

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía



**ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE RECEPTORES DE
TRASPLANTE HEPÁTICO MAYORES Y MENORES
DE 60 AÑOS: RESULTADOS A LARGO PLAZO**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Iago Justo Alonso

Bajo la dirección de los doctores

Enrique Moreno González

Carlos Jiménez Romero

Manuel Abradelo de Usera

Madrid, 2013

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Cirugía



ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE RECEPTORES DE TRASPLANTE
HEPÁTICO MAYORES Y MENORES DE 60 AÑOS. RESULTADOS A
LARGO PLAZO.

TESIS DOCTORAL

Iago Justo Alonso

2012

AUTOR: Iago Justo Alonso

TÍTULO: Estudio comparativo entre receptores de trasplante hepático mayores y menores de 60 años.

Resultados a largo plazo

DIRECTORES: Prof. Enrique Moreno González

Prof. Carlos Jiménez Romero

Dr. Manuel Abradelo De Usera

CENTRO: Universidad Complutense de Madrid

Facultad de Medicina

Departamento de Cirugía

AÑO: 2012

INDICE

INDICE

1. Introducción	1
1.1. Envejecimiento.....	2
1.1.1. Envejecimiento demográfico.....	2
1.1.2. Causas de muerte y comorbilidad.....	3
1.1.3. Cambios anatómicos.....	5
1.1.4. Teorías del Envejecimiento.....	5
1.1.4.1. Teoría del desgaste de órganos y tejidos.....	5
1.1.4.2. Teoría de la intoxicación por sustancias intrínsecas.....	5
1.1.4.3. Teoría del trastorno glandular o endocrino.....	6
1.1.4.4. Teoría de los genes.....	6
1.1.5. Fisiología del envejecimiento: la síntesis actual.....	6
1.1.5.1. Radicales libres.....	6
1.1.5.2. Glicación.....	8
1.1.5.3. Senescencia celular: los telómeros.....	8
1.1.6. Envejecimiento del sistema inmunológico.....	9
1.1.6.1. Cambios en componentes específicos del sistema inmune.....	10
1.1.6.2. Inmunidad innata.....	11
1.1.6.3. Inmunidad adquirida.....	13
1.1.6.3.1. Células T.....	13
1.1.6.3.2. Inmunidad humoral: Células B.....	15
1.1.6.3.3. Células memoria T y B.....	15
1.1.6.4. Injertos tisulares y trasplantes de órganos.....	16
1.1.6.5. Tumores y cáncer.....	16
1.1.7. Envejecimiento del sistema endocrinológico.....	17
1.1.7.1. Introducción.....	17
1.1.7.2. Hipófisis.....	17
1.1.7.2.1. Los cambios en la hormona del crecimiento.....	18
1.1.7.2.2. La vasopresina y balance de agua.....	18
1.1.7.3. Función pineal.....	19
1.1.7.4. Función adrenocortical.....	19
1.1.7.4.1. Cortisol.....	19
1.1.7.4.2. Aldosterona.....	20

1.1.7.4.3.	Dehidroepiandrosterona.....	20
1.1.7.5.	Función suprarrenal.....	21
1.1.7.6.	Función tiroidea.....	21
1.1.7.6.1.	Tiroxina.....	21
1.1.7.6.2.	Tirotropina.....	21
1.1.7.7.	Cambios en el reglamento de energía.....	22
1.1.7.7.1.	Regulación de la insulina y del metabolismo de la glucosa.....	22
1.1.7.7.2.	La leptina.....	22
1.1.7.7.3.	La adiponectina.....	22
1.1.8.	Cambios pulmonares en relación al envejecimiento.....	23
1.1.9.	Cambios renales en relación al envejecimiento.....	25
1.1.9.1.	El aclaramiento de creatinina.....	26
1.1.9.2.	Fluido y homeostasis de electrolitos.....	26
1.1.9.3.	Otros cambios funcionales.....	27
1.1.10.	Cambios cardiovasculares en relación al envejecimiento.....	27
1.1.11.	Envejecimiento hepático.....	29
1.1.12.	Cirugía en mayores de 60 años.....	30
1.1.12.1.	Historia.....	30
1.1.12.2.	Factores de riesgo en Cirugía General asociados al envejecimiento....	31
1.1.12.2.1.	Edad cronológica “per se”.....	31
1.1.12.2.2.	Sistema cardiovascular.....	32
1.1.12.2.3.	Sistema Respiratorio.....	32
1.1.12.2.4.	Sistema Renal.....	32
1.1.12.2.5.	Sistema Inmunológico.....	33
1.1.13.	Trasplante hepático en receptores mayores de 60 años.....	33
1.1.13.1.	La edad de receptor como factor de riesgo.....	35
1.1.13.1.1.	Estudio en receptores menores de 60 años.....	36
1.1.13.1.2.	Estudio en receptores mayores de 60 años.....	36
1.1.13.1.2.1.	Valoración pretrasplante.....	36
1.1.13.1.2.2.	Manejo peri y postoperatorio.....	36
1.1.13.1.2.3.	Inmunosupresión.....	37
1.1.13.1.2.4.	Estancia en UCI y estancia hospitalaria.....	37
1.1.13.1.2.5.	Supervivencia actuarial del enfermo trasplantado.....	37
1.1.13.1.2.6.	Rechazo agudo y crónico.....	39
1.1.13.1.2.7.	Infecciones postrasplante.....	39

1.1.13.1.2.8.	Complicaciones quirúrgicas.....	39
1.1.13.1.2.9.	Complicaciones médicas.....	39
1.1.13.1.2.10.	Retrasplante.....	40
1.1.13.1.2.11.	Calidad de vida.....	40
1.1.13.2.	Otros factores de riesgo asociados al trasplante.....	41
1.1.13.2.1.	Influencia del sexo en el trasplante hepático.....	41
1.1.13.2.2.	La enfermedad hepática.....	41
1.1.13.2.3.	Status pretrasplante.....	42
1.1.13.2.4.	Enfermedades cardiovasculares.....	42
1.1.13.2.5.	Infecciones.....	43
1.1.13.2.6.	Renales.....	43
1.2.	Hepatopatía crónica terminal.....	43
1.2.1.	Aparato respiratorio.....	43
1.2.2.	Aparato cardiovascular.....	44
1.2.3.	Sistema hematológico.....	44
1.2.4.	Sistema excretor.....	45
1.2.5.	Alteraciones endocrinológicas.....	46
1.3.	Recuerdo histórico del trasplante hepático.....	46
1.4.	Indicaciones del trasplante hepático.....	48
1.4.1.	Hepatitis fulminante y subfulminante.....	49
1.4.2.	Hepatopatías crónicas terminales.....	50
1.4.2.1.	Enfermedades colestásicas.....	50
1.4.2.1.1.	Cirrosis biliar primaria.....	50
1.4.2.1.2.	Cirrosis biliar secundaria.....	51
1.4.2.1.3.	Yatrogenia de la vía biliar.....	51
1.4.2.1.4.	Colangitis esclerosante primaria.....	51
1.4.2.2.	Enfermedades hepatocelulares.....	53
1.4.2.2.1.	Cirrosis vírica.....	53
1.4.2.2.1.1.	Cirrosis por virus de la hepatitis B.....	53
1.4.2.2.1.2.	Cirrosis por virus de la hepatitis delta.....	55
1.4.2.2.1.3.	Cirrosis por virus de la hepatitis C.....	55
1.4.2.2.2.	Cirrosis enólica.....	56
1.4.2.2.3.	Cirrosis autoinmune.....	56
1.4.3.	Hepatocarcinoma.....	57
1.5.	Contraindicaciones del trasplante hepático.....	59

1.5.1. Contraindicaciones absolutas.....	59
1.5.2. Contraindicaciones relativas.....	60
1.6. Momento idóneo del trasplante.....	62
1.7. Donantes de órganos.....	64
1.7.1. Diagnóstico de muerte cerebral.....	65
1.7.2. Evaluación del donante.....	66
1.7.3. Mantenimiento del donante.....	67
1.8. Extracción y preservación de órganos.....	70
1.8.1. Manejo intraoperatorio del donante.....	70
1.8.2. Hepatectomía del donante.....	70
1.8.2.1. Extracción convencional.....	71
1.8.2.2. Técnica modificada.....	72
1.8.2.3. Extracción rápida.....	74
1.8.2.4. Extracción superrápida.....	74
1.8.3. Soluciones de preservación.....	74
1.8.4. Lesiones de isquemia y reperfusión.....	76
1.9. Técnica quirúrgica.....	77
1.9.1. Hepatectomía en el receptor.....	77
1.9.2. Bypass veno-venoso.....	77
1.9.3. Técnica de piggy-back.....	78
1.9.4. Implantación del hígado.....	78
1.10. Transfusión de Hemoderivados.....	80
1.11. Inmunosupresión.....	81
1.11.1. Fármacos inmunosupresores.....	81
1.11.1.1. Esteroides.....	81
1.11.1.2. Inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos.....	82
1.11.1.2.1. Azatioprina.....	82
1.11.1.2.2. Micofenolato mofetilo.....	82
1.11.1.3. Inhibidores de la calcineurina.....	83
1.11.1.3.1. Ciclosporina.....	83
1.11.1.3.2. Tacrolimus.....	84
1.11.1.4. Agentes antilinfocitarios.....	86
1.11.1.4.1. Globulina antitimocítica (ATG) equina.....	86
1.11.1.4.2. Globulina antitimocítica de conejo (timoglogulina).....	87
1.11.1.4.3. OKT3 (muromonab-CD3).....	88

1.11.1.4.4.	Anticuerpo monoclonal anti CD52 alemtuzumab (campath)...	88
1.11.1.5.	Antagonistas de la IL-2R	89
1.11.1.5.1.	Daclizumab.....	89
1.11.1.5.2.	Basiliximab.....	89
1.11.1.6.	m-TOR (inhibidores de la señal de proliferación).....	90
1.11.1.6.1.	Sirolimus (rapamicina).....	90
1.11.1.6.2.	Everolimus.....	91
1.11.2.	Regímenes de Inmunosupresión.....	92
1.12.	Complicaciones del trasplante hepático.....	93
1.12.1.	Quirúrgicas no relacionadas con el injerto.....	93
1.12.2.	Relacionadas con la función del injerto.....	94
1.12.2.1.	Fallo primario del injerto.....	94
1.12.2.2.	Lesiones de isquemia-preservación-reperfusión.....	95
1.12.2.3.	Rechazo hiperagudo.....	96
1.12.2.4.	Rechazo celular o agudo.....	96
1.12.2.5.	Rechazo ductopénico o crónico.....	98
1.12.3.	Complicaciones técnicas.....	100
1.12.3.1.	Complicaciones biliares.....	100
1.12.3.1.1.	Fístula Biliar.....	100
1.12.3.1.2.	Estenosis Biliar.....	101
1.12.3.2.	Complicaciones vasculares.....	102
1.12.3.2.1.	Trombosis Arterial.....	102
1.12.3.2.2.	Trombosis Portal.....	103
1.12.3.2.3.	Diagnóstico y tratamiento de las complicaciones vasculares.....	103
1.12.4.	Complicaciones infecciosas.....	104
1.12.5.	Recurrencia de la enfermedad hepática.....	105
1.12.5.1.	Hepatitis B.....	105
1.12.5.2.	Hepatitis C.....	105
1.12.5.3.	Hepatocarcinoma (HCC).....	106
1.12.6.	Neoplasias <i>de novo</i>	107
1.12.7.	Complicaciones médicas durante el seguimiento.....	108
1.12.7.1.	Renales.....	108
1.12.7.2.	Hiperlipemia.....	108
1.12.7.3.	Diabetes mellitus.....	108

1.12.7.4.	Hipertensión arterial.....	109
1.13.	Supervivencia del enfermo.....	109
1.14.	Supervivencia del injerto.....	110
1.15.	Retrasplante.....	110
2.	Hipótesis y objetivos.....	114
3.	Pacientes y métodos.....	116
3.1.	Población y marco de estudio.....	117
3.2.	Tipo de estudio.....	117
3.3.	Criterios de inclusión y de exclusión.....	117
3.3.1.	Criterios de inclusión.....	117
3.3.2.	Criterios de exclusión.....	117
3.4.	Muestra y grupos de estudio.....	118
3.4.1.	Grupo A (grupo de estudio).....	119
3.4.2.	Grupo B (grupo control).....	119
3.5.	Metodología en la selección de los donantes.....	119
3.5.1.	Protocolo de selección de los donantes.....	119
3.5.2.	Obtención del injerto.....	121
3.5.2.1.	Extracción hepática en el donante.....	121
3.5.2.2.	Calidad de los injertos.....	122
3.5.2.3.	Preparación del injerto en banco.....	122
3.6.	Metodología en la selección de los receptores.....	123
3.6.1.	Selección del receptor.....	123
3.6.2.	Metodología del manejo del receptor.....	123
3.6.2.1.	Intervención en el receptor.....	123
3.6.2.2.	Valoración del funcionamiento del injerto durante el trasplante.....	124
3.6.2.3.	Estancia en UCI.....	125
3.6.2.4.	Valoración del funcionamiento del injerto trasplantado.....	126
3.6.2.5.	Profilaxis infecciosa.....	127
3.6.2.6.	Protocolo de inmunosupresión.....	127
3.6.2.6.1.	Dosificación de la inmunosupresión.....	127
3.6.2.6.1.1.	Dosis y niveles de inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos.....	127
3.6.2.6.1.2.	Dosis y niveles de inhibidores de la calcineurina.....	128
3.6.2.6.1.3.	Dosis de corticoides.....	128

3.6.2.6.1.4. Dosis y niveles de m-TOR.....	128
3.6.2.6.2. Tratamiento del rechazo.....	129
3.6.2.7. Seguimiento.....	129
3.7. Definición de variables y formas de medida.....	130
3.7.1.Indicación del trasplante.....	130
3.7.2.Variables dependientes del donante.....	131
3.7.2.1. Edad del donante.....	131
3.7.2.2. Sexo del donante.....	131
3.7.2.3. Antropometría del donante.....	131
3.7.2.4. Compatibilidad donante-receptor.....	131
3.7.2.5. Días de UCI del donante.....	131
3.7.2.6. Empleo de drogas vasoactivas en el donante.....	131
3.7.2.7. Solución de preservación.....	131
3.7.2.8. Grado de esteatosis.....	132
3.7.2.9. Lesión de preservación del injerto.....	132
3.7.2.10. Otros parámetros del donante.....	132
3.7.3.Características pre-trasplante del receptor.....	132
3.7.3.1. Edad del receptor.....	132
3.7.3.2. Sexo del receptor.....	132
3.7.3.3. Antecedentes de hábito tabáquico.....	133
3.7.3.4. Morbilidad asociada.....	133
3.7.3.5. Variables analíticas pre-trasplante.....	133
3.7.3.6. Estadio Child-Pugh-Turcotte.....	133
3.7.3.7. Índices de MELD y MELD-Na.....	134
3.7.4.Variables pre e intraoperatorias.....	134
3.7.4.1. Tiempo de isquemia total.....	134
3.7.4.2. Técnica para el mantenimiento de la fase anhepática.....	134
3.7.4.3. Trombosis portal.....	135
3.7.4.4. Técnica de reconstrucción de la vía biliar.....	135
3.7.4.5. Transfusión de sangre.....	135
3.7.4.6. Transfusión de plasma y plaquetas durante el trasplante	135
3.7.5.Variables de estancia hospitalaria y función del injerto.....	135
3.7.5.1. Días de estancia hospitalaria.....	135
3.7.5.2. Parámetros de función hepática en el séptimo día post-trasplante...135	
3.7.5.3. Parámetros de función hepática al alta.....	136

3.7.6. Variables relacionadas con la inmunosupresión.....	136
3.7.6.1. Inmunosupresión inicial.....	136
3.7.6.2. Inmunosupresión al final de estudio.....	136
3.7.6.3. Empleo final de corticoides.....	136
3.7.6.4. Rechazo.....	136
3.7.6.4.1. Rechazo agudo corticorresistente.....	137
3.7.6.4.2. Rechazo crónico en la evolución.....	137
3.7.7. Complicaciones post-trasplante.....	137
3.7.7.1. Fallo primario del injerto.....	137
3.7.7.2. Fracaso multisistémico.....	137
3.7.7.3. Fallo respiratorio.....	138
3.7.7.4. Fracaso agudo renal post-trasplante.....	138
3.7.7.5. Complicaciones infecciosas.....	138
3.7.7.6. Mortalidad post-trasplante (hospitalización).....	138
3.7.8. Complicaciones durante el seguimiento.....	138
3.7.8.1. Tumores <i>de novo</i>	138
3.7.8.2. Recidiva VHC.....	138
3.7.8.3. Recidiva HCC.....	138
3.7.8.4. Patología cardiovascular <i>de novo</i>	139
3.7.8.5. Insuficiencia renal <i>de novo</i>	139
3.7.8.6. Complicaciones vasculares.....	139
3.7.8.7. Complicaciones biliares.....	139
3.7.9. Retrasplante.....	139
3.7.10. Supervivencia del enfermo y del injerto.....	139
3.8. Análisis estadístico.....	140
4. Resultados.....	142
4.1. Distribución de los enfermos trasplantados.....	143
4.1.1. Distribución anual de los enfermos trasplantados. Muestra de estudio.....	143
4.1.2. Distribución anual de los enfermos trasplantados mayores de 60 años.....	143
4.2. Indicaciones del trasplante.....	144
4.2.1. Indicaciones de trasplante en muestra y grupos de estudio.....	144
4.2.2. Distribución de la cirrosis por VHC en grupos de estudio.....	145
4.2.3. Distribución de la frecuencia de HCC en grupos de estudio.....	145
4.2.4. Cirrosis etílica en grupos de estudio.....	145
4.3. Variables dependientes del donante.....	146

4.3.1. Edad de los donantes.....	146
4.3.2. Sexo de los donantes.....	146
4.3.3. IMC de los donantes.....	147
4.3.4. Grupo sanguíneo.....	147
4.3.5. Distribución de la compatibilidad del grupo sanguíneo.....	148
4.3.6. Parada cardiaca en el donante.....	148
4.3.7. Hipotensión del donante.....	148
4.3.8. Estancia en UCI del donante.....	149
4.3.9. Drogas vasoactivas en el donante.....	149
4.3.10. Tipo de solución de preservación.....	150
4.3.11. Frecuencia de esteatosis en el injerto.....	150
4.3.12. Presencia de lesión de preservación y gradación en biopsia de tiempo "0" ..	151
4.4. Características de los receptores.....	151
4.4.1. Edad de los receptores.....	151
4.4.2. Sexo de los receptores.....	152
4.4.3. Hábito tabáquico entre los receptores.....	152
4.4.4. Presencia de HTA.....	153
4.4.5. Alteraciones del metabolismo glucídico.....	153
4.4.6. Nefropatía en el receptor.....	153
4.4.7. Cardiopatía previa.....	154
4.4.8. Enfermedad pulmonar previa.....	154
4.4.9. Parámetros analíticos pretrasplante.....	155
4.4.10. Escalas de valoración pronóstica pretrasplante.....	155
4.5. Variables perioperatorias.....	156
4.5.1. Tiempo de isquemia fría.....	156
4.5.2. Tipo de hepatectomía.....	156
4.5.3. Tiempo de isquemia caliente.....	157
4.5.4. Trombosis portal pretrasplante.....	157
4.5.5. Tipo de reconstrucción biliar.....	158
4.5.6. Transfusión intraoperatoria de sangre y hemoderivados.....	159
4.6. Variables de evolución.....	159
4.6.1. Días de estancia en UCI y planta.....	159
4.6.2. Parámetros de función hepática al 7º día post-trasplante hepático.....	160
4.6.3. Parámetros de función hepática al alta.....	160
4.7. Inmunosupresión.....	161

4.7.1.	Inmunosupresión inicial y niveles.....	161
4.7.2.	Inmunosupresión final con /sin corticoides.....	161
4.7.3.	Rechazo agudo.....	161
4.7.4.	Inmunosupresión y niveles en el momento del primer rechazo.....	162
4.7.5.	Número de biopsias con diagnóstico de rechazo.....	162
4.7.6.	Grados de rechazo.....	163
4.7.7.	Rechazo corticosensible.....	163
4.7.8.	Tiempo desde el trasplante hasta el primer rechazo.....	164
4.7.9.	Rechazo crónico.....	164
4.8.	Complicaciones a corto plazo.....	165
4.8.1.	Fallo primario del injerto.....	165
4.8.2.	Fallo multisistémico.....	165
4.8.3.	Fallo respiratorio.....	166
4.8.4.	Sepsis infecciosa postoperatoria.....	166
4.8.5.	Fracaso renal post-trasplante.....	166
4.8.6.	Mortalidad postoperatoria.....	167
4.9.	Complicaciones infecciosas post-trasplante hepático.....	167
4.9.1.	Incidencia global de infecciones post-trasplante hepático.....	167
4.9.2.	Infecciones bacterianas.....	168
4.9.3.	Infecciones víricas.....	168
4.9.4.	Infecciones fúngicas.....	168
4.10.	Complicaciones a largo plazo.....	169
4.10.1.	Tumores <i>de novo</i>	169
4.10.2.	Recidiva VHC.....	169
4.10.3.	Recidiva HCC.....	169
4.10.4.	Patología cardiovascular <i>de novo</i>	170
4.10.5.	HTA <i>de novo</i>	170
4.10.6.	Insuficiencia renal <i>de novo</i>	171
4.10.7.	Trombosis arterial y estenosis anastomóticas.....	171
4.10.8.	Complicaciones biliares.....	171
4.10.9.	Estenosis biliar.....	172
4.10.10.	Fístula biliar.....	172
4.11.	Retrasplante.....	173
4.11.1.	Retrasplante.....	173
4.11.2.	Causas de retrasplante.....	173

4.12.	Supervivencia de los receptores.....	174
4.13.	Supervivencia de los injertos.....	175
4.14.	Mortalidad.....	175
4.14.1.	Mortalidad bruta.....	175
4.14.2.	Cronología de la mortalidad.....	176
4.14.3.	Causas de mortalidad.....	177
4.15.	Análisis multivariante.....	178
4.15.1.	Análisis multivariante de la supervivencia del receptor.....	178
4.15.2.	Análisis multivariante de la supervivencia del injerto.....	179
5.	Discusión.....	181
6.	Conclusiones.....	194
7.	Bibliografía.....	196

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Enrique Moreno González, Catedrático de Cirugía de la Universidad Complutense de Madrid y Jefe del Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales del Hospital “Doce de Octubre”, director de esta tesis, por haberme permitido realizar este trabajo y por sus enseñanzas en la cirugía general y en el trasplante de órganos abdominales.

Al Dr. Carlos Jiménez Romero, Jefe de Sección del Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales del Hospital “Doce de Octubre” y Profesor Titular de Cirugía de la Universidad Complutense de Madrid y director de esta tesis. Sin su abnegación, dedicación, constancia, ideas y paciencia, este proyecto no habría sido posible. Por ser maestro, amigo y compañero.

Al Dr. Manuel Abradelo De Usera, médico del Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales del Hospital “Doce de Octubre” y Profesor asociado de Cirugía de la Universidad Complutense de Madrid y director de esta tesis. Por su tesón y ánimo en todo momento.

A los Drs. Oscar Caso Maestro, Naim Fakhri Gómez, Alberto Marcacuzco Quinto y Félix Cambra Molero, Médicos del Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales del Hospital “Doce de Octubre”, por su ayuda constante tanto en la realización de este trabajo como en la práctica clínica diaria.

A la Coordinación de Trasplantes del Hospital “Doce de Octubre”, especialmente al sus coordinadoras por su colaboración en la recogida de los datos de los pacientes.

A todos los médicos del Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales del Hospital “Doce de Octubre” que han estado atentos al desarrollo de este trabajo, tanto por sus enseñanzas como por su ayuda prestada.

Finalmente, mi agradecimiento a mi familia, a mis padres, abuelos y hermanas, por su cariño y comprensión por el tiempo dedicado a la realización de este trabajo.

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

ACVA: Accidente cerebro-vascular.

AE: Arteria esplénica.

AGD: Arteria gastroduodenal.

AGI: Arteria gástrica izquierda.

AHP: Arteria hepática propia.

AIC: Arteria ilíaca común.

AIE: Arteria ilíaca externa.

All: Arteria ilíaca interna.

AMI: Arteria mesentérica inferior.

AMS: Arteria mesentérica superior.

AZA: Azatioprina.

Bx: Biopsia.

Cc: Centímetro cúbico.

Cm: Centímetro.

CMV: Citomegalovirus.

CO₂: Dióxido de carbono.

CyA: Ciclosporina A.

dl: Decilitro.

DMID: Diabetes mellitus insulín-dependiente.

DNA: Ácido desoxirribonucleico.

Dx: Diagnóstico.

ECG: Electrocardiograma.

ELTR: European Liver Transplant Registry.

FID: Fosa ilíaca derecha.

FMS: Fallo multisistémico.

FPI: Fallo primario del injerto.

Gr: Gramo.

Hb: Hemoglobina.

HCC: Hepatocarcinoma

HLA: Human leucocyte antigens (antígenos leucocitarios humanos).

HTA: Hipertensión arterial.

IC: Intervalo de confianza.

IL-1: Interleucina 1.

IF: Interferón.

IMC: Índice de masa corporal.

INE: Instituto Nacional de Estadística.

ITU: Infección del tracto urinario.

i.v: Intravenosa.

Kg: Kilogramo.

L: Litro.

m: Mes.

m²: Metro cuadrado.

M: Mujer.

Mg: Miligramo.

MMF: Micofenolato mofetilo.

mm Hg: Milímetro de mercurio.

ngr: Nanogramo.

n.s: No significativo.

O₂: Oxígeno.

ONT: Organización nacional de trasplantes.

PCO₂: Presión arterial de dióxido de carbono.

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa.

PVC: Presión venosa central.

RMN: Resonancia magnética nuclear.

RNA: Ácido ribonucleico.

Rx: Radiografía.

SIPO: Sepsis infecciosa post-operatoria.

TA: Tensión arterial.

TAC: Tomografía axial computerizada.

TCE: Traumatismo cráneoencefálico.

TH: Trasplante hepático.

Tx: Trasplante.

TVP: Trombosis venosa portal.

UCI: Unidad de cuidados intensivos.

UI: Unidad internacional.

UNOS: United Network for Organ Sharing.

V: Varón.

VHB: Virus de la hepatitis B.

VHC: Virus de la hepatitis C.

VHS: Virus herpes simple.

VMI: Vena mesentérica inferior.

VMS: Vena mesentérica superior.

VEB: Virus de Epstein-Barr.

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

v.o: Vía oral.

VVZ: Virus varicela zoster.

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1 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 acrecentándose 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.

1.1.1 ENVEJECIMIENTO DEMOGRÁFICO

El envejecimiento actual de la población no tiene precedentes en la historia de la humanidad. El aumento del porcentaje de las personas de edad (60 años y más) está acompañado por la disminución del porcentaje de niños y adolescentes (menores de 15 años). 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. El aumento constante de los grupos de edad más avanzada en las poblaciones nacionales, tanto en cifras absolutas como relativas con respecto a la población en edad activa, tendrá consecuencias directas en las relaciones dentro de la familia, la igualdad entre las generaciones, los estilos de vida y la solidaridad familiar, que es la base de la sociedad.

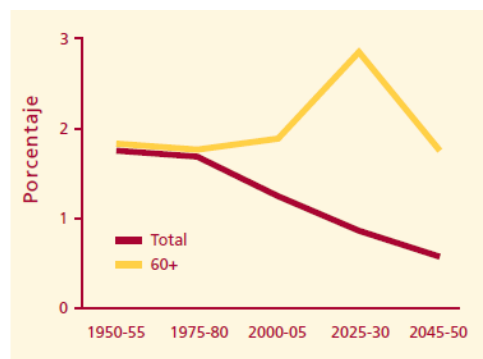


Figura 1: Promedio anual del crecimiento total de la población y de la población de 60 años o más en el mundo, 1950-2050

La proporción de ancianos crece en 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 era del 8%; en 2000, del 10%; y en 2050 se proyecta que llegará al 21% ^(1, 2).

Número de personas de 60 años o más en el mundo: En la actualidad se estima que son 629 millones las personas de 60 años o más. Se prevé que esta cifra aumentará a casi 2.000 millones en 2050, cuando por primera vez en la historia de la humanidad la población de personas de edad superará a la de niños y adolescentes (0 a 14 años). El porcentaje más alto de ancianos vive en Asia: 54%, y le sigue Europa con el 24%.

En el mundo, la longevidad ha aumentado drásticamente desde 1950. La esperanza de vida al nacer aumentó 20 años: de 46 a 66 años. Las personas que cumplan 60 años pueden esperar vivir 17 años más si son hombres y 20 más si son mujeres. Sin embargo, todavía hay grandes diferencias en la esperanza de vida de los distintos países. En los países menos desarrollados las cifras descienden a 15 años para los hombres de 60 años y 16 años para las mujeres de la misma edad. En las regiones más desarrolladas la esperanza de vida a los 60 años es de 18 años para los hombres y 23 de para las mujeres ⁽³⁾.

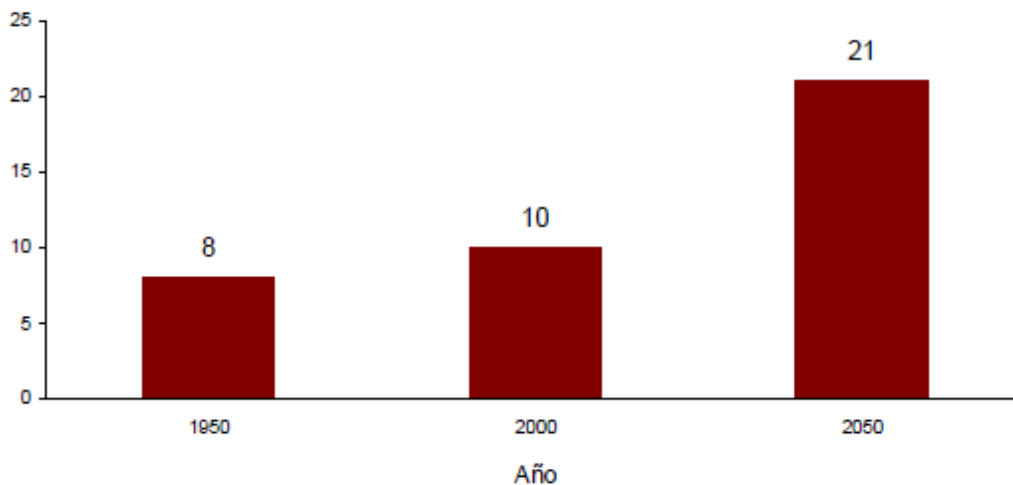


Figura 2: Porcentaje de personas de 60 años o más en el total de la población en todo el mundo, 1950-2050

Un estudio danés de gemelos, mostraba que la genética era responsable de hasta un 25% de la longevidad de los gemelos, mientras que la exposición ambiental condicionaba hasta un 50% ⁽⁴⁾. Sea como fuere, cuanto más avanzaba la edad, mayor peso mostraba la genética.

1.1.2 CAUSAS DE MUERTE Y COMORBILIDAD

Desde 1949 y persistiendo hasta la actualidad, las cuatro causas principales de muerte son: enfermedades cardiovasculares, neoplasias malignas, enfermedades infecciosas y accidentes.

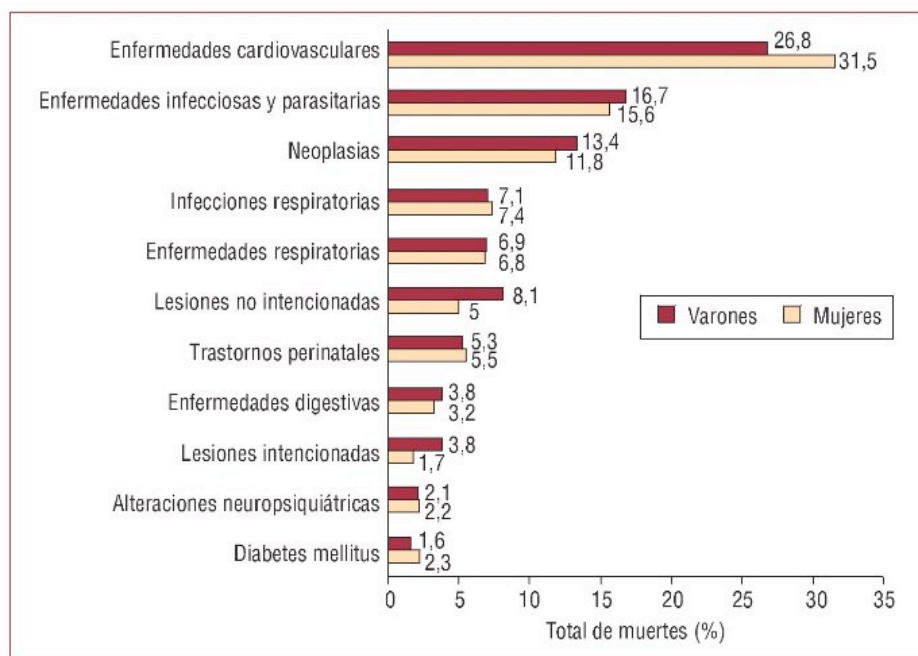


Figura 3: Principales causas de muerte ⁽⁵⁾.

En España fallecieron 386.324 personas durante 2008; 186.677 fallecimientos fueron mujeres y 199.647 fueron varones, según los últimos datos del INE. La tasa bruta de mortalidad se situó en 847,3 fallecidos por cada 100.000 habitantes, con una disminución del 1,3% respecto al año anterior.

Las tres principales causas de mortalidad en España, en 2008, por grandes grupos fueron las enfermedades cardiovasculares (responsables del 31,7% del total de defunciones), los tumores (26,9%) y las enfermedades del sistema respiratorio (11,4%). El orden de importancia de estos tres grupos no ha variado respecto al año 2007, aunque mientras que el número de fallecidos del primer y tercer grupo descendió (un 1,3% y un 0,1%, respectivamente), las defunciones por tumores aumentaron (un 0,6%). Los grupos de enfermedades causantes de fallecimiento que más aumentaron respecto al año 2007 fueron los trastornos mentales y del comportamiento y las enfermedades del sistema nervioso.

Se ha calculado que la esperanza de vida de los adultos se aumentaría entre 1-3 años, si las neoplasias malignas fueran curables; entre 5-7 años si la aterosclerosis pudiera evitarse, y 10 años aproximadamente si ambos grupos de enfermedades fueran erradicadas.

1.1.3 CAMBIOS ANATÓMICOS

Los cambios anatómicos varían mucho según el inicio de la vejez, de la estructura examinada, así como del sexo y de la historia del individuo. Algunos cambios importantes de la morfología corporal durante la vejez incluyen: estatura, anchura de hombros y profundidad del tórax, todos los cuales muestran una reducción progresiva durante el envejecimiento, en contraste con los diámetros cefálicos que permanecen prácticamente sin cambios. La pérdida de peso empieza entre la quinta y la séptima década de la vida, periodo de alta mortalidad, y afecta sobre todo a la musculatura estriada, hígado, riñón y suprarrenales. El peso del cerebro disminuye de manera significativa, pero menos que el de los órganos antes mencionados. En contraste el peso del corazón no cambia y, de hecho, puede aumentar, especialmente cuando se mide en relación con el peso corporal. Esto sugiere un esfuerzo del músculo cardiaco para compensar su deficitaria actividad funcional, y el aumento de la resistencia vascular periférica (ateroesclerosis). La compensación se alcanza por hipertrofia de las células contráctiles o miocitos, y / o la hipertrofia de las células intersticiales (tejido conectivo, de conducción y células endoteliales) ⁽⁶⁾.

1.1.4 TEORIAS DEL ENVEJECIMIENTO

1.1.4.1 Teoría del desgaste de órganos y tejidos.

También se llama la teoría del ritmo de vida, que dice que las células del cuerpo se van deteriorando conforme pasa el tiempo debido a su uso, como ocurre con los componentes de una máquina. Se propone que las personas que han vivido forzando su cuerpo o que han tenido un estilo de vida poco saludable viven menos. Los radicales libres serían las sustancias responsables del desgaste de las células relacionadas con los estilos de vida nocivos, sobre todo de las mitocondrias, que no tienen capacidad de reparar su ADN.

1.1.4.2 Teoría de la intoxicación por sustancias intrínsecas.

También se llama teoría de la autointoxicación. Durante la vida se acumulan sustancias de desecho en el interior o exterior de la célula como la lipofuscina y otros pigmentos, creatinina,

colesterol en las placas de ateroma (aterosclerosis) que son productos del metabolismo celular.

1.1.4.3 Teoría del trastorno glandular o endocrino

Considera que los órganos endocrinos, como las gónadas, son los responsables del envejecimiento debido a las observaciones de eunucos, hipotiroideos y diabéticos, que envejecen precozmente.

1.1.4.4 Teoría de los genes

Desde el año 2006, científicos genetistas han descubierto que el envejecimiento podría deberse a la existencia de uno o más genes que se inactivan provocando el envejecimiento, este gen denominado WRN al sufrir alteraciones provoca el proceso gerontológico^(7, 8).

