios de los años 90, y la mayoría defienden el empleo de donantes de edad avanzada como una forma segura de ampliar el pool de donantes, aunque los resultados obtenidos por algunos grupos podrían poner ésto en entredicho. Como hemos comentado, en ninguno de ellos se hace referencia a cofactores que pudieran interactuar con la edad del donante y justificar estos hallazgos. Además los resultados son muy diferentes entre las diferentes series, por lo que estos estudios, lejos de poder establecer unas recomendaciones en el uso de injertos de edad avanzada, lo único que parecen determinar es un punto de partida para ampliar los conocimientos sobre el efecto de la edad del donante en la supervivencia de los injertos hepáticos en un intento de realizar estudios más exhaustivos que puedan proporcionar información adicional. En 2008, Anderson et al <sup>(247)</sup> analizaron su experiencia con donantes  $\geq 60$  años, compararon los resultados entre 2 periodos de estudio, antes y después de 2001, y encontraron que, aunque en ningún periodo hubo diferencias entre ambos grupos de estudio, en el 2º periodo la supervivencia del injerto con donantes  $\geq 60$  años había mejorado considerablemente en relación a una mayor tasa de utilización de estos donantes, lo que pone de manifiesto la mejora en los

resultados con este tipo de donantes a medida que aumenta la experiencia y el mejor conocimiento de los mismos. Posteriormente se comenzaron a analizar los resultados con el empleo de donantes  $\geq 70$  años y donantes  $\geq 80$  años. De igual manera, la mayoría de los estudios comparaban de forma global un grupo de pacientes que recibía un injerto de un donante  $\geq 70-80$  años con otro grupo que recibía un injerto de un donante más joven, no encontrando diferencias significativas pero tampoco analizando subgrupos <sup>(254, 256-259)</sup>. Una vez publicados los primeros estudios <sup>(261)</sup> en los que se empiezan a poner de manifiesto los diferentes aspectos del TH que influyen directamente en el resultado del mismo, es cuando los diversos grupos empiezan a buscar qué características, tanto del donante como del receptor y del propio procedimiento quirúrgico, influían en la supervivencia del injerto hepático. Entre estos factores, el principal es la presencia del VHC. Muchos de los estudios mencionados no tuvieron en cuenta la presencia del VHC, otros directamente excluyeron a estos pacientes del estudio, y algunos que analizando la presencia de VHC en los 2 grupos encontraron diferencias significativas en cuanto a una mayor tasa de empleo de injertos de donantes jóvenes en estos pacientes, no estudiaron el impacto que pudiera tener este hecho en los resultados del TH.

Si analizamos aquellos trabajos en los que se estudió por separado el impacto en la supervivencia de paciente y/o injerto del VHC, podemos ver cómo todos concluyen que los resultados son peores a medida que aumenta la edad del donante <sup>(253, 255, 260, 280, 283, 300)</sup>. Kim et al <sup>(252)</sup> encontraron que la supervivencia del injerto hepático disminuía hasta el 20% a 3 años cuando se implantaban injertos procedentes de donantes  $\geq 70$  años en receptores con VHC. Nardo et al <sup>(253)</sup> al comparar la supervivencia del injerto cuando el donante era  $\geq 80$  años y cuando

era  $\leq 40$  años encontraron diferencias estadísticamente significativas. La supervivencia del injerto a 5 años en el primer caso fue del 40%, mientras que en el segundo caso la misma fue superior al 70% cuando se empleaban estos injertos en receptores VHC +. Cescon et al <sup>(255)</sup> hallaron una supervivencia del injerto a 5 años del 72% con donantes <50 años (grupo 1), 85% con donantes entre 50-59 años (grupo 2), 52% con donantes entre 60-69 años (grupo 3), 65% con donantes entre 70-79 años (grupo 4) y del 71% con donantes  $\geq 80$  años (grupo 5), solo encontrando diferencias estadísticamente significativas al comparar el grupo 1 con el 3 y el grupo 2 con el 3. Las razones que expusieron para explicar estos resultados fueron que los donantes del grupo 5 pudieron tener ventajas por haber sido seleccionados de forma más estricta, mientras que destacan el no haber podido estudiar otras variables como el tipo de terapia antiviral utilizado y la respuesta a la misma, así como otras características como la carga viral, el genotipo viral, la infección por CMV después del trasplante y el uso de OKT3 y bolos de esteroides, todas ellas variables que han demostrado en diferentes estudios estar relacionadas con un peor resultado del trasplante en pacientes VHC+. En el estudio realizado por García Reyne et al <sup>(280)</sup>, también analizando la experiencia del Hospital 12 de Octubre de Madrid, la edad del donante, junto con la carga viral del VHC previa al trasplante y la sobre-inmunosupresión fueron factores independientes asociados con una mayor tasa de recidiva más grave sobre el injerto, lo que nos indica la importancia de la reflexión realizada al respecto en el trabajo de Cescon et al <sup>(255)</sup>. Uno de los últimos estudios publicados sobre donantes  $\geq 70$  años es el realizado por Chedid et al <sup>(300)</sup> donde la supervivencia con injertos de edad avanzada en grupos de edad entre 60-69 años y 70-79 años fue significativamente menor que con injertos de menor edad cuando se utilizaban en

receptores VHC+, recomendando la restricción de estos donantes en este grupo de receptores. Finalmente, dos de las series de mayor envergadura publicadas en la literatura y que tratan de pleno el impacto de la edad del donante en los resultados del TH, como son la de Singhal et al <sup>(285)</sup> y la de Segev et al <sup>(289)</sup>, quienes tras analizar sus resultados terminan recomendando que la utilización de injertos de edad  $\geq 70-80$  años debería reservarse para aquellos pacientes que cumplan una serie de características entre las que se encuentran una serología negativa para el VHC. Franco et al <sup>(308)</sup>, en el análisis del Registro Andaluz de Trasplante, después de estudiar diferentes variables que influyeran en la supervivencia del injerto cuando éste era  $\geq 70$  años, también concluyeron que debería restringirse su utilización en pacientes VHC+ al ver que la supervivencia disminuía de forma significativa al compararla con otros grupos etiológicos. No obstante, no hacen una comparación de otros pacientes VHC+ trasplantados con injertos de menor edad, por lo que este hallazgo puede ser cuestionable. En base a todo lo comentado con respecto al VHC, parece que no queda lugar a dudas acerca de que la edad del donante está íntimamente relacionada con un peor resultado del TH en los pacientes VHC+.

De forma global podemos decir que los resultados del TH en receptores VHC+ son peores a medida que aumenta la edad del donante en relación a una recidiva del VHC más agresiva y más precoz, pero la escasez progresiva de donantes, cuya edad, por otro lado, cada vez es más avanzada, hace que no podamos restringir de forma absoluta el empleo de donantes jóvenes para trasplantar a pacientes VHC+, debiendo realizar un emparejamiento donante-receptor exhaustivo para optimizar en la medida de lo posible el resultado del TH con el empleo de estos injertos. En nuestra serie podemos ver cómo la

supervivencia tanto del paciente como del injerto fueron similares entre ambos grupos independientemente de la etiología que motivó la indicación, aunque cuando se emplearon donantes  $\geq 70$  años en receptores VHC+ la supervivencia actuarial a 5 años bajó hasta el 45%. El descenso en la supervivencia del injerto con donantes  $\geq 70$  años hasta por debajo del 50% a 5 años nos obligó a realizar un análisis más exhaustivo al respecto buscando los factores que pudieran explicar este hecho. Tras analizar por separado la supervivencia del injerto en pacientes VHC+ en función de la edad del donante estratificada, hemos podido ver cómo la misma fue peor en los pacientes VHC+ que recibieron un injerto añoso, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas hasta alcanzar los 80 años como punto de corte, donde la supervivencia del injerto fue de apenas el 15% a los 5 años. Si analizamos la supervivencia del injerto en pacientes VHC+ únicamente seleccionando los donantes de 70-79 años, las diferencias continuaron sin ser estadísticamente significativas, pero la supervivencia del injerto hepático subió hasta casi el 60% a 5 años.

Como hemos comentado, tras eliminar los casos realizados con donantes  $\geq 80$  años, la supervivencia a 5 años en el grupo de estudio fue del 58,7% frente al 62,4% cuando se emplearon injertos de donantes  $< 65$  años, por lo que en nuestro caso, independientemente de la recurrencia de la hepatitis sobre el injerto hepático, la supervivencia del mismo, aunque fue menor cuando se emplearon injertos de donantes más añosos, obtiene unas diferencias que no alcanzan la significación estadística, y los resultados obtenidos nos permiten defender la utilización de injertos hepáticos procedentes de donantes entre 70-79 años de forma segura y con unos resultados aceptables y equiparables al empleo de donantes  $< 65$  años. Si decidiéramos restringir el empleo de donantes de edad avanzada en receptores

VHC+, según lo publicado en la literatura, deberíamos utilizar como punto de corte los 50 años, ya que en la mayoría de los estudios se han obtenido diferencias significativas a partir de esta edad en cuanto a una recidiva del virus más agresiva y más precoz. Después de analizar nuestros resultados, la supervivencia del injerto de donantes entre 70-79 años ha sido similar a la obtenida con injertos entre 50-65 años.

La tasa de recidiva del VHC fue similar entre nuestros dos grupos analizados, aunque en el grupo de estudio ésta fue más precoz y más agresiva de forma estadísticamente significativa. Nuestros resultados confirman algo ya establecido en los últimos años por muchos de los estudios mencionados. El principal problema de estos estudios, como ya analizaron Cescon et al <sup>(255)</sup>, es que en ninguno se tienen en cuenta cofactores que han demostrado igualmente estar relacionados con las características de la recidiva del VHC, y que podrían poner en duda si los malos resultados obtenidos con el empleo de injertos de edad avanzada en receptores VHC+ son solo debidos al impacto de la edad del donante o juega algún papel alguna/s de las variables mencionadas. Si analizamos todos los estudios referidos, podríamos dividirlos en dos tipos: los que analizan variables independientes de recidiva del VHC entre la que está la edad del donante, y los que analizan los resultados del trasplante con donantes de edad avanzada en cuanto a supervivencia de paciente e injerto se refiere. Los primeros establecen una serie de variables que determinan de forma independiente una peor evolución de la hepatitis después del trasplante, y en los segundos estas variables apenas son analizadas como posibles cofactores junto con la edad del donante en la supervivencia del injerto cuando se utilizan injertos añosos en receptores VHC+. En nuestro estudio, tras analizar por separado los pacientes VHC+ que recibieron

un injerto  $\geq 70$  años ( $n=51$ ) y comparar los pacientes que tuvieron recidiva del VHC documentada histológicamente frente a los que no la tuvieron mediante un modelo de regresión logística binaria y múltiple, obtuvimos una serie de características en el grupo que tuvo recidiva viral cuyas diferencias con el grupo que no tuvo recidiva viral fueron estadísticamente significativas:

- La edad del donante fue mayor
- Hubo una menor tasa de donantes diabéticos
- El valor medio de la bilirrubina en el receptor fue menor
- Hubo un mayor número de casos con un D-MELD  $\geq 1000$
- Los valores medios de GOT y GPT del receptor fueron mayores
- El valor medio del fibrinógeno fue menor
- Hubo una mayor tasa de rechazo agudo en forma de más de 1 episodio, aunque el grado de los rechazos fue más leve
- Hubo una mayor tasa de rechazo agudo tardío

Después de realizar un análisis de regresión logística múltiple, solo encontramos que la mayor edad del donante y un D-MELD  $\geq 1000$  se relacionaron directamente con un mayor riesgo de recidiva viral. De los dos factores, el que tuvo mayor potencia fue el D-MELD de manera que un D-MELD  $\geq 1000$  multiplicaba x10 el riesgo de recidiva viral. Si analizamos otros resultados que no alcanzaron la significación estadística, podemos ver cómo existió una tendencia hacia la significación con el mayor tiempo de isquemia fría y el desarrollo de episodios de rechazo agudo. Es llamativo que en el caso del rechazo agudo, más de un 55% de los pacientes que tuvieron recidiva del VHC desarrollaron algún episodio de rechazo y que el riesgo de recidiva del VHC se triplicaba cuando

existía rechazo, aunque las diferencias no fueron finalmente significativas. Este hecho se relaciona más que con la presencia del rechazo con el tratamiento del mismo, y es que, como hemos comentado con anterioridad, el tratamiento con bolos de corticoides o la administración de OKT3 (ambas terapias utilizadas en el tratamiento del rechazo) han sido dos variables relacionadas, junto con la edad del donante, en la recidiva del VHC. Sin embargo, este hecho no lo hemos podido analizar al no recoger la tasa de empleo de bolos de corticoides o de anticuerpos monoclonales, por lo que esta relación solo la podemos hacer en base a datos publicados en otros estudios. De igual manera, el hecho de que el presente estudio sea una serie retrospectiva no nos ha permitido recoger los datos necesarios en cuanto a la carga viral, el genotipo viral y otras variables como la infección por CMV, todas ellas relacionadas igualmente con la recidiva del VHC sobre el injerto y la evolución del mismo. A pesar de todo lo referido con anterioridad, es importante remarcar que la recidiva viral no fue un factor de riesgo para una peor supervivencia del injerto en nuestra serie. Sin embargo, al comparar la misma mediante unas curvas de supervivencia de Kaplan-Meier hemos podido observar cómo, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas, a partir del 5º año de seguimiento las diferencias se hacen más notables, aumentando la separación entre ambas a medida que aumentan los años de seguimiento. Esto probablemente nos indique que si aumentáramos el tamaño muestral y el tiempo medio de seguimiento podríamos alcanzar diferencias estadísticamente significativas. Lo que sí podemos asegurar con los resultados obtenidos es que la recidiva viral al utilizar injertos  $\geq 70$  años no compromete la supervivencia del injerto a corto plazo, y que al igual que pasaba al analizar todos los casos VHC+ trasplantados con un injerto de edad avanzada, los

peores resultados son los obtenidos en los trasplantes realizados con un injerto  $\geq 80$  años.

El estatus funcional, según el valor del MELD, es un parámetro muy utilizado en los últimos años para priorizar los enfermos en lista de espera. Al igual que otros parámetros, éste ha sido estudiado por múltiples autores para determinar su influencia en el empleo de injertos hepáticos de edad avanzada. En algunos estudios no ha habido diferencias en cuanto al valor medio del MELD cuando se comparaba entre receptores de injertos de edad avanzada y receptores de injertos jóvenes <sup>(247, 260)</sup>, mientras que en otros ha existido una tendencia a utilizar injertos de mayor edad en receptores con valores de MELD menores <sup>(259, 289)</sup>. Con respecto al impacto en la supervivencia del paciente y del injerto son pocos los estudios que lo han analizado. Anderson et al <sup>(247)</sup> no encontraron diferencias en la supervivencia del injerto cuando se empleaban donantes  $\geq 60$  años en pacientes con diferentes valores de MELD. Cescon et al <sup>(255)</sup> encontraron diferentes predictores de peor supervivencia del injerto hepático entre los que se encontraba un valor de MELD  $\geq 25$ , que multiplicaba x1,5 veces el riesgo de pérdida del injerto hepático. En el estudio de Darius et al <sup>(259)</sup> se halló una tendencia a utilizar injertos de mayor edad en receptores con menor MELD, pero no encontraron diferencias en cuanto a la supervivencia del injerto. Jiménez et al <sup>(260)</sup> analizaron múltiples factores que pudieran influir en la supervivencia del injerto entre los que se encontraba el MELD, pero no obtuvieron tampoco diferencias significativas cuando se utilizaban injertos añosos en receptores con MELD elevado. Segev et al <sup>(289)</sup> observaron que, aunque el MELD era un factor de riesgo asociado a un peor resultado del TH, la edad del donante no modificaba su impacto. Finalmente, Gastaca et al <sup>(295)</sup> tras analizar el impacto de la edad del donante en base al cálculo

del índice de riesgo del donante (donor risk index -DRI-), concluyeron que no existía ningún beneficio al utilizar donantes con un mayor DRI en pacientes con un valor de MELD más bajo. En el presente estudio hemos observado cómo, aunque las diferencias fueron mínimas, existió una tendencia significativa a emplear donantes  $\geq 70$  años en receptores con un valor de MELD menor. Tras analizar el impacto del MELD en la supervivencia del injerto obtuvimos que cuando el MELD era  $\geq 25$  existían diferencias estadísticamente significativas al compararlo con receptores de estos órganos que tenían un MELD más bajo. La supervivencia del injerto a 5 años fue  $>60\%$  cuando se emplearon injertos de donantes  $\geq 70$  años en receptores con un MELD  $< 25$ , mientras que ésta bajaba hasta el  $40\%$  cuando se empleaban estos injertos en receptores con un MELD  $\geq 25$ . Por otro lado, estas diferencias no se pusieron de manifiesto al analizar el MELD en los receptores que habían recibido un injerto  $< 65$  años. Estos resultados son similares a los obtenidos por Cescon et al <sup>(255)</sup>, por lo que en base a los mismos podemos decir que independientemente de otros parámetros, en nuestra serie, de forma parecida a lo ocurrido en el grupo de la Universidad de Bolonia, la utilización de injertos procedentes de donantes  $\geq 70$  años disminuyó la supervivencia del injerto en receptores con un MELD  $\geq 25$ . No obstante, después de realizar varios análisis multivariantes, observamos que el MELD por sí solo no fue un factor de riesgo independiente para una peor supervivencia del injerto, y tampoco encontramos que guardase relación con la evolución de la fibrosis asociada a la recidiva del VHC sobre el injerto.

El D-MELD fue un parámetro introducido por Halldorson et al <sup>(303)</sup>, en 2009, como una alternativa al DRI, más simple de calcular, y que emplea dos variables continuas como son la edad del donante y el MELD. En múltiples estudios ha sido

empleado como un índice predictor de supervivencia, y de los distintos índices propuestos para una mejor estimación de los resultados del TH en un intento de realizar un mejor emparejamiento donante-receptor, éste ha sido el único validado en Europa. En el estudio referido, un mayor valor del D-MELD se relacionaba de forma significativa con una peor supervivencia del injerto, y estas diferencias se mantenían utilizando como punto de corte un valor de 1600 en función de las diferentes etiologías que motivaron el TH.

En el presente trabajo al analizar la supervivencia del injerto utilizando todos los pacientes incluidos en la base de datos, independientemente de la edad del donante, hemos obtenido unas supervivencias similares, aunque con una relación menos lineal que las publicadas por Halldorson et al <sup>(303)</sup> para todos los valores de D-MELD utilizando los mismos intervalos publicados por ellos, de forma que a mayor valor del D-MELD menor supervivencia del injerto. Sin embargo, al estudiar la relación del D-MELD utilizando estos mismos intervalos únicamente en el grupo de trasplantes realizados con injertos  $\geq 70$  años, la linealidad demostrada por Halldorson et al <sup>(303)</sup> no se ha demostrado en nuestra serie. Por otro lado, como dato relevante hemos encontrado que los receptores VHC+ que recibieron un injerto  $\geq 70$  años con un D-MELD  $\geq 1000$  tuvieron una supervivencia del injerto significativamente peor que los que tenían un D-MELD  $< 1000$ , hecho que no se dio al emplear injertos más jóvenes y cuando se hizo el trasplante en receptores VHC-. Además, un valor del D-MELD  $\geq 1000$  fue un factor predictor independiente del riesgo de recidiva del VHC sobre el injerto al utilizar injertos hepáticos procedentes de donantes  $\geq 70$  años.

Teniendo en cuenta que la supervivencia del injerto en receptores VHC+ que recibieron un injerto  $\geq 70$  años fue del 87%, 87% y 69,5% a 1, 3 y 5 años respectivamente en pacientes con un D-MELD  $< 1000$ , éste parece ser un buen punto de corte a utilizar para garantizar unos mejores resultados al emplear estos injertos en estos pacientes.

Al analizar de nuevo los resultados en cuanto a supervivencia del injerto se refiere con injertos  $\geq 80$  años en receptores VHC + en base al valor del D-MELD, obtuvimos que un 85% de los casos tuvieron un D-MELD  $\geq 1000$ , mientras que solo un 15% tuvieron un D-MELD  $< 1000$ . Atendiendo al impacto de este parámetro en la recidiva del VHC sobre el injerto y al impacto de esta última en la supervivencia del injerto, podríamos pensar que los TH realizados con un injerto  $\geq 80$  años tuvieron una peor supervivencia porque hubo una mayor tasa de casos con un D-MELD  $\geq 1000$ . La supervivencia actuarial a 1, 3 y 5 años fue, con un D-MELD  $< 1000$  del 100%, 100% y 0%, respectivamente, y con un D-MELD  $\geq 1000$  del 50%, 50% y 25% respectivamente. Sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas, y es que este grupo solo estaba formado por 7 pacientes, de los que solo 1 tuvo un D-MELD  $< 1000$  y cuyo seguimiento no alcanzó los 5 años.

Aunque nuestros resultados desaconsejan la utilización de injertos  $\geq 80$  años en receptores VHC + teniendo en cuenta los resultados obtenidos, sería importante analizar si estos resultados se debieron a que hubo un valor del D-MELD mayor en este grupo con respecto a otros grupos o independientemente del valor de este parámetro estos resultados se mantienen con todos estos donantes. Para estudiar este aspecto necesitaríamos una muestra mucho mayor que 7 pacientes y analizar

las diferencias entre ambos grupos utilizando como punto de corte un valor de D-MELD de 1000.

Si continuamos analizando diferentes características de los receptores, desde el punto de vista clínico y analítico no encontramos diferencias significativas, lo que por otro lado garantiza la homogeneidad de nuestra muestra de estudio. El único parámetro en el que encontramos diferencias con significación estadística fue el valor de la bilirrubina previo al trasplante, que fue menor en el grupo A. Este hecho que carece de significación clínica y acerca del cual no hay ninguna evidencia publicada, probablemente haya sido la principal causa de que al analizar el MELD entre los dos grupos hayamos encontrado diferencias estadísticamente significativas, ya que la creatinina y el INR fueron iguales en ambos grupos. Desde el punto de vista clínico, tampoco encontramos diferencias significativas en todos los antecedentes médico-quirúrgicos relevantes de los receptores. El estatus UNOS previo al trasplante también fue similar, con más de un 90% de los pacientes que estaban en su domicilio en el momento del trasplante en cada uno de los grupos. Pocos son los estudios que han analizado el impacto del estatus UNOS en el momento del TH cuando se han empleado injertos de donantes añosos. Solo hemos encontrado referencia hacia este hecho en el trabajo de Cescon et al <sup>(255)</sup>, en el que un estatus UNOS 1 fue considerado factor predictivo de peor supervivencia del injerto. No obstante la clasificación de la UNOS utilizada por ellos es la que un estatus 1 hace referencia a un paciente ingresado en la UCI con una IHA a la espera de un TH. Aunque esta clasificación no coincide con la que hemos empleado nosotros, en nuestro caso la IHA supuso un criterio de exclusión para la selección de pacientes, por lo que no podemos obtener ninguna conclusión al respecto.