1.1.5 FISIOLÓGÍA DEL ENVEJECIMIENTO: LA SÍNTESIS ACTUAL

Envejecemos porque las macromoléculas que componen nuestro organismo (ácidos nucleicos, proteínas y lípidos) van acumulando daños que van provocando su pérdida de función. Debido a estas alteraciones, el funcionamiento normal de las células se modifica, lo cual va a alterar a su vez el funcionamiento de los diferentes órganos. Nuestro organismo es un sistema dinámico, en estado de degradación y reparación permanente. El envejecimiento corresponde a una ruptura de ese equilibrio, cuando la acumulación de daños sobrepasa la capacidad de reparación. En la ruptura del equilibrio dinámico, intervienen factores muy variados: influencias genéticas, comportamentales y ambientales pueden afectar de manera positiva o negativa en cada lado de la balanza.

La acumulación de daños en las moléculas endógenas durante el envejecimiento se debe a varios tipos de fenómenos:

1.1.5.1 Radicales libres

El proceso normal de producción de energía en nuestras células, esencial para mantener las funciones vitales, tiene lugar en el interior de las mitocondrias. De manera colateral, durante este proceso se generan especies reactivas del oxígeno (ERO, en inglés ROS, de reactive oxygen species) que son compuestos moleculares inestables, extremadamente reactivos, que alteran todos los componentes celulares (ácidos nucleicos, proteínas y lípidos). Se ha calculado que

cada molécula de ADN contenida en cada una de nuestras células es objeto de 10.000 ataques por día por parte de los radicales libres. El ADN contenido en el interior de las mitocondrias está mucho más expuesto que el ADN del núcleo, ya que está más próximo a la fuente de los ERO y está menos protegido, al carecer de histonas. Puesto que el ADN mitocondrial codifica sobre todo para componentes de la maquinaria de producción de energía, estos componentes acumulan alteraciones que contribuyen a disminuir su funcionalidad, lo que produce una disminución de la producción de energía (ATP) detectable a partir de los 50 años. Cuando la producción de ATP disminuye por debajo de un umbral, la célula deviene incompetente, por lo que se desencadena el proceso de muerte celular por apoptosis, de manera que disminuye el número de células productoras de energía, lo cual contribuye al proceso de envejecimiento.

Para protegerse de los radicales libres de oxígeno (entre los que se encuentran el ión superóxido, el peróxido de hidrógeno o el ión hidroxilo, que es el más tóxico), el plasma, los fluidos tisulares y las células poseen mecanismos antioxidantes, entre los que se encuentran:

- La enzima superóxido dismutasa, que convierte el anión superóxido en peróxido de hidrógeno.
- La enzima catalasa, que detoxifica el peróxido de hidrógeno para evitar que se convierta en hidroxilo.
- La glutatión peroxidasa, otro potente detoxificador del peróxido de hidrógeno.
- El ácido úrico, un potente antioxidante presente en el plasma en una concentración mucho mayor que el ascorbato (vitamina C).
- La proteína ceruloplasmina, la principal transportadora de cobre en el suero.
- La fracción plasmática libre de hierro de la proteína transferrina.

Además existen compuestos de origen alimentario con capacidad antioxidante que también intervienen en la neutralización de los ERO:

- El α -tocoferol (vitamina E), liposoluble, con capacidad de protección de las membranas celulares.

- Los carotenoides (como el β -caroteno) y los polifenoles (como el ácido caféico y la quercetina).
- El ascorbato (vitamina C), hidrosoluble, capaz de regenerar los demás antioxidantes, como el glutatión o el α -tocoferol.

Por ello, el efecto negativo de los ERO se observa si se produce un desequilibrio debido a una producción exagerada de estas sustancias o por una disminución de los sistemas de defensa, enzimáticos y no enzimáticos.

1.1.5.2 Glicación

Algunos azúcares esenciales para nuestro metabolismo, como la glucosa, se consideraban biológicamente inofensivos hasta los años 1970. Sin embargo, estos azúcares pueden reaccionar con los aminoácidos de las proteínas de nuestro organismo (pero también con los ácidos nucleicos y los lípidos), en una reacción química relativamente lenta denominada glicación. Este proceso conduce a la acumulación de productos de la glicación avanzada (PGA). Estos productos se generan mediante el establecimiento de conexiones anormales entre moléculas diversas que alteran su estructura y perturban gravemente su función. La glicación (también denominada reacción de Maillard) se estudió en primer lugar en los alimentos, para explicar el efecto producido por el cocinado y el almacenamiento prolongado, en donde aparecen los PGA, dando un aspecto "caramelizado". Por tanto, a medida que aumenta la edad de una persona, los procesos fisiológicos normales del organismo van a provocar una acumulación de las lesiones debidas a la oxidación producida por los radicales libres y van a "caramelizarse" por efecto de la glicación. Este fenómeno sinérgico se conoce con el nombre de glicoxidación, que está implicado en numerosas condiciones patológicas asociadas con el envejecimiento y/o la diabetes, como las cataratas, el alzheimer, la aterosclerosis, las nefropatías o las alteraciones vasculares periféricas, entre otras ⁽⁹⁾.

1.1.5.3 Senescencia celular: los telómeros

A diferencia de las células cancerosas, que se multiplican indefinidamente, las células somáticas normales en cultivo tienen una capacidad proliferativa limitada: por ejemplo los fibroblastos humanos fetales pueden dividirse unas 60 veces, después entran en una fase del ciclo celular denominada G0 (intervalo 0 o quiescencia), de la que no saldrán más. Si se toma el

mismo tipo celular de un individuo de 40 años, se dividirán unas 40 veces, mientras que si se toman de un individuo de 80 años, sólo se dividirán unas 30 veces. Existe por tanto una relación entre la edad de un individuo y la capacidad de dividirse de sus células. Este fenómeno de senescencia replicativa celular se identificó en los años 1960 y se denomina "límite de Hayflick" en relación a su descubridor ⁽¹⁰⁾. A partir de los años 1980, este fenómeno se ha asociado a la disminución de la longitud de los telómeros, las secuencias cortas que se encuentran en los extremos de los cromosomas para permitir su replicación completa y evitar que se fusionen entre sí. En efecto, los telómeros se recortan en cada división celular porque el complejo ADN polimerasa no puede replicar completamente los extremos de los cromosomas ⁽¹¹⁾. Por ello, la longitud de los telómeros puede considerarse como un marcador de la historia proliferativa de la célula: los telómeros de las células obtenidas en personas de edad avanzada son más cortos que los medidos en personas más jóvenes. Cuando los telómeros alcanzan una talla crítica, se activa una respuesta de daño del ADN, dependiente del gen supresor tumoral denominado p53, que desencadena la muerte celular por apoptosis ⁽¹²⁾. En general, este mecanismo dependiente de p53 se activa cuando se produce cualquier tipo de lesión oxidativa del ADN, o por modificaciones de la cromatina que alteran su estructura (por ejemplo por efecto de un fármaco) o también cuando se producen modificaciones oncogénicas. Para evitar la acumulación de daños en el ADN, la célula posee una batería de enzimas responsables del mantenimiento y la reparación del ADN, así como una telomerasa encargada de restituir la longitud de los telómeros. Sin embargo, la telomerasa se reprime en tejidos somáticos, mientras que los mecanismos de reparación, como el resto de los componentes celulares, acumulan también daños que los inactivan de forma progresiva.

Desde este punto de vista, la senescencia y la muerte celular constituyen un mecanismo de defensa, evitando que células que acumulan daños en su ADN puedan proliferar, dado que las células dañadas pueden convertirse en tumorigénicas y aumentar el riesgo de cáncer.

1.1.6 ENVEJECIMIENTO DEL SISTEMA INMUNOLÓGICO

Los cambios que con la edad tienen lugar en el sistema inmunitario de los mamíferos han llevado a la idea de que el envejecimiento y el deterioro del sistema inmunitario son dos procesos asociados. Un hecho evidente en este sentido es que el déficit de la función inmune empieza relativamente pronto y parece ser muy dependiente de la involución tímica, así como del envejecimiento selectivo de las células T, siendo éste, uno de los procesos que más

condicionan y limitan la duración de la vida de los miembros de una especie ⁽¹³⁾. La influencia de los cambios relacionados con la edad en la función inmunológica tienen efectos profundos sobre la susceptibilidad ante una gran variedad de enfermedades de diferentes etiologías, como es el aumento del cáncer y enfermedades autoinmunes a partir de los 25 años, así como favorecer la tolerancia a los trasplantes alogénicos ⁽¹⁴⁾.

De todos los cambios que ocurren asociados a la edad, el descenso de la función inmune está entre los más críticos, contribuyendo al aumento de las infecciones, neoformaciones y trastornos autoinmunes. La inmunosenescencia, o el envejecimiento del sistema inmune, no impacta igual en todos los procesos. Algunas de las respuestas que están más afectadas por la edad incluye la capacidad de los linfocitos (ambas líneas B y T) en trabajar conjuntamente para generar una respuesta inmune, ante la exposición a nuevos antígenos en la presentación como infección o como vacuna.

Un importante concepto en la inmunosenescencia es la pérdida de la precisión en la regulación de los procesos inflamatorios. Los adultos más añosos presentan un estado de citocinas compatible con un estado de inflamación crónica, aunque de bajo nivel, a veces referido como “inflammaging” ⁽¹⁵⁾.

1.1.6.1 Cambios en componentes específicos del sistema inmune

Todas las células del sistema inmune son originadas de las células madre pluripotenciales “stem cells” (HSCs) en la médula ósea, y hay un declive de todo el tejido hematopoyético de la médula ósea con la edad ⁽¹⁶⁾. Las HSCs, como las otras células, pierden progresivamente el DNA telomérico con las sucesivas divisiones. Se estima que se pierden entre 50 a 200 bp de DNA telomérico en cada división ⁽¹⁷⁾. La secuencia de pérdida y acortamiento del DNA telomérico con la edad avanzada lleva a un incremento de la apoptosis celular. Además de este acortamiento, la adquisición de defectos en DNA genómico o mitocondrial también contribuye al declive de HSCs. Además, la capacidad proliferativa de HSCs de las personas según avanza la edad es de cuatro a dos veces menor que en sujetos jóvenes. Estas diferencias en la capacidad regeneradora son particularmente importantes durante los periodos de enfermedad y estrés.

La producción de células pro-B desciende significativamente con la edad, con el resultado de un menor número de células B abandonando la médula ósea, mientras que los precursores de linfocitos T parecen estar menos afectados por esta disminución ⁽¹⁸⁾. En contraste, los cambios relacionados con la edad, no afectan a los progenitores eritropoyéticos ni mielopoyéticos, así como se objetiva una mejora en la mielopoyesis ⁽¹⁹⁾.

Podemos dividir el sistema inmune en inmunidad innata y adaptativa. La innata se refiere a la respuesta inmune que está presente desde el nacimiento y no es aprendida, adaptada o refinada, como resultado de la exposición a antígenos o microorganismos. En cuanto a la adaptativa, consiste en la respuesta de los linfocitos T y B que es generada y refinada durante la vida de un individuo, como resultado de la exposición a antígenos. La edad afecta a ambas inmunidades, a pesar de lo cual los mecanismos de defensa innato están mejor preservados ⁽²⁰⁾.

1.1.6.2 Inmunidad innata

El sistema inmune innato consiste en las barreras epiteliales (piel, mucosas gastrointestinales y respiratorias), macrófagos, neutrófilos, células NK (Natural Killer), linfocitos T NK, células dendríticas (CD) y las proteínas del complemento. Los mecanismos no específicos de defensa, como la producción de moco en la cantidad apropiada y viscosidad, los péptidos locales antimicrobianos y la función normal de los cilios, son también parte de las defensas normales.

A pesar de que, en general, los mecanismos de la defensa innatos disminuyen con la edad, algunos mecanismos parecen más activos en los pacientes añosos. El resultado de estos cambios es una propensión a desarrollar estados de inflamación crónica. Así, el resultado del envejecimiento en el sistema inmune innato se podría caracterizar como de una tendencia a la disregulación, predominando un estado de cambios inflamatorios crónicos de bajo grado ⁽²¹⁾. Las infecciones crónicas virales como la infección por CMV pueden contribuir a este fenómeno.

Forman parte de la inmunidad innata:

- **TLRs (Toll-like receptors):** Son los receptores responsables del reconocimiento de las moléculas patógeno-asociadas, y juegan un papel clave en el reconocimiento de organismos infecciosos. Todavía no está claro el porqué se reducen los TLRs con la edad. De todas formas, la función de los TLRs está disminuida en los ratones añosos

- ⁽²²⁾. En humanos, la producción de citoquinas por los monocitos como resultado de la actividad de TLR disminuye con la edad ⁽²³⁾.
- Macrófagos: Son una importante primera línea defensiva contra los microorganismos invasores. Tienen como funciones el reconocimiento, fagocitación y destrucción de organismos, presentación de antígenos procesados a las células T y producción de mediadores que activan otras células inflamatorias. Existe una disminución significativa en la producción de precursores macrófágicos en la médula ósea asociada al envejecimiento ⁽²⁴⁾. Además, los macrófagos procedentes de ratas añosas se han demostrado con menor producción de óxido nítrico y de reactivos oxigenados, básicos para su actividad destructora ⁽²⁵⁾. El descenso en la actividad de los macrófagos con el envejecimiento podría devenir en una mayor duración de la infección por bacterias extracelulares, así como un retraso en la cicatrización de los tejidos. El déficit de producción de TNF α (factor de necrosis tumoral), por los macrófagos cutáneos, disminuye la capacidad de respuesta a antígenos como el DTH ⁽²⁶⁾.
 - Neutrófilos: Son células de vida corta, importantes en los procesos de inflamación aguda y en la defensa contra bacterias y hongos. La edad no afecta al número total de precursores neutrofílicos en la médula ósea ni al número de neutrófilos circulantes en sangre. A pesar de esto, la capacidad fagocítica de los neutrófilos es menor en individuos añosos, en comparación con los adultos jóvenes. Estudios de generación de superóxido por neutrófilos en pacientes añosos han dado resultados variables dependiendo de las condiciones usadas in vitro ⁽²⁷⁾.
 - Células NK (Natural killer): Las células NK son linfocitos grandes granulares que secretan citoquinas y son capaces de destruir células tumorales e infectadas por virus. Están definidas por su posesión de CD56+ CD3-. Los linfocitos NK en sangre periférica se subdividen en un 10% CD56 (+) y 90% CD56dim. De forma contraria a otros linfocitos, el porcentaje y número de las células NK tiende a aumentar con la edad ⁽²⁸⁾. Más de un estudio reporta que el porcentaje y número de las células CD56 (+) desciende con la edad, mientras que el de CD56dim se incrementa progresivamente ^(29, 30). En consecuencia, la capacidad de producción de IFN- γ está modestamente afectada comparada con los adultos control, mientras que la capacidad citolítica de las células NK está bien preservada ⁽³¹⁾. Las células NK podrían jugar un importante papel en el

control de las enfermedades en sujetos añosos. Un estudio sobre 108 pacientes en casas de acogida encontró una correlación entre un número bajo de células NK y un incremento del porcentaje de infecciones y muerte debido a causas infecciosas ⁽³²⁾. En otro estudio con personas mayores de cien años, preservan una actividad de células NK aumentada, en sintonía con el concepto de que estas células son importantes para un correcto envejecimiento ⁽³³⁾.

- Células T NK (NKT): Son un subgrupo de células T (CD3+) que comparten algunas características de las células NK. Las células NKT son una potente fuente de interferón gamma IFN- γ y de interleuquina 4 (IL-4) y pueden por ello modular la repuesta de la inmunidad adaptativa. Los linfocitos de personas añosas presentan un porcentaje menor de iNKT, y estas células iNKT son más propensas a secretar IL-4 que IFN- γ , en comparación con linfocitos de pacientes jóvenes ⁽³⁴⁻³⁶⁾.
- Células dendríticas: Son las células más potentes presentadoras de antígenos. Juegan un papel crítico en el inicio de la respuesta inmune por la captura y proceso de antígenos, así como la presentación de este antígeno procesado a otras células inmunes. También estimulan al sistema inmune por la secreción de citocinas, siendo un importante vínculo entre la inmunidad innata y la adaptativa. El número de células dendríticas (ambas mielocíticas y células dendríticas plasmáticas) no parece verse afectado por la edad ⁽²⁸⁾. El impacto de la inmunosenescencia sobre las células dendríticas es un área no totalmente aclarada ⁽³⁷⁾. Existe la hipótesis de que el envejecimiento se asocia con un aumento numérico y un declive funcional en plasma, pero no así en las células dendríticas mieloides de que el TLR en la senectud pierde parte de la función, y este deterioro podría determinar la adecuación a la respuesta a la vacuna de la gripe ^(38, 39).

1.1.6.3 Inmunidad adquirida

La inmunidad adquirida consiste en los sistemas de linfocitos T y B, con sus respuestas celulares immune y humoral, respectivamente.

1.1.6.3.1 Células T

Existen múltiples cambios clave en las células T durante el envejecimiento. Uno de los más llamativos en la inmunosenescencia es la involución de la glándula tímica.

- Involución tímica: Los linfocitos T vírgenes son generados por precursores que han abandonado la médula ósea hacia el timo para un proceso de maduración. La glándula tímica es más activa en el inicio de la vida, alcanzando su máximo tamaño en el primer año de vida; desde entonces camina en declive con la edad. Hacia los siete años, la parte tímica con actividad celular replicativa (espacio timopoyético) representa menos de un 10% del total del timo. El córtex funcional tímico y la médula son reemplazados progresivamente por grasa. Estos cambios son prácticamente completos a los 40-50 años ⁽⁴⁰⁾. Como resultado de esta involución tímica, el número de linfocitos T vírgenes existentes en el timo disminuye significativamente, y es progresivamente menor entre los grupos de 40 a 54 años, 55 a 69 y 70 a 90 años ⁽⁴¹⁾.
- Cambios correspondientes en las células T: Un declive general de la función de las células T parece asociado con la edad, como se evidencia por un descenso en el número de células T y su diversificación, así como una reducción en la capacidad de las células T de expansión, diferenciación e intensificación de señales.
- La diversificación de los receptores de células T: Disminuye drásticamente a partir de los 65 años, con la consiguiente disminución del repertorio de antígenos sensibles ⁽⁴¹⁾. Un repertorio amplio es crucial para la protección frente a una variedad de nuevas infecciones, especialmente las víricas. Como resultado, la habilidad de los linfocitos T de iniciar una respuesta inmune contra nuevos antígenos disminuye con la edad. En un estudio de 44 personas centenarias se encontró que un 84% presentaban un receptor de círculos de escisión de células T (TREC un biomarcador de la síntesis de células T de novo), y este mismo porcentaje presentaba un menor número de linfocitos vírgenes ⁽⁴²⁾. En contraste, el número de células diferenciadas en los centenarios no era diferente al que presentaban sujetos de edad media. Estos hallazgos sugieren que la producción de nuevas células T está significativamente reducida en las personas muy añosas, y que las poblaciones de células T están compuestas durante un largo periodo por linfocitos de larga duración. Existe un descenso en el número de células T CD4, en contraste con un incremento de células T CD8, así como un descenso en la molécula de coestimulación CD 28 con la edad. La reducción de CD28 causa una disminución en la capacidad de las células T para proliferar y secretar IL-2 ⁽⁴³⁾. Como los linfocitos T CD4 son importantes estimuladores de los linfocitos B, la capacidad de las células T de

estimular la proliferación y producción de anticuerpos de las células B disminuye con la edad ⁽⁴⁴⁾.

- Células T reguladoras: Son una subespecie de las células T que mantienen al sistema inmune “en alerta” para el mantenimiento de la homeostasis, limitando la respuesta autoinmune y modulando la respuesta inflamatoria a los agentes infecciosos y a los tumores. Existe un descenso en la función de las Células T reguladoras a partir de los 50 años que podría ser un factor contribuyente en el aumento de la autoinmunidad y del aumento de las neoplasias en los individuos de mayor edad ⁽⁴⁵⁾. Los estudios son contradictorios en cuanto a la producción de citocinas asociado al envejecimiento de células T. Un estudio mostró un incremento del número de ambas estirpes TH1 y TH2 en ancianos nonagenarios comparados con individuos jóvenes, con un incremento del ratio TH2/TH1 ⁽⁴⁶⁾. Otros estudios sugieren un incremento de citoquinas dependientes de TH2 en los individuos añosos ⁽⁴⁷⁾, mientras que estudios previos sugerían un aumento de citoquinas TH1 dependientes ⁽⁴⁸⁾.

1.1.6.3.2 Inmunidad humoral: Células B

Las células B producen su propia membrana de inmunoglobulinas diferenciándose en células plasmáticas, y con ello generan inmunoglobulinas en la sangre y en las secreciones. Estas inmunoglobulinas son los mediadores de la inmunidad humoral. Las células B responden a la exposición a un antígeno (infecciones, vacunas...) produciendo anticuerpos, con los que se captura los antígenos para la lucha contra la infección o para la prevención de la misma. Las células B vírgenes producen primariamente IgM. Cuando son estimuladas por el antígeno, las células B cambian la producción de Inmunoglobulinas a IgG, IgA o IgE. La capacidad de las células B para responder a antígenos produciendo anticuerpos es una medida de su capacidad funcional. El número de células B precursoras en la médula ósea (células pre-B), así como las células B periféricas, desciende con la edad ⁽⁴⁹⁾. Los niveles de Inmunoglobulinas, por otra parte, no muestran cambios con la edad, e incluso podrían incrementarse ⁽⁵⁰⁾. Sea como fuere, la cantidad de anticuerpos específicos desciende con la edad ⁽⁵¹⁾. Algunos estudios han demostrado que, similar a lo que ocurre con las células T, la diversidad del repertorio de células B disminuye con la edad. Este descenso podría correlacionarse con un pobre estado de salud o “fragilidad” ⁽⁵²⁾.

1.1.6.3.3 Células memoria T y B

La generación de una memoria inmunológica de larga duración es una de las más únicas e importantes características del sistema adaptativo inmune. La memoria es esencial en permitir la autodefensa de los individuos de las infecciones a las que han estado previamente expuestos. A medida que disminuye la producción tímica se confía más en la re-expansión de las células de memoria con experiencia para la defensa contra las infecciones.

Las respuestas de las células T y B memoria para recordar antígenos parecen estar relativamente bien conservadas con el envejecimiento, en comparación con las respuestas de las células B vírgenes y las células T ⁽⁵³⁾. Los datos sugieren que la memoria de células B y células T, una vez provocada por el antígeno en la juventud, son bastante resistentes al impacto de la inmunosenescencia ^(54,55).

Por el contrario, estudios en animales sugieren que la memoria de las células T generadas por primera vez en los animales viejos es defectuosa ⁽⁵⁶⁾.

1.1.6.4 Injertos tisulares y trasplantes de órganos

Los riñones, el hígado, las córneas, el páncreas, el corazón y el pulmón, son ejemplos de órganos comúnmente trasplantados de donantes alogénicos (genéticamente individuos no idénticos de la misma especie). Una gran dificultad del trasplante quirúrgico como tratamiento la representa el rechazo inmunológico por el receptor. Cuanto más diferentes son los antígenos de histocompatibilidad mayor del tejido implantado en el receptor, más frecuente es el rechazo. Por eso, para disminuir la magnitud del rechazo los cirujanos intentan emparejar los antígenos de histocompatibilidad del tejido donante con los del receptor. Por lo general, se ha encontrado que con el envejecimiento existe una disminución en la tasa de rechazo inmunológico de los injertos del tejido y, como consecuencia, una mayor tolerancia ⁽¹³⁾. Naturalmente esto constituye un gran beneficio para los individuos ancianos, quienes pueden tolerar mejor los tejidos y órganos implantados. Por lo tanto, no todos los cambios inmunológicos relacionados con la edad resultan necesariamente contraproducentes.

1.1.6.5 Tumores y cáncer

Una función importante del sistema inmune es su papel en la prevención del crecimiento tumoral. Asociados a menudo con el desarrollo de tejido neoplásico están los nuevos antígenos de superficie (extraños) que pueden potencialmente ser distinguidos y destruidos por el sistema inmune. Las reacciones inmunológicas contra las células tumorales se han

observado bajo condiciones experimentales. Los componentes del sistema inmune que desempeñan un papel en la destrucción de células tumorales son los macrófagos activados, anticuerpos, complemento, células T citotóxicas y células NK. A pesar del número de componentes y mecanismos por los que las células tumorales pueden ser destruidas, algunas eluden el sistema inmune. Con el envejecimiento aparece un número significativo que aumenta la incidencia de la tumorigénesis ⁽⁵⁷⁾ debido quizás a cambios relacionados con la edad en algunos o en todos los componentes del sistema inmune que están relacionados en la destrucción de células tumorales. Entre los cánceres comunes, cuya incidencia se sabe que aumenta con los años, se incluyen: mama, pulmón, próstata, estómago, páncreas y hematológicos ⁽¹³⁾.

1.1.7 ENVEJECIMIENTO DEL SISTEMA ENDOCRINOLÓGICO

1.1.7.1 Introducción

La distinción entre lo que es relacionado con la edad y lo que está relacionado con la enfermedad es difícil, debido al problema de la definición de las poblaciones de estudio, libre de enfermedad, relacionadas con la edad "normal". Las personas no envejecen todas al mismo ritmo por lo que poblaciones inusualmente mayores sanas pueden estar sesgadas contra individuos que son biológicamente más "jóvenes" que su edad cronológica.

Actualmente no está claro si el tratamiento de muchos de los cambios endocrinos relacionados con la edad es beneficioso ⁽⁵⁸⁾.

Varias observaciones generales sobre los cambios endocrinos con el envejecimiento son relevantes:

- El único sistema endocrino para el que está bien definido, un abrupto, y universal cambio en función de la edad es el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal en la mujer.
- La secreción de algunas hormonas también se altera con la edad, pero los cambios son poco predecibles, y no están bien definidos, ni ajustados por edad.
- La acción de algunas hormonas disminuye con la edad, la secreción hormonal aumentada puede o no compensar estas reducciones en la capacidad de respuesta del tejido.

1.1.7.2 Hipófisis

Hay cambios en el tiempo y la magnitud de los ritmos circadianos de la corticotropina (ACTH), la tirotrópina (TSH) y la hormona del crecimiento (GH) en condiciones normales en sujetos de mayor edad ⁽⁵⁹⁾. La mayoría de estos cambios son pequeños, pero el de GH, y posiblemente el de ACTH, pueden ser clínicamente importantes.

1.1.7.2.1 Los cambios en la hormona del crecimiento

La secreción de GH y las concentraciones séricas de GH disminuyen con la edad, tanto basales como en respuesta a estímulos provocados, y hay una disminución paralela de las concentraciones séricas de IGF-1 ⁽⁶⁰⁻⁶²⁾. La disminución de la secreción de GH se debe a una disminución en la secreción de la hormona liberadora de GH (GHRH) del hipotálamo y una disminución en la capacidad de respuesta de la somatotrofos a GHRH ^(63, 64). Una baja aptitud física y una mayor adiposidad también contribuyen a la disminución de la secreción de GH en sujetos de mayor edad ⁽⁶⁵⁾.

La observación de que la disminución de la masa corporal magra y la densidad ósea en los sujetos mayores puede ser revertido por la administración de GH, presta apoyo a la idea de que la secreción de GH y una producción más baja de IGF-1 tienen consecuencias clínicas ⁽⁶⁶⁾. En un ensayo aleatorio con GH humana recombinante (rhGH), con o sin reemplazo de esteroides sexuales en 131 hombres y mujeres mayores (entre 65 y 88), se hallaron los siguientes cambios ⁽⁶⁷⁾:

- La masa corporal magra aumentó, y la masa grasa se redujo con el tratamiento con rhGH en hombres y mujeres.

Un aumento marginal de la fuerza muscular y un aumento significativo en VO_2 max se observó con la combinación de rhGH y reemplazo de esteroides sexuales en los hombres, pero no en las mujeres.

Así, aunque combinado con rhGH, los suplementos de esteroides parecen ejercer efectos beneficiosos sobre la composición corporal en hombres y mujeres, y, posiblemente, mejora la fuerza muscular y VO_2 en los hombres, a pesar de los efectos adversos que producen. De mayor preocupación es el hecho de que los ratones con secreción de GH interrumpida, o en ausencia de receptores de GH, viven más que los ratones normales, una observación que desafía la idea de que GH es una hormona anti-envejecimiento ^(68, 69).

1.1.7.2.2 La vasopresina y balance de agua.

La capacidad de respuesta renal a la vasopresina se reduce en mayor en comparación con sujetos más jóvenes, haciéndolos más vulnerables a la privación de agua. La respuesta a la estimulación osmótica de vasopresina puede ⁽⁷⁰⁾ o no ⁽⁷¹⁾ incrementarse en sujetos de mayor edad, mientras que la respuesta a la vasopresina a la depleción de volumen, una respuesta mediada por los barorreceptores, si aumenta ⁽⁷²⁾. Hay una disminución paralela de la sed en respuesta al estímulo osmótico.

Paradójicamente, la hiponatremia es un problema común en los ancianos, particularmente en las mujeres ⁽⁷³⁾. La medida en que esto representa una hipersecreción de vasopresina, con la retención de agua (SIADH) frente a la disfunción tubular renal ⁽⁷⁴⁾ no está clara, pero se producen las dos condiciones. Algunas hiponatremias en ancianos son por un status de relativa deshidratación asociado a déficit de mineralocorticoides ⁽⁷⁵⁾. Por lo tanto, la sensibilidad de los mineralocorticoides a la hiponatremia debe ser cuidadosamente diferenciada de SIADH en pacientes ancianos.

1.1.7.3 **Función pineal**

La secreción de melatonina es menor en las personas mayores, en comparación con sujetos más jóvenes, en particular el aumento de la secreción de melatonina que se produce durante el sueño nocturno. Esta disminución es una posible causa de la falta de sueño en muchas personas de edad, una conclusión apoyada por la mejoría en el sueño que se produce en las personas mayores que recibieron pequeñas dosis de melatonina (0,3 a 2,0 mg) durante varias horas antes de retirarse ⁽⁷⁶⁾.

1.1.7.4 **Función adrenocortical**

Cambios en la secreción de las tres principales hormonas adrenocorticales se han descrito en sujetos normales mayores.

1.1.7.4.1 Cortisol

Con la edad aparecen cambios en la secreción de cortisol y ACTH y en los efectos del cortisol sobre la secreción de ACTH y de la ACTH sobre la secreción de cortisol ⁽⁷⁷⁾. Los estudios individuales de los diversos aspectos de la ACTH y la secreción de cortisol han revelado lo siguiente:

- Las concentraciones de cortisol en suero pueden variar más dentro de un período de 24 horas en función de la edad de los sujetos ⁽⁷⁸⁾.
- La media de las concentraciones de cortisol sérico en 24 horas es de un 20 a un 50 por ciento mayor en hombres y mujeres mayores ⁽⁷⁹⁾.
- El nadir nocturno de las concentraciones de cortisol sérico puede ser mayor y más temprano en las personas mayores ⁽⁸⁰⁾.
- Las concentraciones séricas de cortisol aumentan más en respuesta a la ACTH exógena en mujeres de edad avanzada ⁽⁷⁷⁾.
- Las concentraciones séricas de cortisol aumentan de manera similar en la respuesta al ayuno en los hombres mayores y menores ⁽⁷⁸⁾.
- Las respuestas de cortisol al estrés se prolonga en sujetos de mayor edad ⁽⁸¹⁾.

Entre los sujetos de mayor edad, la mayor secreción de cortisol, según lo medido por las concentraciones medias de cortisol sérico y la excreción de cortisol urinario, se asocia a una peor memoria en las mujeres ⁽⁸²⁾, menor densidad ósea en los hombres ⁽⁸³⁾, y un aumento de las fracturas en ambos ⁽⁸⁴⁾. Se ha encontrado cierta relación en hombres de edad avanzada, entre mayores secreciones de cortisol integrado en 24 horas y una mayor grasa corporal ⁽⁸⁵⁾.

1.1.7.4.2 Aldosterona

La tasa de secreción y las concentraciones séricas de aldosterona caen con la edad ⁽⁸⁶⁾, hacia los 70 años, la disminución puede ser de hasta un 50 por ciento. La causa inmediata de estos descensos es la disminución de la secreción de renina ⁽⁸⁷⁾. Esta disminución, puede dar lugar a hipoaldosteronismo, particularmente en pacientes con insuficiencia renal leve, con pérdida de sodio en la orina, hiponatremia e hiperpotasemia.

1.1.7.4.3 Dehidroepiandrosterona

La secreción y la concentración sérica de DHEA y su sulfato disminuye notablemente con la edad ⁽⁸⁸⁾, de modo que entre los 70 - 80 años de edad, los sujetos presentan concentraciones séricas que representan un 20 por ciento de los de 20 a 30 años de edad. Si el descenso de la producción de dehidroepiandrosterona es de importancia clínica, no se conoce. Dada la marcada disminución con la edad, muchos han especulado que la administración de dehidroepiandrosterona podría revertir algunos de los cambios en la composición corporal y el comportamiento que ocurren con la edad ⁽⁸⁸⁾.

1.1.7.5 Función suprarrenal

Las concentraciones séricas de norepinefrina son más altas en los mayores, que en los sujetos más jóvenes, mientras que los de epinefrina son iguales o ligeramente inferiores ⁽⁸⁹⁾. Las mayores concentraciones séricas de norepinefrina reflejan un mayor nivel de actividad del sistema nervioso simpático, no de la médula suprarrenal ⁽⁹⁰⁾, y es probable la existencia de respuestas compensatorias a la disminución de la capacidad de respuesta de al menos algunos tejidos a la norepinefrina ⁽⁹¹⁾.

1.1.7.6 Función tiroidea

El volumen de la glándula tiroides aumenta ligeramente con la edad ⁽⁹²⁾. No hay cambios relacionados con la edad, en el total de las concentraciones de tiroxina libre ⁽⁹³⁾.

1.1.7.6.1 Tiroxina

Las concentraciones de las globulinas muestran una ligera disminución, aumentando los niveles de de transtiretina ⁽⁹⁴⁾, por lo tanto no hay cambio neto en tiroxina total.

Entre los grupos de sujetos de mayor edad, algunos tienen menores concentraciones de triyodotironina sérica que los sujetos normales jóvenes. Estos sujetos de mayor edad probablemente tienen algún tipo de enfermedad no tiroidea que reduce la conversión extratiroidea de tiroxina en triyodotironina ⁽⁹⁵⁾. De ello se deduce que las mediciones de triyodotironina sérica son aún menos útiles como indicador de hipotiroidismo en sujetos mayores de lo que son en sujetos más jóvenes.

1.1.7.6.2 Tirotropina

Hay una mayor prevalencia de niveles elevados de hormona estimulante del tiroides (TSH) con la edad, especialmente en las mujeres posmenopáusicas, lo que refleja una incidencia de la enfermedad de hipotiroidismo subclínico estimada, tan alta como 23 por ciento ⁽⁹⁶⁾. Incluso la insuficiencia tiroidea leve, se ha asociado con la depresión, pérdida de memoria y deterioro cognitivo en los ancianos ⁽⁹⁷⁾.

La amplitud de los pulsos nocturnos de la secreción de TSH, lo que representa la mayor parte de la secreción de TSH de 24 horas, es menor en pacientes de edad que en sujetos más jóvenes ⁽⁹⁸⁾. Esta disminución se explica probablemente por la disminución en la secreción de tiroxina

que se produce en respuesta a la disminución del aclaramiento de tiroxina en sujetos de mayor edad.

1.1.7.7 Cambios en el reglamento de energía

Hay varios relacionados con la edad cambios en la regulación del metabolismo de la glucosa y el apetito.

1.1.7.7.1 Regulación de la insulina y del metabolismo de la glucosa

Los sujetos de mayor edad son menos sensibles a la insulina que los pacientes más jóvenes, como lo demuestra la hiperinsulinemia ⁽⁹⁹⁾, una pequeña disminución en la tolerancia a la glucosa y una reducción del 50 por ciento de sensibilidad a la insulina ⁽¹⁰⁰⁾. Estos cambios persisten incluso cuando los datos están corregidos por la masa grasa y acondicionamiento físico, dos factores determinantes de la utilización de glucosa ⁽¹⁰¹⁾. La resistencia a la insulina, al menos en parte, se relaciona con una disminución en el contenido muscular de la proteína transportadora de glucosa, GLUT-4 ⁽¹⁰²⁾.

No todos los sujetos de mayor edad tienen hiperinsulinemia, algunos de ellos presentan hiperproinsulinemia en lugar de la hiperinsulinemia ⁽¹⁰³⁾, y en algunos sujetos de mayor edad, la respuesta de insulina en suero por la ingestión de glucosa es más lenta ⁽¹⁰⁴⁾.

1.1.7.7.2 La leptina

Las concentraciones séricas de leptina disminuyen con la edad ⁽¹⁰⁵⁾, aunque algunos consideran que esto es así, sólo en mujeres ⁽¹⁰⁶⁾. La caída modesta en las concentraciones séricas de leptina con la edad puede contribuir a aumentar la adiposidad en las personas mayores.

1.1.7.7.3 La adiponectina

La adiponectina es una hormona proteica de reciente descripción, secretada por los adipocitos. Reduce la resistencia a la insulina, y se asocia con un menor riesgo de aterosclerosis, y tiene propiedades anti-inflamatorias. Mayores niveles de adiponectina se asocian con un menor riesgo de diabetes en hombres y mujeres mayores ⁽¹⁰⁷⁾, pero la medida en que esta hormona es un indicador de la reducción de la grasa visceral abdominal contenida, o un mediador de la sensibilidad a la insulina cuando la grasa visceral se agota, es aún incierto.