El tiempo de isquemia fría siempre ha sido un factor de riesgo relacionado con la supervivencia del injerto. En la mayoría de los estudios publicados con donantes de edad avanzada la isquemia fría ha sido una variable cuyo valor ha sido significativamente menor en el grupo de pacientes trasplantados con injertos de edad avanzada que en el grupo de pacientes trasplantados con injertos de donantes más jóvenes. El objetivo de esto era intentar obtener un injerto donde solo la edad pudiera jugar un papel deletéreo sobre la supervivencia del injerto e intentar mejorar los resultados del trasplante con estos injertos. No obstante, pocos son los estudios que han analizado el impacto real de un tiempo de isquemia fría más prolongado en el resultado final cuando se utilizaron injertos añosos. Los que han estudiado esta relación han llegado a la conclusión de que el tiempo de isquemia fría debe ser lo más corto posible cuando vamos a utilizar un injerto de edad avanzada para intentar garantizar un mejor resultado <sup>(241, 249, 253, 260, 282)</sup>. En el estudio de Jiménez et al <sup>(260)</sup> un tiempo de isquemia fría >7 horas resultó ser una variable significativa en el resultado final del trasplante cuando se utilizaban donantes de edad avanzada. En el resto de estudios no ha habido un valor de referencia a partir del cual se recomiende extremar las precauciones al utilizar estos injertos. En nuestra serie, a diferencia de lo mencionado previamente, el tiempo de isquemia fría fue significativamente mayor en el grupo de pacientes que se trasplantaron con un injerto de edad avanzada. Al estudiar el impacto que esto pudo tener en la supervivencia mediante un modelo multivariable de regresión logística, la isquemia fría resultó ser un factor de riesgo independiente para una peor supervivencia del injerto hepático. Con este hallazgo, podemos confirmar que un mayor tiempo de isquemia fría al utilizar injertos  $\geq 70$  años se relaciona directamente con una peor supervivencia del injerto con un valor de la hazard

ratio de 1,001, aunque el impacto en nuestra serie fue muy pequeño. No obstante, no hemos podido establecer un punto de corte de referencia, por lo que solo podemos recomendar con estos resultados que el tiempo de isquemia fría debería minimizarse al máximo para contrarrestar el impacto que un tiempo elevado pudiera tener en la supervivencia del injerto.

Rull et al <sup>(305)</sup> observaron un importante descenso en la supervivencia del injerto cuando se transfundían más de 10 concentrados de hematíes en receptores de hígados procedentes de donantes >65 años. Sobre el efecto de la transfusión de hemoderivados en el resultado del empleo de injertos de edad avanzada poco más se ha publicado. Gastaca et al <sup>(251)</sup> aunque no encontraron diferencias en cuanto a los requerimientos transfusionales entre receptores de hígados añosos y receptores de hígados jóvenes, achacaron las diferencias encontradas en estudios previos, como el de Rull et al <sup>(305)</sup>, a mejoras en los aspectos técnicos, tanto quirúrgicos como anestésicos, más que a un hecho directamente relacionado con la edad del donante. En nuestra serie hemos podido ver cómo aunque los requerimientos transfusionales de hemoderivados fueron ligeramente menores en el grupo de estudio, las diferencias no alcanzaron la significación estadística. El hecho de encontrar diferencias en este aspecto probablemente juegue a favor de que, como hemos comentado con anterioridad, en la mayoría de los casos se intenta utilizar este tipo de injertos en pacientes con una mejor situación funcional, siendo en muchos casos pacientes sin mucha alteración de las funciones de la coagulación y sin HTP, hechos que cuando se presentan favorecen una mayor dificultad del procedimiento quirúrgico y aumentan el riesgo de sangrado. Por otro lado, las mejoras tanto en el aspecto quirúrgico como en el anestésico en los últimos años

han jugado también un papel beneficioso en cuanto a que los requerimientos transfusionales sean cada vez menores.

La incidencia de rechazo agudo ha sido similar al comparar receptores de injertos añosos con receptores de injertos jóvenes en la mayoría de los estudios <sup>(251, 253, 257-259, 309)</sup>. Sin embargo, algunos estudios han encontrado resultados contrarios. Zapletal et al <sup>(306)</sup>, tras analizar 5 receptores de injertos  $\geq 80$  años, obtuvieron una tasa de rechazo agudo del 40%, significativamente mayor a la que se obtuvo en el grupo de control. No obstante, el hecho de que se trate de una serie de muy pequeño tamaño muestral hace que no podamos llegar a una conclusión clara. Jiménez et al <sup>(260)</sup> hallaron una tasa de rechazo agudo significativamente menor a medida que aumentaba la edad del donante. Entre los receptores de injertos hepáticos de 60-69 años la tasa de rechazo fue del 41%, y entre los receptores de injertos  $\geq 70$  años fue del 36%. En nuestro caso, la tasa de rechazo agudo también fue significativamente menor entre los receptores de un injerto  $\geq 70$  años (33% vs. 44%). No existen otros estudios que pongan de manifiesto este hecho, por lo que sacar conclusiones es difícil. Una disminución en el contenido del citocromo P450, hecho que ocurre en el hígado con el paso de los años <sup>(227,228)</sup>, va a provocar un metabolismo más lento de los fármacos que utilicen esta vía, como son el tacrolimus y la ciclosporina. Esta situación podría explicar que la tasa de rechazo sea menor al utilizar injertos de edad avanzada, ya que un metabolismo más lento de los inmunosupresores garantizaría que con una misma dosis del fármaco los niveles se mantuviesen más elevados en el tiempo, pero la falta de más estudios que confirmen estos hallazgos hace que tengamos que ser cautelosos en su interpretación. En cuanto a la tasa de rechazo agudo tardío, rechazo crónico y rechazo agudo corticorresistente no hay nada descrito en la literatura, y nosotros

tampoco hemos encontrado diferencias al analizar los resultados de nuestra base de datos, por lo que parece que la edad del donante no juega un papel importante en este hecho. Aunque al analizar los factores predisponentes de recidiva viral encontramos una mayor tasa de rechazo agudo y de rechazo agudo tardío en el grupo de pacientes que se trasplantaron con un injerto de edad avanzada, al realizar el análisis multivariable ninguno de los factores resultó ser un factor de riesgo independiente de recidiva viral en esta situación. Como hemos comentado, únicamente una mayor tasa de rechazo agudo pareció relacionarse con un mayor riesgo de recidiva viral, pero no de forma independiente, por lo que probablemente haya otros factores que puedan ejercer alguna influencia.

En los múltiples estudios sobre donantes añosos publicados hasta la fecha, son pocos los que han hecho referencia a la tasa de complicaciones, tanto médicas como quirúrgicas, sin olvidar la tasa de FPI <sup>(247, 251, 253, 255, 257-260, 284, 286)</sup>. Aunque inicialmente pareció haber una mayor tasa de FPI con la utilización de este tipo de injertos, estos estudios datan de los años 90. En los estudios realizados posteriormente este hecho no se ha objetivado, lo que probablemente haya estado en relación con un mejor mantenimiento de los donantes, una mejor preservación de los injertos y una mejoría tanto en la técnica quirúrgica como anestésica con el paso de los años. Lo que sí que parece existir en base a distintos resultados publicados es un retraso en la función del injerto, medido por un pico mayor de transaminasas el primer día, con un descenso más lento hasta la normalización, y una normalización más lenta de los parámetros de la coagulación y la bilirrubina. Wall et al <sup>(236)</sup>, en 1999, observaron que el valor medio y mediano máximo alcanzado, después del TH, de las transaminasas fue mayor en los casos en los que se emplearon donantes de edad avanzada. Adam et al <sup>(237)</sup> encontraron diferencias

significativas en un mayor valor de GPT al 5º día y un mayor valor de bilirrubina máxima. Yersiz et al <sup>(238)</sup> analizaron directamente este hecho comparando la evolución de la función hepática después del trasplante en relación con la edad del donante. Tras analizar sus resultados vieron cómo sin tener una mayor tasa de FPI en función de la edad del donante, sí que se vió un retraso en la recuperación funcional del injerto que aumentaba de forma significativa con la edad del donante. Además vieron que la bilirrubina fue el único predictor de FPI, aunque recomiendan que esta valoración debe realizarse en combinación con otros parámetros para predecir el riesgo de que el injerto no funcione correctamente. Washburn et al <sup>(245)</sup> solo encontraron diferencias significativas en el valor de GOT y GPT al 6º y 7º día del trasplante, respectivamente, y en el valor de la bilirrubina desde el 4º día hasta el día 10. No obstante, estas diferencias no fueron suficientes para ellos para decir que al utilizar injertos de edad avanzada había un retraso en la función del injerto. Cescon et al <sup>(250)</sup> encontraron diferencias significativas en un mayor valor de GOT al 2º y 4º día, un mayor valor de GPT al 7º día y un valor mayor de bilirrubina al 4º, 10º y 12º día después del trasplante. Jiménez et al <sup>(260)</sup> solo hallaron diferencias en el valor de la GOT al 1º y 3º día en pacientes trasplantados con injertos procedentes de donantes entre 60-69 años, y en el valor de la actividad de protrombina entre los trasplantes realizados con donantes  $\geq 70$  años al 1º y 3º día.

En nuestra serie obtuvimos diferencias significativas en el valor de GOT al 3º día postoperatorio, el valor de GPT al 1º y 3º día postoperatorio, el valor de la bilirrubina en el 3º día y en el valor de la actividad de protrombina que fue significativamente mayor desde el 1º día hasta el 7º día. Si analizamos todos los resultados mencionados, podríamos concluir de forma bastante evidente que existe

un retraso en la función del injerto hepático cuando se utilizan donantes añosos. No podemos establecer a partir de qué edad ocurre este hecho, ya que la edad de corte utilizada en los distintos estudios varía desde los 50 años hasta los 80 años. Tampoco podemos establecer cuál es el patrón analítico que mejor define esta disfunción ya que mientras en unos estudios ha sido significativo el valor de las transaminasas, otros obtienen esta significación en la evolución del valor de la bilirrubina y en nuestro caso parece que la coagulación medida por la actividad de protrombina ha sido el parámetro que más ha oscilado y que mejor ha representado este grado de disfunción o mejor dicho de retraso en la normalización de la función hepática. Algunos autores han planteado el beneficio de minimizar los tiempos de isquemia fría o el empleo de sustancias protectoras que protejan de la lesión de preservación como una alternativa para minimizar este retraso de la función del injerto, que en pacientes que lleguen al trasplante en una situación funcional mala puede ser causa de un mayor riesgo de FPI y el consiguiente riesgo de mortalidad del paciente. Sin embargo, este hecho parece ser más una característica asociada de forma inherente al funcionamiento de este tipo de injertos ya que en ningún caso se ha visto que esta evolución analítica se relacione linealmente con un mayor riesgo de FPI.

En cuanto a las complicaciones biliares, en la mayoría de los estudios ha habido una tasa similar entre receptores de injertos de edad avanzada y receptores de injertos jóvenes. Gastaca et al <sup>(251)</sup> encontraron una tasa de complicaciones biliares el 9% en 55 pacientes trasplantados con injertos  $\geq 70$  años, incluso menor que en el grupo de pacientes trasplantados con injertos  $< 70$  años que fue de casi el 13%, aunque estas diferencias no fueron significativas. En el estudio de Nardo et al <sup>(253)</sup> la tasa de complicaciones biliares, estenosis no isquémicas en este caso

concreto, fue del 6,7% con donantes  $\geq 80$  años, similar a la del grupo control. La mayoría de los estudios no encontraron diferencias en cuanto a complicaciones biliares según la edad del donante. Sin embargo, Sampredo et al <sup>(257)</sup> publicaron su experiencia en 2011 con 24 TH realizados con injertos  $\geq 75$  años en donde obtuvieron unas tasas de fistulas biliares y estenosis biliares del 33% y 8%, respectivamente, significativamente mayor que las del grupo control. En nuestra serie, la tasa de complicaciones biliares fue del 9,9% en los receptores de injertos hepáticos  $\geq 70$  años, menor que la del grupo control que fue del 14%, y similares, por tanto, a las tasas publicadas en los diferentes artículos mencionados. De forma global, salvo algún estudio aislado como puede ser el de Sampredo et al <sup>(257)</sup>, parece que la edad del donante no es un factor que se relacione con una mayor tasa de complicaciones biliares en estos pacientes sino que más bien lo que va a jugar un papel determinante es el aspecto técnico, por lo que habría que analizar qué variaciones técnicas pudo haber en los estudios en los que hubo diferencias significativas a favor de una mayor tasa de complicaciones biliares al utilizar injertos de edad avanzada.

Otro caso aparte es la tasa de complicaciones vasculares, y más particularmente la tasa de trombosis arterial. El hecho de que los donantes de edad avanzada tengan una mayor incidencia de ateromatosis parecía que podía condicionar un incremento en la tasa de trombosis de la arteria hepática. Este hecho en muchas ocasiones obligaba a dar el injerto como no válido después de observar en la cirugía de banco una importante ateromatosis del tronco celiaco e incluso de la arteria hepática común en su bifurcación con la arteria gastroduodenal; y en algunos casos podía obligar a realizar reconstrucciones vasculares complejas para eliminar los tramos problemáticos de la arteria. Como

es evidente, ambas situaciones podrían explicar fácilmente y de una manera lógica que estos injertos fueran más susceptibles de tener complicaciones vasculares. A pesar de estos hechos, muchos estudios no encontraron una tasa de trombosis arterial mayor al utilizar injertos de edad avanzada, describiendo en la mayoría de los casos una tasa por debajo del 5% <sup>(251, 253, 257-260)</sup>. Sin embargo, existen algunos estudios donde se ha demostrado evidencia de que esto no es así. Cescon et al <sup>(284)</sup> analizan específicamente el impacto de la edad avanzada del donante en la trombosis arterial. Tras analizar múltiples parámetros tan específicos como el tipo de reconstrucción quirúrgica utilizada, obtuvieron una tasa de TAH del 10% entre los receptores de injertos  $\geq 70$  años, mientras que esta misma tasa fue del 1,5% en el grupo control. Las diferencias fueron estadísticamente significativas, y obtuvieron como factores independientes de una mayor tasa de TAH, al utilizar donantes de edad avanzada, la presencia de variantes anatómicas de la arteria hepática y la utilización de injertos vasculares en la reconstrucción de la misma. Stewart et al <sup>(286)</sup> analizaron igualmente el impacto de la edad del donante en la tasa de trombosis arterial utilizando como referencia la base de la UNOS, y encontraron que el riesgo relativo de trombosis arterial aumentaba de forma significativa con cada década a partir de los 50 años de edad del donante. Además, la edad del donante fue la variable que demostró una mayor influencia en el desarrollo de TAH tardía. No obstante, recomiendan que este hecho no debería limitar el empleo de estos injertos en una época donde representan la principal fuente de donantes para ampliar el pool, y cuya infrautilización podría verse involucrada en un aumento de la mortalidad en lista de espera. Finalmente hacen referencia a la antiagregación plaquetaria como una opción que pudiera minimizar este riesgo, aunque la falta de evidencia científica que avale su uso hace que sean

pocos los grupos que opten por esta alternativa. En nuestra serie la tasa de trombosis arterial ha sido del 3,1%, similar al 3,8% obtenido en el grupo control. Aunque la mayoría de las series no han demostrado diferencias en cuanto a la tasa de trombosis arteriales al utilizar injertos de edad avanzada, los dos estudios mencionados analizan múltiples variables relacionadas con este hecho y en los que se realiza un análisis multivariante donde la edad del donante es determinante en el riesgo de TAH, por lo que parece que estos hallazgos aun habrá que confirmarlos con el tiempo. No obstante, parece que esto no debe constituir una contraindicación para emplear estos injertos, ya que tendría un impacto directo en la mortalidad en lista de espera. Habrá que valorar también en futuros estudios si el tratamiento sistemático con antiagregantes plaquetarios podría minimizar el riesgo de trombosis arterial. A pesar de la falta de datos concluyentes, la presencia de variantes anatómicas y de enfermedad ateromatosa parece ser un factor que debe ser tenido en cuenta y evaluado de forma individualizada junto con otros múltiples factores a la hora de utilizar injertos de edad avanzada. Ante cualquier duda acerca de la aceptación de este tipo de injertos para realizar un TH, esta variable puede ser determinante si supusiera un aumento del riesgo de TAH, pero siempre dentro de una valoración conjunta con otros parámetros relevantes.

En cuanto al resto de complicaciones, sobre todo las de origen médico, poco se ha comentado al respecto. En ningún estudio a los que hemos hecho referencia se ha encontrado una relación directa entre la edad del donante y la aparición de complicaciones médicas. Parece que éstas no guardan ninguna relación con la edad del donante. En nuestra serie solo hemos encontrado una tendencia hacia una menor tasa de complicaciones infecciosas en los pacientes que recibieron un injerto  $\geq 70$  años, sobre todo una menor tasa de infecciones intra-abdominales y de

infecciones del tracto respiratorio inferior. Tampoco obtuvimos diferencias en cuanto a la incidencia de tumores *de novo*, aunque en el grupo de estudio predominaron los tumores de origen digestivo y en el grupo control las neoplasias de origen hematológico. Finalmente, la tasa de retrasplante ha sido similar independientemente de la edad del donante, siempre inferior al 5% <sup>(236, 244, 253, 255, 256)</sup>.

En nuestro caso, la tasa alcanzó el 5,3%, inferior a la obtenida en el grupo de pacientes que se trasplantaron con injertos <65 años que fue del 8,4%, aunque las diferencias no fueron significativas. Respecto a las causas que motivaron el retrasplante tampoco hay diferencias significativas publicadas en base a la edad del donante <sup>(253)</sup>, hecho que tampoco hemos observado en nuestra serie.



## 6. CONCLUSIONES



Del análisis comparativo realizado entre la utilización en TH de donantes  $\geq 70$  años y  $< 65$  años, hemos extraído las siguientes conclusiones:

1. Los donantes  $\geq 70$  años constituyen el 20% del total de TH realizados en la actualidad en nuestro grupo; son predominantemente de sexo femenino; presentan una mayor incidencia de obesidad, la cual se relaciona con una mayor tasa de factores de riesgo cardiovascular y esteatosis; y la principal causa de éxitus es el ACVA. Tanto la obesidad como el ACVA se asocian a un mayor riesgo de pérdida del injerto en nuestra serie.
2. Debido a una selección más estricta para minimizar posibles factores de riesgo asociados a la supervivencia del injerto, los donantes  $\geq 70$  años presentan una menor tasa de PCR, hipotensión arterial, tiempo en UCI y valores medios más bajos de sodio, GOT y GPT.
3. Un mayor tiempo de isquemia fría, al utilizar injertos  $\geq 70$  años, se asocia a una supervivencia del injerto significativamente menor, aunque en nuestra experiencia el impacto de la misma fue escaso.
4. Existe una tendencia a utilizar los injertos hepáticos  $\geq 70$  años en receptores de mayor edad o con CHC, factores asociados a una menor supervivencia del injerto.
5. El empleo de injertos hepáticos  $\geq 70$  años conlleva un retraso en la recuperación funcional del injerto, pero sin producir un aumento de la tasa de FPI, complicaciones médico-quirúrgicas y retrasplante.
6. Con la utilización de injertos hepáticos  $\geq 70$  años disminuye la tasa de rechazo agudo, aunque esto no repercute ni en la supervivencia del injerto ni en la recidiva del VHC.

7. Con el empleo de injertos  $\geq 70$  años en receptores VHC- se logra una supervivencia del injerto similar a la obtenida con injertos  $< 65$  años.
8. El empleo de injertos de edad avanzada en receptores VHC+ aumenta significativamente la precocidad y agresividad de la recidiva del VHC sobre el injerto, no obstante, la supervivencia del injerto es similar cuando se comparan los resultados al emplear donantes de 50-65 años y donantes de 70-79 años.
9. Un D-MELD  $\geq 1000$  se asocia a un mayor riesgo de recidiva del VHC cuando se utilizan injertos hepáticos de 70-79 años, obteniendo una supervivencia del injerto a 5 años  $> 70\%$  cuando es  $< 1000$ .
10. Los resultados del TH con injertos  $\geq 80$  años en receptores VHC+ no son favorables, aunque habría que realizar más estudios para establecer si el D-MELD juega algún papel también en estos casos.

## 7. BIBLIOGRAFÍA



1. Starzl TE, Demetris AJ. Liver transplantation: a 31 years perspective. *Curr Prob Surg* 1990; 4:202
2. Starzl TE, Marchioro TL, von Kaulla KN et al. Homotransplantation of the liver in humans. *Surgg Gynecol Obstet* 1963; 117:659
3. Starzl TE, Groth CG, Brettsschneider L et al. Orthotopic homotransplantations of the human liver. *Ann. Surg.* 1968; 168:392
4. Calne RY. Liver Transplantation. En: *The Cambridge-King's college Hospital experience*. New York: Grune and Stratton; 1987
5. Starzl TE, Iwatsuki S, Van Thiel DH, et al. Evolution of liver transplantation. *Hepatology* 1982; 2:614
6. Calne RY, Rolles K, Thiru S et al. Cyclosporin A initially as the only immunosuppresant in 34 patients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreas and 2 livers. *Lancet* 1979; 2:1033
7. Starzl TE, Hakala TR, Shaw BW Jr et al. A flexible procedure for múltiple cadaveric organ procurement. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 158:223
8. Stock PG, Payne WD. Liver transplantation. *Critical Care Clinics* 1990; 6:911
9. Documento de Consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático; *Cir Esp* 2008; 83:290
10. Margarit C, Jaurrieta E, Maestre et al. Trasplante hepático ortotópico en un paciente con hepatocarcinoma. *Rev Esp Enf Ap Dig* 1984; 66: 234
11. Moreno González E, García García I, González-Pinto I et al. Trasplante hepático ortotópico: resultados del Hospital "12 de Octubre". *Rev Esp Enferm*

- Dig 1990; 78:295
12. Bismuth H. The need for a consensus agreement on indications of liver transplantation. *Hepatology* 1994; 20:1S
  13. Moreno E, García I, G-Pinto I et al. Resultados del trasplante hepático ortotópico: Experiencia personal. *Hepatogastroenterology* 1993; 3:31
  14. Sanal MG. Future of liver transplantation: non-human primates for patient. Specific organs from induced pluripotent stem cells. *World J Gastroenterol* 2011; 17:3684
  15. Eksler B, Gridelli B, Veroux M et al. Clinical pig liver xenotransplantation: how far do we have to go? *Xenotransplantation* 2011; 18:158
  16. Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. En: Popper H, Schaffner F, eds. *Progress in Liver Diseases*. New York: Grune & Stratton, 1970: 282
  17. Ostapowicz GA, Fontana RJ, Schiodt FV et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002; 137:947
  18. Ascher NL, Lake JR, Emond JC et al. Liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Arch Surg* 1993; 128:677
  19. O'Grady JG, Alexander GJM, Hayllar KM et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989; 97:439
  20. Shakil A, Kramer D, Mazariegos G et al. Acute liver failure: clinical features, outcome analysis, and applicability of prognostic criteria. *Liver Transpl* 2000;