Los mayores niveles de adiponectina observados en los hombres mayores podrían reflejar un cambio longitudinal de envejecimiento o simplemente mejorar la supervivencia de los hombres con más adipocina ⁽¹⁰⁸⁾.

1.1.8 CAMBIOS PULMONARES EN RELACIÓN AL ENVEJECIMIENTO

El envejecimiento, en ausencia de problemas adicionales, no da lugar “per se” a la hipoxia o la neumonía. Sin embargo, relacionado con la edad, los cambios anatómicos y funcionales en el sistema respiratorio contribuyen al aumento de la frecuencia de la neumonía, aumento de la probabilidad de la hipoxia y la disminución de la captación máxima de oxígeno en la persona de edad avanzada.

El pulmón se somete a una serie de cambios anatómicos ⁽¹⁰⁹⁾. Se agrandan los conductos alveolares debido a la pérdida de tejido elástico, lo que resulta en una disminución de la superficie de intercambio gaseoso. En general alrededor de un tercio de la superficie por unidad de volumen de tejido pulmonar se pierde a lo largo de la vida, con aumento del espacio muerto anatómico ⁽¹¹⁰⁾. La composición del surfactante tensioactivo es también alterada por la edad. Estudios de difusión de monóxido de carbono encuentran que la capacidad de difusión disminuye aproximadamente un 5 por ciento por década ⁽¹¹¹⁾.

La edad aumenta el desajuste ventilación-perfusión, debido a que en las vías respiratorias en porciones dependientes de los pulmones añosos las áreas que son mejor perfundidas que en otras partes, están cerradas durante todo o parte del ciclo respiratorio. Este es un factor crítico para que la PO_2 arterial disminuya con la edad. La PO_2 alveolar no cambia con la edad, pero la edad aumenta el gradiente alvéolo-arterial (Aa) de oxígeno. El efecto de la falta de adecuación ventilación-perfusión es más marcado en la posición supina a la posición sedesta, debido a los cambios de posición en la mecánica torácica ⁽¹¹²⁾. La disminución de la PO_2 arterial (PaO_2) no es lineal, pero parece disminuir a partir de 30 años de edad hasta los 70 o 75 y, posteriormente, se mantiene casi constante. Aunque relacionados con la edad, los cambios no dan lugar a la hipoxia a nivel del mar, pero los adultos mayores pueden acercarse a la hipoxia en altitud ⁽¹¹³⁾. La caída en la PaO_2 es ligeramente mayor en mujeres que en hombres ⁽¹¹⁴⁾. Las personas mayores pueden tener una pequeña reserva de función pulmonar, con lo que pequeños esfuerzos pueden generar antes una desaturación de hemoglobina importante.

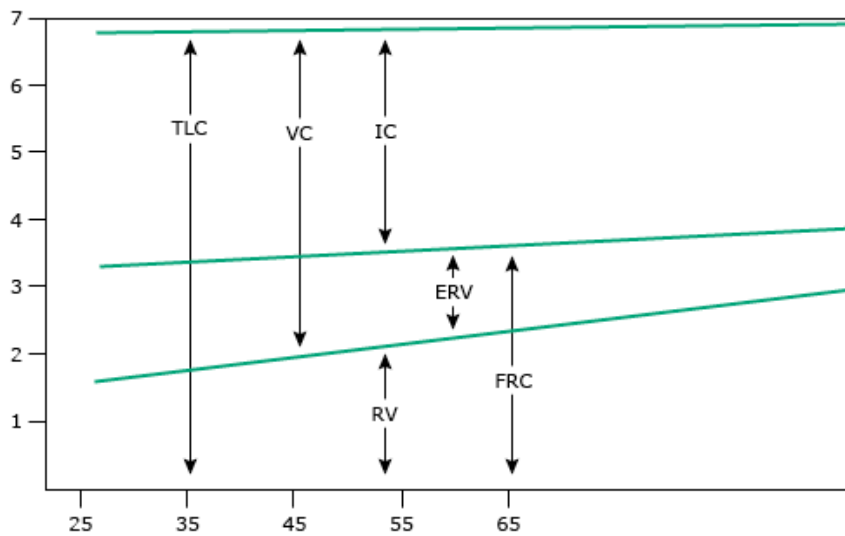


Figura 4: Cambios en los volúmenes pulmonares asociados a la edad

En contraste con la disminución de la PaO_2 y aumento del gradiente alveolo-arterial de oxígeno, la excreción de dióxido de carbono no se altera con la edad, cambios en la $PaCO_2$ se deben a la enfermedad y no deben atribuirse sólo a la edad ⁽¹¹⁵⁾.

La pared torácica también cambia con la edad, observándose una mayor rigidez de la pared torácica que predomina sobre un aumento de la distensibilidad del parénquima pulmonar. La compliance de la pared torácica se reduce en un tercio de la edad de 30 a 75 años ⁽¹¹⁶⁾. La contracción de los músculos intercostales representa la expansión del tórax, menor en las personas mayores, con una contribución relativamente mayor de los músculos abdominales. Los músculos abdominales son sólo parcialmente eficaces en la ventilación en la posición sedeste (o en posición supina). Por lo tanto, la expansión de la vía aérea total se produce sólo en la posición de pie en los adultos mayores. La atelectasia puede resultar en un aumento del gradiente Aa.

Como las remodelaciones en el tórax con la edad, el diafragma se aplana y se vuelve menos eficiente. Los cambios del diafragma probablemente contribuyen al aumento en el trabajo de la respiración durante el ejercicio, lo que puede aumentar un 30 por ciento ⁽¹¹⁷⁾. Con la edad aparece una disminución de las reservas funcionales. En los hombres no fumadores, la capacidad vital forzada (FVC) disminuye entre 0,15 y 0,3 litros por cada década, y el volumen espiratorio forzado en 1 segundo (FEV_1) disminuye de 0,2 a 0,3 litros por década, con más pronunciada caída en la séptima y octava ⁽¹¹⁸⁾. Relacionadas con la edad, los cambios en la

mujer presentan un menor declive. La capacidad pulmonar total (proporcional a la altura) no cambia significativamente con la edad, sin embargo, el volumen residual (aire en el pulmón al final de la espiración completa) se incrementa hasta en un 10 por ciento por década a causa de un mayor volumen de cierre.

La población de estudio de la salud cardiovascular con experiencia relacionada con la edad disminuye en la fuerza inspiratoria máxima y una disminución menor en los parámetros de fuerza espiratoria máxima ⁽¹¹⁹⁾. Tanto la fuerza inspiratoria y espiratoria son significativamente más altas en las personas mayores físicamente activas. El espesor del diafragma también fue mayor en el grupo de edad activa ⁽¹²⁰⁾. Por lo tanto, algunas de las disminuciones que se han descrito anteriormente se deben a la forma de vida sedentaria.

Las personas mayores tienen disminución de las respuestas a la hipoxemia, hipercapnia y la carga mecánica, como la respiración a través de un tubo endotraqueal de pequeño diámetro ⁽¹²¹⁾. La unidad central de los músculos respiratorios es menor ⁽¹²²⁾. Muchos de estos cambios se reducen al mínimo con el ejercicio. La explicación es que una respuesta menor del receptor central o periférico puede deberse en parte a la falta de condición física, y que el ejercicio puede inducir una compensación por los cambios relacionados con la edad.

La tos es menos vigorosa en la persona de edad avanzada, debido a los efectos de la edad en la fuerza de los músculos respiratorios y un mayor volumen de cierre que impidan la limpieza de una proporción creciente de los pulmones. El aclaramiento mucociliar es más lento y menos eficaz y la recuperación de la depuración mucociliar después de un insulto (por lo general una infección viral) es más lento con la edad. La tasa de disminución en la capacidad aeróbica máxima en ancianos sanos con la edad, especialmente los hombres, no es constante. El Estudio Longitudinal del Envejecimiento de Baltimore encontró una disminución del 3% al 6% en su máxima capacidad aeróbica en la década de los 30 y más del 20% de disminución en la capacidad aeróbica pico por década a partir de los 70 años y en adelante ⁽¹²³⁾. La disminución del VEF₁ con la edad se correlaciona fuertemente con el empeoramiento del máximo rendimiento aeróbico ⁽¹²⁴⁾.

1.1.9 CAMBIOS RENALES EN RELACIÓN AL ENVEJECIMIENTO

Existen múltiples efectos del envejecimiento sobre el sistema renal. La masa renal disminuye entre un 25% y un 30% entre las edades de 30 y 80 años, con caída más pronunciada después

de 50 años de edad. Además, la grasa y fibrosis reemplazan al parénquima funcional restante. La pérdida se produce principalmente en la corteza renal y afecta preferentemente a las nefronas, más importante para la concentración de orina al máximo.

El envejecimiento normal se asocia con esclerosis difusa de estos glomérulos, observándose que hasta el 30% de los glomérulos son destruidos hacia los 75 años. Los glomérulos restantes han mermado la capacidad de filtrado. Intrarrenalmente destacan cambios vasculares que afectan a la espiral de las arteriolas aferentes, con el estrechamiento de las arterias más grandes, fibrosis de la íntima ⁽¹²⁵⁾, y de los cortocircuitos entre las arteriolas aferentes y eferentes que permite el flujo de sangre para que pase a los glomérulos ⁽¹²⁶⁾. La nefroesclerosis (glomeruloesclerosis global, fibrosis intersticial y arteriosclerosis) fue identificada en los riñones de donantes que se utilizan para el trasplante en un 3% de los donantes de 18 a 29 años de edad y en el 73% de los donantes de 70 a 77 años ⁽¹²⁷⁾.

Al inicio del estudio, el flujo renal de plasma sanguíneo es del 40% menor en hombres sanos normotensos mayores que en jóvenes, y esta diferencia se amplía en las condiciones que estimulan la vasodilatación renal ⁽¹²⁸⁾. Los estudios sugieren que, en los adultos mayores, los riñones se pueden mantener en un estado de vasodilatación para compensar la pérdida de la vascularización ⁽¹²⁹⁾. Las prostaglandinas vasodilatadoras se incrementan en adultos mayores normales ⁽¹³⁰⁾ y esto contribuye al aumento (duplicado) de riesgo de daño renal con el uso de medicamentos anti-inflamatorios no esteroides en las personas mayores ^(131, 132).

1.1.9.1 El aclaramiento de creatinina

Disminuye con la edad (7,5 a 10 ml por minuto por década), aunque existe una amplia variabilidad en declive observado en estudios longitudinales de los ancianos sanos ⁽¹³³⁾. Un tercio no presenta ningún cambio en la tasa de filtración glomerular (TFG), un tercio tiene un ligero descenso, y una tercera parte tiene una disminución más marcada. También la producción de creatinina disminuye con la edad y la secreción tubular de creatinina aumenta, por lo que la creatinina sérica puede permanecer estable a pesar de la disminución de la TFG ⁽¹³⁴⁾.

1.1.9.2 Fluido y homeostasis de electrolitos

Se mantienen relativamente bien con el envejecimiento, en ausencia de problemas. Sin embargo, la capacidad de diluir al máximo la orina y excretar una carga mayor de agua se ve

afectada, así como la regulación de los compromisos de volumen bajo condiciones de estrés. Los riñones mayores también se ven afectados en su capacidad para retener los aminoácidos y glucosa.

1.1.9.3 Otros cambios funcionales

Se reduce la acidificación de la orina y se deteriora la capacidad de excreción de una carga ácida. El riñón de edad es más propenso a la nefrotoxicidad relacionada con los medicamentos o el contraste por vía intravenosa ⁽¹³⁵⁾. Además, los riñones lesionados de mayor edad son menos propensos a la recuperación de los insultos agudos ⁽¹³⁶⁾. El riñón mayor es también más vulnerable a la lesión isquémica, con un mayor número de células que sufren apoptosis después de la isquemia que en el riñón joven. Las células tubulares parecen tener menor capacidad para repoblar completamente los túbulos después de un insulto isquémico agudo. En estudios con animales, las funciones hormonales de los riñones se ven afectadas por el envejecimiento, como la disminución de la hidroxilación de la vitamina D ⁽¹³⁷⁾ y por la regulación del sistema renina-angiotensina ⁽¹³⁸⁾. La producción de eritropoyetina en respuesta a la hemoglobina, sin embargo, parece que no varía con la edad ⁽¹³⁹⁾.

1.1.10 CAMBIOS CARDIOVASCULARES EN RELACIÓN CON EL ENVEJECIMIENTO

La edad avanzada aumenta el riesgo de hipertensión y enfermedad coronaria. La prevalencia de enfermedad arterial coronaria en la autopsia alcanza el 75% después de la sexta década de los hombres y dos décadas más tarde en las mujeres ⁽¹⁴⁰⁾. En el trabajo longitudinal de Baltimore se estudiaron individuos mayores altamente seleccionados y se encontró sólo un mínimo impacto del envejecimiento sobre la función cardiovascular en reposo, en la fracción de eyección ventricular izquierda ⁽¹⁴¹⁾. Esto refleja la adecuación de las estrategias de compensación utilizadas por el corazón añoso (y el sistema vascular) para contrarrestar los cambios fisiológicos asociados con la edad, moleculares y bioquímicos sutiles y graduales. Sin embargo, al invocar a disposición los mecanismos de compensación para mantener la función de reposo, la persona mayor tiene menos capacidad para compensar los problemas posteriores ⁽¹⁴²⁾. Muchas personas mayores realizan poca actividad física. Por lo tanto, los cambios típicos de la edad, pueden también reflejar el impacto de los factores relacionados con el estilo de vida y la comorbilidad, y la contribución de la edad por sí sola puede ser difícil de determinar. Mínimos cambios anatómicos se producen en el lado derecho del corazón. Por el contrario, con la edad, se agranda la aurícula izquierda y el ventrículo izquierdo se endurece.

El volumen de la aurícula izquierda, corregida por el tamaño del cuerpo, aumenta aproximadamente un 50% de la tercera década a la octava ⁽¹⁴³⁾. El ventrículo izquierdo se hipertrofia también con la edad, con un incremento promedio en el espesor de la pared del ventrículo izquierdo del 10% ⁽¹⁴⁴⁾. Las válvulas aórtica y mitral espesan el anillo valvular y desarrollan depósitos calcificados ⁽¹⁴⁵⁾. La calcificación del anillo mitral puede predisponer a la persona mayor a los problemas de la conducción cardiaca.

Existe una hipertrofia ventricular, en parte como respuesta al aumento de la postcarga producido por rigidez de las grandes arterias ⁽¹⁴⁶⁾. La mayoría de los miocitos son también más vulnerables a los cambios asociados a sobreesfuerzo ⁽¹⁴⁷⁾. La pérdida de miocitos con la edad se ha reportado por la presencia de apoptosis y necrosis y el número total de los cardiomiocitos se puede reducir de manera significativa en los corazones humanos sanos ^(148,149). Además, la deserción celular sustancial se produce en el seno auricular (SA) y la pérdida de células es más modesta en el nodo aurículo-ventricular. Esta puede ser la base de la mayor sensibilidad de los ancianos a los bloqueadores de los canales de calcio ⁽¹⁵⁰⁾. Hay una disminución insignificante, relacionada con la edad, en la frecuencia cardíaca en reposo, pero una disminución marcada de la frecuencia cardíaca máxima en respuesta al ejercicio u otros factores de estrés. La frecuencia cardíaca intrínseca (la tasa de entrada sin simpático o parasimpático del corazón) se reduce de cinco a seis latidos por minuto de cada década. La respuesta a ambos antagonistas parasimpático (atropina) y agonistas beta-adrenérgicos (isoproterenol) se reduce en las personas mayores sanas ⁽¹⁵¹⁾. El ritmo cardíaco refleja los efectos combinados de los tonos simpático y parasimpático. Las mujeres pueden tener una disminución más gradual y un factor de corrección de 0,90 a 0,85 puede ajustar la frecuencia cardíaca ideal para las mujeres, aunque esto no siempre se aplica. La práctica de ejercicio no modifica el declive asociado a la edad en la frecuencia cardíaca máxima. La variabilidad del ritmo cardíaco, quizás debido a la disminución del tono parasimpático y disminución de la respuesta simpática, también disminuye con la edad ⁽¹⁵²⁾. La prevalencia de la fibrilación auricular aumenta con la edad, pero no se asocia con un mayor riesgo cardíaco ⁽¹⁵³⁾. Un aumento en las extrasístoles ventriculares aisladas también se observa en individuos sanos mayores y es parte del proceso normal de envejecimiento ⁽¹⁵⁴⁾. La culminación de la relación de la edad asociada a los cambios cardiovasculares es la disminución del trabajo máximo, medida como la utilización de oxígeno máximo (VO_2 máx) en la prueba de esfuerzo. La práctica de ejercicio en personas mayores sedentarias pueden mejorar este parámetro, pero una disminución con la edad se ve incluso

en individuos altamente capacitados. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) no se cambia en las personas mayores sanas, pero hay pequeños incrementos de la FE en respuesta al ejercicio. El corazón viejo es un corazón vulnerable. Por ejemplo, la mortalidad y la probabilidad de desarrollar insuficiencia cardíaca tras un infarto de miocardio aumentan dramáticamente con la edad. Mientras que el infarto de miocardio no es parte del envejecimiento normal, la respuesta a este desafío sistémico se ve afectada por el proceso de envejecimiento.

1.1.11 ENVEJECIMIENTO HEPÁTICO

El hígado recibe su riego de la vena porta y de la arteria hepática; la primera proporciona aproximadamente el 75% del riego total, con un flujo de 1500ml/min. En cada acino penetran en la triada portal (zona 1 de Rappaport) unas ramas pequeñas de cada vaso, la vénula porta terminal y la arteriola hepática terminal. 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 las décadas tercera y la octava de la vida ⁽¹⁵⁵⁾. 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 "la atrofia marrón". Los hígados de pacientes mayores tienen más macrohepatocitos (células grandes), asociados a un aumento de la poliploidía ⁽¹⁵⁶⁾. Los siguientes hallazgos son relevantes para la función del hígado en los adultos mayores:

- 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) son mínimamente afectada por la edad ⁽¹⁵⁷⁾.
- Los resultados son contradictorios con respecto a la síntesis de albúmina en los hígados añosos. Estudios en animales muestran unas reducciones consistentes con una pérdida de masa en el hígado ⁽¹⁵⁸⁾ aunque esto no fue confirmado en un estudio en personas mayores sanas ⁽¹⁵⁹⁾. La albúmina en suero disminuye levemente con el envejecimiento humano normal ⁽¹⁶⁰⁾. Curiosamente, los estudios han demostrado que la mortalidad de los residentes de hogares de ancianos se correlaciona con los niveles de albúmina, incluso dentro del rango normal ⁽¹⁶¹⁾.

- El metabolismo del colesterol LDL disminuye con la reducción en los receptores de LDL en pacientes de edad avanzada ⁽¹⁶²⁾ lo que podría contribuir a unos niveles de LDL séricos mayores en los adultos añosos ⁽¹⁵⁸⁾.
- El contenido del citocromo P450 disminuye con la edad, con estudios que encuentran una disminución de hasta el 32% comparando los individuos mayores de 70 años con un grupo de 20 a 29 años de edad ⁽¹⁶³⁾. Esto puede explicar el hallazgo de que la depuración metabólica de muchos medicamentos es del 20-40% más lento en las personas mayores ⁽¹⁶⁴⁾.
- 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-dependiente ⁽¹⁶⁵⁾.
- 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 ⁽¹⁶⁶⁾.
- 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 ⁽¹⁶²⁾.
- El flujo sanguíneo hepático disminuye con la edad ⁽¹⁶⁷⁾, iniciándose el descenso a los 25 años, a razón de 0,3%-1,5% por año, lo cual supondría una reducción de 40-45% en una persona de 65 años con respecto a otra de 25. Entre los 25-65 años, el débito cardiaco disminuye un 30%, mientras que el hepático lo hace entre el 40-45% ⁽¹⁶⁸⁾.

1.1.12 CIRUGÍA EN MAYORES DE 60 AÑOS.

1.1.12.1 Historia

Debido al rápido crecimiento experimentado en los últimos años de la esperanza de vida, habrá más de 8,8 millones de individuos mayores de 85 años en 2030 y una cuarta parte de la población tendrá más de 65 años ⁽¹⁶⁹⁾. El incremento de este segmento poblacional plantea nuevas y frecuentes situaciones quirúrgicas en la clínica diaria, como ya se demostraba en el

estudio realizado sobre 220.000 ingresos hospitalarios desde 1972 a 1981, en EEUU, donde se pone de manifiesto que la incidencia de enfermos quirúrgicos con edades comprendidas entre los 65-74 años aumentaba un 93% y en un 123% para los pacientes mayores de 75 años ⁽¹⁷⁰⁾. Este aumento de la frecuencia se ha asociado a una disminución del 20-30% de la mortalidad. En comparación, el incremento ocurrido para el resto de los grupos poblacionales fue solo del 43%. Similarmente, el ingreso de enfermos no quirúrgicos, en edades comprendidas entre los 65-74 años fue del 20% y para los mayores de 75 años del 40%.

El análisis de los factores de riesgo es una preocupación constante para el cirujano. A principios de siglo, la edad avanzada constituía una contraindicación formal para la realización de cirugía programada o urgente ⁽¹⁷¹⁾, cosa razonable, si tenemos en cuenta que la esperanza de vida era aproximadamente de 40 años (En España 34,7 años y en EEUU, 47 años), y los medios existentes bastante precarios.

En la primera mitad de siglo comienzan a aparecer las primeras publicaciones de enfermos con edad avanzada (proporcional a la esperanza de vida), demostrando el espíritu de superación y una gran capacidad de adaptación. Así Oliver Smith ⁽¹⁷²⁾, en 1907 comunica una serie de 165 enfermos mayores, de “50” años con una mortalidad del 19%. Barney Brooks ⁽¹⁷³⁾, en 1937, presentaba una serie de 293 pacientes mayores de 70 años con una mortalidad del 14%, haciendo notar que, si bien la mortalidad era relativamente alta, las muertes achacables directamente a la Cirugía eran poco frecuentes.

En la segunda mitad del siglo la edad ya no es una contraindicación quirúrgica, ni una aventura, es una realidad bien establecida, como lo demuestran entre otros: Wilder y Fishbein ⁽¹⁷⁴⁾, en 1961 donde en un trabajo sobre 207 enfermos intervenidos mayores de 80 años, instauran el concepto de “cirugía geriátrica”; Denny, en 1972, con su serie de cirugía en 272 nonagenarios y Djokovic and Hedley-White ⁽¹⁷⁵⁾ en 1979 enseñándonos que la mortalidad de la Cirugía en pacientes octagenarios es relativamente baja (6,2%), siendo el infarto de miocardio, la neumonía y la isquemia mesentérica sus causas más frecuentes. Por fin Katlic en 1985, aborda la Cirugía en mayores de 100 años ⁽¹⁷⁶⁾. Hoy en día, la edad solo es considerada una contraindicación relativa, y preocupa más el concepto de edad biológica que el de cronológica.

1.1.12.2 Factores de riesgo en Cirugía General asociados al envejecimiento

1.1.12.2.1 Edad cronológica “per se”

El envejecimiento, como es lógico, modifica todos los sistemas orgánicos pudiendo provocar disfunciones y enfermedades concomitantes en los pacientes, pero de forma individualizada.

La mayoría de los estudios diseñados para identificar los factores de riesgo quirúrgico, mediante análisis multivariante, demuestran que la edad cronológica, como factor aislado, incrementa discretamente la tasa de morbi-mortalidad de las intervenciones quirúrgicas; sin embargo, las enfermedades asociadas ⁽¹⁷⁷⁾, y las situaciones de Urgencias son los factores que afectan en mayor medida las tasas de morbimortalidad ⁽¹⁷¹⁾.

1.1.12.2.2 Sistema cardiovascular

Las lesiones anatómicas de las grandes arterias están ya presentes en el 85% de las personas con edades comprendidas entre los 35-44 años. La Insuficiencia cardiaca (ICC) es seis veces más frecuente en los pacientes mayores de 65 años que en los pacientes menores de 54 ⁽¹⁷⁸⁾. La enfermedad coronaria se incrementa marcadamente con la edad, pero en muchos casos pasa desapercibida hasta que los enfermos son sometidos al estrés quirúrgico. Hertzner et al. ⁽¹⁷⁹⁾ comunican que el 15% de los pacientes subsidiarios de cirugía vascular, sin historia previa de enfermedad coronaria, presentan lesiones documentadas por angiografía susceptibles de tratamiento quirúrgico. En comparación, tan solo el 44% de los enfermos con síntomas presentan lesiones corregibles quirúrgicamente. El porcentaje global de complicaciones cardiacas asociadas a cirugía con anestesia general es de 0,2% ⁽¹⁷¹⁾.

1.1.12.2.3 Sistema Respiratorio

En el postoperatorio, después de haber realizado una laparotomía, la capacidad vital se ve disminuida un 70% ⁽¹⁷¹⁾, y el centro respiratorio puede estar deprimido por la utilización de narcóticos, todo ello, fuente de no pocas complicaciones pulmonares. La tasa de complicaciones pulmonares “mayores” (Neumonía, edema pulmonar, tromboembolismo pulmonar) son más frecuentes en los pacientes con edad superior a los 65 años. Esta tasa ronda el 14% ^(180, 181) (sin tener en cuenta las atelectasias pulmonares que duplicarían el número). La neumonía postoperatoria está gravada con un 15-20% de mortalidad en los pacientes mayores, y solo una profilaxis eficaz, un diagnóstico precoz y un tratamiento agresivo pueden controlar la tasa de mortalidad ⁽¹⁸²⁾.

1.1.12.2.4 Sistema Renal

El riñón, especialmente el de los enfermos añosos, se ve sometido a un riesgo durante el periodo perioperatorio por la agresión que causa la isquemia y las drogas nefrotóxicas. Una atención especial al diagnóstico y control de estas circunstancias, una adecuación de las dosis de los productos nefrotóxicos y una correcta monitorización de la fluidoterapia, antes, durante y después del procedimiento quirúrgico, evitan en gran manera el fracaso del sistema renal⁽¹⁸³⁾.

1.1.12.2.5 Sistema Inmunológico

Las consecuencias del deterioro inmunológico asociado al proceso de envejecimiento, a la hora de considerar las intervenciones quirúrgicas, serán:

- Mayor frecuencia de infecciones sobre todo a nivel del tracto respiratorio y vías urinarias⁽¹⁸⁴⁾.
- Clara disminución en la capacidad defensiva en determinadas áreas como son: los tejidos blandos, la cavidad peritoneal y las válvulas cardíacas patológicas.
- Un aumento importante de la incidencia de neoplasias⁽¹⁸⁵⁾.
- Una disminución del rechazo inmunológico de los injertos, por lo que los trasplantes de órganos son mejor tolerados⁽¹³⁾.

1.1.13 TRASPLANTE HEPÁTICO EN RECEPTORES MAYORES DE 60 AÑOS.

El trasplante hepático, iniciado en Marzo de 1963, dejó de considerarse un procedimiento experimental en 1983, para convertirse en una técnica habitual aplicada a la enfermedad hepática irreversible crónica o aguda⁽¹⁸⁶⁾.

En los primeros tiempos del trasplante hasta el año 1980, el límite superior de edad de los receptores fue de 50 años⁽¹⁸⁷⁾. Desde entonces la edad límite más alta admitida por la mayor parte de los grupos ha estado en torno a los 60 años⁽¹⁸⁸⁾. En los años siguientes existe un incremento en el número de centros dedicados al trasplante hepático, tanto en América como en Europa, aumentando el número de enfermos y de indicaciones⁽¹⁸⁹⁾, hasta un punto álgido en cuanto al consenso, representado en la segunda Conferencia de consenso de París en 1993, sobre las indicaciones del trasplante⁽¹⁹⁰⁾. Hoy en día parece haber menos criterios homogéneos, más dependientes de cada centro, y solo parece haberse impuesto el índice de

MELD, como factor pronóstico ⁽¹⁹¹⁻¹⁹³⁾ de un amplio abanico de patologías que desembocan en la enfermedad hepática terminal, reconociéndose en no pocos centros un límite superior de 70 años como tope para trasplante ⁽¹⁹⁴⁾.

La incidencia de enfermedad hepática supone un marcado ascenso entre los 25-35 años y un descenso a partir de los 65 años ⁽¹⁹⁵⁾. La cirrosis y otras enfermedades crónicas del hígado han sido responsables del 1,2% de todos los fallecimientos habidos en España en 2008 ⁽¹⁹⁶⁾ presentando un ascenso desde los 35 años con un pico máximo a los 65 años y un descenso acusado a partir de los 75 años. La edad de presentación y de fallecimiento conforman curvas prácticamente simétricas con una desviación entre ellas de unos diez años, que es el tiempo medio de duración o historia natural de la enfermedad. La tasa de trasplantes en relación con el número total de enfermos estudiados es muy favorable a los pacientes jóvenes, media para los adultos y baja para los mayores de 60 años, llegando prácticamente a 0% en los mayores de 70 años.

La controversia existente por la influencia de la edad avanzada en los resultados del trasplante hepático adquiere su verdadera magnitud ante la evidente desproporción entre el número de receptores y donantes, lo que conlleva a la desagradable obligación de distribuir los órganos entre los posibles receptores, priorizando según la necesidad del enfermo y la rentabilidad, medida en términos de supervivencia (del injerto y del receptor), y de calidad de vida, sabiendo que un importante número de estos posibles receptores morirán en lista de espera ⁽¹⁹⁷⁾.

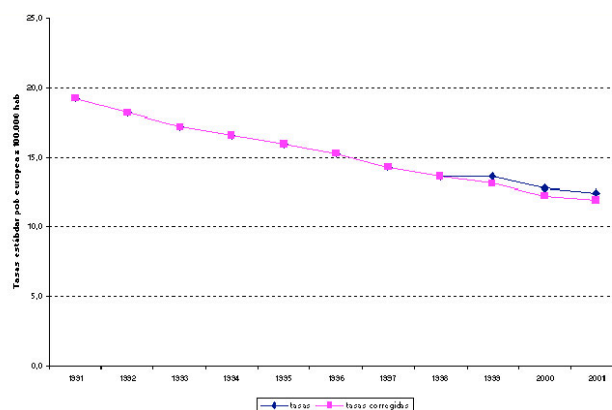


Figura 5: Mortalidad por cirrosis y otras enfermedades crónicas del hígado en ambos sexos en España 1991-2001.

El constante aumento de la esperanza de vida hace que el número de posibles receptores mayores de 60 años aumente de una forma proporcional al propio envejecimiento de la población, agravando aun más el problema de la distribución de injertos, y de hecho, a pesar de la controversia existente, parece haber un aumento en la proporción de receptores mayores de 60 años a nivel europeo, pasando a representar de menos de un 5% en el año 1988, a casi un 20% en el año 2010⁽¹⁹⁸⁾. Es importante señalar que muchos de estos receptores se hallan en una situación laboral activa o pueden recuperarla tras el trasplante.

A pesar de todas las implicaciones que conlleva un trasplante hepático, es lógico suponer que en los receptores mayores de 60 años, donde el proceso de envejecimiento normal supone una disminución de la capacidad de reserva de sistemas vitales como el cardiovascular, respiratorio, renal, neurológico e inmunológico, que pueden fracasar cuando el paciente es sometido a una situación límite como es un trasplante hepático.

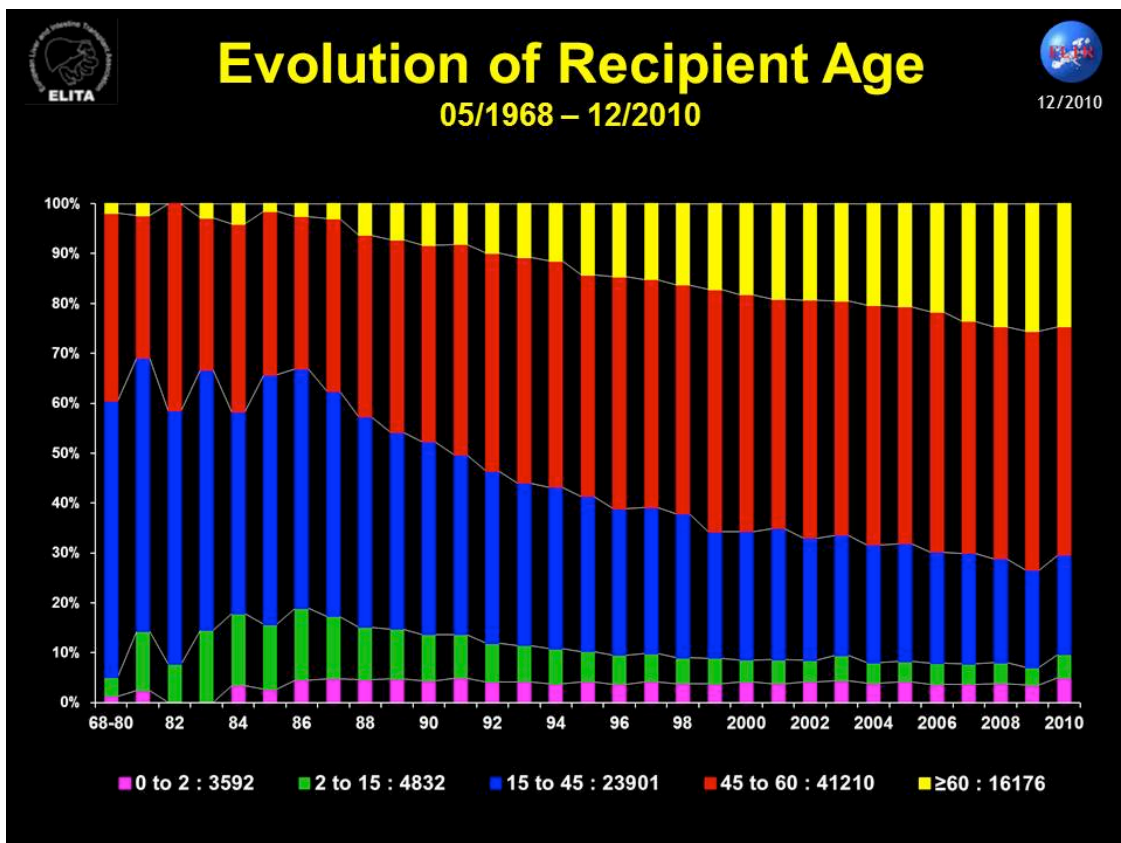


Figura 6: Evolución de la edad de los receptores de trasplante hepático en Europa 1968-2010.

1.1.13.1 La edad de receptor como factor de riesgo

Entre las publicaciones existentes, donde se ha estudiado la edad como factor de riesgo, se han subdividido los enfermos en grupos muy heterogéneos de edad, por lo que no es fácil unificar criterios y extraer conclusiones.

1.1.13.1.1 Estudios en receptores menores de 60 años

Los resultados han sido bastante discordantes. Así, la mayoría de los autores ^(189, 199-201) no han encontrado una relación estadísticamente significativa entre la edad del receptor adulto y la mortalidad. Por otro lado, en un estudio multivariable, desarrollado por el grupo de Pittsburgh ⁽²⁰²⁾ se observa que los receptores mayores de 45 años presentaban una tasa de fallo de injerto significativamente mayor que los grupos de menor edad, siendo la Odds Ratio de 1,2 por cada 10 años de aumento de la edad.

1.1.13.1.2 Estudio en receptores mayores de 60 años

1.1.13.1.2.1 *Valoración Pretrasplante*

El estudio de los candidatos al TH es similar al del grupo de menor edad, aunque a veces más complejo en función de la patología cardiopulmonar frecuentemente asociada ⁽¹⁸⁷⁾.

Los receptores mayores de 60 años presentan las mismas características preoperatorias, obviamente a excepción de la edad, y mayor incidencia de enfermedades cardiovasculares que los adultos jóvenes (25% vs 10%, cardiovasculares; y 20% vs 11% respiratorias ⁽²⁰³⁾ con similares resultados en otros estudios ⁽²⁰⁴⁾, así como similares en cuanto a la prevalencia de DM (10,6-12,5% vs 8-8,3, sin diferencias significativas ⁽²⁰³⁻²⁰⁶⁾).

El porcentaje de enfermos incluidos dentro de los distintos grados de la clasificación de Child ha sido diferente en función del grupo de edad, en general con mayor porcentaje de grupo C en los jóvenes y mayor número de estadios B y A en los añosos. Lo mismo se ha demostrado en cuanto a la presencia de unos valores del índice de MELD más bajos en la población añosa ^(204, 207-209).

A su vez presentaban un mayor número de cirrosis por VHC ^(194, 204, 207), y mayor presencia de HCC ^(208, 210).

1.1.13.1.2.2 *Manejo Peri y Postoperatorio*

El manejo de los pacientes mayores de 60 años no difiere de los más jóvenes^(187, 211). El soporte intraoperatorio, en cuanto al uso de drogas vasoactivas y el tiempo que se precisa para la realización de trasplante hepático son similares en ambos grupos de edad^(204, 207-209).