6:163

21. Anand AC, Nightingale P, Neuberger JM. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure: an assessment of the King's criteria. *J Hepatol* 1997; 26:62
22. Schmidt LE, Dalhoff K. Serum phosphate is an early predictor of outcome in severe acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Hepatol* 2002; 36:659
23. Bernal W, Donaldson N, Wyncoll D et al. Blood lactate as an early predictor of outcome in paracetamol-induced acute liver failure: a cohort study. *Lancet* 2002; 359:558
24. Pauwels A, Mostefa-Kara N, Florent C et al. Emergency liver transplantation for acute liver failure. *J Hepatol* 1993; 17:124
25. Bernuau J, Samuel D, Durand F, et al. Criteria for emergency liver transplantation in patients with acute viral hepatitis and factor V below 50% of normal: a prospective study. *Hepatol* 1991; 14:49A
26. Polson J, Lee WM. AASLD Position Paper: The Management of Acute Liver Failure. *Hepatol* 2005; 41:1179
27. O'Grady Liver transplantation for acute liver failure. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26: 27
28. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A et al. Acute liver failure. *Lancet* 2010; 376:19
29. Germani G, Theocharidou E, Adam R et al. Liver transplantation for acute liver failure in Europe: outcomes over 20 years from the ELTR database. *J*

- Hepatol 2012; 57:288
30. Consensus statement on indications for liver transplantations: Paris, June 22-23, 1993. *Hepatology* 1994; 20:63S
  31. Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY. Epidemiology of primary sclerosing cholangitis and primary biliary cirrhosis: A systematic review. *J Hepatol.* 2012; 56: 1181
  32. Christensen E, Neuberger J, Crowe J et al. Beneficial effect of azathioprine and prediction of prognosis in primary biliary cirrhosis. Final results of an international trial. *Gastroenterology* 1985; 89: 1084
  33. Esquivel C, Van Thiel DH, Demetris AJ et al. Transplantation for primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1988; 94: 1207
  34. Strasser S, Sheil AG, Gallagher ND et al. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis versus primary cirrhosis: a comparison of complications and outcome. *J Gastroenterol Hepatol* 1993; 8:238
  35. Esquivel CO, Marsh JW, Van Thiel DH. Liver transplantation for chronic cholestatic liver disease in adults and children. *Gastroenterol Clin North Am* 1988; 17:145
  36. Sebagh M, Farges O, Dubel L et al. Recurrence features predictive of recurrence of primary biliary cirrhosis after transplantation. *Transplantation* 1998; 65:1328
  37. Carbone M, Neuberger J. Liver transplantation in PBC and PSC: indications and disease recurrence. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011; 35:446

38. Patkowski W, Skalski M, Zieniewicz K et al. Orthotopic liver transplantation for cholestatic diseases. *Hepatogastroenterology* 2010; 57:605
39. Bismuth H, Samuel D. Indications et resultants de la trasplantation hepática. En: *Encycl Méd Chir, Foie-Pancreás*. Paris: Edition techniques
40. Schwartz SI. Colangitis esclerosante. En: Blumgart LH, ed. *Cirugía del hígado y de las vías biliares*. Buenos Aires: Editorial médica Panamericana 1990:876
41. Goss JA, Shackleton CR, Farmer DG et al. Orthotopic liver transplantation for primary sclerosing colangitis. *Ann Surg* 1997; 225:472
42. Ludwig L, Barham SS, Larusso NF et al. Morfologic features of chronic hepatitis associated with primary sclerosing cholangitis and chronic ulcerative colitis. *HepatoI* 1981; 1:632
43. Schwartz SI. Colangitis esclerosante. En: Blumgart LH, ed. *Cirugía del hígado y de las vías biliares*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana 1990:876
44. Martin E, Franfuchen EI, Schultz RV et al. Percutaneous dilatation in primary sclerosing cholangitis: Two experiences. *Am J Radiol* 1981; 137:603
45. Collier NA, Armitage NCM, Hadjis NS et al. Surgical approaches in primary sclerosing cholangitis. *Aust N Z J Surg* 1985; 55:437
46. Esquivel CO, Marino IR, Fiovaranti V et al. Liver transplantation for metabolic disease of the liver. *Gastroenterol Clin North Am* 1988; 17:167
47. Strasser S, Sheil AG, Gallagher ND et al. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis versus primary biliary cirrhosis: a comparison of complications and outcome. *J Gastreterol HepatoI* 1993; 8:238

48. Tischendorf JJ, Hecker H, Meier PN et al. Characterization, outcome, and prognosis in 273 patients with primary sclerosing cholangitis: A single center study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102: 107
49. Petrowsky H, Hong JC. Current surgical management of hilar and intrahepatic cholangiocarcinoma: the role of resection and orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2009; 41:4023
50. Fosby B, Karlsen TH, Melum E. Recurrence and rejection in liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *World J Gastroenterol* 2012; 18:1
51. Wiessner RH, Grambsch PM, Dickson ER et al. Primary sclerosing cholangitis: natural history, prognostic factors and survival analysis. *Hepatology* 1989; 10: 430
52. Zajko D, Campbell WB, Bron KM et al. Diagnostic and interventional radiology in liver transplantation. *Gastroenterol Clin North Am* 1998; 17: 105
53. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2012; 57:167
54. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2012; 57:167
55. Pascarella S, Negro F. Hepatitis D an update. *Liver Int* 2011; 31:7
56. Davis GL, Alter MJ, El-Serag H et al. Aging of Hepatitis C Virus (HCV)-

- Infected Persons in the United States: A Multiple Cohort Model of HCV Prevalence and Disease Progression. *Gastroenterol* 2010 Feb; 138:513
57. Rodriguez-Luna H, Douglas DD. Natural history of hepatitis C following liver transplantation. *Curr Opin Infect Dis* 2004; 17:363
58. Rodriguez-Luna H, Vargas HE. Management of hepatitis C virus infection in the setting of liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11:479
59. Gane E. The natural history and outcome of liver transplantation in hepatitis C virus-infected recipients. *Liver Transpl* 2003; 9:S28
60. Wiesner RH, Sorrell M, Villamil F. Report of the first International Liver Transplantation Society expert panel consensus conference on liver transplantation and hepatitis C. *Liver Transpl* 2003; 9:S1
61. Berenguer M. Management of hepatitis C virus in the transplant patient. *Clin Liver Dis* 2007; 11:355
62. Forman LM, Lewis JD, Berlin JA et al. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterol* 2002; 122:889
63. Charlton M, Ruppert K, Belle SH et al. Longterm results and modeling to predict outcomes in recipients with HCV infection: results of the NIDDK liver transplantation database. *Liver Transpl* 2004; 10:1120
64. McCashland T, Watt K, Lyden E et al. Retransplantation for hepatitis C: results of a U.S. multicenter retransplant study. *Liver Transpl* 2007; 13:1246
65. Kuo A, Terrault NA. Management of hepatitis C in liver transplant recipients.

- Am J Transplant 2006; 6:449
66. Carrion JA, Navasa M, Garcia-Retortillo M et al. Efficacy of antiviral therapy on hepatitis C recurrence after liver transplantation: a randomized controlled study. *Gastroenterol* 2007; 132:1746
67. Flisiak R, Parfieniuk A. Investigational drugs for hepatitis C. *Expert Opin Invest Drugs* 2010; 19:63
68. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. European Association for the Study of the Liver. *J Hepatol* 2012; 57:399
69. Bruha R, Dvorak K, Petryl J. Alcoholic liver disease. *World J Hepatol.* 2012; 4:81
70. Sherlock S. Chronic hepatitis and cirrhosis. *Hepatol* 1984; 4:25S
71. Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB et al. International autoimmune hepatitis group report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999; 31:929
72. Vogel A, Heinrich E, Bahr MJ et al. Long - term outcome of liver transplantation for autoimmune hepatitis. *Clin Transplat* 2004; 18:62
73. Gómez R, G-Pinto I, Loinaz C et al. En: Moreno González E, Gómez Sanz R, eds. *Indicaciones actuales para el trasplante hepático*. Madrid: Jarpio 1997:5
74. Majno PE, Sarasin FP, Mentha G et al. Primary liver resection and salvage transplantation or primary liver transplantation in patients with single, small hepatocellular carcinoma and preserved liver function: an outcome-oriented

- decision analysis. *Hepatology* 2000; 31:899
75. Sala M, Fuster J, Llovet JM et al. High pathological risk of recurrence after surgical resection for hepatocellular carcinoma: an indication for salvage liver transplantation. *Liver Transpl* 2004; 10:1294
76. Ringe B, Pichlmayr R, Wittekind C et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: experience with liver resection and transplantation in 198 patients. *World J Surg* 1991; 15:270
77. Iwatsuki S, Gordon RD, Shaw BW Jr et al. Role of liver transplantation in cancer therapy. *Ann Surg* 1985; 202:401
78. Bismuth H, Chiche L, Adam R et al. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma in cirrhosis: liver resection or transplantation? *Transpl Proc* 1993; 25:1066
79. Llovet JM, Bruix J, Fuster J et al. Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma: the tumor-node-metastasis classification does not have prognostic power. *Hepatology* 1998; 27:1572
80. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol* 2009; 10:35
81. Volk ML, Vijan S, Marrero JA. A novel model measuring the harm of transplanting hepatocellular carcinoma exceeding Milan criteria. *Am J Transplant* 2008; 8:839
82. Onaca N, Davis GL, Goldstein RM et al. Expanded criteria for liver

- transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: a report from the International Registry of Hepatic Tumors in Liver Transplantation. *Liver Transpl* 2007; 13:391
83. Jordi Bruix, Morris Sherman. AASLD PRACTICE GUIDELINE. Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update. *Hepatol* 2011; 3:1
84. Shaib Y, El-Serag HB. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis* 2004; 24:115
85. Shaib YH, Davila JA, McGlynn K et al. Rising incidence of intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a true increase? *J Hepatol* 2004; 40:472
86. Madariaga JR, Iwatsuki S, Todo S et al. Liver resection for hilar and peripheral cholangiocarcinomas: a study of 62 cases. *Ann Surg* 1998; 227:70
87. Bismuth H, Nakache R, Diamond T. Management strategies in resection for hilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg* 1992; 215:31
88. Tan JC, Coburn NG, Baxter NN et al. Surgical management of intrahepatic cholangiocarcinoma - a population based study. *Ann Surg Oncol* 2008; 15:600
89. Grossman EJ, Millis JM. Liver transplantation for non-hepatocellular carcinoma malignancy: indications, limitations, and analysis of the current literature. *Liver Transpl* 2010; 16:930
90. De Vreede I, Steers JL, Burch PA et al. Prolonged disease-free survival after orthotopic liver transplantation plus adjuvant chemoradiation for cholangiocarcinoma. *Liver Transpl* 2000; 6:309

91. Gores GJ, Heimbach JK, Rosen CB. Liver transplantation for non-hepatocellular carcinoma malignancies. *Liver Transpl* 2010; 16:S22
92. Gelin M, Van de Stadt J, Rickaert F et al. Epitheloid hemangioendothelioma of the liver following contact with vinyl chloride. *J. Hepatol* 1989; 8: 99
93. Van Vilsteren FG, Baskin-Bey ES, Nagorney DM et al. Liver transplantation for gastroenteropancreatic neuroendocrine cancers: defining selection criteria to improve survival. *Liver Transpl* 2006;12:448
94. Le Treut YP, Delpero JR, Dousset B et al. Results of liver transplantation in the treatment of metastatic neuroendocrine tumours. A 31-case french multicentric report. *Ann Surg* 1997; 225:355
95. Gedaly R, Daily MF, Davenport D et al. Liver transplantation for the treatment of liver metastases from neuroendocrine tumours: an analysis of the UNOS database. *Arch Surg* 2001; 146:953
96. Strosberg JR, Cheema A, Kvols LK et al. A review of systemic and liver directed therapie for metastatic neuroendocrine tumours of the gastroenteropancreatic tract. *Cancer Control* 2011; 18:127
97. Harring TR, Nguyen NTN, Goss JA et al. Treatment of liver metastases in patients with neuroendocrine tumours: a comprehensive review. *Int J Hepatol* 2011; 154541
98. Esquivel CO, Marino IR, Fiovaranti V et al. Liver transplantation for metabolic disease of the liver. *Gastroenterol. Clin. North. Am.* 1988; 17:167
99. Esquivel CO, Miele L, Marino IR et al. Liver transplantation in hereditary