1.1.13.1.2.3 Inmunosupresión.

No se han establecido diferencias en cuanto a las pautas de inmunosupresión cuando se han considerado los grupos de edad mayores y menores de 60 años^(204, 212). Hoy en día se usa indistintamente el régimen de inhibidores de la calcineurina (habitualmente Tacrolimus). En casos de rechazo agudo repetido, rechazo agudo corticorresistente o evolución a rechazo crónico, suelen emplearse aumentos de inmunosupresión, asociándose Micofenolato; abandonándose para casos excepcionales las inmunoglobulinas antilinfocíticas empleadas en las series más antiguas^(205, 213, 214).

Hoy por hoy, la pauta para el retraso de inhibidores de la calcineurina mediante el empleo de anticuerpos no está absolutamente demostrada que esté indicada de forma segura en pacientes añosos^(215, 216), aunque sí parece aumentar la protección renal en receptores politransfundidos⁽²¹⁷⁾.

1.1.13.1.2.4 Estancia en UCI y estancia hospitalaria

No se han hallado diferencias significativas en cuanto a la estancia media en UCI, sean mayores de 60 años (5-3 días) o menores (5-3 días)^(204, 209, 210).

La estancia hospitalaria media, a pesar de variar significativamente entre las series, no ha presentado diferencias estadísticamente significativas, situándose en torno a una media de 15-22 días en aquellos mayores de 60 años frente a 12-21 días en menores de 60^(204, 209, 210).

1.1.13.1.2.5 Supervivencia actuarial del enfermo trasplantado

A pesar de que no disponemos de series con seguimientos a largo plazo hasta el año 2000⁽²¹⁸⁾, los resultados de las primeras comunicaciones eran a 1, 3 y 5 años muy aceptables, en algunos casos con mejores supervivencias en receptores añosos^(203, 206, 219), en otros resultados contradictorios^(187, 205, 214, 220), aunque sin diferencias significativas, salvo la serie de Mora et al⁽²¹⁴⁾. En el estudio de Kilpe et al.⁽²²¹⁾ no se mostraban diferencias entre los tres grupos de edad. Desde el año 2000, diversos estudios han salido a la luz con experiencias mayores que estos precedentes y con resultados en estudios a más largo plazo, debido en parte al aumento en el

pool de receptores más añosos, y a la luz de buenos resultados con dichos receptores. Así en el estudio de Collins et al ⁽²¹⁸⁾ con resultados a 10 años, la supervivencia en el grupo >60 años cae a la mitad que en el grupo más joven. En otros como el grupo de Birmingham no había prácticamente diferencias significativas ⁽²⁰⁹⁾. Finalmente en los últimos años dos estudios han acaparado gran parte de los datos con resultados contradictorios entre ellos. Así el grupo de Vall D´hebron presentaba diferencias a cinco y diez años estadísticamente significativas 72% y 70% en aquellos menores de 65 años vs 55% y 55% en los >65 ⁽²⁰⁴⁾, mientras que en el grupo del King´s College no hallaban diferencias a cinco años: 73%, 80% y 78% (en >65, entre 60-64 y <60 años, respectivamente) ⁽²⁰⁸⁾.

Tabla 1: Tasas de supervivencia en diferentes series de enfermos con TH mayor de 60 años.

	Edad	1 año	2 años	3 años	5 años	10 años
Pirch 1991	>60		83	83		
	<60		76	76		
Stieber 1991	>60	71,3		65,5		
	<60	78		71,4		
Mora 1992	>60	67	67	67		
	<60	83	78	74		
Delmonico 1992	>60	59,8				
	<60	65				
Emre 1993	>60	75-84				
	<60	66-87				
Kilpe 1993	64-77	78			65	
	55-63	76			63	
	38-54	79			69	
Bromley 1994	>60	78	72			
	<60	76	73			
Bilbao 1995	>60	70,3		60,4		
	<60		78	78		
De la Pena 1998	>60	88			88	
	<60	88			83	
Zetterman 1998	>60	81				
	<60	90				
Rudich 1999	>60	60		58		
	<60	70		70		
Collins 2000	>60				52	35
	<60				75	60
Garcia 2001	>60	81	75		69	
	<60	83	79		76	
Filiponi 2001	>60	87,5		83,3		
	<60	77,8		73,5		
Levy 2001	>60	72		70	65	
	<60	90		78	70	
Herrero 2003	>60	89	82	78		
	<60	94	94	92		
Gross 2007	>60	86			80	
	<60	83			78	

1.1.13.1.2.6 Rechazo agudo y crónico

Se ha observado una menor tasa de rechazo agudo en los trasplantados mayores de 60 años en comparación con el grupo de menor edad, tanto en las series más antiguas ^(187, 203, 205, 219), como en las más modernas ^(204, 222), atribuible a la falta de respuesta o tolerancia del sistema inmune en el primer grupo de edad. Las tasas de rechazo en las series han oscilado entre 50-52% en mayores de 60 años vs 69-70% en menores de 60 ⁽²⁰⁵⁾, algo menor en las series más actuales 14-43% añosos vs 23-63% jóvenes ^(204, 208, 219). Las tasas de rechazo crónico son menores en ambos grupos, oscilando entre el 3,5% en receptores añosos vs 12,5% en los jóvenes. Asimismo se han presentado diferencias en el número total de episodios de rechazo agudo, así como en la cortico-resistencia y gravedad, de forma mayor y más intensa en los receptores <60 años ^(204, 208).

1.1.13.1.2.7 Infecciones postrasplante

Tanto en series más actuales como en más modernas no ha habido diferencias estadísticamente significativas en cuanto al porcentaje de infecciones, resultando en unos casos más exagerado en pacientes añosos ⁽²¹⁹⁾ 69,6% vs 63%, pero sin diferencias significativas, y en torno al 50-60% considerando quirúrgicas y oportunistas ⁽²⁰⁸⁻²¹⁰⁾. A destacar únicamente en el trabajo del grupo de Vall D´Hebron una mayor incidencia de infección en jóvenes, aunque lastrado por el corte en 65 años ⁽²⁰⁴⁾: 25% vs 15% en mayores de 65 considerando sólo infecciones severas.

1.1.13.1.2.8 Complicaciones quirúrgicas

La tasa de complicaciones vasculares no es diferente entre ambos grupos, rondando el 30% según las series ⁽²¹⁸⁾, aunque parece haber una mayor tasa de complicaciones biliares en los menores de 60 años ^(205, 210, 222, 223).

1.1.13.1.2.9 Complicaciones médicas

No se han evidenciado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de edad, mayor y menor de 60 años, en cuanto a la tasa de complicaciones médicas: Insuficiencia renal del 51% en menores de 60 años vs 55% en mayores de 60, HTA (40% vs 32%), DM (30% vs 38%), complicaciones cardiovasculares (20% vs 23%), complicaciones neuromusculares (18% vs 20%) ni complicaciones osteomusculares (13% vs 16%) ^(204, 222, 223). Este hecho, asociado a una

mayor prevalencia de este grupo de enfermedades en relación a lo avanzado de la edad nos hace pensar en una mayor selección de este grupo de pacientes.

1.1.13.1.2.10 Retrasplante

Los enfermos trasplantados mayores de 60 años presentan, en general, una tasa de retrasplante más baja que los menores de 60 años: 8% vs 6% ⁽²⁰⁴⁾, 10,3% vs 6,6% ⁽²¹⁸⁾, similar al de series más antiguas ^(205, 206), con unas supervivencias a 1 y 3 años después del retrasplante sin diferencias estadísticamente significativas, aunque sí una tendencia, entre los mayores de 60 años (50% y 30,7%) y los menores de 60 (56% y 43,1%) ⁽²²⁴⁾. No obstante en últimos estudios, se empieza a encontrar una relación, aunque baja, entre supervivencia y retrasplante ligado a la edad ⁽²²⁵⁾, incluso con edades de corte de hasta 55 años ⁽²²⁶⁾.

1.1.13.1.2.11 Calidad de vida

En la serie clásica de Pittsburgh ⁽¹⁸⁷⁾, el 93,9 % de los enfermos mayores de 60 años que sobrevivieron al trasplante se encontraban en un status funcional grado I-II (recuperación completa o casi completa), pudiendo hallarse en una situación productiva, o al menos, activa. En series más modernas no se considera la edad, como un factor dominante en la disminución de calidad de vida del trasplantado hepático ^(227, 228).

Es importante destacar que con el trasplante hepático se puede conseguir aumentar el grupo de población activa, en una época en la que está aumentando el número de personas mayores de 60 años que se jubilan más tarde o que se reintegran a su puesto de trabajo. Sin embargo, muchos de estos enfermos no retornarán al trabajo, debido a una discriminación laboral que se encontrará en función de la edad y a su condición de trasplantados. No obstante, en una serie americana, todos los receptores mayores de 60 años eran miembros productivos para la sociedad antes de presentar su hepatopatía, con lo cual la exclusión de este grupo de enfermos solamente por criterios de edad y de consecuencias económicas no se consideraba ni justo ni equitativo ⁽²¹⁹⁾.

Como conclusión, la totalidad de los autores revisados, tanto antiguos ^(187, 203, 205, 206, 214, 219-221) como los más actuales ^(204, 208, 209, 218, 223), no consideran la edad de los receptores mayores de 60 y 65 años como contraindicación formal para el trasplante. Aunque cada vez se tienen más en cuenta parámetros de selección distintos de la de edad biológica han ido apareciendo

artículos para no olvidarla y no exceder los límites aun sin ser definitiva,^(210, 229) y otros donde los resultados desaconsejan su realización con claro criterio de exclusión en la edad⁽²¹⁴⁾.

1.1.13.2 Otros factores de riesgo asociados al trasplante

1.1.13.2.1 Influencia del sexo en el trasplante hepático

En el estudio clásico de Berrevoet et al.⁽²⁰⁰⁾ se ponía de manifiesto que los géneros despareados (masculino/femenino), entre donante y receptor influyen en los resultados del trasplante hepático, con desventaja para el injerto hepático de un donante femenino implantado en un receptor masculino, por aumentar el número de rechazos crónicos y empeorar los resultados globales del trasplante hepático. No se encuentra la misma relación entre los donantes femeninos y la muerte en receptores masculinos. En su serie, la muerte de los receptores masculinos se relaciona con la edad de los donantes y no con la del receptor. Por otra parte, tanto Berrevoet et al.⁽²⁰⁰⁾, como Candinas et al.⁽²³⁰⁾ han comunicado un aumento en el rechazo crónico en mujeres, independientemente del género del donante, aunque ya hay estudios en los que dichas diferencias se reducen o explican en función de la calidad de los injertos^(231, 232).

1.1.13.2.2 La enfermedad hepática

El riesgo de recidiva de las enfermedades inmunes es escaso y no parece influir en los resultados del trasplante hepático⁽²³³⁾.

La recurrencia tumoral es la principal causa de muerte y la responsable de peores resultados^(189, 202, 234, 235) en los pacientes trasplantados por neoplasias hepáticas. Esta recurrencia ha podido relacionarse de forma significativa con diversos factores: invasión vascular macroscópica, tumor mayor o igual a 5 cm, tipo infiltrativo y afectación bilobular, pero no se relaciona directamente con la edad.

El riesgo de recurrencia de las infecciones virales no influye adversamente en el resultado global de la supervivencia dentro de la duración del seguimiento, siempre que los pacientes VHB (+) no tengan replicación en el momento del trasplante y se administre antiHBs en el postrasplante⁽²³³⁾. A pesar de que los pacientes VHC (+) tienen un mayor riesgo de recurrencia viral, esto tampoco ha tenido influencia en los seguimientos a largo plazo^(235, 236).

El trasplante hepático urgente en pacientes con hepatitis fulminante está determinado por una serie de factores negativos: los candidatos tienen la peor afectación posible de la función hepática, el edema cerebral puede causar descerebración y la situación urgente puede dificultar la selección de un donante adecuado. La mortalidad al año está claramente aumentada en comparación con el trasplante hepático por fallo hepático crónico⁽²³⁴⁻²³⁶⁾.

1.1.13.2.3 Status pretrasplante

Las condiciones clínicas de los pacientes valoradas en el momento del trasplante según su status UNOS, valoradas en el índice de MELD y MELD-Na tienen una verdadera significación en la supervivencia⁽²³⁷⁻²⁴⁰⁾, especialmente en los primeros seis meses, sin haberse encontrado relación con la edad. A destacar que en la mayoría de las grandes series, el MELD pretrasplante decrece con la edad de los pacientes^(207, 208).

1.1.13.2.4 Enfermedades cardiovasculares

Clásicamente son aceptados como factores de riesgo de enfermedad coronaria: la edad, el sexo masculino, el tabaco, la hipertensión, la diabetes y una historia de enfermedad cardíaca prematura. Los factores de riesgo con mejor capacidad de predicción son la diabetes y el sexo conjuntamente⁽²⁴¹⁾.

Si bien es cierto que hay una mayor incidencia global de enfermedades cardiovasculares y diabetes en los receptores adultos mayores de 60 años⁽²⁴²⁾ cada vez parece más claro que es un condicionante de cara a la supervivencia, por lo que es preciso identificarlas en el control preoperatorio⁽²⁴³⁾ para su correcto tratamiento o para descartar al paciente como posible receptor⁽²⁴⁴⁾.

La prevalencia de enfermedad coronaria grave (obstrucción de al menos el 70%) en los pacientes mayores de 55 años con enfermedad hepática terminal es del 16%, pero la de la enfermedad coronaria grave no sospechada es baja⁽²⁴¹⁾, y esta no justifica realizar estudio arteriográfico sistemático a todos los receptores mayores de 55 años sin factores de riesgo asociados, y quizás los estudios de perfusión cardíaca nucleares⁽²⁴⁵⁾ tengan sentido, recomendándose el cateterismo solo a aquellos pacientes con test de stress con Dobutamina positivo⁽²⁴⁶⁾, así como una completa historia clínica y exploración física, electrocardiograma y ecocardiografía de forma sistemática⁽²⁰⁵⁾.

1.1.13.2.5 Infecciones

Las series más importantes publicadas en la literatura coinciden en que las infecciones son la causa más frecuente de muerte en el trasplante hepático tras el mes del trasplante ^(208, 209, 223).

1.1.13.2.6 Renales

La incidencia de fracaso renal agudo precoz en el trasplantado hepático oscila entre el 15-95% dependiendo de las series, influenciando marcadamente el devenir del receptor ⁽²⁴⁷⁾, demostrando que el peor resultado lo encontramos en aquellos pacientes con necrosis tubular aguda en el postrasplante inmediato ⁽²⁴⁸⁾. Parecen no existir marcadas diferencias en cuanto al uso de los distintos anticalcineurínicos en cuanto a la incidencia de FRA precoz después del TH ⁽²⁴⁹⁾, y aunque en publicaciones anteriores se encontraba una toxicidad asociada a Tacrolimus con mayor FRA tardío, lo cierto es que el fracaso renal crónico era similar en ambos grupos ⁽²⁵⁰⁾, por lo que actualmente se considera a la población añosa, como controvertidos subsidiarios de esquemas terapéuticos con retraso en la introducción de anticalcineurínicos ⁽²⁵¹⁾, debido al aumento de infección en esta población.

1.2 HEPATOPATÍA CRÓNICA TERMINAL.

El mayor número de pacientes seleccionados para trasplante hepático son aquellos que caen en la categoría de afectados por enfermedad hepatocelular crónica terminal. Estos presentan el espectro de problemas médicos comunes a los pacientes con una inadecuada función hepática ⁽²⁵²⁾. La enfermedad va a afectar no solo al hígado, sino a otros sistemas a considerar.

1.2.1 APARATO RESPIRATORIO

Se ha descrito el síndrome hepato-pulmonar ⁽²⁵³⁾, por el cual los pacientes con enfermedad hepática terminal presentan habitualmente cierto grado de hipoxemia de causa multifactorial: 1) shunt derecha-izquierda intrapulmonar; 2) hipoventilación debida a la ascitis; 3) disminución de la capacidad de difusión de la membrana alveolo-capilar; 4) desviación hacia la derecha de la curva de disociación de la oxihemoglobina. Los pacientes presentan una taquipnea compensadora que les conduce a una alcalosis ventilatoria. Todo este cuadro mejora o cura con el trasplante hepático. En los pacientes con fallo hepático fulminante o fallo primario del injerto se puede desarrollar un síndrome de distress respiratorio, que cura con el trasplante hepático o con el retrasplante.

1.2.2 APARATO CARDIOVASCULAR

El sistema cardiovascular en los pacientes con cirrosis hepática e hipertensión portal se caracteriza por un estadio hiperdinámico, y unas características que han adoptado una entidad nosológica que no ha alcanzado el reconocimiento de síndrome propio hasta ahora ⁽²⁵⁴⁾ pero que incluye: 1) resistencias vasculares sistémicas disminuidas y 2) gasto cardiaco elevado, con aumento del volumen sistólico y taquicardia. El volumen plasmático puede estar aumentado, aunque las presiones de llenado suelen ser normales.

Habitualmente son normales las funciones ventriculares en reposo encontrándose elevada la fracción de eyección de ambos ventrículos. El estado hiperdinámico en que se encuentran estos pacientes puede conducirlos a una Insuficiencia mitral o tricuspídea. Es infrecuente la aparición de cardiopatía isquémica en estos pacientes. En algunas ocasiones, se puede desarrollar una hipertensión pulmonar debida a embolismos pulmonares, volumen plasmático aumentado y liberación de sustancias vasoconstrictoras. Estos pacientes con hipertensión pulmonar pueden desarrollar un síndrome de Eisenmenger durante la reperfusión del injerto.

Los pacientes con ascitis pueden desarrollar un derrame pericárdico y la presión arterial suele encontrarse dentro de la normalidad. El hecho de que estos pacientes habitualmente presenten un volumen plasmático aumentado hace que el flujo sanguíneo periférico sea superior al necesario para los requerimientos metabólicos. Por lo tanto, la presión parcial y la saturación de oxígeno en la sangre venosa periférica y venosa mixta central suelen estar aumentadas, mientras que la diferencia arterio-venosa de oxígeno está disminuida.

1.2.3 SISTEMA HEMATOLÓGICO

Las implicaciones de la enfermedad hepática requieren una coordinación entre hematólogos y gastroenterólogos debido a la frecuencia del mismo en el paciente con enfermedad hepática terminal ⁽²⁵⁵⁾.

Es frecuente observar una anemia microcítica, debida al elevado volumen plasmático, pérdidas gastrointestinales por sangrado de varices esofágicas y ulcus péptico. También se puede apreciar una anemia megaloblástica por malabsorción, debida al déficit nutricional de vitamina B₁₂ y ácido fólico, especialmente en los pacientes con antecedentes de alcoholismo. Un incremento de la hemólisis, que es proporcional al tamaño del bazo y contribuye a la anemia.

La leucopenia y la trombocitopenia habitualmente se asocian con el hiperesplenismo por hipertensión portal y la depresión de la médula ósea inducida por etanol ⁽²⁵⁶⁾.

Los pacientes con obstrucción del árbol biliar o con escasa producción de bilis desarrollan un déficit de los factores de la coagulación dependientes de vitamina K (II, VII, IX y X). La mayoría de los pacientes con cirrosis hepática presenta anomalías de la coagulación. Lo más frecuente es la disminución de los factores VII, IX X y II (protrombina); la concentración del factor I a menudo está disminuida. Aunque solo rara vez se aprecian en el estudio de coagulación productos de degradación del fibrinógeno, existe un incremento en el consumo del mismo, apreciándose éste estructuralmente anormal.

El factor VIII, que no depende del hígado para su síntesis, puede estar incrementado en estos pacientes. Con frecuencia, están alterados los diferentes parámetros de la coagulación, tales como la disminución en la actividad de protrombina, plaquetas y fibrinógeno, y aumento de los tiempos de cefalina, PDF y tiempo de protrombina.

1.2.4 SISTEMA EXCRETOR

Cierto grado de disfunción renal y alteraciones del equilibrio hidroelectrolítico acompañan sistemáticamente a los pacientes con enfermedad hepática en estadio terminal, bien por evolución de la propia enfermedad, bien por la azotemia secundaria al tratamiento con diuréticos, condicionando su supervivencia a corto y largo plazo ⁽²⁵⁷⁾.

Estos pacientes excretan una orina virtualmente libre de sodio, debido a un hiperaldosteronismo secundario de origen mal entendido, que conduce a un acúmulo de fluidos extracelulares produciendo ascitis y edema, y con menos frecuencia, derrame pleural y miocárdico ⁽²⁵⁸⁾.

El síndrome hepatorenal se desarrolla en pacientes con enfermedad hepática terminal en presencia de hipertensión portal y ascitis ⁽²⁵⁹⁾ manteniendo un gasto urinario normal, aunque puede estar disminuido. Mantienen una orina libre de sodio, con creatinina sérica incrementada. Las características de las orinas de estos pacientes son similares a las de los pacientes con hipovolemia, con concentraciones de sodio urinario muy bajas, una elevadísima relación entre creatinina urinaria, y plasmática, y una osmolaridad urinaria de 100 mosmol mayor que la del plasma ⁽²⁵⁸⁾. Podrían existir ciertos condicionantes para su aparición en el tratamiento diurético demasiado enérgico, hemorragia gastrointestinal o en las paracentesis

⁽²⁶⁰⁾. La mayoría de los pacientes que llegan a presentar un síndrome hepatorenal y no son trasplantados mueren. Sin embargo un trasplante hepático con éxito, revierte la situación renal a la normalidad ⁽²⁵⁸⁾.

Los pacientes con enfermedad hepática terminal presentan un volumen intravascular incrementado en un 10-20%, aunque pueden presentar casos de franca deshidratación por la terapia diurética. Una dieta baja en sodio, junto con una capacidad de la hormona antidiurética incrementada, así como una escasa capacidad de eliminar el agua libre, conducen a la hiponatremia Hepatology. ⁽²⁶¹⁾. La hipokalemia se ve con cierta frecuencia secundaria a una escasa ingesta, terapia diurética intensiva y pérdidas gastrointestinales (vómitos y diarrea). La hiperkalemia puede observarse en pacientes con insuficiencia renal sobreañadida ⁽²⁵⁹⁾. El calcio iónico está dentro de la normalidad o disminuido, siendo frecuente observar hiperfosfatemia e hipomagnesemia debido al hiperaldosteronismo. La alcalosis metabólica está frecuentemente asociada a vómitos, diarrea e hiperaldosteronismo. La acidosis se asocia más a pacientes muy enfermos con pronóstico muy malo.

1.2.5 ALTERACIONES ENDOCRINOLÓGICAS

Los pacientes en enfermedad hepática terminal frecuentemente asocian ginecomastia, atrofia testicular, impotencia amenorrea, y otras alteraciones menstruales. Hay trastornos complejos en el metabolismo de las hormonas sexuales ⁽²⁶²⁾.

En varones cirróticos, las concentraciones de estrógenos suelen ser altas y las de testosterona bajas. En los estadios cirróticos son frecuentes la intolerancia a la glucosa, hiperinsulinismo, resistencia a la insulina e hiperglucagonemia, así como la metilación anómala de las hormonas tiroideas por el hígado ⁽²⁶²⁾.

1.3 RECUERDO HISTÓRICO DEL TRASPLANTE HEPÁTICO.

El trasplante experimental lo inician C. Stewart Welch, en 1955 (Trasplante heterotópico auxiliar sobre el canal parietocólico derecho en el perro), y J. Cannon (UCLA) exponiendo lo que parece ser la primera referencia sobre el trasplante ortotópico ⁽²⁶³⁾. En los primeros años, el trasplante se desarrolló en dos direcciones: trasplantes auxiliares, y trasplantes ortotópicos. La mayoría de los primeros fracasaron, aunque su realización contribuyó a mejorar los conocimientos sobre fisiología hepática.

En Marzo de 1963, Starzl realizó en Denver (Universidad de Colorado) el primer trasplante de hígado en el hombre ⁽²⁶⁴⁾. Casi simultáneamente se realizaron más trasplantes en Harvard (Boston) y en París. A pesar de los primeros éxitos, las frecuentes complicaciones postoperatorias lastraban los resultados, cuya mortalidad precoz era del 70%. Durante los 15 años siguientes se suspendió la aplicación clínica del trasplante hepático, a excepción del tenaz trabajo de los equipos de Colorado y Cambridge ^(265, 266).

Los negativos resultados del trasplante hepático, antes de 1979, se debían sobre todo a la falta de pautas de inmunosupresión seguras y eficaces. Calne et al. ⁽²⁶⁷⁾ demostraron, en 1979, la eficacia de la Ciclosporina A, cuyo uso se extenderá con la asociación con corticoides propuesta por Starzl et al. ⁽²⁶⁶⁾. Las pautas con Ciclosporina mejoraron el control del rechazo y el manejo del curso postoperatorio, lo que permitió el progreso rápido del trasplante hepático. El número de trasplantes y el de centros dedicados aumentó cada año, tanto en EEUU como en el resto del mundo, a partir de 1981.

En Europa el primer trasplante realizado con éxito fue en Cambridge por R.Y. Calne, en 1968. A partir de 1983, es significativo el aumento de estas intervenciones, especialmente desde 1986. En España, el programa de trasplante hepático se inició en el Hospital de Bellvitge, de Barcelona el 23 de Febrero de 1984. El primer trasplante de hígado realizado por nuestro grupo del Hospital "12 de Octubre", de Madrid, fue el 23 de Abril de 1986.

Partiendo de 1967, la supervivencia a un año tras el trasplante hepático fue del 32%, y así en los siguientes 17 años ⁽²⁶⁸⁾. La introducción de la Ciclosporina supuso un alargamiento de la supervivencia anual hasta el 65%. Al inicio de los 80, la supervivencia al año mejoró hasta el 60-70%, alcanzando el 70-80% a finales de los 80. Actualmente la supervivencia al año ronda el 90% ⁽¹⁹⁷⁾. Otros factores que han contribuido decisivamente a la mejora en la supervivencia de los pacientes trasplantados de hígado son: el perfeccionamiento de la técnica quirúrgica, la mejoría en la selección de los candidatos, la preparación de los equipos de Anestesiología y Cuidados Intensivos, el cuidadoso mantenimiento de los donantes, el perfeccionamiento de la técnica de extracción de órganos, la introducción de mejores técnicas de preservación y agentes inmunosupresores más potentes.

El trasplante de hígado ya no se puede considerar un tipo de tratamiento experimental. Se debe contemplar como una actividad clínica rutinaria capaz de producir un alto porcentaje de buenos resultados, contando con la colaboración de las diferentes especialidades. El trasplante

de hígado representa, hoy en día, la única posibilidad terapéutica para los pacientes afectados de hepatopatías agudas y crónicas que han sobrepasado la posibilidad de ser tratados mediante terapéuticas convencionales, médicas y quirúrgicas. Los objetivos del trasplante hepático son prolongar la vida y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Se está llegando a cifras límites en cuanto a la oferta de órganos, obligando, en el caso de que la demanda de trasplante hepático continúe en aumento, a la puesta en práctica de los recursos para la expansión del pool de donantes, como un mayor empleo de donante vivo, partición de órganos y donantes marginales seleccionados, como los donantes a corazón parado, así como no perder de vista alternativas como la regeneración a través de células madre y el xenotrasplante ^(269, 270).

1.4 INDICACIONES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO.

A continuación expondremos las causas de trasplante hepático y veremos pormenorizadamente aquellas de mayor frecuencia.

Tabla 2: Indicaciones de trasplante hepático ⁽²⁷¹⁾

Indicaciones de trasplante hepático	
1. Cirrosis hepática	
-Virus C	-Esteatohepatitis no alcohólica ("NASH")
-Virus B	-Causas genéticas
-Alcohólica	-Criptogénica
-Autoinmune	
2. Colestasis crónicas	
-Cirrosis biliar primaria	-Colangitis esclerosante primaria
3. Tumores hepáticos	
-Hepatocarcinoma	-Tumores benignos
-Colangiocarcinoma?	
4. Insuficiencia hepática aguda grave	
-Hepatitis A	-Tóxicos
-Hepatitis B	-Fármacos
-Otros virus	-Causa indeterminada
5. Enfermedades genéticas	
-Con afectación hepática	-Sin afectación hepática
Hemocromatosis hereditaria	Polineuropatía amiloidótica familiar
Déficit de alfa-1 antitripsina	Hiperoxaluria
Enfermedad de Wilson	Alteraciones del metabolismo de aminoácidos
6. Miscelánea	
-Poliquistosis hepatorenal	-Síndrome de Budd-Chiari

1.4.1 HEPATITIS FULMINANTE Y SUBFULMINANTE

Es un síndrome plurietiológico cuya causa más frecuente son los virus, aunque puede ser originada por fármacos o tóxicos. En un importante número de casos su etiología permanece desconocida. Estos agentes provocan una necrosis masiva del hígado previamente sano. El fallo agudo se produce entre las ocho primeras semanas que siguen al inicio de los síntomas, y el subagudo entre la 8ª y 28ª semanas ⁽²⁷²⁾.

Se caracteriza por la aparición de encefalopatía hepática y una actividad de protrombina inferior al 30% así como un factor VII por debajo del 20%. Con tratamiento conservador la mortalidad es muy elevada (70-90%) ^(273, 274), pero los supervivientes pueden evolucionar con resolución *ad integrum* del parénquima hepático ⁽²⁷⁵⁾. El edema cerebral es la principal causa de muerte en estos pacientes y produce una gran morbilidad en los supervivientes ⁽²⁷⁶⁾.

La decisión de efectuar un trasplante hepático en situación de fallo hepático fulminante suele ser difícil. Por una parte, si se indica demasiado precozmente, se cierra la posibilidad de evolución espontánea a la curación. Por otra, si se indica demasiado tarde, puede ser difícil encontrar un donante adecuado en un corto periodo de tiempo y, si se encuentra, las posibilidades de éxito de la cirugía disminuyen progresivamente. Por lo tanto, es conveniente estipular en cada centro los criterios a seguir en estos casos tanto en indicaciones, (quizás siguiendo los criterios del King's College como los más aceptados ⁽²⁷⁷⁾ como en contraindicaciones relativas, puesto que en estas situaciones las posibilidades de éxito son escasas: encefalopatía hepática grado IV, síndrome hepato-renal, hemorragia digestiva incontrolable, peritonitis primaria o sepsis ⁽²⁷⁸⁾. En ocasiones la biopsia podría jugar un papel destacado en la decisión terapéutica ⁽²⁷⁹⁾.

Aunque se han apreciado diferencias según la etiología (mayor supervivencia en hepatitis A, B-Delta y tóxica por paracetamol) y la edad (peor en mayores de 50 años) ⁽²⁸⁰⁾, los dos elementos pronósticos determinantes son la importancia de las alteraciones neurológicas y el descenso de los factores de la coagulación.

Es importante llevar a cabo una evaluación frecuente de la evolución del enfermo para tomar una decisión adecuada ya que, debido a lo súbito del cuadro, suele utilizarse el primer injerto disponible, lo que origina a veces el implante de injertos de grupos incompatibles, de mala calidad y de funcionamiento imprevisible. Esto es responsable de la mortalidad postoperatoria

mayor y de una tasa de retrasplante más alta que en el trasplante electivo por hepatopatía crónica^(277, 278, 280).

1.4.2 HEPATOPATÍAS CRÓNICAS TERMINALES

Es la indicación más frecuente de trasplante hepático. Son hepatopatías en las que las funciones metabólicas de síntesis y excretoras del hígado se hallan muy deterioradas. El paciente tiene una mala calidad de vida y se le estima una esperanza de vida inferior al año. El trasplante hepático debe programarse antes del estadio terminal de la enfermedad. Las posibilidades terapéuticas intermediarias al trasplante hepático deben tener en cuenta la posibilidad del mismo en el futuro.

Se pueden clasificar las hepatopatías crónicas en colestásicas y no colestásicas, y estas últimas en hepatocelulares y vasculares. Repasamos a continuación las más importantes por frecuencia, en nuestros grupos etarios

1.4.2.1. Enfermedades colestásicas

1.4.2.1.1 Cirrosis biliar primaria

Es una enfermedad hepática que afecta principalmente a mujeres en la edad media de la vida. Si bien la causa de la enfermedad es desconocida, es un trastorno de tipo autoinmune. Se caracteriza por colestasis crónica y su curso es progresivo y con frecuencia fatal. Su prevalencia se estima en 0,33-5,8 casos por 100.000 habitantes⁽²⁸¹⁾. Junto con la colangitis esclerosante es la causa colestásica más frecuente de trasplante hepático en adultos. Es más común en mujeres entre los 35-60 años. Aparece de forma insidiosa, con prurito y posteriormente ictericia. La CBP acompaña a otros trastornos autoinmunes como la artritis reumatoide, las enfermedades del colágeno, psoriasis, esclerodermia, tiroiditis autoinmune⁽²⁸²⁾.

No tiene tratamiento específico y los enfermos sintomáticos de edad avanzada tienen una esperanza de vida corta. La tasa de supervivencia a los 5 años oscila entre 30-75%⁽²⁸³⁾.

Se indica el trasplante hepático ante ictericia progresiva, hemorragia recurrente por varices esofágicas, ascitis incontrolable, prurito incontrolable y encefalopatía hepática⁽²⁸⁴⁾.

Después del trasplante hepático, existe una alta incidencia de complicaciones óseas (30%) y rechazo crónico (15%). Su tasa de supervivencia total es del 75-80% a cinco años, similar al de

otras indicaciones ^(285, 286), encontrándose mejoría de la supervivencia comparada con otros grupos de tratamiento médico, fundamentalmente después de los primeros dos meses. La recidiva de la CBP aparece en el 87% de los casos ⁽²⁸⁷⁾, siendo las lesiones similares a las del rechazo crónico y de la enfermedad del injerto contra huesped ⁽²⁸⁸⁾.

1.4.2.1.2 Cirrosis biliar secundaria

Es una cirrosis hepática que se produce a causa de la obstrucción de larga duración de los conductos biliares extrahepáticos por cálculos, tumores, cicatrices o atresia congénita. Generalmente, se trata de enfermos operados en varias ocasiones por lesiones iatrogénicas de la vía biliar, complicaciones de la hidatidosis hepática, etc.

Los conductos biliares intrahepáticos suelen estar dilatados y rodeados por una reacción inflamatoria, con aumento del tejido conectivo cerca de las áreas portales pero, en principio, conservan la estructura lobulillar. Posteriormente, se forman puentes de fibrosis entre los espacios portales que deforman la arquitectura del hígado ⁽²⁸⁹⁾.

La obstrucción extrahepática potencialmente corregible debe tratarse con cirugía, endoscopia o radiología intervencionista, y solo llegar al trasplante en los casos extremos, asociando hepatocarcinoma, hepatopatía terminal, frecuentemente con sepsis biliar y adherencias firmes en el área hepática resultantes de anteriores intervenciones.

1.4.2.1.3 Yatrogenia de la vía biliar

Se trata de enfermedades, en principio, benignas pero que, por complicaciones de su tratamiento, desembocan en una situación hepática grave de difícil o imposible solución por medios convencionales. Se trata de pacientes que han sufrido múltiples intervenciones quirúrgicas sobre la vía biliar y que presentan una colangitis esclerosante secundaria con múltiples episodios de infección o de cirrosis biliar secundaria, siendo el trasplante hepático la única alternativa en estos casos tan avanzados ⁽²⁹⁰⁾.

1.4.2.1.4 Colangitis esclerosante primaria

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una enfermedad colestásica, progresiva y crónica, de etiología desconocida, caracterizada por un proceso inflamatorio fibrosante que afecta a los conductos intrahepáticos y extrahepáticos. Ocurre sola o en asociación con alguna enfermedad inflamatoria intestinal (25-90%, generalmente colitis ulcerosa) o autoinmune,

fibrosis retroperitoneal, tiroiditis de Riedel, síndrome de Sjögren y otras. La incidencia máxima se encuentra entre los varones en la quinta década de la vida ⁽²⁹¹⁾.

Se desconoce la etiología, si bien se ha prestado atención a causas infecciosas y autoinmunes, que median a células del sistema inmune (Linfocitos T) a atacar los conductos biliares con su destrucción progresiva. El riesgo de desarrollar colangiocarcinoma es de 1,5% anual, mayor en pacientes con colitis ulcerosa (la CEP se presenta en el 5% de los pacientes con CU). Se encuentra un colangiocarcinoma en el 11% de los casos ⁽²⁹²⁾, de los cuales en el 3% se sabe previo al trasplante hepático y en el 8% son incidentales (Tumor localizado < 1cm).

Se produce engrosamiento difuso de la pared de los conductos biliares, con estrechamiento luminal, que puede ser difuso o segmentario. Las paredes ductales contienen una infiltración difusa de células inflamatorias crónicas. Puede haber glándulas periluminales atrapadas en la inflamación y simular un colangiocarcinoma. No hay lesiones hepáticas patogneumónicas de colangitis esclerosante.

El comienzo de la enfermedad suele ser insidioso y se presenta con los signos de la hipertensión portal o de colangitis. Hay pacientes asintomáticos en el momento del diagnóstico y suelen permanecer así durante 15 años. Son pacientes en estudio por un aumento de la fosfatasa alcalina. La supervivencia media desde el diagnóstico hasta la muerte o hasta el trasplante hepático fue de 9,6 años ⁽²⁹³⁾ y la supervivencia a 1 y 5 años tras trasplante es de 91 y 76% respectivamente ⁽²⁹⁴⁾. No se ha logrado ninguna curación completa con ningún tratamiento médico convencional ⁽²⁹⁵⁾. Se ha intentado la realización de dilataciones endoscópicas con balón siendo una técnica útil para preservar la función de la vía biliar principal, pero de eficacia limitada en el tiempo ⁽²⁹⁶⁾. También se han comunicado buenos resultados con tratamiento quirúrgico, como tubo de Kher, hepaticoyeyunostomía y resección de la vía biliar extrahepática y hepaticoyeyunostomía ⁽²⁹⁷⁾, siendo difícil solucionar con estas técnicas las obstrucciones intrahepáticas, por lo que se desaconseja hoy en día su utilización, en favor de las técnicas endoscópicas, ya que pudieran posteriormente interferir menos en la realización del trasplante hepático ⁽²⁸⁶⁾.

Su indicación para trasplante hepático es similar a la cirrosis biliar primaria. Un importante número de enfermos desarrollan colangiocarcinoma (más de un 20% en estadios finales), que puede ser insospechado a la hora del trasplante hepático, si bien tienden a desarrollar una sepsis biliar incontrolada, por lo que se aconseja realizar CPRE o CTPH para obtener un

cepillado de las áreas sospechosas dentro del árbol biliar ⁽²⁹⁸⁾. Cerca de la mitad de los pacientes trasplantados por colangitis esclerosante sufren rechazo agudo celular y hasta en una quinta parte desarrollan recurrencia de la misma sobre el injerto ⁽²⁹⁹⁾.

1.4.2.2 Enfermedades hepatocelulares

1.4.2.2.1 Cirrosis vírica

1.4.2.2.1.1 *Cirrosis por virus de la hepatitis B*

Los pacientes afectados de una cirrosis por VHB representan un grupo importante de candidatos potenciales a trasplante hepático. Son enfermos frecuentemente jóvenes con una enfermedad evolutiva y sometidos al máximo riesgo de carcinoma hepatocelular.

Típicamente la hepatitis crónica por VHB evoluciona hacia la cirrosis, desarrollándose en la última fase un fallo hepático que se manifiesta por encefalopatía, sangrado por varices esofágicas, peritonitis bacteriana espontánea, ascitis intratable y síndrome hepatorenal ⁽³⁰⁰⁾.

Hay al menos tres sistemas antígeno-anticuerpo definidos, relacionados con el virus de la hepatitis B:

- Antígeno de Superficie (HBsAg): indica una infección activa e implica infecciosidad de la sangre. Aparece durante la incubación y desaparece en la convalecencia.
- Anticuerpo anti-superficie (Anti HBs): aparece semanas o meses más tarde, tras la recuperación clínica, y suele durar toda la vida. Implica infección pasada y protección relativa ante una nueva infección.
- Antígeno del núcleo (HBcAg): puede encontrarse en células hepáticas infectadas, pero no en el suero, excepto con técnicas especiales.
- Anticuerpo contra el núcleo (Anti HBc): refleja una multiplicación activa viral y suele aparecer al inicio de la enfermedad clínica, disminuyendo gradualmente. Se encuentra en portadores crónicos de VHB, que no crean una respuesta anti HBs y en ocasiones puede ser el único indicio de infección B activa.
- Antígeno E (HBeAg): solo se encuentra en sueros HBsAg positivo. Su presencia puede relacionarse con una mayor infecciosidad de la sangre y mayor probabilidad de progresión hacia una enfermedad hepática crónica.

- Anticuerpo anti-E (Anti HBe): puede indicar menor infecciosidad y suele anunciar un resultado final benigno.

La sobreinfección por virus delta empeora el curso de la enfermedad. Hasta en un 10% de los casos persiste HBsAg después de la infección aguda sin que se forme anti HBs. Estos pacientes pueden desarrollar una hepatitis crónica o constituirse en portadores asintomáticos del virus. El estado de portador crónico de HBsAg comporta un elevado riesgo de hepatocarcinoma. Otros signos de mal pronóstico son la presencia de ascitis, arañas vasculares y bilirrubina superior a 1,5mg/dL ⁽³⁰¹⁾. Su incidencia es de 3-6% en pacientes con cirrosis, siendo mucho menos en frecuentes en los no cirróticos ^(302, 303). Otros factores de riesgo para desarrollo de HCC son la seropositividad para HBeAg, y HBV DNA > 2000 UI/mL, incluso en sujetos asintomáticos, con infección crónica por HBV ^(304, 305).

La supervivencia a cinco años varía según la fase clínica en la que se encuentren; así 97% para hepatitis crónica persistente, 86% para hepatitis crónica activa y 55% para cirrosis ⁽³⁰¹⁾.

Los enfermos con cirrosis secundaria a hepatitis B y en situación de fallo hepático deben ser considerados para trasplante. El papel de los enfermos con HCA, especialmente aquellos que presentan HBsAg+ es incierto, ya que casi todos presentan recidiva de la hepatitis en un plazo de 1-5 años.

Hoy por hoy, y a la espera de los resultados con Clevudina y Tenofovir, los resultados actuales con Lamivudina, Entecavir, Adefovir y Telbivudina son bastante alentadores ⁽³⁰⁶⁾.

Los resultados del trasplante hepático en receptores VHB positivos lo han convertido en un tratamiento coste efectivo del fallo hepático y HCC a cinco años, siendo la máxima indicación en Asia de trasplante hepático. Aunque las tasas de recidiva se pueden prevenir en hasta un 60% de los pacientes con altas dosis de 10.000 U/mes de HBIg, esta terapéutica es extremadamente cara, e inefectiva en candidatos con ADN-VHB positivo pretrasplante. La supresión de la carga viral pretrasplante rescata a algunos pacientes con descompensaciones cirróticas ⁽³⁰⁷⁾.

La combinación de Lamivudina y dosis intramusculares de HBIg reduce la tasa de recurrencia en menos del 5% y está asociada a una supervivencia de paciente e injerto a 5 años del 85 y 80%, respectivamente ⁽³⁰⁸⁾.

1.4.2.2.1.2 Cirrosis por virus de la hepatitis Delta

El virus de la hepatitis delta puede causar hepatitis aguda, a veces fulminante, o hepatitis crónica progresiva de curso más lento. Es un virus defectuoso que no puede producir su envoltorio externo y utiliza la proteína de superficie del VHB, por lo que depende totalmente de éste, para su replicación.

La indicación de trasplante se establece al igual que en la hepatitis B. Generalmente, en el curso de la hepatitis B, esta empeora cuando hay sobreinfección por el virus D, con desarrollo más precoz de HCA y cirrosis. Sin embargo, los resultados en los pacientes trasplantados por cirrosis posthepatitis B-D no son malos, llegando incluso al 84% de supervivencia a dos años ⁽³⁰⁹⁾.

1.4.2.2.1.3 Cirrosis por virus de la hepatitis C

En nuestro medio, el virus de la hepatitis C (VHC) es la causa más frecuente de cirrosis y fallo hepático fulminante que, a su vez, va a precisar un trasplante hepático.

Junto con el virus de la hepatitis B, es el más importante agente vírico responsable de la cirrosis hepática postnecrótica ⁽³¹⁰⁾. La cirrosis se desarrolla en un mínimo de 6% de los pacientes, a menudo después de muchos años de seguimiento ^(311, 312).

Desafortunadamente el virus de la hepatitis C no desaparece con el trasplante hepático, y la norma es la reaparición del virus, resultando afectado el injerto. La historia natural de la reinfección es variable. En general, la progresión de la reinfección a cirrosis es del 20-30% en solo cinco años ⁽³¹³⁾ y la tasa de fallo del injerto del 10% a 5-10 años postransplante; solo el 5% desarrollan una rápida progresión del virus hacia la hepatitis colestásica fibrosante. El uso de una peor calidad de órganos, particularmente aquellos con órganos añosos, presenta un impacto significativo sobre la gravedad de la enfermedad y el pronóstico del trasplante. En contra de ello, las nuevas terapias antivirales, particularmente aquellas que permiten erradicar el virus, están asociadas a una mejora histológica, reduciendo la disfunción del injerto y aumentando el pronóstico de supervivencia de injerto y paciente. La monitorización de la enfermedad, a través de un protocolo de biopsias hepáticas, es esencial para la selección de pacientes para nuevas terapias. La asociación Pegintron-Ribavirina, empleado de forma similar al no trasplantado, es actualmente el tratamiento de elección, consiguiendo respuestas virales

sostenidas en hasta un 35% de los casos. El trasplante es la última opción, aplicable cuando la recidiva viral cumple mínimos criterios ⁽³¹⁴⁾.

En general los pacientes con etiología VHC tienen una peor supervivencia del paciente e injerto que los no-VHC ⁽³¹⁵⁾. Todos aquellos con donantes añosos tienen peores resultados ^(316, 317). La supervivencia a 1 y 5 años es del 85-78% ⁽³¹⁸⁾, empeorando significativamente estos resultados utilizando donantes con criterios extendidos ⁽³¹⁹⁾.

1.4.2.2.2 Cirrosis enólica

Aunque la enfermedad hepática producida por alcohol es la causa más frecuente de enfermedad hepática terminal, hasta hace poco tiempo el número de trasplantes por esta causa, en relación con su incidencia, era bajo ⁽³²⁰⁾. Esto ha ido cambiando en los últimos años ⁽³²¹⁾, y en ello han tenido mucho que ver los condicionantes sociales y de supervivencia, así como la obtención de mejores métodos de prevención de recaída ^(322, 323).

Existe una gama de síndromes clínicos y alteraciones histopatológicas del hígado causados por el alcohol. Existe una correlación lineal entre la gravedad del daño hepático y la intensidad del abuso de alcohol, aunque existen otros factores influyentes, como la sensibilidad individual, factores familiares y genéticos, estado inmunológico y el sexo (mayor susceptibilidad de las mujeres) ⁽³²⁴⁾. Existe un cierto beneficio entre los enfermos que dejan de beber, mejorando la supervivencia. Hay signos ominosos que anuncian la fase terminal de la enfermedad, como son el síndrome hepatorenal, la encefalopatía espontánea, ascitis refractaria y el alargamiento del INR ⁽³²⁵⁾.

Actualmente los resultados del trasplante hepático para la cirrosis alcohólica son tan buenos como los obtenidos por otras etiologías y mejores que los de las enfermedades con riesgo de recidiva ^(326, 327). El tratamiento psiquiátrico, antes y después del trasplante hepático, puede contribuir a un pronóstico más favorable ⁽³²⁰⁾. Las controversias del trasplante hepático de etiología enólica radican en la posibilidad de que los pacientes vuelvan a beber tras el trasplante, lo que se cifra en un 16%, especialmente en aquellos pacientes con abstinencias menores de 3 meses, y en aquellos que no asumen el problema ^(328, 329). En segundo lugar están los pacientes que presentan una disfunción cerebral y deficiencias vitamínicas causadas por el alcohol, así como pancreatitis crónica, cardiomiopatía, alteraciones musculoesqueléticas, etc.

1.4.2.2.3 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⁽³³⁰⁾. Se cree que esta respuesta anómala puede ser secundaria a una infección viral y en donde el componente genético resulta importante. Tiene una incidencia difícil de cuantificar por la disparidad de criterios empleados en su diagnóstico⁽³³¹⁾.

Se reconocen cuatro tipos en función del autoanticuerpo aislado:

- Tipo 1: SMA y ANA positivo, IgG elevada. Es la forma clásica y responde bien a dosis bajas de corticoides.
- Tipo 2: LKM-1 positivo. Los pacientes afectados suelen ser niñas o mujeres adolescentes. Es donde más grave puede presentarse esta enfermedad.
- Tipo 3: Anti-SLA y anti-LP positivos. Se comporta como la tipo I
- Tipo 4: No se detectan autoanticuerpos

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 sometidos a otro tipo de inmunosupresores. El trasplante se reserva para los casos graves o incluso en hepatitis de carácter fulminante. A pesar del mismo, la tasa de recurrencia de la enfermedad es del 12-46% que se suele presentar entre los años del 1-8º (mediana de 2 años), y se suele relacionar con el tiempo postransplante de 12% en el primer año al 35% en el 5º⁽³³²⁾, documentada histológicamente y relacionada con los receptores que presentan un HLA-DR3 (+), a los que se les implanta un donante HLA-DR3 (-)⁽³³³⁾. Esta propensión a la recurrencia es menor a mayor edad, especialmente en la tipo I⁽³³⁴⁾.

1.4.3 HEPATOCARCINOMA

Es el tumor hepático primario más frecuente⁽³³⁵⁾. Se presenta sobre hígado sano o cirrótico, asociado a hepatopatías como puedan ser la hemocromatosis, hepatitis por virus B, etc. En los enfermos que asocian cirrosis y hepatocarcinoma, el trasplante hepático es el único tratamiento que cura ambas enfermedades, previniendo la aparición de otros tumores⁽³³⁶⁻³³⁸⁾.

Actualmente, la cirrosis asociada a HCC representa una de las principales indicaciones para trasplante de acuerdo con el informe de la United Network for Organ Sharing (UNOS), en 2008, el 17,5% de los 6069 beneficiarios de un trasplante hepático eran portadores de HCC, mientras que 10.616 trasplantes han sido realizados hasta el año 2009 en Europa en los pacientes con HCC, según los datos de trasplante de hígado del Registro Europeo (ELTR).

El tratamiento óptimo en pacientes no cirróticos es la resección hepática parcial o subtotal, indicada cuando el tumor se encuentra localizado en un lóbulo sobre hígado sano, consiguiéndose una supervivencia a 5 años de hasta el 70% ⁽³³⁹⁾. Para aquellos irresecables, el trasplante hepático ofrece una supervivencia del 84% y 49%, a 1 y 5 años, siendo los condicionantes más importantes la existencia de adenopatías y la invasión macrovascular ⁽³⁴⁰⁾. En el hígado cirrótico, el riesgo de exéresis vendrá condicionado por la experiencia del cirujano, asumiendo la mayor frecuencia de multicentricidad, y toda vez descartadas las opciones de trasplante hepático y terapias puente al mismo como quimioembolización y radiofrecuencia ⁽³⁴¹⁾.

El trasplante hepático se indica cuando es bilobular sobre hígado sano o cuando es central e irresecable, siguiendo los criterios de Milan ⁽³⁴²⁾, y posteriormente los de San Francisco ⁽³⁴³⁾. La tasa de recidiva cumpliendo estos criterios es muy baja. La supervivencia a 1 y 5 años es de 90 y 72% ^(344, 345).

1.5 CONTRAINDICACIONES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO.

Tabla 3: con algunas modificaciones, nuestras contraindicaciones siguen las de otros autores ⁽²⁷¹⁾

Contraindicaciones absolutas	Contraindicaciones relativas
<ul style="list-style-type: none"> - Enfermedad extrahepática mortal a corto-medio plazo (posible trasplante combinado): • Tumor metastásico o extrahepático (<2 años) • Enfermedad neurológica avanzada • Enfermedad pulmonar avanzada • Enfermedad cardíaca avanzada - Sepsis activa (contraindicación transitoria) - Toxicomanía activa - Incapacidad sociológica o psicológica - Trombosis eje esplenomesaraico - Tumores que exceden los criterios de Milan 	<ul style="list-style-type: none"> - Antecedentes de neoplasia - Edad mayor de 70 años - Enfermedad coronaria - Problemas anatómicos - Hipertensión pulmonar - Insuficiencia renal - Obesidad/desnutrición - Problemas psicosociales - Tumores que exceden los criterios de Milan

1.5.1 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 trasplante hepático 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 trasplante hepático, ya que la intensa inmunosupresión inicial la volvería incontrolable.

Si el paciente presenta un tumor maligno extra-hepatobiliar, no resecable, aparte de su grave enfermedad hepática, no es posible el trasplante hepático.

Como en cualquier otra cirugía mayor, la enfermedad cardiovascular grave contraindica el trasplante hepático. No obstante, en determinados casos, puede ser corregida mediante un trasplante combinado, a la vez, o previo al trasplante hepático ⁽³⁴⁶⁾.

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 seis meses, y un informe psicosocial favorable antes de plantear el trasplante hepático ⁽³⁴⁷⁻³⁵⁰⁾.

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 ⁽³⁵¹⁾.

La infección por VIH presenta hoy en día una mayor supervivencia debido a la eficacia de las nuevas terapéuticas antivirales (HAART), de todas formas existen otras complicaciones no desdeñables, que pueden provocar un desenlace fatal, como la hepatitis crónica por VHC y posterior cirrosis. El VIH solía ser una contraindicación formal para el trasplante, debido al miedo en la progresión de la enfermedad con inmunosupresión. Hoy en día, con los nuevos antivirales, se 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, que requiera soporte vital, e infecciones oportunistas ⁽³⁵²⁾. El trasplante en estos pacientes suele ser realizado en colaboración con los expertos en el manejo de la infección por VIH. La controversia actual se centra en que la supervivencia actuarial, a 5 años se sitúa entre el 45-55%. La supervivencia inferior al 50% podría desaconsejar el trasplante hepático, hecho que suele suceder cuando se asocian VIH y el VHC ⁽³⁵³⁾.

1.5.2 CONTRAINDICACIONES RELATIVAS

Deben valorarse en el contexto individual de cada enfermo.

La edad, motivo de estudio de esta tesis, 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 ⁽¹⁸⁷⁾, y a mediados largos de los noventa se empezó a aceptar los 60 años como un límite de edad adecuado por la mayor parte de los equipos de trasplante ⁽³⁵⁴⁾. 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. Aquellos pacientes con edad superior a 60-65 años han mostrado una menor supervivencia a 1 y 5 años que otros más jóvenes ⁽²²²⁾. De todas formas, la mayoría de los centros hoy aceptan los 70 años, como edad de corte para el trasplante, mostrándose buenos resultados con dicha política ⁽¹⁹⁴⁾.

En las infecciones extra-hepatobiliares (pulmón, vías urinarias) que complican un síndrome de insuficiencia hepática grave, es posible acometer el trasplante hepático después de iniciar el tratamiento antibiótico adecuado. La infección es una amenaza seria para un enfermo trasplantado sometido a inmunosupresión, 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 requeriría un tratamiento antibiótico más prolongado ⁽³⁵⁵⁾.

La trombosis venosa portal fue considerada en un tiempo una contraindicación, que hoy no, salvo ante la presencia de una trombosis muy extensa que afecte a todo el eje esplénomesaraico ⁽³⁵⁶⁾.

Los pacientes con neoplasias extrahepáticas deben cumplir al menos 5 años libres de enfermedad antes de ser considerados aptos para trasplante hepático ⁽³⁵⁷⁾.

La obesidad morbida (IMC > 40) ha incrementado la mortalidad a cinco años después del trasplante hepático por las morbilidades cardiovasculares asociadas ⁽³⁵⁸⁾. Aquellos receptores con IMC superior a 35 kg/m² requieren un abordaje individualizado de acuerdo con la política de cada centro, pudiendo incluir cirugías sincrónicas ⁽³⁵⁹⁾.

Aquellos pacientes con colangiocarcinoma han sido descartados por ser pobres candidatos a trasplante hepático, debido a la recidiva universal de la enfermedad y a la pobre supervivencia. La Clínica Mayo ha desarrollado un novedoso protocolo terapéutico para pacientes con colangiocarcinoma hilar irreseccable, y colangiocarcinoma desarrollado en el contexto de

hipertensión portal. Este protocolo combina quimiorradioterapia neoadyuvante con trasplante hepático y ha mostrado unos excelentes resultados a un año con supervivencias de hasta el 82%^(360, 361). Murad y colaboradores⁽³⁶²⁾, viendo los resultados del trasplante hepático en la Clínica Mayo, en presencia de colangiocarcinoma, se han relacionado como predictores de mal pronóstico un CA 19.9 mayor de 500 U/ml (hazard ratio 2.3; P=0.04), masa tumoral de 3 cm (hazard ratio 2.1; P=0.05), cepillado o biopsia de malignidad (hazard ratio 3.6; P=0.001) y un índice de MELD de al menos 20 (hazard ratio 3.5; P=0.02). En su análisis, el encontrar elevación del CA 19.9 (hazard ratio 1.8; P=0.01), atrapamiento de la vena porta (hazard ratio 3.3; P=0.007) y tumor residual en el explante (hazard ratio 9.8; P<0.001) eran los mejores predictores de recurrencia tras trasplante hepático. Los pacientes con colangiocarcinoma intrahepático no son buenos candidatos a trasplante hepático debido al pésimo pronóstico y alta tasa de recurrencia^(363, 364).

1.6 MOMENTO IDÓNEO DEL TRASPLANTE

La decisión de la entrada en lista para trasplante nunca se debe dejar a un solo individuo. El equipo multidisciplinario de trasplante incluye a los hepatólogos de trasplante, cirujanos del trasplante, coordinadores de trasplante, radiólogos intervencionistas, trabajadores sociales, dentistas, psicólogos o psiquiatras y consejeros financieros. Todos deben participar plenamente en la decisión respecto a la elegibilidad⁽³⁶⁵⁾.

El momento del trasplante de hígado es fundamental para su éxito. El candidato debe estar lo suficientemente enfermo para requerir un trasplante, pero no tan enfermo que el paciente sea incapaz de resistir el procedimiento, o que el trasplante aumente la morbilidad o acorte la supervivencia⁽³⁶⁶⁾. La mortalidad a 1 año del trasplante hepático es de aproximadamente 10%. Un paciente que tiene una predecible mejor supervivencia sin trasplante, no debe ser sometido al mismo⁽¹⁹¹⁾. Por otra parte, los resultados de un retraso demasiado grande, en cuanto a la progresión de la enfermedad hepática o de las condiciones de comorbilidad (es decir, hepatocarcinoma) hacen que el paciente tenga un riesgo demasiado grande para someterse a un trasplante. Una vez que se produce una descompensación (es decir, ascitis, encefalopatía, hemorragia por varices, PBE, síndrome hepatorenal, o HCC), la referenciación para trasplante debe ser considerada. Desde la perspectiva del médico no integrado en el equipo de trasplante, el referenciar al paciente demasiado pronto es preferible a referirlo

demasiado tarde, ya que esto dará tiempo para la evaluación a fondo del comité de trasplante y decidir sobre el momento ideal del mismo.

La Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades del hígado recomienda que un paciente con Child-Turcotte-Pugh por lo menos 7 y / o un MELD al menos 10, sea referenciado a un equipo de trasplante ⁽³⁶⁷⁾.

Antes de 2002, los pacientes fueron trasplantados en un “firstcome” (primero en ser atendido). El crecimiento de la lista de espera superó con creces el crecimiento de donantes de órganos, por lo tanto, la mortalidad en la lista de espera seguía aumentando. El índice de MELD fue desarrollado para predecir la supervivencia de 3 meses después de la colocación de un shunt portosistémico intrahepático transyugular (TIPS). Está basado en la evidencia, de forma prospectiva, el modelo derivado ha sido validado posteriormente para predecir con precisión la mortalidad a corto plazo para los pacientes con enfermedad hepática crónica ^(192, 368-371). Por ello la UNOS ha adoptado el índice de MELD en 2002 como valor de referencia para priorización en lista de espera, y después de su adopción se les ha dado prioridad a los pacientes más enfermos reduciéndose el tiempo de espera al mínimo ⁽²⁴⁰⁾. La mediana de tiempo de espera para órganos disminuyó, y se ha observado una reducción significativa en la mortalidad en lista de espera ^(372, 373).

Esta puntuación, con la bilirrubina total sérica, creatinina sérica y el cociente internacional normalizado (INR), pueden ser fácilmente obtenida. A pesar de las mejoras en los resultados, el índice de MELD ha sido criticado. Existen estudios en curso para evaluar si la adición de parámetros, que se asocian con peores resultados de los pacientes (es decir, el sodio (Na), insuficiencia renal) mejora su capacidad predictiva. La puntuación MELD-Na incorpora el Na ya que se encontró que era un factor predictivo independiente de mortalidad en lista, sobre todo en pacientes con puntuaciones de MELD entre 20-32. La UNOS continúa estudiando si el Na, debe añadirse a la puntuación MELD ⁽³⁷⁴⁾.

A raíz de la introducción del índice de MELD, las mujeres experimentaron un aumento de la mortalidad, así como una disminución de las probabilidades de recibir un trasplante de hígado dentro de los 3 años de espera, en comparación con los hombres.

Un estudio añadiendo la tasa de filtrado glomerular (TFG) al cálculo del MELD mostró que las mujeres eran menos propensas a recibir un trasplante de órgano (cociente de riesgo 0,85 $\frac{1}{4}$, y el 95% de intervalo de confianza de $\frac{1}{4}$ 0.79 hasta 0.87), sin embargo, la adición de la tasa de filtrado glomerular no mejorará la predicción de mortalidad a los 3 meses de MELD ⁽³⁷⁵⁾.

Otro modelo añadió la valoración de la albúmina al índice de MELD, mostrando resultados prometedores, pero necesitan más datos para la introducción de la albúmina en la puntuación MELD ⁽³⁷⁶⁾.

Otras críticas son que el índice de MELD no diferencia entre la disparidad geográfica, lo que ha aumentado el número de los trasplantes de hígado por hepatocarcinoma, y ha prolongado el tiempo de espera para los pacientes sin HCC. Dutkowski et al. ⁽³⁷⁷⁾ analizaron el impacto del índice de MELD en el resultado del trasplante hepático en Suiza, que se inició en 2007 en comparación con la anterior era sin MELD. Aunque el sistema MELD se asoció con una menor mortalidad en lista de espera para trasplante hepático (386 frente a 242 muertes por cada 1.000 pacientes-año, $P < 0,0001$), hubo un aumento de la morbilidad postrasplante, principalmente debido al desarrollo de fracaso en la función renal (13 vs 46%, $P < 0,0001$). Además, había un 55% de aumento del costo del trasplante hepático. Estos hallazgos reflejan la tendencia a trasplantar a los pacientes más enfermos con problemas renales que requieren una prolongada estancia en cuidados intensivos después del trasplante.

1.7 DONANTES DE ÓRGANOS

En general, serán considerados donantes de órganos a todos los fallecidos en situación de muerte encefálica por cualquiera de estas circunstancias: traumatismo craneoencefálico, accidente cerebrovascular, anoxia cerebral o tumores cerebrales primitivos no metastatizantes. En esta tesis no se han considerado los donantes tras parada cardíaca (antiguos non-heart beating-donors, actualmente donation after cardiac death), ni los donantes vivos, en aras de reducir sesgos.

En España la legislación que regula todas las actividades relacionadas con la donación de órganos y trasplantes es la ley 30/1979 del 27 de Octubre sobre extracción y Trasplante de órganos, que se desarrolló en 1980 con un reglamento, modificado por el real decreto 411/1996 y posteriormente modificado por la directiva europea 2004/23/CE. Tras el diagnóstico clínico de muerte cerebral, han de realizarse dos electroencefalogramas separados por seis horas, que no deben mostrar actividad de origen cerebral. Si existen drogas depresoras del SNC o hipotermia primaria, se invalida el EEG, debiendo recurrir a pruebas que valoren la perfusión cerebral como el Doppler, angiografía o pruebas de Medicina Nuclear.

La escasez de donantes es una de las trabas que existe para el desarrollo completo del trasplante de órganos en la actualidad. Se estima que solo se pueden extraer entre el 15-20% de los donantes evaluados ⁽³⁷⁸⁾. Las causas que influyen en esta pérdida de órganos son amplias: manejo inadecuado de donantes, la falta de celeridad en el reconocimiento de los mismos, diagnóstico de muerte encefálica, coordinación de centros, procedimientos burocráticos y legales, negativas familiares, donación *aislada* de algunos órganos, parada irreversible en donante admitido, etc. Hay que recordar que lo que impulsa a la donación de órganos es el buen resultado del trasplante y la demostración de que se ha conseguido que la donación tenga utilidad al permitir mantener con vida a otro enfermo.

1.7.1 DIAGNÓSTICO DE MUERTE CEREBRAL

El diagnóstico debe realizarse con los siguientes criterios:

1. Coma de etiología conocida y de carácter irreversible. Debe haber evidencia clínica o por neuroimagen de lesión destructiva en el sistema nervioso central compatible con la situación de muerte encefálica.

2. Comprobar si el paciente presenta:

a) Coma arreactivo, sin ningún tipo de respuestas motoras o vegetativas al estímulo algésico producido en el territorio de los nervios craneales.

b) Ausencia de reflejos troncoencefálicos (reflejo fotomotor, corneal, oculocefálicos, oculo vestibulares, nauseoso y tusígeno) y de la respuesta cardíaca a la infusión intravenosa de 0.04 mg/Kg. de atropina (test de atropina).

c) Apnea, demostrada mediante el “test de apnea”, comprobando que no existen movimientos respiratorios torácicos ni abdominales durante el tiempo de desconexión del respirador suficiente para que la PCO₂ en sangre arterial sea superior a 60 mm de Hg.

3. Periodo de observación:

a) A las seis horas: en los casos de lesión destructiva conocida.

b) A las veinticuatro horas: en los casos de encefalopatía anóxica.

c) Si se sospecha o existe intoxicación por fármacos o sustancias depresoras del sistema nervioso central, el periodo de observación debe prolongarse, a criterio médico, de acuerdo a la vida media de los fármacos o sustancias presentes y a las condiciones biológicas generales del paciente.

4. Pruebas instrumentales de soporte diagnóstico:

Electroencefalograma plano (deseable) o pruebas de perfusión sin flujo cerebral

1.7.2 EVALUACIÓN DEL DONANTE

Los órganos de los potenciales donantes han de ser sanos y normofuncionantes previamente y no encontrarse lesionados o potencialmente lesionados como consecuencia del mecanismo productor de la lesión cerebral irreversible. Se ha visto que los órganos procedentes de donantes muertos por traumatismo cerebral (tráfico o arma de fuego) tienen peor funcionamiento⁽³⁷⁹⁾.

Existen una serie de condicionantes que, hoy en día, son motivo para rechazar el órgano, como son: antecedentes conocidos de alcoholismo grave (valoración con biopsia), antecedentes de hepatopatía crónica virus B, virus C (aunque hoy día también se emplean para receptores VHC (+)⁽³⁸⁰⁾, traumatismo hepático grave, intoxicaciones por drogas hepatotóxicas, hipotensiones o paradas cardiacas múltiples y/o prolongadas, mantenimiento hemodinámico con dosis elevadas y prolongadas de drogas inotrópicas (a valorar en la extracción).

De modo general, se prefiere a los donantes que hayan estado intubados menos de 5 días, ante el riesgo de infección pulmonar consecuente, también por el hecho de que a mayor tiempo de ingreso en UCI, mayor probabilidad de fallo primario⁽³⁷⁹⁾.

Los parámetros de función hepática salvo la bilirrubina⁽³⁷⁹⁾ no han demostrado servir como factores pronósticos en el funcionamiento del injerto implantado.

La esteatosis hepática se correlaciona en grados más graves, y sobre todo cuando implica macroesteatosis, con una mayor probabilidad de fallo primario y de mortalidad en el primer mes, así como peor función del injerto en los primeros días, y mayor sangrado intraoperatorio⁽³⁸¹⁻³⁸⁵⁾, y en recientes estudios parece asociado a una mayor morbilidad de vía biliar⁽³⁸⁶⁾.

Si solo aceptáramos donantes con edad inferior a 45 años, se dispondría de aproximadamente el 2% de todos los enfermos fallecidos en el hospital. Se han referido trabajos comparativos entre donantes jóvenes y viejos (mayores y menores de 50 años) sin encontrarse diferencias significativas ⁽³⁸⁷⁾. Hoy por hoy, no se reconocen límites en la edad de los donantes, importando más su condición biológica que cronológica, aún asumiendo peores resultados con los donantes añosos debido a la ausencia de injertos ^(388, 389), e incluso existen buenas experiencias con injertos de edad superior a 80 años, asumiendo mayor riesgo de complicaciones postoperatorias ^(390, 391).

1.7.3 MANTENIMIENTO DEL DONANTE

El donante de órganos en situación de muerte encefálica precisa de unas especiales atenciones durante su ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos, mientras se completa el protocolo diagnóstico de muerte cerebral. La principal finalidad es conseguir un adecuado mantenimiento hemodinámico.

El hecho de que coincidan diversas circunstancias patológicas en las horas previas a la extracción precisa de ciertas actuaciones que impidan que el deterioro hemodinámico conlleve a la pérdida del donante por parada cardíaca o a la extracción de órganos con algún tipo de deterioro metabólico que pudiera influir en el éxito del trasplante ⁽³⁹²⁾.

- Monitorización. Sería deseable el registro de constantes vitales continuo (electrocardiograma, presión arterial sistólica y diastólica, saturación O₂, frecuencia cardíaca, presión venosa central, diuresis horaria, temperatura horaria).
- Temperatura. Habitualmente la temperatura corporal desciende en los cadáveres en muerte cerebral por debajo de los 35 °C. Es preciso evitar el enfriamiento corporal porque provoca inestabilidad hemodinámica (hipotensión) y trastornos electrocardiográficos (inversión onda T y alargamiento QT). Por debajo de 30°C se presenta fibrilación auricular y parada por fibrilación ventricular. Para mejorar la temperatura corporal se hace preciso el uso de mantas aislantes apropiadas y si no es suficiente, con mantas eléctricas. Otra alternativa es calentar previamente los fluidos endovenosos a unos 45 °C. Menos frecuente es la elevación de la temperatura corporal, si bien en la fase terminal de destrucción del centro termoregulador del hipotálamo pueden aparecer picos febriles transitorios.

- Hemodinámica. En la situación de muerte encefálica la hipotensión es la característica patológica más frecuente. Con frecuencia han sido pacientes tratados con medidas para contrarrestar el edema cerebral y por lo tanto tienen un cierto grado de contracción de volumen. Tras la herniación encefálica se pierde en tono simpático arterial y venoso apareciendo hipotensión que precisa de aportes extraordinarios con soluciones cristaloides y coloides.
- Hipotensión. Con la monitorización de la presión arterial y la presión venosa central se pueden establecer con objetividad las primeras medidas de actuación. Si después de una adecuada reposición de volumen, la presión arterial sigue en valores inferiores a 100 mmHg, es el momento de iniciar la perfusión de drogas vasoactivas. Especial atención a los niveles de hematocrito y hemoglobina ya que la mayoría de los donantes presentan pérdidas hemáticas que es necesario reponer. Recomendable hematocritos superiores a 30%. Cuando la expansión de volumen es insuficiente para remontar la presión arterial hay que indicar la administración de catecolaminas. Inicialmente la dopamina es la mejor ⁽³⁹³⁾ ya que a dosis bajas o medias permite mantener una adecuada hemodinámica renal y contrarrestar la tendencia a la bradicardia propia de la muerte encefálica. La dosis inicial de dopamina será en perfusión continua de 200-400 mg en salino iniciando a 2-4 ug/Kg/min, y ajustando según respuesta de presión arterial y frecuencia cardíaca. Si se sospecha que la hipotensión es consecuencia de disfunción miocárdica (traumatismo, disfunción ventrículo izquierdo) se puede utilizar con precaución dobutamina teniendo presente su posible acción vasodilatadora periférica. Cuando la situación de hipotensión se mantiene pese a la expansión de volumen y perfusión de dosis elevadas de dopamina (12-15 ug/Kg/min), se valorará el uso de otras drogas vasoactivas como la adrenalina y noradrenalina. La noradrenalina tiene como desventaja que produce vasoconstricción arterial por lo que empeora la perfusión-oxigenación del hígado, páncreas y riñón. En cambio, la adrenalina es preferible para su administración prolongada debido a su menor efecto vasoconstrictor sobre la circulación hepática. Cuando se administre la perfusión de adrenalina hay que mantener también la perfusión de dopamina a dosis de 3-5 ug/Kg/min. Es preciso comprobar en esos momentos el estado del equilibrio ácido-base y corregir en lo posible situaciones de acidosis metabólica que podrían limitar la acción de las drogas vasoactivas. En cualquier caso, la monitorización de la

- perfusión de drogas vasoactivas será estrecha para ajustar en cada momento el mínimo de la dosis necesaria. Finalmente, una sobrehidratación demasiado rápida tiene como contrapartida el desarrollo de fracaso cardiaco y edema de pulmón, fácil de instaurarse teniendo en cuenta también el nivel de las proteínas totales, habitualmente inferiores a 5 g/dl.
- Hipertensión. Durante el proceso de enclavamiento pueden ser frecuentes las crisis hipertensivas debido a la liberación masiva de catecolaminas. Estas situaciones pueden producir lesiones hemorrágicas y/o microinfartos en órganos como corazón y pulmón por lo que deberán ser tratadas con carácter de urgencia. Inicialmente se deben de administrar betabloqueantes como propranolol y en caso de tener que recurrir a otras drogas se puede utilizar enalapril i.v.
 - Arritmias. También frecuentes durante la fase de herniación. La más habitual es la bradicardia sinusal. El tratamiento inicial, dado que la atropina es ineficaz, debe ser la perfusión de dopamina. En casos refractarios se puede combinar adrenalina y dopamina. Excepcionales son los casos en los que hay que colocar marcapasos.
 - Oxigenación. Los volúmenes corrientes serán entre 8-10 ml/Kg con valores de FiO₂ adecuados para mantener una saturación arterial de oxígeno no inferior al 95%. Siempre que sea posible no se usará PEEP debido a que puede contribuir a la inestabilidad hemodinámica del donante. Especial atención por parte de la enfermería respecto a las secreciones pulmonares realizando frecuentes aspiraciones endobronquiales.
 - Poliuria. Una mayoría de los donantes de órganos presentan alteraciones en la concentración de orina con diuresis muy elevadas como consecuencia del déficit de hormona antidiuretica (ADH) que la hipófisis ha dejado de producir. Es preciso una especial y rápida atención para evitar la hipovolemia y alteraciones hidroelectrolíticas graves. El tratamiento se debe iniciar ante diuresis superiores a 5 ml/Kg/hora, comenzando con el análogo sintético de la vasopresina por vía nasal. En caso de resistencia se puede administrar por vía i.v. comenzando con 0,05-0,15 ug/kg. La dosis se repetirá según respuesta.
 - Alteraciones hidroelectrolíticas. Las más frecuentes son las que afectan al sodio y al potasio. La hipernatremia es la anomalía presente en el mayor número de donantes. Se produce como consecuencia de la situación de diabetes insípida que provoca

grandes pérdidas renales de agua y siempre que la reposición electrolítica haya sido deficitaria o inadecuada. El mejor tratamiento es la reposición del déficit con salino hiposmolar al 0,45%. En casos muy graves se puede recurrir a la administración i.v. de agua estéril. En cualquier caso, se hace precisa una estrecha monitorización del ionograma cada 3-4 horas para modificar el plan de aportes. La hipopotasemia también suele estar presente en los donantes de órganos. El aporte de soluciones glucosadas con cloruro potásico a velocidad variable, dependiendo del déficit, suele ser suficiente. Finalmente la hiperglucemia se presenta también con frecuencia, debido a múltiples causas entre las que destacan los aportes parenterales de glucosa, una menor secreción de insulina por el páncreas, resistencia periférica a la insulina y administración de drogas inotrópicas. El tratamiento de elección incluirá insulina normal en perfusión con bomba ajustando la dosis a un algoritmo previamente acordado.