- tyrosinemia in the presence of hepatocellular carcinoma. *Transpl Proc* 1989; 21:2445
100. Parrilla P, López F, Ramirez P et al. Familial amyloidotic polyneuropathy type I (Andrade's disease): a new indication for liver transplantation. *Transplantation* 1994; 57:473
101. Ponfret EA, Lewis WD, Jenkins RL et al. Effect of orthotopic liver transplantation on the progression of familial amyloidotic polyneuropathy. *Transplantation* 1998; 65:918
102. D'Alessandro AM, Ploeg R, Knechtle et al. Retransplantation of the liver. A seven years experience. *Transplantation* 1993; 55:1083
103. Halff G, Todo S, Tzakis A et al. Liver transplantation for the Budd-Chiari syndrome. *Ann Surg* 1990; 211:43
104. Starzl TE, Reyes J, Tzakis A et al. Liver transplantation for polycystic liver disease. *Arch Surg* 1990; 125: 575
105. Vauthey JN, Maddern GJ, Blumgart LH. Adult polycystic disease of the liver. *Br J Surg* 1991; 78:524
106. Moreno E, García I, Gómez R et al. Successful liver transplantation during pregnancy (first clinical report). *Transplantation* 1991; 52: 923
107. Krowka MJ, Porayko MK, Plevak DJ et al. Hepatopulmonary syndrome with progressive hypoxemia as an indication for liver transplantation: case reports and literature review. *Mayo Clinic Proc* 1997; 72:44
108. Neuberger J, Schulz KH, Day C et al. Transplantation for alcoholic liver

- disease. *J Hepatol* 2002; 36:130
109. Everhart JE, Beresford TP. Liver transplantation for alcoholic liver disease: a survey of transplantation programs in the United States. *Liver Transpl Surg* 1997; 3:220
110. Bonet H, R. Manez, D. Kramer R et al. Liver transplantation for alcoholic liver disease: survival of patients transplanted with alcoholic hepatitis plus cirrhosis as compared with those with cirrhosis alone. *Alcoholism* 1993; 17:1102
111. Castel H, Moreno C, Antonini T et al. Early transplantation improves survival of non responders to steroids in severe alcoholic hepatitis: a challenge to the 6 months rule of abstinence. *Hepatol* 2009; 4:307A
112. Fink SA, Brown RS. Current indications, contraindications, delisting criteria, and timing for liver transplantation. En: Busuttil RW and Klintmalm GB, eds. *Liver Transplantation*. New York: Elsevier 2009:95
113. Miro JM, Montejo M, Castells L et al. Outcome of HCV/HIV Coinfected Liver Transplant Recipients: A Prospective and Multicenter Cohort Study. *Am J Transplant* 2012; 12:1866
114. Alqahtani SA. Update in liver transplantation. *Discov Med* 2012; 14:133
115. Lake JR. Changing indications for liver transplantation. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22:213
116. Manzanet G, Sanjuán F, Orbis P et al. Liver transplantation in patients with portal vein thrombosis. *Liver Transpl* 2001; 7:125

117. Ahmed A, Keeffe EB. Current Indications and Contraindications for Liver Transplantation. *Clin Liver Dis.* 2007; 11:227
118. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Obesity and its effect on survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation in the United States. *Hepatology* 2002; 35:105
119. Mandell MS, Zimmerman M, Campsen J et al. Bariatric surgery in liver transplant patients: weighing the evidence. *Obes Surg* 2008; 18:1515
120. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001; 33:464
121. Wiesner R, Edwards E, Freeman R et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterol* 2003; 124:91
122. U.S department of health and human services. Organ procurement and transplantation network. MELD calculator. Disponible en: <http://optn.transplant.hrsa.gov/resources/MeldPeldCalculator.asp>
123. Biggins SW, Kim WR, Terrault NA et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterol* 2006; 130:1652
124. Murray KF, Carithers RL Jr. AASLD practice guidelines: Evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41:1407
125. Prieto M, Clemente G, Casafont F et al. Documento de consenso de indicaciones de trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol* 2003; 26:355
126. Wiesner R, Lake JR, Freeman RB et al. Model for end-stage liver disease (MELD) exception guidelines. *Liver Transpl* 2006; 12: S85

127. Halldorson JB, Bakthavatsalam R, Fix O et al. D-MELD, a simple predictor of post liver transplant mortality for optimization of donor/recipient matching. *Am J Transplant* 2009; 9:18
128. Francoz C, Belghiti J, Castaing D et al. Model for end-stage liver disease exceptions in the context of the French model for end-stage liver disease score-based liver allocation system. *Liver Transpl* 2011; 17:1137
129. Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH). Registro Español de Trasplante Hepático. Memoria 2012. Disponible en: <http://www.sethepatico.org/memgenRETH.php>
130. Organización Nacional de Trasplantes (ONT). Dossier hepático. Estadísticas de trasplante hepático de la ONT. Mayo 2011. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/paginas/memorias.aspx>
131. Trotter J. Selection of donors and recipients for living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2000; 6:S52
132. Renz JF, Kin C, Kinkhabwala M et al. Utilization of extended donor criteria liver allografts maximizes donor use and patient access to liver transplantation. *Ann Surg* 2005; 242:556
133. New York State Department of Health Workgroup. Workgroup on expanded criteria organs for liver transplantation. *Liver Transpl* 2005; 11:1184
134. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Greshman JL et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transpl* 2006; 6:783

135. Hornboll O, Olsen TS. Fatty changes in the liver: the relation to age, overweight and diabetes mellitus. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 1982; 90:199
136. Imber CJ, St Peter SD, Handa A et al. Hepatic steatosis and its relationship to transplantation. *Liver Transpl* 2002; 8:415
137. Adan R, Reynes M, Johann M et al. The outcome of steatotic grafts in liver transplantation. *Transpl Proc* 1991; 23:1538
138. Deroose JP, Kazemier G, Zondervan P et al. Hepatic steatosis is not always a contraindication for cadaveric liver transplantation. *HPB* 2011; 13: 417
139. Ureña MA, Colina F, Moreno E et al. Hepatic steatosis in liver transplant donors: common feature of donor population? *World J Surg* 1998; 22:837
140. Ureña MA, 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
141. Ureña MA, Moreno E, Jiménez C et al. An approach to the rational use of steatotic donor livers in liver transplantation. *Hepato Gastroenterol* 1999; 46:1164
142. Spitzer AL, Lao OB, Dick AA et al. The biopsied donor liver: incorporating macrosteatosis into high-risk donor assessment. *Liver Transpl* 2010;16:874
143. Selzner M, Clavien PA. Fatty liver in liver transplantation and surgery.

- Semin Liver Dis 2001; 21:105
144. Briceño J, Ciria R, Pleguezuelo M et al. Contribution of marginal donors to liver transplantation for hepatitis C virus infection. *Transpl Proc* 2007; 39:2297
145. Briceño J, Padillo J, Rufian S et al. Assignment of steatotic livers by the Mayo model for end-stage liver disease. *Transpl Int* 2005; 18:577
146. Strasberg SM, Howard TK, Molmenti EP et al. Selecting the donor liver: risk factors for poor function after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1994; 20:829
147. Vargas HE, Laskus T, Wang LF et al. Outcome of liver transplantation in hepatitis C virus infected patients who received hepatitis C virus infected grafts. *Gastroenterol* 1999; 117:149
148. Marroquin CE, Marino G, Kuo PC et al. Transplantation of hepatitis C positive patients is equivalent to transplantation hepatitis C negative livers. *Liver Transpl* 2001; 7:762
149. Álvaro E, Abradelo M, Fuertes A et al. Liver transplantation from anti-hepatitis C virus-positive donors: our experience. *Transpl Proc* 2012; 44:1475
150. Prieto M, Pareja E, Moya A et al. Optimización del donante marginal: donantes con serología positiva para el VHC y donantes con anticuerpos contra el antígeno del core del VHB. *Med Clin Monogr (Barc)* 2006; 7:37
151. Prieto M, Gomez MD, Berenguer M et al. De novo hepatitis B after liver transplantation from hepatitis B core antibody positive donors in an area with high prevalence of anti-HBc positivity in the donor population. *Liver Transpl*

2001; 7:51

152. Loggi E, Micco E, Ercolani G et al. Liver transplantation from hepatitis B surface antigen positive donors: A safe way to expand the donor pool. *J Hepatol* 2012; 56:579
153. Organización Nacional de Trasplantes. Documento de consenso. Criterios para prevenir la transmisión de enfermedades neoplásicas en la donación de órganos. Mayo 2006. Disponible en: <http://www.ont.es/consenso/ficheros/doctum2006.pdf>.
154. Moore EE, Shackford SR, Patcher HL. Organ injury scale: spleen, liver and kidney. *J Trauma* 1989; 29:1660
155. Pichlmayr R, Ringe B, Gubernatis G et al. Transplantation of a donor liver to 2 recipients (splitting transplantation) a new method in the further development of segmental liver transplantation. *Langenbecks Arch Chir* 1988; 373:127
156. Bismuth H, Morino M, Castaing D et al: Emergency orthotopic liver transplantation in two patients using one donor liver. *Br J Surg* 1989; 76:722
157. Emond JC, Whittington PF, Thistlethwaite JR et al. Transplantation of two patients with one liver. Analysis of a preliminary experience with split-liver grafting. *Ann Surg* 1990; 212:14
158. Otte JB, de Ville de Goyet J, Alberti D et al. The concept and technique of the split liver in clinical transplantation. *Surgery* 1990; 107:605
159. Cardillo M, De Fazio N, Pedotti P et al. NITp Liver Transplantation

- Working Group: Split and whole liver transplantation outcomes: a comparative cohort study. *Liver Transpl* 2006; 12:402
160. Renz JF, Emond JC, Yersiz H et al. Split-liver transplantation in the United States: outcomes of a national survey. *Ann Surg* 2004; 239:172
161. Broering DC, Schulte J, Rogiers X. Consequences of anatomy on split liver transplantation. En: Rogiers X, Bismuth H, Busutill R, eds. *Split liver transplantation. Theoretical and practical aspects*. Darmstadt: Steinkopff Verlag; 2002:46
162. Yersiz H, Renz JF, Farmer DG et al. One hundred in situ split liver transplantations: a single center experience. *Ann Surg* 2003; 238:496
163. Rogiers X, Sieders E. Split liver transplantation: an underused resource in liver transplantation. *Transplantation* 2008; 86:493
164. Quintini C, Aucejo F, Miller CM. Split liver transplantation: will it ever yield grafts for two adults? *Liver Transpl* 2008; 14:919
165. Giacomoni A, Lauterio A, Donadon M et al. Should we still offer split liver transplantation for 2 adult recipients? *Liver Transpl* 2008; 14:999
166. Lo CM, Fan ST, Liu CL et al. Extending the limit on the size of adult recipient in living donor liver transplantation using extended right lobe graft. *Transplantation* 1997; 63: 1524
167. Wachs ME, Bak TE, Karrer FM et al. Adult living donor liver transplantation using a right hepatic lobe. *Transplantation* 1998; 66: 1313
168. Strong RW, Lynch SV, Ong TH et al. Successful transplantation from a

- living donor to her son. N Engl J Med 1990; 332: 1505
169. Broelsch C, Whitintong P, Emond J et al. Liver transplantation in children from living related donors. Surgical techniques and results. Ann Surg 1991; 241:428
170. Brown RS, Russo MW, Lai M et al. A survey of liver transplantation from living adult donors in the United States. N Engl J Med 2003; 348:818
171. Annual Report of the US Scientific Registry for Organ Transplantation and the Organ Procurement and Transplantation Network 2008. Disponible en: [http://www.optn.org/transplant.hrsa.gov/ar2009/ar\\_archives.htm](http://www.optn.org/transplant.hrsa.gov/ar2009/ar_archives.htm)
172. Higashiyama H, Yamaguchi T, Mori K et al. Graft size assessment by preoperative computed tomography in living related partial liver transplantation. Br J Surg 1993; 80:489
173. Cheng YF, Chen CL, Huang TL et al. Single imaging modality evaluation of living donors in liver transplantation: magnetic resonance imaging. Transplantation 2001; 72:1527
174. Mortelet KJ, Cantisani V, Troisi R et al. Preoperative liver donor evaluation: imaging and pitfalls. Liver Transpl 2003; 9:6
175. Brandhagen D, Fidler J, Rosen C. Evaluation of the donor liver for living donor liver transplantation. Liv Transpl 2003; 9:16
176. Kiuchi T, Kasahara M, Uryuhara K et al. Impact of graft size mismatching on graft prognosis in liver transplantation from living donors. Transplantation 1999; 67:321

177. Emond JC, Renz JF, Ferrell LD et al. Functional analysis of grafts from living donors. Implications for the treatment of older recipients. *Ann Surg* 1996; 224:544
178. Ogura Y, Hori T, El Moghazy WM et al. Portal pressure <15 mm Hg is a key for successful adult living donor liver transplantation utilizing smaller grafts than before. *Liver Transpl* 2010; 16:718
179. Moon JI, Kwon CH, Joh JW et al. Safety of small-for-size grafts in adult-to-adult living donor liver transplantation using the right lobe. *Liver Transpl* 2010; 16:864
180. OPTN/SRTR 2007 Annual Report. Disponible en: <http://www.optn.org/latestdata/rptdata.asp>
181. European Liver Transplantation Registry 2009. Disponible en: <http://eltr.org/publi/docdown.php3>
182. Schmeding M, Neumann UP, Puhl G et al. Hepatitis C recurrence and fibrosis progression are not increased after living donor liver transplantation: a single-center study of 289 patients. *Liver Transpl* 2007; 13:687
183. Lo CM, Fan ST, Liu CL et al. The role and limitation of living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl* 2004; 10:440
184. Todo S, Furukawa H. Living donor liver transplantation for adults patients with hepatocellular carcinoma: experience in Japan. *Ann Surg* 2004; 10:440
185. Bruix J, Llovet JM. Prognostic prediction and treatment strategy in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2002; 35:519

186. Francuelo A, Paraluppi G, Romagnoli R et al. Severe course of primary hiperoxaluria and renal after domino hepatic transplantation. *Am J Transpl* 2005; 5:2324
187. Munar-Ques M. Polineuropatia amiloidótica familiar. *Med Clin (Bar)* 2003; 121:100
188. Stangou AJ, Heaton ND. Transmission of systemic transthyretin amyloidosis by means of domino liver transplantation. *New Engl J Med* 2005; 352:2356
189. Goto T, Yamashita, Ubeda M et al. Iatrogenic Amyloid neuropathy in a japanese patient after sequential liver transplantation. *Am J Transpl* 2006; 6:2512
190. Results from the Domino Liver Transplant Registry 2009. Disponible en: [http://www.fapwtr.org/ram\\_domino.htm](http://www.fapwtr.org/ram_domino.htm)
191. Starzl TE, Marchioro TL, Porter KA et al. Homotransplantation of the liver. *Transplantation* 1995; 27:2893
192. Daemen JW, Kootstra G, Wijnen RM et al. Non-heart-beating donors: the Maastricht experience. *Clin Transpl* 1994; 303
193. Kootstra G, Daemen JH, Oomen AP. Categories of non.heart-beating donors. *Transpl Proc* 1995; 27:2893
194. Reich DJ, Mulligan DC, Abt PL et al. ASTS recommended practice guidelines for controlled donation after cardiac death organ procurement and transplantation. *Am J Transplant* 2009; 9:2004

195. Selck FW, Grossman EB, Ratner LE et al. Utilization, outcomes, and retransplantation of liver allografts from donation after cardiac death: implications for further expansion of the deceased-donor pool. *Ann Surg* 2008; 248:599
196. Foley DP, Fernandez LA, Levenson G et al. Biliary complications after liver transplantation from donation after cardiac death donors: an analysis of risk factors and long-term outcomes from a single center. *Ann Surg* 2011; 253:817
197. Merion RM, Pelletier SJ, Goodrich N et al. Donation after cardiac death as a strategy to increase deceased donor liver availability. *Ann Surg* 2006; 244:555
198. Mateo R, Cho Y, Singh G et al. Risk factors for graft survival after liver transplantation from donation after cardiac death donors: an analysis of OPTN/UNOS data. *Am J Transplant* 2006; 6:791
199. Fondevila C, Hessheimer AJ, Ruiz A et al. Liver transplant using donors after unexpected cardiac death: novel preservation protocol and acceptance criteria. *Am J Transplant* 2007; 7: 1849
200. Jimenez-Galanes S, Meneu-Diaz MJ, Elola-Olaso AM, et al. Liver transplantation using uncontrolled nonheart-beating donors under normothermic extracorporeal membrane oxygenation. *Liver Transpl* 2009; 15:1110
201. Hong JC, 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
202. Grewal HP, Willingham DL, Nguyen J et al. Liver transplantation using controlled donation after cardiac death donors: an analysis of a large single-center experience. Liver Transpl 2009; 15:1028
203. Monbaliu D, Pirenne J, Talbot D. Liver transplantation using donation after cardiac death donors. J Hepatol 2012; 56: 474
204. Dominguez-Gil B, Haase-Kromwijk B, Van Leiden H et al. Current situation of donation after circulatory death in European countries. Transpl Int 2011; 24:676
205. Taniguchi S, Cooper DKC. Clinical xenotransplantation: a brief review of the world experience. En: Cooper DKC, Kemp E, Platt JL, eds. Xenotransplantation: the transplantation of organs between species. New York: Springer 2002:779
206. Gewartowka M, Olszewski WL. Hepatocyte transplantation-biology and application. Ann Transpl 2007; 12:27
207. Gampertz H. On the nature of the function expressive of the law of human mortality and a new model of determining life contingencies. Philos Trans R Soc Lond 1825; 115:513
208. 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.
209. Populations Aging 1999. Publicación de las Naciones Unidas, número de

- venta E.99.XIII.11.
210. Shock NW. Normal human aging: the Baltimore longitudinal study of aging. US department of health and human service. 1984. Washington DC
211. Strehler BL. Time, cells and aging. 2nd ed academic press 1977. New York
212. Bjorksten J. Cross-linkage and the aging process. Rothstein M, ed. Theoretical aspects of aging. New York: Academic press 1974. Kohn RR. Aging of animals: possible mechanisms. Principles of mammalian aging. 2nd ed Prentice-hall 1978. New York: Englewood cliffs.
213. Herbig V, Ferrerira, Condell L et al. Cellular senescence in aging primates. Science 2006; 311:1257
214. Jeyapalan JC, Ferrerira M, Sedivy JM et al. Accumulation of senescent cells in mitotic tissue of aging primates. Mech Ageing Dev 2007; 128:36
215. Sedelnikova OA, Horikawa I, Ximonjic DB et al. Senescencing human cells and ageing mice accumulate DNA lesions with unreparable double-strand breaks. Nat Cell Biol 2004; 6:168
216. Finch CE. Introduction: definitions and concepts. Longevity, senescence and the genome 1990. University of Chicago. Press Chicago
217. Schneider EL. Handbook of the biology of aging. 4th ed 1996. Academic Press. San Diego.
218. Shock Nw et al. Longitudinal studies of aging in humans. Finch CE, Schneider EL (ed) Handbook of the biology of aging. 2nd ed. New York: Van Reinhold 1989

219. Dorshkind K, Montecino-Rodriguez E, Signer RA et al. The aging immune system: is it ever too old to become Young again? *Nat Rev Immunol* 2009; 9:57
220. Rosenberg HM. Births and deaths in United States 1995. *Mon Vital Stat Rep* 1996; 45:31
221. McLean AJ, Le Couteur DG. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev* 2004; 56:163
222. Tauchi H, Sato T. Effect of environmental conditions upon age changes in the human liver. *Mench Ageing Dev* 1970;16:368
223. Schmucker DL. Aging and the liver: an update. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1998; 53:315
224. Hall KE, Proctor DD, Fisher L et al. American gastroenterological association future trends committee report: effects of aging of the population on gastroenterology practice, education, and research. *Gastroenterol* 2005; 129:1305
225. Findor J, Pérez V, Igartúa EB et al. Structure and ultrastructure of the liver in aged people. *Acta Hepatogastroenterol* 1973; 20:200
226. Anantharaju A, Feller A, Chedid A. Aging Liver. A review. *Gerontology* 2002; 48:343
227. Sotaniemi EA, Arranto AJ, Pelkonen O et al. Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans: an analysis of 226 subjects with equal histopathologic conditions. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61:331

228. Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol* 2003; 38:843
229. Froom P, Miron E, Barak M. Oral anticoagulants in the elderly. *Br J Haematol* 2003; 120:526
230. Valdivieso V, Palma R, Wünkhaus R, et al. Effect of aging on biliary lipid composition and bile acid metabolism in normal Chilean women. *Gastroenterology* 1978; 74:871
231. Yersiz H, Coney L, Kaldas FM et al. Assessment of hepatic steatosis by transplant surgeon and expert pathologist: a prospective, double-blind evaluation of 201 donor livers. *Liver Transpl* 2013; 19:437
232. Loinaz C, Moreno E. Marginal donors in liver transplantation. *Hepato-Gastroenterol* 2000; 47:256
233. Loinaz C, Moreno E. Marginal donors in liver transplantation. *Hepato-Gastroenterol* 2000; 47:256
234. Mor E, Klintmalm GB, Gonwa TA et al. The use of marginal donors for liver transplantation. *Transplantation* 1992; 53: 383
235. Teperman L, Podesta L, Mieles I et al. The successful use of older donors for liver transplantation. *JAMA* 1989; 262: 2837
236. Wall W, Mimeault R, Grant DR et al. The use of older donor livers for hepatic transplantation. *Transplantation* 1990; 49: 377
237. Adam R, Astarcioglu I, Azoulay D et al. Age greater than 50 years is not a contraindication for liver donation. *Transplant Proc.* 1991; 23:2602

238. 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
239. Detré KM, Lombardero M, Belle S, et al. Influence of donor age on graft survival after liver transplantation-United Network for Organ Sharing Registry. *Liv Transpl Surg* 1995; 1:311
240. Detré KM, Lombardero M, Belle S, et al. Influence of donor age on graft survival after liver transplantation-United Network for Organ Sharing Registry. *Liv Transpl Surg* 1995; 1:311
241. 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
242. Macedo FI, Miranda LE, Fernandes JL et al. Donor age as a predictor of risk for short-term outcomes after liver transplant. *Exp Clin Transpl* 2010; 8:202
243. N. Akamatsu, Y. Sugawara, S. Tamura et al. Impact of Live Donor Age (>50) on Liver Transplantation. *Transpl Proc* 2007; 39:3189
244. Marino IR, Doyle HR, Doria C et al. Outcome of liver transplantation using donors 60 to 79 years of age. *Transpl Proc* 1995; 27:1184
245. Washburn WK, Johnson LB, Lewis WD et al. Graft function and outcome of older ( $\geq 60$  years) donor livers. *Transplantation* 1996; 61:1062
246. 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
247. Anderson CD, 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
248. Aloia TA, Knight R, Gaber AO et al. Analysis of Liver Transplant Outcomes for United Network for Organ Sharing Recipients 60 Years Old or Older Identifies Multiple Model for End-Stage Liver Disease–Independent Prognostic Factors. *Liver Transpl* 2010; 16:950
249. Emre S, Schwartz ME, Altaca G et al. Safe use of hepatic allografts from donors older than 70 years. *Transplantation* 1996; 62:62
250. Cescon M, Mazziotti A, Grazi GL et al. Evaluation of the use of graft livers procured from old donors (70 to 87 years) for hepatic transplantation. *Transpl Proc* 2001; 33:34
251. 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
252. Kim DY, Cauduro SP, Bohorquez HE et al. Routine use of livers from deceased donors older than 70: is it justified? *Transplant Int* 2005;18:73-77.
253. Nardo B, Masetti M, Urbani L et al. Liver transplantation from donors aged 80 years and over: pushing the limit. *Am J Transplant* 2004; 4:1139
254. Fouzas I, Sgourakis G, Nowak KM, Lang H, Cicinnati VR, Molmenti EP,