1.8 EXTRACCIÓN Y PRESERVACIÓN DE ÓRGANOS

1.8.1 MANEJO INTRAOPERATORIO DEL DONANTE

El manejo intraoperatorio del donante debería ser la continuación de los cuidados administrados en la unidad de cuidados intensivos, y se concentrarán en la correcta perfusión y oxigenación de los tejidos. Para ello, debe contarse con la monitorización del ECG, de la PVC, diuresis, temperatura corporal, la valoración arterial periférica (saturación de O₂, presión arterial) y capnografía⁽³⁹³⁾.

Se debe conseguir una PaO₂ superior a 100 mmHg y una PaCO₂ entre 35-45 mmHg. Se ha de administrar un bloqueante neuromuscular, para evitar la actividad refleja, y sedoanalgesia, ya que pueden responder a estímulos nociceptivos con un reflejo presor con potencial daño de órganos trasplantables. Hay que mantener la PVC entre 8-12 cm de H₂O, la presión capilar pulmonar de 8-13 mm Hg, una presión media de la arteria pulmonar de 11-19 mmHg y una saturación venosa mixta superior a 75%.

El soporte anestésico del donante es imprescindible hasta el clampaje de la aorta y el comienzo de la perfusión in situ de la solución de preservación.

1.8.2 HEPATECTOMÍA DEL DONANTE

Diversas técnicas quirúrgicas han sido descritas para la extracción hepática de donantes cadavéricos. Entre ellas se destacan, esencialmente, una “técnica clásica” o estándar ⁽³⁹⁴⁾, una modificación ⁽³⁹⁵⁾ derivada de ésta, una técnica “rápida” ⁽³⁹⁶⁾, y una técnica “super rápida” ⁽³⁹⁷⁾. Se han descrito diversas variedades que incluyen aquellas que utilizan la vía aórtica como único medio de enfriamiento del hígado ⁽³⁹⁸⁾, técnicas que emplean la vía arterial y alguna vena del complejo espleno-porto-mesaraico (vena mesentérica superior, vena mesentérica inferior, esplénica, porta) para el enfriamiento hepático, y procedimientos de extracción del hígado y otros órganos abdominales en “bloc” ⁽³⁹⁹⁻⁴⁰¹⁾ con posterior separación en cirugía de banco. El conocimiento y empleo de estos procedimientos permite comprender que no se trata de técnicas creadas por diferentes escuelas quirúrgicas, sino que son el resultado de innovaciones técnicas que ofrecen mayor flexibilidad a procedimientos quirúrgicos establecidos. Las distintas técnicas de extracción hepática son alternativas quirúrgicas que el cirujano experimentado podrá emplear de acuerdo al/los órganos involucrados en la extracción, a las condiciones hemodinámicas del paciente donante, y a los aspectos médico/legales/religiosos involucrados en cada procedimiento en particular, al grado de experiencia de los cirujanos asistentes o a la intención de entrenar cirujanos en esta especialidad.

1.8.2.1 Extracción convencional

El procedimiento clásico o estándar puede ser considerado como “la piedra fundamental” de las técnicas de extracción hepática. Se basa en la completa movilización del hígado mediante la sección de todos los ligamentos de fijación (ligamentos triangulares, redondo, falciforme) y la disección de las diferentes ramas del tronco celíaco (arterias hepática común, esplénica, y coronaria estomáquica), como también, la identificación quirúrgica de las arterias hepática propia, gastro-duodenal, mesentérica superior, vena porta extrahepática, y los segmentos supra e infrahepáticos de la vena cava. Posteriormente, se procede a un enfriamiento hepático preliminar vía porta y finalmente, previo clampeo aórtico supracelíaco, al enfriamiento por aorta. Se completa con la extracción del hígado y estructuras vasculares / biliares correspondientes. Esta técnica está prácticamente en desuso dado que las diferentes maniobras de disección pueden predisponer a períodos de isquemia hepática y, en donantes pediátricos pequeños, en particular, se convierten en un desafío quirúrgico innecesario. Más importante aún, el tiempo que demanda su ejecución impide el trabajo en forma coordinada

de otros equipos quirúrgicos, haciendo muy dificultosa la obtención de otros órganos abdominales (páncreas o intestino) y / o torácicos (corazón, pulmón).

1.8.2.2 Técnica modificada

Esta técnica debe ser empleada durante el entrenamiento de cirujanos en etapa de aprendizaje de la cirugía hepática del donante, o cuando —con excepción del hígado y los riñones — no se extrae otro órgano abdominal. Requiere de una relativa estabilidad hemodinámica del donante. Posee las ventajas de permitir la visualización de los elementos fundamentales del pedículo hepático, disminuyendo la posibilidad de cometer una lesión inadvertida, y a su vez, brinda la opción de convertirla en un procedimiento más expeditivo (técnica rápida), en caso que esto sea necesario. Se inicia con la sección de los ligamentos redondo, suspensorio y triangular izquierdo, facilitando la retracción hacia la derecha del segmento lateral izquierdo y la identificación de una eventual arteria hepática izquierda (no constante). Si esta arteria está presente, se origina en la arteria coronaria estomáquica y discurre por la “pars flácida” del ligamento gastrohepático. Deberá preservarse en continuidad con su arteria de origen, la cual será ligada y seccionada en la porción distal al nacimiento de la arteria hepática izquierda. A continuación, la atención del cirujano se concentrará en la región supraduodenal derecha del pedículo hepático. El colédoco distal será seccionado y, previa apertura de la vesícula biliar, se lavarán vesícula y vía biliar con 150 cm³ de solución fisiológica, con el objetivo de proteger el epitelio ductal durante el período de preservación. Las arterias gástrica derecha y gastroduodenal serán ligadas y seccionadas a una distancia prudencial de la arteria hepática pero sin dañar el duodeno-páncreas. Una subsiguiente disección (en profundidad) permitirá visualizar la vena porta que será disecada caudalmente hasta identificar la confluencia de las venas mesentérica superior y esplénica. A continuación se canulará la vena esplénica para el futuro enfriamiento portal hepático. El control de la circulación por vena mesentérica superior (colocación de lazada) se realizará sólo si el páncreas y/o intestino no son extraídos. Con el conocimiento de los otros equipos intervinientes, y en coordinación con los cirujanos cardíacos, se procederá al clampaje aórtico supracelíaco y a la infusión de solución fría de preservación a través de la aorta y de la porta.

La descompresión venosa necesaria se realiza por medio de la exanguinación de la vena cava inferior suprahepática supradiafragmática, en el pericardio. Una vez que las características del hígado demuestran que está frío y exanguinado, se procede a su extirpación. Por cuestiones de

comodidad, este procedimiento se efectúa posteriormente a la extracción cardíaca, siempre y cuando ésta se ejecute en forma rápida. La extracción hepática debe realizarse rápidamente pero en forma metódica, ya que muchas lesiones quirúrgicas suelen ocurrir durante esta etapa de la operación. La arteria esplénica se liga y secciona por detrás del cuerpo del páncreas. La vena porta se libera seccionando la vena esplénica, distal a la cánula, y la vena mesentérica superior. El cirujano ejercerá una leve tracción cefálica y hacia la derecha de tres elementos: las dos ligaduras correspondientes a la arteria coronaria estomáquica y la arteria esplénica, y la cánula de la vena porta, cuyos instrumentos de reparo estarán apoyados sobre la parrilla costal derecha del donante. Se diseccionará rápidamente cada una de estas estructuras en sentido proximal y, con ayuda de los cirujanos asistentes se completará una maniobra de Kocher. Esto facilitará la exposición de la región más profunda del pedículo hepático para identificar la presencia de una arteria hepática derecha aberrante que, de existir, proviene de la porción proximal de la arteria mesentérica superior. En aquellos casos en que el páncreas no es requerido para implante, la arteria mesentérica superior identificada es seccionada lo más distal posible por detrás del páncreas. Posteriormente, el tejido periarterial, a la izquierda e inferior a la porción proximal de la arteria mesentérica superior, es seccionado siguiendo el recorrido de ésta, hasta sus propios orígenes en la aorta; asegurando de esta manera incluir la eventual arteria hepática derecha sin necesidad de mayor disección del pedículo hepático, que implicaría mayor tiempo de operación y el riesgo de lesionarla en forma inadvertida. Su identificación será realizada durante la cirugía de banco. Se prosigue con la sección de la aorta, creando un tubo vascular aórtico que incluye el nacimiento del tronco celíaco y la arteria mesentérica superior. Durante esta maniobra, es indispensable visualizar el origen de las arterias renales para no lesionarlas durante la sección aórtica. En caso que el cirujano haya optado por diseccionar el pedículo hepático, la comprobación de una arteria hepática derecha lo obliga a proceder de la manera ya descrita; no obstante, la ausencia de la misma le permite prescindir de la disección de la arteria mesentérica superior, y el manguito vascular aórtico sólo incluiría el origen del tronco celíaco. La sección transversal completa de la aorta supra celíaca seguida de la disección completa de la misma del retroperitoneo ayudada por el dedo índice de la mano izquierda del cirujano, evitará la posible lesión de los vasos hepáticos principales durante las maniobras finales de extracción. El paso siguiente consiste en seccionar la vena cava infra hepática por arriba de la confluencia de ambas venas renales. Posteriormente, el cirujano procederá a la sección del diafragma alrededor de la vena cava

superior supra hepática, mediante una maniobra quirúrgica de elevación del hígado con su mano izquierda, facilitada por sus ayudantes para evitar lesiones del esófago y del riñón derecho. Finalmente, el hígado y los tejidos adyacentes son extraídos de la cavidad abdominal y colocados en una bolsa plástica con solución fría de preservación, cuya boca es anudada (teniendo el recaudo de eliminar el aire en su interior) y será abierta en el momento de la cirugía de banco.

1.8.2.3 Extracción rápida

Se utiliza en donantes inestables con riesgo de parada cardíaca, para así evitar la pérdida de los órganos. Para ello, se realiza el aislamiento de la aorta abdominal distal y supraceliaca, la vena cava abdominal distal y la VMS en la raíz del mesenterio, procediendo posteriormente a la canulación, heparinización sistémica e inicio de la perfusión con solución de preservación. De esta forma se extraen todos los órganos en bloque (páncreas, hígado, riñones, intestino), realizándose más adelante la disección en banco⁽⁴⁰⁰⁾.

1.8.2.4 Extracción superrápida

La técnica super rápida debe ser empleada en donantes que, previo al procedimiento de extracción, sufran un paro cardíaco, o en aquellos donantes a corazón parado “controlados” y “no controlados” (Clase III de la clasificación de Maastricht). Posterior a una incisión abdominal, la primera maniobra consiste en la canulación de la aorta distal y el inicio del enfriamiento de los órganos con solución de preservación. Durante el proceso de perfusión se procederá a la toracotomía, esternotomía, clampaje de la aorta torácica descendente y sección de la aurícula derecha, para lograr una adecuada descompresión hepática. Se completará con la canulación de la vena mesentérica inferior para lograr un enfriamiento hepático adicional por vía portal y llenado de la cavidad abdominal de suero fisiológico helado picado. Los pasos siguientes de disección y extracción del órgano corresponden a los descritos en la técnica rápida.

1.8.3 SOLUCIONES DE PRESERVACIÓN

La preservación de órganos se lleva a cabo mediante un fluido con el que se enfría y mantiene el injerto a 4º C, reduciendo así el metabolismo. Además, por medio de este líquido se preserva la integridad anatómica y funcional de las células hasta que se lleva a cabo la reperfusión en el receptor.

El método de preservación más utilizado ha sido el mantenimiento mediante una solución de preservación, habiéndose utilizado varios tipos de éstas con los mismos objetivos. El mantenimiento del pH, la prevención del edema celular y de la lesión por radicales libres, así como asegurar un adecuado suplemento de nutrientes para las necesidades metabólicas (incluido oxígeno en algunos) son las bases de este tipo de preservación. Con este fluido se preservan los órganos entre 4º C y 8º C para reducir el metabolismo.

A lo largo de la historia del trasplante de órganos se han utilizado diferentes soluciones de preservación, la primera solución de preservación utilizada fue el Ringer-Lactato frío, por porta en perros, antes de lo cual no se conseguían supervivencias tras el trasplante. Posteriormente se conoció el valor de la hipotermia comenzándose con un enfriamiento *in situ*, y posteriormente, en banco ⁽²⁶³⁾. Todo ello evoluciona iniciándose con la solución de Collins en los años 70, siguiéndose con la solución de Euro-Collins que supuso una mejoría al eliminar el magnesio que facilitaba la precipitación, aunque no conseguía mantener los hígados más allá de 8-10 horas ⁽⁴⁰²⁾.

En la Universidad de Minnesota, en los años 80, se utilizó fundamentalmente una solución de plasma hiperosmolar modificada y filtrada con un gel de sílice (solución SGF) que preservaba el injerto durante más de 24 h.

A finales de los 80 la solución de la Universidad de Wisconsin o de Belzer sustituyó a la anterior, al demostrar en el trasplante experimental una supervivencia del injerto de hasta 20-25 horas, con lo que se conseguía un procedimiento semielectivo ^(403, 404).

La solución de preservación de Celsior es un fluido extracelular, de baja viscosidad, desarrollada en principio para el trasplante cardíaco ⁽⁴⁰⁵⁾, y posteriormente utilizada en el trasplante pulmonar, hepático y renal. Hoy en día múltiples estudios han comparado ambas soluciones de preservación de Celsior y de Wisconsin en trasplante hepático, concluyendo que presentaban una seguridad similar ^(406, 407). No obstante, en la actualidad no está claro cuál es la solución de elección y en algunos centros se continúa usando como estándar la de Wisconsin. Al usarse la solución de Celsior en el trasplante cardíaco, pulmonar, hepático, renal y pancreático puede también considerarse de elección en las extracciones multiviscerales. La solución de Celsior ofrece la ventaja de ser menos viscosa que la solución de Wisconsin, lo cual favorece al menos teóricamente, la perfusión microvascular y a los radicales biliares.

1.8.4 LESIONES DE ISQUEMIA Y REPERFUSIÓN

La muerte celular se produce por la isquemia grave. En particular es en el periodo post-isquemia, tras la reperfusión, cuando se produce una parte sustancial de la lesión coincidiendo con la isquemia menos pronunciada ⁽⁴⁰⁸⁾, probablemente por los radicales O₂ libres ⁽⁴⁰⁹⁾.

La tasa de retrasplante y fallo primario aumentan cuando lo hace el tiempo de isquemia, fundamentalmente por encima de las 20 horas. Por otro lado, no hay diferencia, con cualquier tiempo de isquemia, en cuanto a la tasa de mortalidad y niveles máximos enzimáticos. Empleando la solución de Wisconsin o la de Celsior se pueden trasplantar con garantías los injertos preservados durante 10-20 horas, aunque aquellos procedentes de donantes añosos deben trasplantarse antes de las 8 horas ⁽⁴¹⁰⁾. Se ha visto que el grupo de injertos con función buena o adecuada tiene unos tiempos de isquemia fría y caliente medios significativamente inferiores que el grupo de mala función y fallo primario ⁽⁴¹¹⁾.

Existen cuatro índices de lesión tisular que evalúan la respuesta del hígado después de la isquemia-reperfusión:

- Cambios en la permeabilidad celular y citolisis.
- Alteración de la función hepática.
- Alteración de la función circulatoria.
- Estrés oxidativo.

Las enzimas más comúnmente utilizadas para valorar la lesión hepatocelular son GOT, GPT y LDH, pero son poco sensibles, lo que hace necesario encontrar un test lo más fiable posible de reserva funcional hepática ^(412, 413).

En la isquemia-reperfusión se desarrollan una serie de fenómenos fisiopatológicos complejos en los que se implican todos los componentes celulares del parénquima hepático, así como del endotelio vascular ⁽⁴¹⁴⁾. Durante la isquemia, la hipoxia y otras situaciones de déficit energético, algunas proteasas citosólicas se activan por el aumento del calcio intracelular y catalizan la conversión de xantina deshidrogenasa (XD) a xantina oxidasa (XO). La xantina oxidasa, utilizando la hipoxantina por un lado y por otro el oxígeno molecular, aportado en la reperfusión, cataliza la formación del radical superóxido ⁽⁴¹⁵⁾. Los radicales libres formados, durante el período de reperfusión, atacan los enlaces insaturados de los ácidos grasos libres en

la bicapa fosfolipídica de la membrana celular. Esta reacción, denominada lipoperoxidación, se propaga en cadena y provoca la fragmentación de la membrana celular y, con ello, graves alteraciones estructurales y funcionales de la membrana, finalizando en un daño celular irreversible. En esta reacción, se generan aldehídos, que se utilizan como indicadores del grado de peroxidación ⁽⁴¹⁶⁾. El uso de antioxidantes y *scavengers* de radicales libres (superóxido-dismutasa, alopurinol, vitamina E, captopril, propanolol, etc.) podrá disminuir la reacción de lipoperoxidación y, con ello, la cadena patogénica de la isquemia-reperfusión, con un posible efecto beneficioso sobre la función hepática ⁽⁴¹⁷⁾.

1.9 TÉCNICA QUIRÚRGICA

1.9.1 HEPATECTOMÍA EN EL RECEPTOR

Las dos incisiones más empleadas son la subcostal bilateral en “T” invertida y en “Mercedes”. En primer lugar se identifican e individualizan los elementos del hilio hepático, ligando y seccionando la arteria hepática y la vía biliar. Si la disección es difícil por intervenciones previas o hipertensión portal, se puede clampar el hilio con sección en bloque, identificando posteriormente sus estructuras ⁽⁴¹⁸⁾.

Se seccionan los ligamentos que anclan al hígado, con lo que se puede elevar el lóbulo hepático derecho hacia la izquierda. Esto facilita la disección, clampaje y sección de la vena cava inferior supra e infrahepática. Esta fase varía según se emplee by-pass veno-venoso, clampaje de la cava infra sin by-pass o si se realiza preservación de la cava retrohepática

1.9.2 BY-PASS VENO-VENOSO

En los enfermos de más de 15 Kg de peso y que no toleren la prueba de clampaje, un by-pass veno-venoso con la ayuda de una bomba centrífuga no heparinizada tipo Bio-Medicus@ puede ser de utilidad. Esto se logra canulando la vena safena (ya sea por disección o por punción), que derivará toda la sangre de cava inferior, y la vena porta, derivando de esta manera la sangre del territorio portal hacia la bomba centrífuga y de allí hacia la vena axilar (territorio vena cava superior). Así el paciente estará más estable hemodinámicamente y los riñones no sufrirán de hipertensión venosa consecuente al clampaje. Esta técnica ha reemplazado la utilización de la bomba de circulación extracorpórea ya que evita las complicaciones que esta

última tiene sobre la sobrecarga plaquetaria y los riesgos de una excesiva heparinización del receptor.

Con el empleo de la técnica de piggy-back, o conservación de vena cava retrohepática, las bombas de circulación extracorpórea se han dejado de utilizar en trasplantes pediátricos y su uso es excepcional en los adultos.

1.9.3 TÉCNICA DE PIGGY-BACK

Esta técnica se utiliza en aquellos pacientes que debido a que no han desarrollado suficiente circulación venosa esplácnica colateral no logran compensar la falta del flujo portal a la circulación sistémica producida por el clampaje. Por ello, pacientes con hipertensión portal leve, metabopatías con hígado no cirrótico o pacientes con fallo hepático fulminante suelen ser candidatos para este procedimiento^(419, 420). Otro grupo de pacientes que se beneficiarían con esta técnica serían aquellos que presenten alguna patología renal que se agrave con el clampaje de la vena cava infrahepática con la consecuente congestión venosa en el lecho renal⁽⁴²¹⁾. Así es que pacientes con alteración de la función renal asociada a su hepatopatía deberían someterse a este procedimiento. El mismo tiene como fundamento la preservación de la vena cava del receptor en toda su longitud infradiaphragmática.

Para ello es necesario ligar y seccionar todas las venas retrohepáticas accesorias que emerjan del hígado hacia la vena cava. Esto permite el clampaje lateral de la vena cava o el clampaje de las venas suprahepáticas mayores para efectuar la hepatectomía total sin que se afecte el retorno venoso proveniente de la vena cava inferior hacia la circulación sistémica, disminuyendo las posibilidades de hipotensión durante la fase anhepática.

Con esta técnica se haría un clampaje lateral de la vena cava y la sección se realizaría a nivel de las venas suprahepáticas en su ingreso a la vena cava inferior.

En pacientes sin hipertensión portal como sucede en pacientes con metabopatías o fallo hepático fulminante, la confección de un shunt portocava transitorio antes de la hepatectomía suele ser de utilidad ya que, además de aumentar el flujo sanguíneo sistémico circulante, disminuye las complicaciones relacionadas con una hipertensión portal aguda, como puede ser el estallido esplénico⁽⁴²²⁾.

1.9.4 IMPLANTACIÓN DEL HÍGADO

A continuación se prepara la vena suprahepática del receptor, resecaando el tejido residual y seccionando los tabiques de las venas suprahepáticas. Se coloca el hígado donante en el abdomen (fin de la isquemia fría e inicio de la isquemia caliente) y se inicia la anastomosis de la vena cava suprahepática mediante dos suturas continuas y evertientes de polipropileno 3/0. Antes de suturar la cara anterior se suele eliminar la solución de preservación (por su alto contenido en potasio, que pasaría a la circulación general) mediante "lavado" a través de la porta con suero o sangre.

Si se ha colocado un by-pass veno-venoso es el momento de retirar la cánula intraportal. A continuación se realiza la anastomosis porto-portal mediante dos suturas continuas de polipropileno de 6-7/0. Se podría anastomosar la cara anterior con sutura entrecortada para evitar la estenosis. En este momento se procede al desclampaje de los vasos (y se retiran las cánulas femoral y axilar si se empleó el by-pass veno-venoso) con lo que se inicia la reperfusión hepática. Se considera ahora el fin de la isquemia caliente. En caso de porta pequeña, se emplea el injerto de vena ilíaca del donante.

Generalmente se hace la anastomosis arterial entre el tronco celiaco o bifurcación de la arteria hepática-arteria gastroduodenal del donante con la arteria del receptor en uno de estos puntos: arteria hepática propia, bifurcación de la arteria gastroduodenal, arteria hepática común o tronco celiaco (con ligadura previa de la esplénica y de la coronario-estomáquica). Se emplea material irreabsorbible en sutura entrecortada o continua de 6-7/0.

En caso de existir una arteria hepática derecha procedente de la arteria mesentérica superior, se opta por dos soluciones: anastomosis de la arteria hepática derecha con la esplénica y del tronco celiaco del donante con la hepática del receptor, o bien, menos usada, anastomosis del tronco celiaco del donante con el tronco de la AMS del donante y la AMS del donante con la arteria hepática del receptor.

Cuando no se puede realizar la anastomosis con la arteria hepática del receptor, se recurre a una interposición de un injerto de la arteria ilíaca (extraído del donante) que une el tronco celiaco del donante con la aorta del receptor, por debajo del origen de las renales o por encima del tronco celiaco.

La técnica preferida para la reconstrucción biliar es la colédoco-coledocostomía termino-terminal (sutura entrecortada de material reabsorbible 4-5-6/0, con o sin tubo en T de Kher

según la concordancia de calibres entre los estomas biliares. Con ello conseguimos preservar el esfínter de Oddi. El tubo en T se podría retirar a los 3-4 meses, previo control radiológico. En las ocasiones en las que no es posible realizar la anastomosis directa hay que recurrir a una colédoco-yeyunostomía en "Y de Roux" ⁽⁴²³⁾.

Desde hace años, la técnica de elección en nuestro equipo, es la colédoco-coledocostomía termino-terminal, sin tubo de Kher.

1.10 TRANSFUSIÓN DE HEMODERIVADOS

La pérdida masiva de sangre es aun un problema importante en el trasplante hepático. Las complicaciones por sangrado son la causa más frecuente de muerte intraoperatoria y durante la primera semana postoperatoria según el Registro Europeo de Trasplante Hepático ⁽⁴²⁴⁾. Se ha definido la pérdida grave de sangre como la que necesita una reposición de 70 unidades de sangre en la intervención y está asociada a una mortalidad altísima (88%) en el postoperatorio inmediato ⁽⁴²⁵⁾.

Las pérdidas importantes de sangre y, por tanto, la mayor necesidad de transfusión de hemoderivados durante el trasplante se ha correlacionado con una mortalidad más alta ⁽⁴²⁶⁾. La cirugía previa del compartimento abdominal superior es un factor de riesgo para la hemorragia intraoperatoria ⁽⁴²⁵⁾.

El tratamiento del sangrado asociado al trasplante hepático depende de una buena hemostasia quirúrgica y de un adecuado aporte de productos sanguíneos. La coagulación mejora generalmente con la revascularización del injerto viable, mientras que si se produce un fallo primario del mismo se asocia con una coagulopatía de mal pronóstico ⁽²⁶³⁾.

Parece haber un cierto valor predictivo del índice de MELD preoperatorio y la necesidad de transfusión de hemoderivados, no justificable exclusivamente por el aumento del mismo con el aumento del INR, y manteniendo mayor significación que la misma en el análisis multivariente ⁽⁴²⁷⁻⁴²⁹⁾.

La transfusión masiva es la administración de al menos 10 unidades de sangre completa o concentrados de hematíes a un paciente, o más de un volumen total en 24 horas. Esto conlleva una serie de complicaciones (hiper o hipocalcemia, acidosis, alcalosis, hiponatremia, coagulopatía, etc.) y acciones derivadas (Inmunosupresión) ^(430, 431).

Se ha visto que el hecho de transfundir una gran cantidad de hemoderivados a los pacientes, produce unas alteraciones inmunológicas depresoras que abocan a una serie de hechos sinificativos: mayor recurrencia tumoral y más complicaciones infecciosas ⁽⁴³²⁾.

Esto tiene especial interés en los enfermos trasplantados, ya que son pacientes inmunodeprimidos farmacológicamente, y los efectos de la politransfusión son más evidentes.

1.11 INMUNOSUPRESIÓN

1.11.1 FÁRMACOS INMUNOSUPRESORES

1.11.1.1 Esteroides

Los corticoides actúan gracias a su potente acción antiinflamatoria: inhiben la activación linfocitaria en las primeras fases de reconocimiento del antígeno bloqueando la secreción de interleucina 1 (IL-1) por los macrófagos, bloquean la acción inflamatoria inespecífica que acompaña a la reacción específica de rechazo desarrollada por los linfocitos y bloquean la migración de los neutrófilos y monocitos, estabilizando la membrana de los lisosomas, etc. Además, tienen un efecto citotóxico directo sobre las células en proliferación cuando se administran a altas dosis.

Los corticoides se utilizan, por tanto, en la fase de inducción inmediata al trasplante, en la fase de mantenimiento a dosis bajas y, sobre todo, a dosis altas (0,5-1 g durante 1-3 días), como primera medida terapéutica frente a un rechazo agudo, con posterior pauta de descenso.

Los efectos secundarios de los corticoides son importantes y conocidos. Administrados a dosis altas como tratamiento anti-rechazo aumentan significativamente el riesgo de infecciones bacterianas y por patógenos oportunistas como los hongos (*Candida* y *Aspergillus*), citomegalovirus (CMV) y *Pneumocystis carinii*. Además, producen hiperglicemia, retención salina, hipertensión y psicosis. La administración continuada en la fase de mantenimiento, produce sobre todo: osteopatía, miopatía, hirsutismo, cambios faciales y corporales, cataratas y mayor tendencia a la diabetes e hipertensión arterial.

Los corticoides se suelen asociar al tacrolimus o ciclosporina (régimen de doble terapia), retirándose normalmente a los 3-5 meses del trasplante. Con los nuevos fármacos inmunosupresores se ha conseguido disminuir el requerimiento de corticoides tanto en los

episodios de rechazo agudo como en la fase de mantenimiento, evitando así estos efectos secundarios tan nocivos. Recientemente se han presentado las primeras experiencias de eliminación total de los esteroides en la inmunosupresión basal, con buenos resultados ^(433, 434).

1.11.1.2 Inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos

1.11.1.2.1 Azatioprina

Hasta la introducción de la ciclosporina en la década de los ochenta, la inmunosupresión en el trasplante de órganos se basaba en la azatioprina y esteroides. La azatioprina es convertida a 6-mercaptopurina que es el metabolito activo, actuando como antimetabolito inhibiendo la síntesis de purinas. Su acción inmunosupresora se sitúa, por tanto, en una fase avanzada de la reacción inmunitaria inhibiendo la división celular clonal que se produce después de la activación específica de los linfocitos, al inhibir la síntesis de nucleótidos necesarios para la síntesis de los ácidos nucleicos. Su acción es inespecífica, ya que afecta a todas las células en división como las células hematopoyéticas y digestivas. Por tanto, sus efectos secundarios más importantes son la depresión medular y los trastornos digestivos. La toxicidad hepática de la azatioprina se caracteriza por un cuadro colestásico que puede llegar a producir una enfermedad veno-oclusiva por lesión de las venas centrolobulillares.

Actualmente la azatioprina se utiliza con escasa frecuencia en los tratamientos llamados de triple terapia, que combinan la ciclosporina, esteroides y azatioprina a dosis entre 1 a 3 mg/kg. En los últimos años, la azatioprina, salvo raras excepciones como en la hepatitis o cirrosis autoinmune, se ha abandonado del régimen inmunosupresor en trasplante hepático y ha sido sustituida por el micofenolato mofetilo, que es un antimetabolito más selectivo que actúa sobre los linfocitos.

1.11.1.2.2 Micofenolato mofetilo

El ácido micofenólico es el principio activo que actúa como inhibidor de la síntesis de “novo” de las purinas (guanosina y adenosina). El micofenolato mofetilo (RS-61443) (MMF) es un morfoetiléster del ácido micofenólico, que aumenta su biodisponibilidad tras la administración oral. Después de su absorción digestiva es hidrolizado a ácido micofenólico, circula unido a las proteínas plasmáticas y es metabolizado por glucuronización en el hígado y eliminado por la orina ^(435, 436).

El ácido micofenólico actúa como antimetabolito bloqueando al enzima inosinmonofosfato deshidrogenasa e inhibiendo la síntesis “de novo” de las purinas. Actúa más específicamente sobre los linfocitos T y B, que utilizan específicamente esta vía de síntesis “de novo” en los momentos de división clonal, que sobre el resto de células en división por lo que es más selectivo que la azatioprina.

También inhibe a los linfocitos B disminuyendo la producción de anticuerpos y es un fármaco antiproliferativo lo que lo hace interesante para el tratamiento del rechazo de tipo vascular y el rechazo crónico ⁽⁴³⁷⁾.

El efecto del MMF sobre el rechazo crónico y la vasculopatía del trasplante se basaría en estos 3 efectos: disminución del rechazo agudo, inhibición de la respuesta inmunitaria mediada por anticuerpos y la inhibición de la proliferación de las células musculares lisas.

Se ha utilizado asociado a ciclosporina en el trasplante renal y en el rechazo refractario con buenos resultados. Su toxicidad es medular y gastrointestinal, pero no es nefrotóxico ni hepatotóxico.

Es un fármaco alternativo a la azatioprina como fármaco asociado a ciclosporina o tacrolimus ⁽⁴³⁸⁾ y cuando se presenta toxicidad grave por ciclosporina o tacrolimus, o bien en monoterapia con buenos resultados ⁽⁴³⁹⁻⁴⁴¹⁾.

La dosificación recomendada oscila entre 1 a 2 gramos diarios repartidos en dos dosis.

La baja tasa de rechazo observada con la asociación de MMF-tacrolimus ha animado a algunos autores a prescindir de la utilización de anticuerpos como terapia de inducción o a realizar la retirada de corticoides a los 3-6 meses del trasplante sin que por ello repercuta en la función de los injertos, e incluso en enfermos estables, con más de dos años de seguimiento postrasplante y ausencia de rechazo en los últimos 15 meses, pueda administrarse en monoterapia ⁽⁴⁴⁰⁾.

1.11.1.3 Inhibidores de la calcineurina (ICN)

1.11.1.3.1 Ciclosporina (CyA)

Ha sido el fármaco revolucionario en el trasplante de órganos. Hasta su introducción en la clínica al inicio de la década de los ochenta, la mayoría de pacientes trasplantados morían de

rechazo o de infecciones como consecuencia de las altas dosis de inmunosupresión inespecífica (corticoides y azatioprina) a que eran sometidos y que les suprimía toda capacidad de defensa.

La CyA se aisló de un hongo (*Tolyocladium inflatum*), siendo utilizada por primera vez por Calne, en 1979, como inmunosupresor en trasplante renal, hepático y pancreático. A mediados de los 90, se desarrolló una nueva formulación de la CyA, la CyA neoral, con mejor absorción y una biodisponibilidad del fármaco que aumenta hasta un 40%. Es un inhibidor de la calcineurina, previniendo la defosforilación de las proteínas unidas al DNA. A nivel celular, la CyA actúa contra los linfocitos CD4, previniendo la producción de citocinas y la generación y proliferación de células T citotóxicas ⁽⁴⁴²⁾.

La dosis inicial suele ser de 10 mg/kg/día. Cuando la vía es i.v., la dosis se reduce a la tercera parte. Como efectos adversos presenta: diabetogenicidad (debida a toxicidad sobre las células beta de los islotes de Langerhans), hiperlipidemia, nefrotoxicidad, neurotoxicidad, HTA, hipertrofia gingival, efecto carcinógeno (tumores de novo), etc. El mantenimiento de niveles en sangre entre 300-400 ng/ml es lo más beneficioso para el enfermo, ya que los niveles por encima de 400 ng/ml se asocian a una incidencia del 35% de nefrotoxicidad, mientras que por debajo de 300 ng/ml se asocia a una incidencia de rechazo del 16% ⁽⁴⁴³⁾.

La ciclosporina neoral, es una presentación de la ciclosporina en forma de microemulsión, mejora de forma substancial estos importantes problemas y como se ha demostrado puede administrarse desde el post-trasplante inmediato por vía oral. Al mejorar la biodisponibilidad con las mismas dosis y en diferentes circunstancias se obtiene una mejor y más regular exposición al fármaco lo que mejora su eficacia y permite: disminuir la dosis, evitar la asociación a otros fármacos como la azatioprina y retirar de forma precoz los corticoides.

Se han publicado resultados que describen una disminución de la frecuencia de los rechazos agudos y de la gravedad de los mismos con la utilización de la ciclosporina neoral. Por otra parte, se ha observado una disminución de la toxicidad y de los efectos secundarios al poderla administrar únicamente por vía digestiva y evitando así la vía endovenosa ⁽⁴⁴⁴⁾.

En el momento actual, la CyA ha sido sustituida en casi todos los grupos de trasplante hepático por otro inmunosupresor más potente como es el tacrolimus.

1.11.1.3.2 Tacrolimus

El FK 506 o tacrolimus es un macrólido descubierto en Japón, producido por el hongo *Streptomyces tsukubaensis*, que tiene una acción inmunosupresora muy potente. Su mecanismo de acción es similar a la ciclosporina pero 10 a 100 veces más potente. Se une a una proteína citoplasmática (FKBP) e inhibe a la calcineurina fosfatasa bloqueando el factor de transcripción responsable de la síntesis de citoquinas (IL-2, IL-3, IL-4, TNF, INF) por procesos calciodependientes.

A diferencia de la ciclosporina, el tacrolimus presenta otras propiedades adicionales, como son la inhibición de otras citoquinas y del factor de crecimiento beta (TGF beta). Los efectos tóxicos, como es lógico, dado su mecanismo de acción similar, son muy parecidos a la ciclosporina: nefrotoxicidad, neurotoxicidad, hipertensión y diabetes ⁽⁴⁴⁵⁾.