- et al. Liver transplantation with grafts from septuagenarians. *Transpl Proc* 2008; 40:3198
255. Cescon M, Grazi GL, Cucchetti A et al. Improving the Outcome of Liver Transplantation with Very Old Donors with Updated Selection and Management Criteria. *LiverTranspl* 2008; 14:672
256. 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
257. Sampedro B, Cabezas J, Fábrega E et al. Liver Transplantation With Donors Older Than 75 Years. *Transpl Proc* 2011; 43:679
258. Cascales Campos P, Ramírez P, Gonzalez R et al. Results of Liver Transplantation from Donors Over 75 Years: Case Control Study. *Transpl Proc* 2011, 43:683
259. Darius T, Monbaliu D, Jochmans I et al. Septuagenarian and Octogenarian Donors Provide Excellent Liver Grafts for Transplantation. *Transpl Proc* 2012, 44:2861
260. Jiménez-Romero C, Clemares-Lama M, Manrique-Municio A et al. Long-term results using old liver grafts for transplantation: sexagenerian versus liver donors older than 70 years. *World J Surg* 2013; 37:2211
261. Berenguer M, Lopez-Labrador FX, Wright TL. Hepatitis C and liver transplantation. *J Hepatol* 2001; 35:666
262. Boin IF, Ataide EC, Leonardi MI et al. Elderly donors for HCV(+) versus

- non-HCV recipients: patient survival following liver transplantation. *Transplant Proc* 2008; 40:792
263. Lake JR, Shorr JS, Steffen BJ, Chu AH, Gordon RD, Wiesner RH. Differential effects of donor age in liver transplant recipients infected with hepatitis B, hepatitis C and without viral hepatitis. *Am J Transplant* 2005; 5:549
264. Mutimer DJ, Gunson B, Chen J, Berenguer J, Neuhaus P, Castaing D, et al. Impact of donor age and year of transplantation on graft and patient survival following liver transplantation for hepatitis C virus. *Transplantation* 2006; 81:7
265. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997; 349:825
266. Serra MA, Rodriguez F, del Olmo JA, Escudero A, Rodrigo JM. Influence of age and date of infection on distribution of hepatitis C virus genotypes and fibrosis stage. *J Viral Hepat* 2003; 10:183
267. Minola E, Prati D, Suter F, Maggiolo F, Caprioli F, Sonzogni A, et al. Age at infection affects the long-term outcome of transfusion-associated chronic hepatitis C *Blood* 2002; 99:4588
268. Tong MJ, el-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995; 332:1463
269. Poynard T, Ratziu V, Charlotte F, Goodman Z, McHutchison J, Albrecht J. Rates and risk factors of liver fibrosis progression in patients with chronic

- hepatitis c. *J Hepatol* 2001; 34:730
270. Le Couteur DG, Warren A, Cogger VC, Smedsrod B, Sorensen KK, De Cabo R, et al. Old age and the hepatic sinusoid. *Anat Rec (Hoboken)* 2008; 291:672
271. Schmucker DL. Age-related changes in liver structure and function: Implications for disease ? *Exp Gerontol* 2005; 40:650
272. Serste T, Bourgeois N. Ageing and the liver. *Acta Gastroenterol Belg* 2006; 69:296
273. Dynek JN, Smith S. Resolution of sister telomere association is required for progression through mitosis. *Science* 2004; 304:97
274. Shay JW, Wright WE. Senescence and immortalization: role of telomeres and telomerase. *Carcinogenesis* 2005; 26:867
275. Paradis V, Youssef N, Dargere D, Ba N, Bonvoust F, Deschatrette J, et al. Replicative senescence in normal liver, chronic hepatitis C, and hepatocellular carcinomas. *Hum Pathol* 2001;3 2:327
276. Harley CB, Futcher AB, Greider CW. Telomeres shorten during ageing of human fibroblasts. *Nature* 1990; 345:458
277. Tillmann HL, Manns MP, Rudolph KL. Merging models of hepatitis C virus pathogenesis. *Semin Liver Dis* 2005; 25:84
278. Urbani L, Mazzoni A, Colombatto P, Bindi L, Biancofiore G, Tascini C, et al. A novel immunosuppressive strategy combined with preemptive antiviral therapy improves the eighteen-month mortality in HCV recipients

- transplanted with aged livers. *Transplantation* 2008; 86:1666
279. Cescon M, Grazi GL, Cucchetti A, Ravaioli M, Ercolani G, Vivarelli M, et al. Improving the outcome of liver transplantation with very old donors with updated selection and management criteria. *Liver Transpl.* 2008 May;14(5):672-9.
280. García-Reyne A, Lumbreras C, Fernández I, Colina F, Abradelo M, Magan P, et al. Influence of antiviral therapy in the long-term outcome of recurrent hepatitis C virus infection following liver transplantation. *Transpl Infect Dis* 2013; 15:405
281. Wall W, Grant D, Roy A et al. Elderly liver donor. *Lancet* 1993; 341:121
282. Jimenez Romero C, Moreno Gonzalez E, Colina Ruiz F et al. Use of octogenarian livers safely expands the donor pool. *Transplantation* 1999; 68:572
283. Nardo B, Masetti M, Urbani L et al. Liver transplantation from donors aged 80 years and over: pushing the limit. *Am J Transplant* 2004; 4:1139
284. Cescon M, Zanello M, Grazi GL et al. Impact of Very Advanced Donor Age on Hepatic Artery Thrombosis After Liver Transplantation. *Transplantation* 2011; 92:439
285. Singhal A, Sezginsoy B, Ghuloom AE et al. Orthotopic liver transplant using allografts from geriatric population in the United States: is there any age limit? *Exp Clin Transplant.* 2010; 8:196
286. Stewart ZA, Locke JE, Segev DL et al. Increased risk of graft loss from

- hepatic artery thrombosis after liver transplantation with older donors. *Liver Transpl* 2009; 15:1688
287. Grazi GL, Cescon M, Ravaioli M et al. Successful Liver Transplantation from a 95-Year-Old Donor to a Patient with MELD Score 36 and Delayed Graft Arterialization. *Am J Transpl* 2008; 8:725
288. Li C, Wen TF, Yan LN et al. Safety of living donor liver transplantation using older donors. *J Surg Res* 2012; 178:982
289. Segev DL, Maley WR, Simpinks CE et al. Minimizing risk associated with elderly liver donors by matching to preferred recipients. *Hepatology* 2007; 46:1907
290. Kahn D, Gaveler JS, Makowka L, Starzl TE, Van Thiel DT. The gender of the donor influences the outcome after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1988; 8:1225
291. Brooks BK, Levy MF, Jennings LW et al. Influence of donor and recipient gender on the outcome of liver transplantation. *Transplant Proc* 1997; 29:475
292. Rustgi VK, Marino G, Halpern MT, Johnson LB, Umana WO, Tolleris C. Role of gender and race mismatch and graft failure in patients undergoing liver transplantation. *Liver transpl* 2002; 8:514
293. Teodorescu HN, Burlui V, Leca PD. Gnasthosomic anlyser. *Med Biol Eng Comput* 1988; 26:428
294. Kahn D, Zeng Q, Makowka L et al. Orthotopic liver transplantation and the cytosolic estrogen-androgen receptor status of the liver: the influence os the

- sex of the donor. *Hepatology* 1989; 10:861
295. Cameron AM, Ghobrial RM, Yersiz H et al. Optimal utilization of donor grafts with extended criteria: a single center experience in over 1000 liver transplants. *Ann Surg* 2006; 243:748
296. Cuende N, Grande L, Sanjuán F, Cuervas-Mons V. Liver transplant with organs from elderly donors: Spanish experience with more than 300 liver donors over 70 years of age. *Transplantation* 2002; 73:1360
297. Mimeault R, Grant D, Ghent C, Duff J, Wall W. Analysis of donor and recipient variables and early graft function after orthotopic liver transplantation. *Trnasplant Proc* 1989; 21:3355
298. Mor E, Klintmalm GB, Gonwa TA et al. The use of marginal donors for liver transplantation. A retrospective study of 365 liver donors. *Transplantation* 1992; 53:383
299. Bruzzone P, Giannarelli D, Adam R. A preliminary european liver and intestine transplant association - European liver transplant registry study on informed recipient consent and extend criteria liver donation. *Transplant Proc* 2013; 45:2613
300. Chedid MF, Rosen CB, Nyberg SL, Heimbach JK. Excellent long-term patient and graft survival are possible with appropriate use of livers from deceased septuagerian and octogerian donors. *HBP (Oxford)* 2014. [Epub ahead of print]
301. Selzner M, Kashfi A, Selzner N et al. Recipient age affects long-term outcome and hepatitis C recurrence in old donor livers following

- trasplantation. *Liver Transpl* 2009; 15:1295
302. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Greshamb JL et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant* 2006; 6:783
303. Halldorson JB, Bakthavatsalam OF, Reyes JD, Perkins JD. D-MELD, a simple predictor of post liver transplant mortality for optimization of donor/recipient matching. *Am J Transplant* 2009; 9:318
304. Avolio AW, Halldorson JB, Lirosi MC, Lupo L, Nicolotti N, Agnes S. D-MELD, a strong and accurate tool to guide donor-2-recipient matching. *Ann Transplan* 2013; 18:161
305. Rull R, Vidal O, Momblan D et al. Evaluation of potential liver donors: limits imposed by donor variables in liver transplantation. *Liver Transplant* 2003; 9:389
306. Zapletal Ch, Faust D, Wullstein C et al. Does the liver ever age? Results of liver transplantation with donors above 80 years of age. *Trasplant Proc* 2005; 37:1182
307. Álamo JM, Olivares C, Jiménez G et al. Donor characteristics that are associated with survival in liver transplant recipients older than 70 years with grafts. *Transplant Proc* 2013; 45:3633
308. Franco CC, Martínez JMA, Bellido CB et al. Results of liver transplants from donors aged 70 plus: analysis of the andalusian transplant register. *Transplant Proc* 2013; 45:3647

309. Pagano D, Grosso G, Vizzini G et al. Recipient-donor age matching in liver transplantation: a single-center experience. *Transplant Proc* 2013; 45:2700
310. Cassuto JR, Patel SA, Tsoulfas G, Orloff MS, Abt PL. The cumulative effects of cold ischemic time and older donor age on liver graft survival. *J Surg Research* 2008; 148:38
311. Reese PP, Sonowane 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
312. Lipshutz GS, Hiatt J, Ghobrial RM et al. Outcome of liver transplantation in septuagenarian. *Arch Surg* 2007; 142:775
313. Halldorson J, Roberts JP. Decadal analysis of deceased organ donation in Spain and in the United States linking an increased donation rate and the utilization of older donors. *Liver Transpl* 2013; 19:986
314. Chang GJ, Mahanty HD, Ascher N, Roberts JP. Expanding the donor pool: can the Spanish model work in the United States? *Am J Transpl* 2003; 3:1259