La experiencia clínica aportada por el programa de trasplante hepático de Pittsburgh, donde el tacrolimus se utiliza desde 1990 de manera casi exclusiva ⁽⁴⁴⁶⁾, y los estudios multicéntricos europeos ⁽⁴⁴⁷⁾ y Americano ⁽⁴⁴⁸⁾ comparando el tacrolimus asociado a dosis bajas de esteroides con otros protocolos basados en la ciclosporina, en doble (CS,P), triple (CS,AZA,P) o cuádruple terapia (CS,AZA,P e inducción con ATG o OKT3) han demostrado que el tacrolimus disminuye de manera significativa los episodios de rechazo agudo, especialmente los rechazos graves corticorresistentes y la incidencia de rechazo crónico.

Desde mediados de los 90, el tacrolimus ha reemplazado a la CyA como principal inmunosupresor de mantenimiento en trasplante de páncreas, hígado, riñón e intestino. Actúa como inhibidor de la calcineurina (inhibe la producción de citocinas). En el contexto de un rechazo previene la migración de los linfocitos y la quimiotaxis ⁽⁴⁴²⁾. Después de la administración oral, la absorción en el tracto gastrointestinal es irregular, alcanzándose el pico en sangre a las 2 horas. La tasa de absorción en diabéticos es 25-30% menos en comparación con los no diabéticos, debiendo administrarse 1 hora antes ó 2 horas después de las comidas. La dosis oral recomendada es de 0,1-0,2 mg/kg/día, repartida en dos dosis.

Los niveles en seguimiento se mantienen durante el primer mes en torno 10-15 ng/ml, entre el 2-6º mes entre 8-12 ng/ml, a partir del 7º mes entre 5-8 ng/ml y a partir del año en torno a 5 ng/ml.

Las diferencias en cuanto a la supervivencia de los pacientes e injertos al año de seguimiento no son estadísticamente significativas aunque existe un porcentaje de un 15% de pacientes del

grupo de ciclosporina que son rescatados con tacrolimus debido a rechazos resistentes. En estudios de seguimiento a 3 años ⁽⁴⁴⁹⁾ y a 5 años ⁽⁴⁵⁰⁾ se muestran ya diferencias significativas en la supervivencia de pacientes e injertos en favor del tacrolimus.

Los efectos tóxicos son similares, aunque al principio el tacrolimus se administraba a dosis altas por vía endovenosa lo que aumentaba sobre todo la toxicidad neurológica y renal. Los protocolos actuales utilizan la administración oral desde el postrasplante inmediato, consiguiéndose unos niveles en sangre adecuados y efectivos con muy poca toxicidad.

Los estudios comparando el tacrolimus con la ciclosporina neoral ⁽⁴⁵¹⁾, administrados ambos por vía oral desde el post-trasplante inmediato, no muestran diferencias significativas en cuanto a la incidencia de rechazo agudo y la incidencia de rechazo refractario o crónico que es muy baja con ambos fármacos.

Sin embargo, tenemos que considerar que entre un 15 a 30 % de pacientes del grupo de ciclosporina son convertidos a tacrolimus debido a rechazos graves; y en cambio muy pocos (2-5%) son convertidos a ciclosporina, generalmente por toxicidad.

Por otro lado se ha hecho mención del efecto viricida de la ciclosporina en los pacientes VHC (+), que tendría ciertos efectos beneficiosos en cuanto a la dinámica vírica, aunque no está del todo claro ⁽⁴⁵²⁻⁴⁵⁴⁾.

La modificación del tacrolimus, consiguiendo un fármaco de liberación prolongada que sólo precisa una única dosis (suma de las dos administradas cada 12 horas) parece tener mayor fidelización al tratamiento, por lo que parece que se acabará imponiendo progresivamente ⁽⁴⁵⁵⁾.

1.11.1.4 Agentes antilinfocitarios

1.11.1.4.1 Globulina antitimocítica (ATG) equina

Es una inmunoglobulina (Ig) procedente del suero equino inmunizado con linfocitos T humanos. Son inmunoglobulinas policlonales equinas contra los linfocitos humanos. Estas Igs alteran la activación de las células T, la función citotóxica y disminuyen la inmunidad celular y humoral. Después de una simple dosis de ATG el recuento de linfocitos se reduce en un 85-90% ⁽⁴⁵⁶⁾, manteniéndose esta reducción mientras los anticuerpos circulantes se mantienen en concentraciones altas, incluso varios días después de finalizar su administración. El beneficio

de la ATG es que evita el rechazo agudo precoz, pudiéndose retrasar la administración de los anticalcineurínicos (ciclosporina o tacrolimus).

La vía de administración es intravenosa, durante 4 horas, y la dosis habitual es de 15 mg/kg/día durante 7-10 días, iniciándose la primera dosis entre las primeras 24 horas antes o después del trasplante. Como efectos adversos se han descrito: fiebre, escalofríos, trombocitopenia, leucopenia, rash e infección sistémica. Antes de su administración se debe realizar una prueba intradérmica (inyección de 0,1 ml de una dilución de 1:1000 de ATG en ClNa): observar cada 15-20 minutos durante 1 hora y será positivo si se aprecia un eritema o rodete de al menos 10 mm. La reacción alérgica puede presentarse incluso con la prueba intradérmica negativa. Si se presenta una anafilaxia (rara pero grave), se suspende la ATG y se administra adrenalina (0,3 ml, i.m.) y corticoides.

1.11.1.4.2 Globulina antitimocítica de conejo (Timoglogulina)

El potente efecto inmunosupresor se obtiene por los anticuerpos citotóxicos dirigidos contra los antígenos expresados en los linfocitos T humanos. La depleción de los linfocitos es probablemente el principal mecanismo de inmunosupresión, consiguiéndose por lisis del complemento o por opsonización y subsiguiente fagocitosis por los macrófagos.

La ATG de conejo como terapia de inducción es de uso extendido entre los grupos de trasplante hepático, para retraso de anticalcineurínicos⁽⁴⁵⁷⁾ y la dosis recomendada es de 1,25-1,5 mg/kg/día, administrada por vía venosa central durante 4-6 horas, dosis que se repite durante los 5-7 primeros días post-trasplante⁽⁴⁵⁸⁻⁴⁶⁰⁾.

Después de la primera dosis el recuento de linfocitos debe reducirse en un 85%. La vida media del fármaco es de 2-3 días.

Los efectos secundarios más frecuentes son: fiebre, trombocitopenia, leucopenia y enfermedad del suero (fiebre, prurito, rash, artralgia, mialgia, linfadenopatía, disminución del complemento sérico). No se recomienda prueba cutánea en trasplantes de órganos sólidos, ya que presenta los mismos riesgos que el tratamiento. La premedicación con corticoides, acetaminofen y/o antihistamínicos puede reducir la incidencia e intensidad de los efectos secundarios durante la administración de la timoglobulina. La ATG de conejo es más eficaz que la ATG equina en la reversión del rechazo agudo⁽⁴⁶¹⁾. Se han comunicado fenómenos linfoproliferativos asociados a dicho anticuerpo⁽⁴⁶²⁾.

1.11.1.4.3 OKT3 (muromonab-CD3)

Es un anticuerpo monoclonal de origen murino. La administración de OKT3 produce una deplección rápida de células T (descenso del recuento de linfocitos periféricos y de células circulantes que expresan otros marcadores de células T). El efecto es mediado por opsonización. Inmediatamente después de administrar OKT3 desciende rápidamente el número de células T circulantes: CD3-, CD4- y CD8+. A las 12 horas de su administración la concentración del fármaco es prácticamente indetectable ⁽⁴⁶³⁾.

Se administra por vía i.v. periférica a la dosis de 5 mg/día, durante menos de 1 minuto. El tratamiento se mantiene durante 10-14 días. Se debe monitorizar la eventual aparición del síndrome de liberación de citoquinas (fiebre, escalofríos, malestar, náuseas y cefalea). Para evitar la gravedad de este síndrome se administran antihistamínicos, acetaminofen y 8 mg/kg de metilprednisolona 1-4 horas antes del OKT3.

Cuando se realiza un sucesivo tratamiento con OKT3, se deben medir los niveles de anticuerpos anti-OKT3. Hoy en día se utiliza, sobre todo, en casos de rechazo agudo cuando previamente se han utilizado otros anticuerpos en la inducción ⁽⁴⁶⁴⁾.

1.11.1.4.4 Anticuerpo monoclonal anti CD52 alemtuzumab (campath)

Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado contra el antígeno CD52. En humanos, el antígeno CD52 se expresa fundamentalmente en los linfocitos de sangre periférica, monocitos y macrófagos. Inicialmente el alemtuzumab se desarrolló para el tratamiento de los tumores de origen linfoide, investigándose después como aplicación en las enfermedades autoinmunes y como prevención del rechazo de órganos sólidos. Su nombre procede de *Cambridge Pathology*. Su mecanismo de acción no se conoce con exactitud.

El alemtuzumab se une a todos los linfocitos B y C, a los monocitos, timocitos y macrófagos a través de la interacción con el fragmento de unión con anticuerpos ⁽⁴⁶⁵⁾.

Como terapia de inducción se administra una o dos dosis de 20-30 mg, separadas por varios días. Se debe proteger de la luz y administrarse por vía i.v., diluido en 100 cc de salino o dextrosa, durante 2 horas. Se pueden presentar efectos secundarios (hipotensión, fiebre, bradipnea, broncoespasmo, escalofríos y rash), que pueden mejorar con premedicación a base

de antihistamínicos y acetaminofen. Al producir una linfopenia grave pueden generar infecciones oportunistas (*Candida*, *Mucor*, *Pneumocystis carinii*, etc).

Existe experiencia con alemtuzumab en terapia de inducción, o sobre todo en pacientes con cirrosis que preoperatoriamente presentan disfunción renal que necesitan un retraso en la introducción de ICN. Así mismo, la deplección de los clones linfoides aloreactivos permitiría la minimización e incluso supresión de la inmunosupresión tardía, aunque no está aceptado como práctica a largo plazo ^(466, 467).

Su eficacia ha sido descrita en artículos con resultados controvertidos ^(468, 469) con mejora de los parámetros de función renal, pero peores tasas de infección. Asimismo, se ha comentado una rápida recurrencia del VHC asociado al uso de estos anticuerpos por su profunda linfodeplección ⁽⁴⁷⁰⁾, pero a pesar de ello se ha fomentado su empleo por la conservación de la función renal a ellos asociada ⁽⁴⁷¹⁻⁴⁷³⁾.

1.11.1.5 Antagonistas de la IL-2R

La interleucina 2 regula la expansión clonal de las células T y juega un papel fundamental en la respuesta aloimmune celular por medio de su unión a los receptores de superficie específicos en la activación de los linfocitos T.

1.11.1.5.1 Daclizumab

Es el primer antagonista de la IL-2R desarrollado para uso clínico en trasplante. Es una inmunoglobulina monoclonal recombinante de la IgG1 humana, que inhibe la unión de la IL-2 con la IL-2R-alfa, interfiriendo así con la señal que activa las células T. Se utilizó por primera vez en trasplante renal y se consiguió reducir la tasa de rechazo agudo.

En trasplante hepático se ha empleado en dosis de 2 mg/kg, administrada el día de trasplante y una segunda dosis de 1 mg /kg administrada el séptimo día del trasplante. El daclizumab se suele tolerar bien y no interfiere con otros inmunosupresores. Así mismo se han comunicado buenos resultados a corto y largo plazo incluso en receptores VHC ⁽⁴⁵⁶⁾, aunque no parece ser tan claro su beneficio en la protección renal ⁽⁴⁷⁴⁾.

1.11.1.5.2 Basiliximab

Es un anticuerpo recombinante, monoclonal quimérico (humano y murino). La diana de la superficie celular del basiliximab y daclizumab es la misma: la subunidad alfa de las IL-2R (CD25) que activan los linfocitos T. Por tanto, el basiliximab se une y bloquea la IL-2R-alfa, también llamado antígeno CD25 o subunidad Tac. El basiliximab, a la dosis de 20 mg, se diluye en 50 ml de salino o dextrosa y se administra por vía i.v. periférica durante 20-30 minutos, repitiéndose la misma dosis al cuarto día del trasplante ⁽⁴⁷⁵⁾. La vida media del fármaco es de 7 días. Como efectos secundarios pueden presentarse reacciones alérgicas, incluso anafilaxia, y linfoma postrasplante ⁽⁴⁷⁶⁾.

1.11.1.6 m-TOR (Inhibidores de la señal de proliferación)

1.11.1.6.1 Sirolimus (rapamicina)

El sirolimus es un macrólido producido por el *Streptomyces higroscopicus* que tiene una potente acción inmunosupresora y antiproliferativa ⁽⁴⁷⁷⁾.

El sirolimus se une a la misma inmunofilina citoplasmática que el tacrolimus (FKBP) por lo que es competitivo con él. Sin embargo, su acción es totalmente diferente no teniendo ningún efecto inhibitor sobre la calcineurina. El complejo RAPA-FKBP-12 se une a unas proteínas (mTOR) que inhiben la división celular actuando sobre la fase G₀ — G₁ al bloquear la respuesta celular a muchas citoquinas (IL-2, 1, 3, 4 y 6, etc).

Al no tener un efecto inhibitor de la calcineurina sus efectos tóxicos son totalmente diferentes a los producidos por la ciclosporina o tacrolimus, no es nefrotóxica ni produce hipertensión arterial. Produce en cambio dislipemias (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia) y trombopenia como efectos tóxicos más importantes, que mejoran al reducir las dosis. Es un fármaco antiproliferativo, lo que es interesante como tratamiento o profilaxis de la arteriopatía del rechazo crónico y también por su posible efecto antitumoral ⁽⁴⁷⁸⁾.

En nuestra experiencia, la dosificación del Sirolimus, empleándose en monoterapia: dosis de choque 4 mg en una sola dosis el primer día, 2 mg /día entre los 8-12 días. En este momento (7^º-10^º días) se monitorizan los niveles, debiendo mantenerlos entre los 5-10µg/ml. Con estos niveles terapéuticos, los inhibidores de calcineurina o el micofenolato se van reduciendo hasta su retirada de manera progresiva en uno o varios meses.

En los estudios en fase III con el sirolimus asociado a ciclosporina se ha demostrado una reducción muy significativa del porcentaje de rechazos crónicos. La experiencia preliminar en trasplante hepático mediante la administración de rapamicina y dosis muy bajas de tacrolimus es excelente. El índice de rechazo agudo es inferior al 10%, sin aumento de las infecciones y con unos efectos tóxicos casi nulos.

La indicación fundamental del sirolimus, en mono o doble terapia (asociado a anticalcineurínico), es en enfermos trasplantados por hepatocarcinoma o que desarrollan tumores *de novo* post-trasplante hepático o nefrotoxicidad, diabetes, etc.

Se trata, por tanto, de un inmunosupresor muy interesante tanto por su potencia inmunosupresora como por sus efectos tóxicos totalmente diferentes a los producidos por los inhibidores de la calcineurina. Así, los principales efectos secundarios son: úlceras bucales, edemas de miembros o faciales, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, trombopenia, neumonitis, etc.

1.11.1.6.2 Everolimus

Es un fármaco inmunosupresor utilizado para el rechazo, inhibidor de la señal de proliferación, que actúa modificando las señales fisiológicas que modulan el crecimiento y la proliferación celular al inhibir la acción de las células T y las células del músculo liso. Tiene el mismo mecanismo de acción que el sirolimus.

En cuanto a su farmacocinética se ha descrito que éste presenta una concentración máxima a las 3 horas, una semivida de eliminación de 62 horas con un tiempo para alcanzar el estado de equilibrio de 9 días y su metabolismo es primariamente hepático.

El everolimus es un fármaco antiproliferativo que disminuye la incidencia de rechazo agudo y de rechazo crónico en modelos experimentales. Se ha asociado a incidencias menores de infección por CMV que las observadas con la azatioprina o MMF⁽⁴⁷⁹⁾. Sus efectos secundarios son similares al sirolimus⁽⁴⁸⁰⁾.

Al igual que el sirolimus tiene indicación de uso, por su efecto antiproliferativo, ante neoplasias *de novo* y ante recidivas de HCC, así como en pacientes con insuficiencia renal^(481, 482).

La dosis inicial recomendada en nuestra serie es 0,75-1,5 mg vía oral, administrada dos veces al día. Las dosis posteriores deben modificarse para mantener unos niveles en plasma de 3-8 ng/ml. No se requiere ajuste de dosis en casos de insuficiencia renal ⁽⁴⁸³⁾.

1.11.2 REGIMENES DE INMUNOSUPRESIÓN

El objetivo fundamental de la inmunosupresión después del trasplante es la prevención del rechazo del injerto. La inmunosupresión durante el postoperatorio inmediato, en los primeros días con anticuerpos (inmunosupresión de inducción), o semanas (inmunosupresión de mantenimiento), va dirigida a evitar el rechazo agudo, al mismo tiempo que debería evitar al máximo las infecciones y tener la mínima toxicidad posible. A estos objetivos históricos de los regímenes de inmunosupresión en trasplante hepático se ha sumado en los últimos años el objetivo de disponer de pautas tolerogénicas, que sean capaces de inducir tolerancia del injerto, sin inmunosupresión, o con mínimas dosis de mantenimiento.

La introducción de la ciclosporina ha sido uno de los acontecimientos más importantes en el desarrollo del trasplante y de ahí que los primeros protocolos de inmunosupresión fuesen aquellos que combinaban ciclosporina y corticoides o sin ellos asociados a azatioprina, para devenir en los últimos años en un protocolo basado en tacrolimus y corticoides. Desde 1996 se reemplaza la azatioprina, tanto en los protocolos de primera intención como en aquellos de rescate tras rechazos por el micofenolato. Tras el descubrimiento del tacrolimus en 1984, y su posterior incorporación al trasplante hepático, los regímenes de inmunosupresión oscilaron entre la asociación de CyA o Tacrolimus a los esteroides y MMF, que prácticamente han permanecido sin modificar en los últimos años, con retirada de los corticoides entre el 3º y 12º mes en los regímenes de ciclosporina. En los regímenes de tacrolimus los corticoides se han suspendido entre los 3 y 6 meses.

El desarrollo de los anticuerpos ha permitido su uso de inicio como terapia inmunosupresora en trasplante hepático, no solo para favorecer el retraso en la introducción de los inhibidores de la calcineurina para proteger la función renal ^(457, 459), sino también para evitar los daños de isquemia reperusión ⁽⁴⁶⁰⁾ y favorecer la inmunotolerancia ⁽⁴⁶⁶⁾. Estas pautas se basan en la inyección de anticuerpos tipo alentuzumab o basiliximab, con retraso en 5-6 días del inicio de la inmunosupresión con inhibidores de la calcineurina, y posterior mantenimiento con ICN.

En la actualidad prácticamente no existe otra inducción inmunosupresora empleada en clínica distinta a la generada por este grupo de fármacos, pero es cierto que la terapia de mantenimiento ha cambiado la tendencia en el manejo y en el momento actual se tiende a la minimización de la inmunosupresión y con ella, al empleo de los inmunosupresores con menor toxicidad y menores efectos secundarios posibles. Ello se ha logrado en un número no despreciable de series mediante el empleo de monoterapia con micofenolato ⁽⁴³⁹⁻⁴⁴¹⁾. Los criterios para el cambio a micofenolato en monoterapia más comúnmente aceptados son: función hepática estable, ausencia de rechazo agudo en los últimos 15 meses o presentación de uno o más de los siguientes efectos adversos: disfunción renal crónica (creatinina >1,4 ng/dl), hipertensión arterial (TAS >140 mmHg o TAD >90 mmHg), diabetes o recidiva de VHC.

Otro de los regímenes que ha pasado a tener una presencia importante en los últimos años ha sido el mantenimiento en monoterapia con m-TOR. Así, parecen tener su indicación por su efecto antiproliferativo ante neoplasias de novo o como prevención o tratamiento de la recidiva de HCC, así como en pacientes con insuficiencia renal ⁽⁴⁸¹⁻⁴⁸³⁾.

En la actualidad los regímenes de mantenimiento más frecuentemente usados siguen siendo aquellos que implican a los inhibidores de la calcineurina, fundamentalmente el tacrolimus, si bien la tendencia de uso de los nuevos inmunosupresores (MMF o m-TOR) está al alza.

1.12 COMPLICACIONES DEL TRASPLANTE

1.12.1 QUIRÚRGICAS NO RELACIONADAS CON EL INJERTO

Afortunadamente, gracias a la mejora de la técnica y de la anestesia, la muerte intraoperatoria en el trasplante hepático es un hecho infrecuente (0,25%) ⁽⁴⁸⁴⁾. Sin embargo, las complicaciones quirúrgicas en el postoperatorio temprano-medio (6 meses) siguen siendo un obstáculo para mejorar la supervivencia de estos enfermos. La tasa de mortalidad en enfermos con complicaciones quirúrgicas es, a los 6 meses del 32%, mientras que si no tienen complicaciones la tasa es del 11% ⁽⁴⁸⁴⁾. La mortalidad de pacientes subsidiarios de intervención por hemorragia está en el 51%.

Entre las complicaciones que requieren cirugía en el postrasplante destacamos:

- Hemorragia Intraperitoneal. El porcentaje de reintervenciones puede ser tan alto como el 14,4% ⁽⁴⁸⁵⁾. La mayor parte habían presentado cirugía del compartimento superior

⁽⁴²⁵⁾. Las zonas de mayor riesgo son las anastomosis vasculares y las superficies de disección de la hepatectomía. Con frecuencia no es fácil de identificar el punto de sangrado, hallando una hemorragia difusa y favorecida por alteraciones de la coagulación. Los criterios de reintervención son relativos destacando la inestabilidad hemodinámica o la necesidad de reposición de más de 5 Unidades de sangre en 24 horas.

- Infección Intrabdominal. Las causas más frecuentes que requieren cirugía son los fallos técnicos (fístulas biliares e intestinales). Se estiman entre 8-15%. Los gérmenes más frecuentemente implicados son hongos tipo *candida spss* seguida de Gram (-). El hallazgo de *Aspergillus* confiere un pronóstico funesto ⁽⁴⁸⁶⁾.
- Hemorragia gastrointestinal. Se presenta en alrededor del 2,3% de los pacientes ⁽⁴⁸⁷⁾. La mayoría ocurren tras tres semanas del trasplante y se pueden manejar con tratamiento conservador, aunque la mortalidad es muy alta (27,8%).
- Perforación de víscera hueca. Hasta un 5,5%. Las vísceras más afectadas son colon, duodeno e íleon terminal, generalmente tras la liberación de adherencias, aunque hay descritos casos secundarios a trastornos linfoproliferativos tardíos ⁽⁴⁸⁸⁾.
- Obstrucción Intestinal. Es una complicación infrecuente. La causa más frecuente son bridas y adherencias.
- Infarto Esplénico. En la mayoría de los casos cursa de manera asintomática.
- Pancreatitis. Asociada especialmente a la colocación de injertos vasculares y a disecciones laboriosas retroperitoneales.
- Complicaciones de la herida quirúrgica. Hasta en el 11%. Generalmente asociadas a *Staphilococos* y Gram (-).

1.12.2 RELACIONADAS CON LA FUNCIÓN DEL INJERTO

1.12.2.1 Fallo primario del injerto

A pesar de los criterios de selección de donantes, determinados injertos hepáticos fracasan en su funcionamiento. Hay dos formas de disfunción primaria del hígado (18-31%): El fallo primario del injerto (4-7.6%), y la disfunción inicial (13-27%) ⁽⁴⁸⁹⁻⁴⁹⁵⁾. La incidencia del fallo primario de injerto se ha referido entre el 2-23%, dependiendo el límite de tiempo necesario para su indicación y del tipo de selección de donante.

En esta tesis, hemos considerado el fallo primario del injerto como aquel acaecido en los primeros siete días postrasplante que lleva al paciente a la muerte o al retrasplante.

Esto implica signos de fracaso hepático completo: hipoglucemia grave, coagulopatía no corregible, encefalopatía, pruebas de función hepática marcadamente alteradas, insuficiencia renal persistente, etc.

El fracaso del funcionamiento del hígado se atribuye a múltiples factores, siendo de hecho en muchas ocasiones de etiología multifactorial. Así intervienen factores del donante: edad ⁽⁴⁸⁹⁾ hipoxemia sufrida antes o durante la extracción ⁽³⁷⁹⁾, larga estancia hospitalaria, hipernatremia, última AAT del donante, esteatosis por encima de 40% ⁽⁴⁹⁶⁾ lesiones de preservación, factores del receptor (quirúrgicos, lesiones postreperusión, alargamiento de tiempo de isquemia caliente ^(497, 498), y causas indeterminadas.

No existen de momento variables predictoras fehacientes de fallo primario, aunque a la hora del diagnóstico, las de más fiabilidad han resultado no ser los parámetros bioquímicos para el diagnóstico temprano, aunque en algunos pacientes Bilirrubina, GLDH, amonio e INR mostraban mejor relación, de ahí el empleo de nuevos métodos como LiMax (capacidad máxima enzimática hepática) han demostrado mejor sensibilidad y especificidad ⁽⁴⁹⁹⁾.

Una vez diagnosticado el fallo primario, se impone el retrasplante o bien el tratamiento conservador con Prostaglandina E y disminución de inmunosupresión ⁽⁵⁰⁰⁾, aunque hoy en día se cuestiona el empleo de prostaglandinas ⁽⁵⁰¹⁾.

Es controvertido el momento de realizar el retrasplante y suele fiarse de datos analíticos ⁽⁵⁰²⁾.

1.12.2.2 Lesiones de isquemia-preservación-reperusión

Se llama lesión de preservación a un síndrome colestásico, de origen no inmunológico, que aparece en la fase precoz del postrasplante, y cuyas causas se encuentran en las fases de mantenimiento del donante, extracción preservación y reperusión del mismo. Se relaciona preferentemente con la isquemia fría ⁽⁵⁰³⁾.

Las lesiones histológicas se evidencian durante los siete primeros días, desapareciendo hasta la normalidad alrededor de los 3 meses ⁽⁵⁰⁴⁾, aunque hay raras formas severas que pueden evolucionar hacia una fibrosis portal o centrolobulillar ⁽⁵⁰⁵⁻⁵⁰⁷⁾.

Pueden definirse tres grados de lesión histológica ⁽⁵⁰⁸⁾:

1. Lesión de preservación leve: caracterizada por microesteatosis, colestasis hepatocanalicular y balonización hepatocelular marcada a nivel centrolobulillar. Suele asociarse hipertrofia de las células de Kupffer y hemorragia intersticial.
2. Lesión de preservación moderada: se puede observar una necrosis hepatocelular centrolobulillar, sin colapso de la arquitectura.
3. Lesión de preservación grave: necrosis hepatocelular periportal que suele asociar necrosis subcapsular e infartos locales. También puede desarrollar colestasis colangiolar que simula las colangitis supurativas.

Lo que diferencia las lesiones de preservación de las colangitis es la presencia de lesión hepatocelular importante en la primera, mientras que la diferencia con el rechazo agudo es la presencia de células mononucleares en éste, y de polimorfonucleares en la primera ⁽⁵⁰⁷⁻⁵⁰⁹⁾.

Las lesiones de preservación graves son más frecuentes cuanto más edad tienen los donantes y, sobre todo, con las antiguas soluciones de preservación como Collins o Eurocollins.

1.12.2.3 Rechazo hiperagudo

Es el que se produce de modo inmediato a la revascularización del injerto, durante la misma intervención del trasplante hepático. Se atribuye a una reacción inmune humoral mediada por anticuerpos. Es excepcional en el trasplante hepático, pero se asocia a una mortalidad altísima ^(510, 511).

1.12.2.4 Rechazo celular o agudo

Es la principal y más frecuente manifestación de rechazo. La mayoría de los episodios ocurren entre el 6º día postrasplante y la sexta semana, aunque pueden presentarse precozmente (2-3 primeros días) o incluso, en el 11% después del primer año ⁽⁵¹²⁾. Después de los dos primeros meses postrasplante suele asociarse a la reducción en la inmunosupresión.

El índice de RA ha pasado en la última década del 65%-80% ^(513, 514) al actual 30-50% o incluso menos ⁽⁵¹⁵⁻⁵¹⁸⁾. Nuevos y prometedores inmunosupresores se van uniendo al armamentario farmacológico y es de esperar que el control del RA mejore en la próxima década. En este sentido, Eckhoff ⁽⁵¹⁹⁾ refiere una menor incidencia de RA (26%) y mayor corticosensibilidad en

los RA en los pacientes que recibieron tacrolimus o tacrolimus + MMF frente a la CsA. En los últimos años la tasa de rechazo agudo se ha estabilizado en torno al 20% ⁽⁵²⁰⁻⁵²²⁾.

El RA se observa más frecuentemente en pacientes jóvenes (<30 años), incompatibilidad HLA, grado A de Child, normonutridos y trasplantados de causa no enólica ⁽⁵²²⁻⁵²⁴⁾.

Los hallazgos más específicos de RA según Snover y Demetris ^(525, 526) son: a) infiltrado inflamatorio de celularidad mixta (neutrófilos, linfocitos, eosinófilos, monocitos) en los espacios porta; b) colestasis, infiltración inflamatoria y lesión del epitelio de los ductos biliares, c) endotelitis de los vasos del espacio porta y vena central del lobulillo, que es el signo más específico de RA y d) menos frecuentemente balonización de hepatocitos, necrosis confluyente y hemorragia intersticial. Se puede apreciar necrosis centrolobulillar (NCL) en presencia de RA pero suele haber ausencia de actividad inflamatoria en el parénquima hepático y esto sirve para diferenciar el RA de los cambios por hepatitis que incluye necrosis hepatocitaria. Para establecer el diagnóstico de RA se debe atender básicamente al espacio porta buscando la presencia de endotelitis e infiltrado linfocitario ⁽⁵¹³⁾. El RA se clasifica en tres grados según los hallazgos histopatológicos y su intensidad ⁽⁵²⁵⁾:

- Grado I o leve: endotelitis + infiltrado portal +lesión de menos del 50% de los ductos biliares;
- Grado II o moderado: lo anterior salvo que la afectación es de más del 50% de los ductos.
- Grado III o grave si al grado II se asocia NCL.

Hay pobre correlación entre la disfunción de la bioquímica hepática y la presencia de RA o su grado de gravedad histológica ⁽⁵²⁷⁾. Hasta el 47% de los injertos con evolución bioquímica normal en las tres primeras semanas postrasplante presentan RA. Por este motivo se ha propuesto la realización de biopsias protocolizadas en el primer mes postrasplante. Cuando se realiza una biopsia programada hacia el 7º-8º día postrasplante, el 80% de los casos presentan cambios de RA; la objeción a esta pauta de biopsias seriadas es que no todos los RA detectados requieren tratamiento ⁽⁵¹⁴⁾.

Se han descrito múltiples marcadores de rechazo agudo tanto en sangre (IL, ácidos biliares, TNF, ICAM-1, ácido hialurónico, eosinofilia en sangre, B2 microglobulina, etc) como en bilis (IL-2, IL-6, ICAM-1, modificaciones en la celularidad de la bilis) en un intento de diagnosticar el RA

lo antes posible sin necesidad de biopsia. Desgraciadamente, ningún marcador de forma aislada tiene suficiente sensibilidad y especificidad como para ser fiable y evitar el estudio histológico.

1.12.2.5 Rechazo ductopénico o crónico

El RC en pacientes con trasplante hepático es actualmente poco frecuente, de mecanismo inmunológico no aclarado (y, por lo tanto, difícil de tratar) y evolución impredecible aunque frecuentemente irreversible hacia el fracaso del injerto^(510, 528). El mecanismo inmunológico del RC no se conoce con precisión pero debe diferir del RA y se caracteriza, sobre todo, por la tendencia a la desaparición de los ductos biliares interlobulillares y septales⁽⁵²⁹⁾. Las células diana del RC son el epitelio biliar y el endotelio vascular que expresan HLA-II, mientras que los hepatocitos que expresan escasamente HLA-I y raramente HLA-II no son afectados por el RC.

Aunque lo más habitual es que el RC aparezca a partir de los 6 meses-1 año, ocasionalmente se puede presentar en los tres primeros meses⁽⁵¹⁷⁾. Esta última forma precoz de RC se denomina síndrome de pérdida precoz de ductos biliares (vanishing bile duct syndrome, VBDS).

La incidencia de RC ha experimentado un descenso progresivo con el paso de los años, muy posiblemente en relación con el mejor control de los niveles terapéuticos de los inmunosupresores (CsA, tacrolimus) en sangre, una disminución de los episodios de RA y a la aparición de nuevos fármacos (tacrolimus, MMF) con eficacia conocida en las formas iniciales del RC⁽⁵¹⁰⁾.

La incidencia de RC oscila entre el 2.5% y el 17% (media de 8%) en las 11 series de pacientes trasplantados analizadas por Wiesner (Clínica Mayo, USA) en 1991 sobre un total de más de 1400 pacientes. Actualmente la mayor parte de las series mantienen tasas por debajo del 4%^(514, 530, 531) y ha dejado de ser la principal causa de pérdida del injerto a largo plazo, ocupando este lugar las recurrencias de la enfermedad vírica en el injerto (HBV, HCV).

Los factores de riesgo asociados al desarrollo de RC serían el tipo de hepatopatía (colangitis esclerosante primaria), infección por CMV, sexo femenino, menor edad del receptor, incompatibilidad HLA y crossmatch linfocitotóxico positivo, elevado número, precocidad y gravedad de los episodios de rechazo agudo, mala respuesta de los episodios de RA al tratamiento, RA tardío (>6m-1 año), retrasplante por RC y bajos niveles en sangre de CsA^(521, 523, 532-534). Se ha mencionado también una mayor tendencia al RC en pacientes con recurrencia

de la hepatitis ^(535, 536) debido a que los fenómenos inflamatorios desencadenarían este tipo de respuesta inmune.

El RC cuando se diagnostica histológicamente suele ser un cuadro clínico bastante irreversible y caracterizado por colestasis grave, secundaria a la progresiva desaparición de ductos biliares (de pequeño tamaño) en los espacios porta y la aparición de arteriopatía obliterativa en arterias de mediano y gran tamaño.

El cuadro se instala paulatinamente en pocos meses y lleva finalmente al paciente a un severo deterioro clínico-bioquímico que si no se detiene con el trasplante acaba con la vida del paciente a corto plazo. Los pacientes adquieren un aspecto característico que consiste en ictericia progresiva que puede llegar a ser muy intensa, deterioro del estado general con adelgazamiento, lesiones por rascado debido al prurito, sequedad en piel y pelo lacio y frágil. Analíticamente se caracteriza por colestasis intensa en la que tanto la bilirrubina (mayor de 20 mg/dl) como las enzimas GGT y FA se encuentran sumamente elevadas. No es infrecuente la malabsorción intestinal debido a la disminución del flujo biliar al intestino y una moderada insuficiencia renal de causa multifactorial.

Ante pacientes con estas características clínico-analíticas se debe hacer diagnóstico diferencial con otras causas de colestasis grave como la patología obstructiva o recurrencia de la enfermedad vírica en el injerto. El cuadro clínico y las alteraciones de la bioquímica hepática sugieren el cuadro de RC, pero sólo la biopsia hepática, y sobre todo el estudio del hígado explantado lo confirma definitivamente. El diagnóstico de RC es difícil de establecer en fases iniciales y se acepta que para diagnosticar RC por biopsia se requiere que los ductos biliares interlobulillares y septales hayan desaparecido en más del 50% de al menos 20-25 espacios portales analizados ^(517, 537) ya que este nivel de pérdida de ductos acaba en el RC en el 80% de los casos.

En estadios iniciales, hasta el 20% de los RC presentan signos histopatológicos de RA ⁽⁵³⁷⁾ que dificultan la valoración de pérdida ductal en los espacios portales infiltrados. La atipia en las células de los ductos biliares (pleomorfismo nuclear, alteración de la polaridad celular y vacuolización citoplásmica) en ausencia de cambios inflamatorios llamativos, se considera como signo premonitorio de RC. No es infrecuente que la pérdida de ductos se asocie o se vea precedida por NCL de patogenia no aclarada y de un infiltrado inflamatorio portal crónico.

1.12.3 COMPLICACIONES TÉCNICAS

1.12.3.1 Complicaciones biliares

Según se ha mejorado la técnica, las complicaciones biliares han ido disminuyendo, aunque siguen siendo aún una causa importante de morbimortalidad, especialmente en los últimos años con las reconstrucciones más complejas en el donante vivo ⁽⁵³⁸⁾, y en el donante con muerte por parada cardíaca ⁽⁵³⁹⁾. Actualmente su incidencia está alrededor del 20%, estenosis biliares en torno al 12,8%, y fístulas en torno a 8,2%.

En los primeros artículos, las tasas de morbilidad se situaban en alrededor de un 50% y las tasas de mortalidad relacionada llegaban hasta un 25-30% ^(540, 541). Las recientes mejoras en la selección de órganos, la preservación, inmunosupresión y la normalización de los métodos de reconstrucción biliar han contribuido a reducir drásticamente la incidencia de estas complicaciones ^(290, 542-544).

Estas complicaciones incluyen una gran variedad de factores implicados, incluyendo la técnica de reconstrucción, el uso de tutor anastomótico, el tipo de procedimiento de trasplante de hígado, el órgano, la preservación, el rechazo crónico, trombosis de la arteria hepática, el receptor y las características de los donantes ⁽⁵⁴⁵⁾.

Una cuestión importante tras la complicación biliar después del trasplante hepático es la estrategia a seguir. Aunque la revisión quirúrgica solía ser el tratamiento estándar ^(546, 547), hoy en día, el tratamiento no quirúrgico de las complicaciones biliares se ha convertido en la práctica habitual, utilizando técnicas endoscópicas como las preferidas de diagnóstico y terapéuticas, evitando la necesidad de la cirugía en la mayoría de los pacientes, a pesar de las recidivas, al ser un tratamiento mucho menos agresivo ^(548, 549).

1.12.3.1.1 Fístula biliar

La incidencia media de la fuga biliar es del 8,2%. El inicio de la fístula biliar está comprendido entre el 1^{er} día postoperatorio hasta 6^o meses después del trasplante. La incidencia se estima en el 7,8% en donantes en muerte cerebral, llegando al 9,5% en donantes vivos ⁽⁵⁴⁵⁾.

La forma mas común en el pasado era una pequeña fuga peritubo de Kehr, que generalmente no precisaba tratamiento ⁽⁵⁵⁰⁾.

Cuando la fuga es mayor, se suele asociar dolor abdominal, ictericia, fiebre, leucocitosis y elevación de los enzimas de colestasis. Hay tres entidades diferentes en el concepto de fuga biliar: fístulas de la anastomosis, fugas desde la superficie de corte del injerto parcial y las fugas después de la eliminación del tubo en T.

La mayoría de las fugas biliares pueden tratarse de forma conservadora con la instauración de drenajes abdominales, drenajes biliares externos, o drenajes percutáneos guiados por radiología, resolviéndose hasta un 34% de los casos sin un tratamiento más agresivo ⁽⁵⁴⁵⁾. Cuando el tratamiento de la fuga biliar se hace necesario, el abordaje endoscópico incluyendo esfinterotomía y colocación de stent o drenaje nasobiliar es la opción de tratamiento preferida. Se restringe la cirugía para los pacientes con peritonitis franca y/o fugas importantes ^(544, 551-553), como es, en el caso cuando asocian estenosis.

1.12.3.1.2 Estenosis biliar

Se encuentran entre las complicaciones más comunes del trasplante hepático y en la primera época del trasplante afectaban a más de un tercio de los pacientes con una alta mortalidad ^(540, 546, 554).

Actualmente ha habido una disminución marcada de su incidencia, que ronda el 12,8%. Se puede presentar en cualquier momento tras el trasplante. La mayoría parecen presentarse dentro del 1º año, con un intervalo medio del momento de presentación de 5-8 meses después del trasplante ^(555, 556).

La incidencia de estenosis biliar es mayor en donantes vivos (19%) que en donante en muerte encefálica, lo que se solía explicar por devascularización del conducto biliar en la disección hiliar del injerto, provocando el cambio fibrótico alrededor de la anastomosis biliar y técnicamente, de difícil reconstrucción. La fístula biliar parece un factor de riesgo significativo para su posterior estenosis ^(557, 558).

Ha habido una transición exponencial en el manejo de la estenosis anastomótica, desde el tratamiento predominantemente quirúrgico hacia el tratamiento principalmente endoscópico. Aunque el abordaje percutáneo transhepático aún tiene un papel crítico en los casos de reconstrucción en Y de Roux ^(548, 559), el tratamiento quirúrgico se reserva para pacientes en los que no han funcionado los otros tratamientos, siendo el retrasplante la opción final cuando todos los demás fracasan ^{(549) (560)}.

La tasa de éxito de la CPRE varía desde el 40% al 92%. Sin embargo con enfoques endoscópicos más agresivos, se ha logrado una tasa de éxito del 80-90% ^(561, 562).

La recurrencia después de las estenosis anastomóticas es de aproximadamente 20% de los pacientes y todavía puede ser eficazmente tratados por la dilatación de estenosis y/o colocación de un stent ⁽⁵⁶³⁾.

Los principales inconvenientes de la dilatación endoscópica con colocación de uno o más stents como el estándar de manejo de las estenosis anastomóticas, es la necesidad de múltiples procedimientos durante períodos prolongados de tiempo, así como el riesgo de complicaciones asociadas, como la colangitis y pancreatitis ⁽⁵⁵⁶⁾; aunque parecen mínimos en comparación con los riesgos de la cirugía en las últimas revisiones ⁽⁵⁶⁴⁾.

1.12.3.2 Complicaciones vasculares

Las complicaciones vasculares en el trasplante hepático amenazan los resultados de los pacientes e injertos ^(565, 566). A pesar de que las hemorragias, estenosis y trombosis puede presentarse en cualquiera de las anastomosis vasculares (cava suprahepática e infrahepática, en la vena porta y la arteria hepática), la trombosis de la arteria hepática (TAH) y la trombosis de la vena porta (TVP) son las más comunes ⁽⁵⁶⁷⁻⁵⁶⁹⁾.

1.12.3.2.1 Trombosis arterial

La TAH es una complicación que se presenta del 4% al 15% de los trasplantados hepáticos y es, por lo general, más frecuente después del trasplante hepático en niños ⁽⁵⁷⁰⁻⁵⁷³⁾.

Los factores asociados con la TAH incluyen la disección de la pared arterial de la arteria hepática, imperfecciones técnicas de la anastomosis, estenosis del tronco celíaco, la compresión por el ligamento redondo del donante, la anatomía aberrante arterial del receptor, la reconstrucción arterial compleja del injerto, así como la alta resistencia microvascular arterial de salida, causada por el rechazo, o más graves por daños de isquemia-reperusión ^(574, 575).

A pesar de los avances en la técnica quirúrgica que han reducido la incidencia de la TAH, ésta sigue siendo una grave amenaza para los pacientes y la supervivencia del injerto ⁽⁵⁷⁴⁾.

Con el uso de quimioembolización transarterial (TACE) como tratamiento previo al trasplante para el carcinoma hepatocelular (CHC), la arteria hepática se puede lesionar, resultando en el aumento de la inflamación periarterial, friabilidad y una predisposición a TAH⁽⁵⁷⁶⁾. Además, hasta el 20% de los trasplantados hepáticos son realizados hoy en día por HCC, una enfermedad asociada con un estado de hipercoagulabilidad generalizada. Así, aunque la precisión técnica es el factor principal en la reconstrucción microvascular de la arteria hepática, otros factores concomitantes pueden predisponer a la TAH. El abanico de mortalidad varía según el momento de presentación: desde un 55,6% en TAH temprana hasta un 15% en TAH tardía⁽⁵⁷⁷⁾.

1.12.3.2.2 Trombosis portal

Presenta una incidencia entre el 3% y el 7% de los trasplantes hepáticos, similar a TAH. Puede ser fatal tanto para el injerto como para el paciente⁽⁵⁷⁸⁻⁵⁸²⁾.

La TVP en el postransplante se asocia a complicaciones técnicas (redundancia), trombosis preexistente que requiere tromboendovenectomía en el momento del trasplante, el tamaño pequeño de la vena porta (5 mm), la esplenectomía anterior y el uso de injertos venosos para la reconstrucción⁽⁵⁷⁸⁻⁵⁸⁰⁾. También se ha podido correlacionar en nuestra serie histórica con factores morfológicos del receptor y donante^(583, 584).

La presentación de TVP puede incluir hipertensión portal con hemorragia gastrointestinal, ascitis, elevación de las transaminasas y fallo agudo del injerto

1.12.3.2.3 Diagnóstico y tratamiento de las complicaciones vasculares

La presentación clínica de ambas entidades es variable, e incluye un amplio abanico de síntomas y signos que incluyen el deterioro analítico de enzimas hepáticos, la disfunción inicial del injerto, hasta el fallo hepático fulminante.

La presentación clínica de TAH varía en función del tiempo de inicio tras el trasplante. Acidosis metabólica grave, fiebre, síndrome de respuesta inflamatoria sistemática, o fallo hepático, pueden sobrevenir en la TAH temprana (menos de un mes después de la OLT), mientras que la presentación de TAH tardía puede variar en complicaciones biliares, como la sepsis biliar recurrente y la estenosis de la vía biliar, con un cuadro clínico asintomático, o con leve

elevación de las transaminasas y la bilirrubina ^(577, 585). En ambos casos el diagnóstico ha de ser confirmado por ecografía Doppler o angiografía.

El tratamiento de estas complicaciones ha implicado tradicionalmente la reexploración quirúrgica, trombectomía quirúrgica y revisión de las anastomosis. El fallo de la revisión quirúrgica, por lo general, requiere trasplante para salvar la vida. Recientes avances han hecho de la terapéutica anticoagulante basada en tratamientos percutáneos y fármacos trombolíticos, intervenciones posibles ⁽⁵⁸⁶⁾ pero como no se ha precisado el impacto de la TAH y de la TVP sobre la supervivencia del injerto y del paciente, la eficacia del tratamiento en sus diversas modalidades es desconocida.

Aunque en aproximadamente el 47% de las TAH se requiere trasplante hepático, los casos sin flujo progresivo, por fracaso del aloinjerto arterial, bien por trombosis incompleta, o progresiva que permita la circulación colateral, pueden ser resueltos por fibrinólisis, el tratamiento intervencionista o trombectomía quirúrgica ⁽⁵⁸⁷⁾.

1.12.4 COMPLICACIONES INFECCIOSAS

Son la causa más importante de morbimortalidad en los pacientes trasplantados. Más de dos tercios presentan alguna infección en el primer año postrasplante. Las infecciones en todos los trasplantes de órganos sólidos se presentan con un cronograma similar ⁽⁴⁸⁶⁾.

El período postoperatorio incluye el primer mes postrasplante, y predominan las infecciones bacterianas nosocomiales típicas (intervención quirúrgica, catéteres endovenosos, ingreso hospitalario prolongado) por *Estafilococos*, *Enterococos* y *Pseudomonas*, así como la reactivación del virus del herpes simple (VHS). Son menos frecuentes las infecciones fúngicas por *Candida* y *Aspergillus*.

El período intermedio ocupa del segundo al sexto mes postrasplante. En él predominan las infecciones por gérmenes oportunistas favorecidas por la inmunosupresión. El germen principal es el CMV. Son menos frecuentes los *Aspergillus*, *Criptococos*, *Listerias*, *Nocardia* y *Pneumocystis*.

El período tardío ocupa del sexto mes en adelante, y se caracteriza por las recidivas de la enfermedad viral (VHC, VHB), infecciones por el virus de Epstein-Bar (VEB) y otras infecciones comunes.

Para intentar controlar estas infecciones se recomienda una profilaxis antibiótica durante las 48 horas postrasplante, emplear la menor inmunosupresión posible, evitar tratamientos prolongados con esteroides y realizar profilaxis del CMV, bien universal o bien tratando anticipadamente a los pacientes con carga viral positiva ^(486, 588).

1.12.5 RECURRENCIA DE LA ENFERMEDAD HEPÁTICA

1.12.5.1 Hepatitis B

Se asocia con una alta tasa de recurrencia (por encima de 80-100%) sin ningún tratamiento ⁽⁵⁸⁹⁾. El riesgo de recurrencia post-trasplante VHB se asocia generalmente con el tipo de estado de viremia del paciente pre-trasplante ^(590, 591).

Los pacientes trasplantados por hepatitis B fulminante o cualquier tipo de la enfermedad de la hepatitis D relacionada con el virus, así como aquellos con carga viral indetectable o baja (2000-20 000 UI / ml) de suero VHB-ADN antes de la terapia antiviral se consideran en un riesgo más bajo.

Sin embargo, aquellos con una alta carga (2000-20 000 UI / ml) en suero VHB-ADN antes de la terapia antiviral están en alto riesgo de recurrencia del VHB post-trasplante ^(592, 593).

La profilaxis contra la reinfección del injerto es crucial para un buen resultado a largo plazo en pacientes trasplantados por VHB. Varias estrategias de prevención se han intentado o se están utilizando actualmente: HBIG sola, la monoterapia con antivirales, una combinación de HBIG con un antiviral con o sin HBIG, retiro después de un período determinado y con o sin HBIG lamivudina, seguido por la vacunación ⁽⁵⁹⁴⁻⁵⁹⁷⁾.

La terapia para la recurrencia del VHB es necesaria en caso de fracaso de la profilaxis. La inmunosupresión tomada por todos los pacientes después del trasplante aumenta los niveles de reproducción de VHB y aumenta el riesgo de progresión rápida de la enfermedad hepática en pacientes con recurrencia del VHB.

1.12.5.2 Hepatitis C

La recidiva del VHC después del trasplante hepático es casi universal y se produce al principio, observándose recidiva histológica en hasta un 70% de los pacientes durante el primer año tras el trasplante ^(598, 599). La cirrosis se desarrolla hasta en un 30% de los receptores de trasplante

después de 5 años con viremia VHC (+) persistente y se puede asociar con el fracaso del injerto ⁽⁶⁰⁰⁾ y la necesidad de retrasplante. Esto conduce a una menor tasa de supervivencia del paciente en comparación con los receptores de trasplante no-VHC ⁽³¹⁵⁾.

La erradicación del VHC con tratamiento antiviral mejora la supervivencia del paciente y del injerto ⁽⁶⁰¹⁻⁶⁰³⁾.

Los regímenes que combinan ribavirina (RBV) con interferón pegilado (PEG), las tasas de respuesta virológica sostenida (RVS), que van desde 28% a 45% con un máximo de 48 semanas de tratamiento parecen haber aumentado significativamente la supervivencia de injerto y paciente ⁽⁶⁰⁴⁻⁶⁰⁹⁾.

Actualmente, no se han establecido pautas para determinar el momento y el tipo de tratamiento después del trasplante hepático. En general, el enfoque para el tratamiento de VHC después del trasplante hepático es similar al pretrasplante: protocolo de 48 semanas de tratamiento con la evaluación de la cinética vírica a las 12 y 24 semanas ⁽⁶⁰⁶⁻⁶⁰⁸⁾.

Los pacientes con hepatitis C recurrente tras el trasplante es probable que funcionen de forma similar a una respuesta virológica retrasada debido a la inmunosupresión y, por tanto, una RVS tras 48 semanas de la terapia antiviral es de esperar, que sea menor que en un sistema inmune competente. Algunos centros han informado de la mejora de las tasas de RVS después de extender el tratamiento a 72 semanas o más, en los respondedores virales parciales tempranos (EVR parcial) ⁽⁶¹⁰⁻⁶¹²⁾.

Los respondedores virales parciales tempranos actualmente se definen como aquellos con el logro de una reducción de 2 log en los niveles de ARN-VHC con respecto al previo al tratamiento a las 12 semanas, pero en los que no se consigue ARN-VHC indetectable hasta después de 24 semanas de tratamiento ⁽⁶¹³⁾.

1.12.5.3 Hepatocarcinoma (HCC)

La experiencia inicial del trasplante hepático para HCC en los años ochenta fue desalentadora, ya que las tasas de recurrencia de más del 50% se registraron en muchas series, lo que cuestionó la indicación de trasplante hepático ⁽⁶¹⁴⁻⁶¹⁶⁾. En 1995, Mazzaferro y cols. ⁽³⁴²⁾ publican los resultados de un estudio prospectivo en el que se demostró que, mediante la adopción de

estrictos criterios de selección en relación con el tamaño y el número de nódulos tumorales, era posible lograr una supervivencia satisfactoria a largo plazo sin recidivas tras el trasplante.

Los criterios establecidos en dicho estudio, conocidos como los “criterios de Milán”, que desde entonces han sido la base para la selección de los pacientes con HCC en la cirrosis para trasplante, o su modificación en los criterios de San Francisco. Actualmente, la cirrosis asociada a HCC representa una de las principales indicaciones para trasplante de acuerdo con el informe de la United Network for Organ Sharing (UNOS). Así en 2008, el 17,5% de los 6.069 beneficiarios de un trasplante hepático eran portadores de HCC, mientras que 10.616 trasplantes han sido realizados hasta el año 2009 en Europa en los pacientes con HCC, según los datos de trasplante de hígado del Registro Europeo (ELTR).

Teniendo en cuenta que se trata de un tumor altamente agresivo, del 10% al 20% de los receptores desarrollan recurrencia del mismo. Esta tasa de fracaso es de particular relevancia en el campo del trasplante, donde uno de los axiomas es el de no desperdiciar recursos valiosos tales como los injertos hepáticos ^(617, 618).

La invasión vascular parece ser el factor predictivo de mayor valor ⁽⁶¹⁹⁾ pudiéndose influir por la Quimioembolización neoadyuvante ⁽⁶²⁰⁾, así como la edad más precoz ⁽⁶²¹⁾, la multicentricidad del mismo ^(622, 623), y parece que el mejor tratamiento, independientemente del cambio de inmunosupresión a Sirolimus, sería el añadir Sorafenib ^(624, 625).

1.12.6 NEOPLASIAS DE NOVO

La inmunosupresión favorece la aparición de tumores en el postrasplante ^(626, 627). Los datos del Registro Español de Trasplante de tumores *de novo* establecen una incidencia de los mismos en el 7,2% de los pacientes trasplantados, con una mediana de aparición a los 4 años postrasplante.

El más frecuente es el de piel, con el 30,4% de los tumores, seguido por el linfoma en el 15% de los casos. Los siguientes en frecuencia, con cifras por debajo del 10%, son los de pulmón, boca-lengua, laringe y vejiga ^(628, 629).

Se debe recomendar a los pacientes que eviten la exposición solar y abandonen el tabaco y el alcohol, por ser factores de riesgo de varios de ellos. Es necesario hacer un despistaje

periódico de estos tumores, sin olvidar los protocolos de cribado aceptados para otros tumores en la población general como los de mama, colon y próstata ⁽⁶³⁰⁾.

1.12.7 COMPLICACIONES MÉDICAS DURANTE EL SEGUIMIENTO

1.12.7.1 Renales

Como consecuencia de las alteraciones hemodinámicas derivadas de la intervención y el tratamiento inmunosupresor, el filtrado glomerular desciende un 60% en las primeras semanas postrasplante, estabilizándose posteriormente ⁽⁶³¹⁾.

Al año, la incidencia acumulada de insuficiencia renal en los trasplantados hepáticos es del 8%, y a los 5 años llega hasta el 18% ⁽⁶³²⁾.

Los anticalcineurínicos son los responsables de esta nefropatía, consistente en destrucción vascular renal, atrofia tubular, esclerosis glomerular, microangiopatía trombótica y fibrosis intersticial. Otros fármacos, como los aminoglucósidos y los antiinflamatorios no esteroideos, pueden agravarla.

Las lesiones son parcialmente reversibles en su comienzo, de ahí la importancia de emplear las menores dosis necesarias de anticalcineurínicos y combinarlos o sustituirlos por otros inmunosupresores menos nefrotóxicos en cuanto aparecen estas lesiones. El Micofenolato sería el inmunosupresor de elección para poder sustituir a los inhibidores de la calcineurina. Al cabo de dos años de trasplante hepático es posible mantener al enfermo en monoterapia con Micofenolato, con escaso riesgo de rechazo agudo.

1.12.7.2 Hiperlipemia

Aparece en el 40-66% de los trasplantados hepáticos. Es también un efecto secundario de los anticalcineurínicos, principalmente de la ciclosporina.

Son factores de riesgo para la aparición de problemas cardiovasculares que llegan a provocar el fallecimiento de estos pacientes a largo plazo. Para su corrección, además de insistir en el cambio de hábitos de vida, se pueden emplear los mismos fármacos que en la población inmunocompetente, fundamentalmente las estatinas ⁽⁶³¹⁾.

1.12.7.3 Diabetes mellitus

Aparece en el 10-30% de los pacientes trasplantados durante el primer año postrasplante. Su incidencia general es del 15%, ya que va disminuyendo con el tiempo a medida que se suprime el tratamiento esteroideo y se disminuyen las dosis de anticalcineurínicos, principalmente el tacrolimus. La obesidad y la infección por el VHC son también factores favorecedores. El manejo es similar al del paciente no trasplantado.

1.12.7.4 Hipertensión arterial

Aparece en el 50% de los receptores en los 6 primeros meses postrasplante y hasta en el 75% de los casos durante el seguimiento ⁽⁶³³⁾. El manejo implica corregir los factores de riesgo, disminuir las dosis de corticoides y anticalcineurínicos y emplear fármacos hipotensores, de entre los cuales los diuréticos, los bloqueadores de los canales de calcio y los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o de los receptores de la misma son los más recomendables ⁽⁶³¹⁾.

1.13 SUPERVIVENCIA DEL ENFERMO

El mejor conocimiento de la técnica quirúrgica, así como el mejor tratamiento y diagnóstico de las complicaciones postoperatorias, ha llevado a un progresivo aumento de la supervivencia de los receptores de trasplante hepático. A pesar de ello, la supervivencia se reduce un 3% por año transcurrido después del trasplante. Actualmente, y aunque varía enormemente en función de los grupos, la supervivencia del enfermo oscila entre el 55%-85% a 5 años ^(235, 236, 424, 634-636).

Se consideran trasplantes hepáticos de riesgo aquellos en los que, por sus características, es previsible que el resultado (supervivencia de pacientes e injertos) sea inferior al esperado globalmente según los registros nacionales e internacionales.

Son trasplantes de riesgo los que se hacen por HCC, cirrosis por el VHC, VHC+VIH, retrasplantes, receptores de edad avanzada, receptores con insuficiencia hepática avanzada, receptores que precisan manejo en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), tienen insuficiencia renal, diabetes mellitus o hipertensión portopulmonar ^(637, 638).

La supervivencia que ofrece el trasplante es rotundamente diferente a la que tienen los pacientes con hepatopatías terminales, con medianas de supervivencia por debajo del año de vida. Entre las indicaciones más frecuentes se puede apreciar que en el FHA existe mayor mortalidad inicial debido a la situación inestable del paciente y a la prevalencia de infecciones graves, mientras que a largo plazo se estabiliza la supervivencia. En el caso del HCC, la

supervivencia inicial es similar a otras indicaciones, mientras que desciende progresivamente a largo plazo por la recidiva de la enfermedad primaria ⁽⁶²⁸⁾.

1.14 SUPERVIVENCIA DEL INJERTO

A pesar de los avances en el manejo perioperatorio y la inmunosupresión, hasta el 22% de los pacientes sufren insuficiencia hepática del injerto (GF) después del primer trasplante hepático (235, 236, 639, 640).

Las causas de la disfunción del injerto después del trasplante hepático son el fallo primario del injerto y las complicaciones vasculares ^(569, 640, 641).

Las causas del fallo del injerto tardío incluyen la recurrencia de la enfermedad en el hígado, el rechazo crónico y las complicaciones biliares relacionada con una variedad de etiologías ^(236, 642-644).

1.15 RETRASPLANTE

El retrasplante hepático es la única opción de supervivencia cuando el injerto trasplantado falla. Se considera un procedimiento de alto riesgo debido a las exigencias técnicas de la operación y la gravedad de la enfermedad en el receptor. En la actualidad, el retrasplante hepático constituye aproximadamente el 5-22% de los trasplantes realizados ⁽⁶⁴⁵⁻⁶⁵²⁾.

El retrasplante sigue siendo controvertido, debido a los resultados de supervivencia inferiores en comparación con el trasplante hepático primario y la percepción de la injusticia de la utilización de un recurso escaso, cuando los resultados son superiores después de un trasplante primario ⁽⁶⁵³⁻⁶⁵⁶⁾.

Bajo el sistema actual, los injertos de hígado se asignan a los candidatos de trasplante con la mayor intensidad de la enfermedad, lo que limita el emparejamiento receptor-injerto. En este escenario, la calidad del injerto hepático asignado puede no ser adecuado para los candidatos a retrasplante, especialmente en los fallos primarios del injerto, que a menudo están más enfermos que los pacientes receptores primarios de trasplante hepático ⁽²²⁶⁾.

Cuando se analizan los resultados del trasplante hay que distinguir entre indicación urgente y electiva, debido a las diferencias en el intervalo de tiempo, las causas de trasplante y supervivencias de los pacientes.

En múltiples estudios se ha demostrado que la edad del receptor es un factor de riesgo para la supervivencia del paciente ^(647-649, 657).

Con relación a las características de los donantes para el trasplante, Linhares et al comunican que aquellos injertos de peor calidad, caracterizados por la inestabilidad hemodinámica, edad elevada y morbilidad asociada del donante, además de los daños de preservación, principalmente por largos periodos de isquemia fría; podrían explicar una mayor tasa de mortalidad de estos pacientes ⁽⁶⁵⁸⁾.

Durante la cirugía del trasplante la hemorragia es la principal complicación quirúrgica, y se puede presentar hasta en un 36% de los pacientes. La mayoría de las veces se presenta como un sangrado difuso, sin encontrar punto sangrante hasta en un 80% de las veces y generalmente requiere de grandes cantidades de transfusiones sanguíneas y reintervenciones quirúrgicas para controlarlo ^(649, 659).

La morbilidad es más alta en el trasplante fundamentalmente por las complicaciones hemorrágicas, ya comentadas; siendo también muy importantes las complicaciones infecciosas alcanzando niveles del 60%, predominando las de origen bacteriano (*enterococcus*, etc), micótico y vírico, con el CMV ⁽⁶⁶⁰⁾. Las complicaciones biliares, que alcanza niveles del 23%, son fundamentalmente fístulas y estenosis de la vía biliar.

La supervivencia en el trasplante es significativamente menor que la de pacientes no trasplantados ⁽⁶⁶¹⁾.

La supervivencia tras el trasplante oscila en función de las etiologías que han provocado el mismo, pero de forma general, se mantiene en torno al 70% al año y en torno al 55% a los 5 años ^(662, 663).

La mortalidad postoperatoria es mayor en el ReTH, con cifras mayores al 20%, siendo las principales causas la infección grave (40–60%), hemorragia (10–20%) y recidiva de la enfermedad (6–12%) ^(660, 664, 665).

La buena supervivencia a largo plazo se ha demostrado en un selecto grupo de los receptores de trasplante ^(640, 653, 654).

Los predictores independientes para la disminución de la supervivencia fueron: la edad mayor del receptor de 18 años, necesidad de ventilación mecánica en el momento de trasplante, bilirrubina total superior a 13 mg / dl, creatinina sérica mayor de 1,6 mg / dl y el tiempo de isquemia del injerto más de 12 horas ^(653, 666).

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS DE LA TESIS

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

El trasplante hepático, iniciado en 1963, dejó de considerarse un procedimiento experimental en 1983, y ha pasado a convertirse en una técnica de rutina aplicada sobre los enfermos con hepatopatía crónica terminal, fallo hepático fulminante o tumoraciones irresecables de otra forma.

La incidencia de la enfermedad hepática se incrementa desde los 20-35 años, alcanzando el pico máximo entre los 45-65 años y descendiendo a partir de los 65 años, a pesar de lo cual, el trasplante hepático en los pacientes mayores de 60 años se ha incrementado en número hasta representar prácticamente el 20% de todos los trasplantes realizados. Este hecho tiene su explicación por el constante crecimiento de la esperanza de vida de la población general, lo que hace que también los receptores mayores de 60 años aumenten de forma proporcional al propio envejecimiento de la población.

La controversia se plantea a la hora de la distribución de los donantes (escasos para un cada vez mayor número de receptores) entre mayores y menores de 60 años. Sin embargo al observar que la supervivencia y la calidad de vida pueden ser similares en los grupos de edad referidos, no podemos discriminar o excluir del trasplante hepático al grupo de mayores de 60 años. Así, en el ya clásico estudio de Pittsburgh ⁽¹⁸⁷⁾, se observa que el 93,9% de los receptores mayores de 60 años que sobrevivieron al trasplante hepático se encontraban en un status funcional grado I o II (recuperación completa o casi completa), pudiéndose hallar en una situación laboral productiva o, al menos, activa. Sin duda, habrá otros receptores mayores de 60 años que no retornarán a su trabajo debido a su incapacidad, jubilación o discriminación laboral, en función de su edad y condición de trasplantados, aunque parecen pesar más otros factores socioeconómicos que la edad en el momento del trasplante en la vuelta al trabajo ⁽⁶⁶⁷⁾. Así, la reincorporación al trabajo después del trasplante hepático sólo se produce entre el 25-37% de los enfermos ^(668, 669).

De igual manera, la mejora de la técnica quirúrgica, del manejo anestésico y del tratamiento inmunosupresor y postoperatorio, han hecho disminuir el concepto de agresividad inherente al trasplante hepático en sí mismo. De ahí la priorización de la edad biológica contra la cronológica, y también la importancia en la selección de candidatos con una priorización de la etiología y del estadio evolutivo de la hepatopatía sobre la edad cronológica del individuo. Hasta principios de los 80, la edad límite superior aceptada para los candidatos a trasplante hepático era de 50 años. Posteriormente, Starzl et al ⁽⁶⁷⁰⁾, en 1987, publicaron una serie de

pacientes transplantados mayores de 50 años con excelentes resultados. Más adelante el mismo grupo de Pittsburgh comunicó una serie de pacientes mayores de 60 años con buenos resultados ⁽¹⁸⁷⁾, no estableciéndose diferencias estadísticamente significativas con los grupos de receptores de menor edad. Y en fechas recientes el grupo de Vall D´hebron ⁽²⁰⁴⁾ demuestra buenos resultados por encima de 65 años.

Nuestra hipótesis es que con una buena selección de los receptores mayores de 60 años los resultados no deben diferir de manera significativa con respecto a los receptores menores de 60 años.

Nos planteamos un estudio retrospectivo, de casos y controles, que comprende dos grupos: 1) Grupo A de 180 pacientes mayores de 60 años, y 2) Grupo B, control, de 365 enfermos, con edades comprendidas entre los 18 y 59 años, con el fin de realizar un análisis comparativo de las variables preoperatorias de los donantes y de los receptores, y también de las variables intra y postoperatorias, incluyen la morbi-mortalidad y supervivencia de enfermo e injerto. Para evitar las interferencias en el estudio a realizar se han excluido los trasplantes infantiles, aquellos que involucren más de un órgano, aquellos de donante tipo Split, asistolia, donante vivo y los realizados en receptores VIH.

Así pues, los objetivos fijados, consistirán en realizar un análisis comparativo, pormenorizado entre el grupo A de estudio y el grupo B o control, incluyendo las siguientes variables:

1. Distribución de los receptores.
2. Características del donante.
3. Características del receptor.
4. Variables perioperatorias.
5. Variables de evolución.
6. Variables relacionadas con la inmunosupresión.
7. Complicaciones a corto plazo
8. Complicaciones infecciosas
9. Complicaciones a largo plazo
10. Complicaciones vasculares y biliares
11. Retrasplante
12. Supervivencia del receptor
13. Supervivencia del injerto
14. Mortalidad
15. Causas de mortalidad y cronología.

3. PACIENTES Y MÉTODOS

3. PACIENTES Y MÉTODOS

3.1 POBLACIÓN Y MARCO DE ESTUDIO

Entre Abril de 1986 y Diciembre de 2011 se han realizado 1573 trasplantes hepáticos en el Hospital Universitario “12 de Octubre”. Para realizar este estudio longitudinal y retrospectivo de casos y controles se han considerado solo los enfermos trasplantados entre el 11 de Marzo de 1990 (primer enfermo trasplantado de edad mayor o igual a 60 años) y el 31 de Diciembre del año 2009. Durante este periodo se realizaron 1324 trasplantes hepáticos en 1248 enfermos.

3.2 TIPO DE ESTUDIO

El estudio es retrospectivo longitudinal, correspondiendo a un diseño estadístico de casos y controles, de tal manera que el grupo A son los casos (enfermos trasplantados mayores de 60 años), y el grupo B (enfermos trasplantados menores de 60 años), los controles. La proporción entre los grupos es de 1:2, suficiente, desde el punto de vista estadístico. Para comprobar que los dos grupos eran diferentes desde el punto de vista de la edad, con significación estadística, se ha comprobado que la diferencia de medias de la edad en los grupos ha sido estadísticamente distinta, como sigue la diferencia de media de edades de 16,42 años (entre 14,97 y 17,87 con un intervalo de confianza del 95%), lo que según una t de Student para varianzas distintas tiene una significación $p < 0,000$. Sin embargo, los seguimientos de ambos grupos, sin ser iguales y presentando una diferencia de medias de 285 días (53,35-626,52 con intervalo de confianza de 95%), para varianzas distintas tiene una significación de $p = 0,845$. Los grupos mencionados son los que se han considerado para el cálculo de la supervivencia actuarial, para el estudio de la diferencia de causas de mortalidad, así como para el estudio de las diferentes variables en los dos grupos considerados.

3.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN

3.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Enfermos con trasplante hepático realizado entre 11 de Marzo de 1990 y el 31 de Diciembre de 2009
- Enfermos con trasplante hepático mayores de 14 años

3.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Receptores pediátricos menores de 14 años (146 trasplantes hepáticos).
- Receptores con trasplante hepático de órgano parcial o donante vivo.
- Receptores con trasplante hepático de donante en asistolia.
- Receptores con datos insuficientes o con seguimiento incompleto.
- Retrasplantes.

3.4 MUESTRA Y GRUPOS DE ESTUDIO

Después de aplicar los criterios de inclusión y exclusión, disponemos de una muestra de 545 enfermos. El seguimiento se cerró el 31 de Diciembre de 2011. El seguimiento medio ha sido de 2406 ± 1898 días (rango 0-7966). La distribución del grupo total respecto a sexo y edad: 388 varones (71,2%) y 157 mujeres (28,8%), con una edad media de $52,81 \pm 11,19$ años (rango 15-74)

Tabla 4: Número de injertos por receptor de trasplante en el conjunto de los enfermos trasplantados

Nº de enfermos	Nº de Trasplantes
517	1 Injertos
23	2 Injertos
5	3 Injertos
Total enfermos	Total trasplantes
545	578

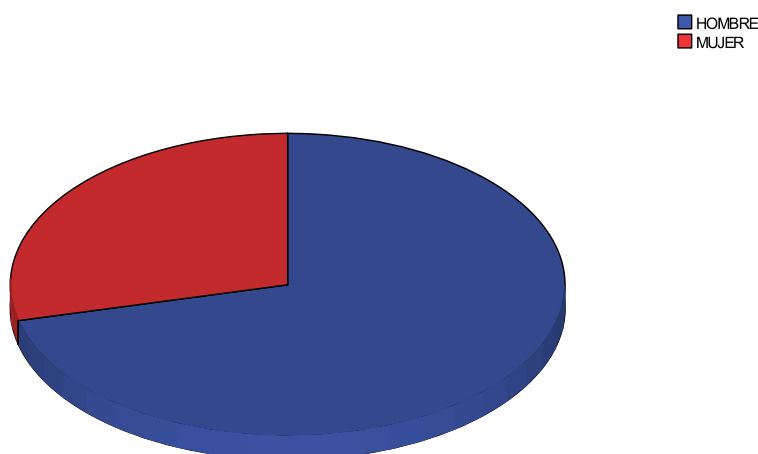


Figura 7: Distribución sectorial del sexo en el conjunto de los enfermos estudiados.

3.4.1 GRUPO A (GRUPO DE ESTUDIO)

Enfermos que han sido trasplantados con una edad igual o superior a sesenta años. Este grupo lo forman 180 pacientes. El seguimiento medio ha sido de 2215 ± 1908 días. La edad media ha sido de $63,81 \pm 2,97$ años (rango 60-74). La distribución con respecto al sexo ha sido de 121 hombres (67,2%) y 59 mujeres (32,8%).

Tabla 5: Número de enfermos trasplantados y número de injertos empleados en el grupo 1.

Nº de enfermos	Nº de injertos
164	1 Injerto
13	2 Injertos
3	3 Injertos
Total de enfermos: 180	Total de Injertos: 199

3.4.2 GRUPO B (GRUPO CONTROL)

Enfermos mayores de 14 años (límite de edad de los enfermos considerados pediátricos) y menores de 60 años. Este grupo lo forman 365 pacientes. El seguimiento medio ha sido de 2501 ± 1888 días. La edad media ha sido de $47,39 \pm 9,68$ años (rango 15-59) y la distribución con respecto al sexo: 267 varones (73,2%) y 98 mujeres (26,8%). El grupo de enfermo de menos de 60 años está formado como sigue:

Tabla 6: Número de enfermos trasplantados y número de injertos empleados en el grupo B.

Nº de enfermos	Nº de injertos
348	1 Injerto
15	2 Injertos
2	3 Injertos
Total de enfermos: 365	Total de Injertos: 384

3.5 METODOLOGÍA EN LA SELECCIÓN DE LOS DONANTES

Con fines de evitar posible sesgos, en el siguiente estudio solo se han incluido donantes con muerte cerebral, excluyéndose del mismo aquellos injertos calificados de subóptimos, a saber, injertos parciales, trasplantes en donantes en parada circulatoria, donantes vivos.

3.5.1 PROTOCOLO DE SELECCIÓN DE LOS DONANTES

En la selección de los donantes se emplearon los criterios presentes en el “Protocolo de trasplante hepático ortotópico del Hospital Universitario 12 de Octubre”; según el cual los donantes debían presentar las siguientes características:

1. Pacientes con muerte cerebral (cumpliendo los requisitos expuestos en la Ley sobre extracción y trasplante de órganos, Ley 30/79)
2. Desde Mayo de 1991, la edad no es un criterio de exclusión por sí misma, aceptándose donantes por encima de 65 años, sin límite de edad, si el donante no presenta otros criterios de marginalidad (macroesteatosis, etc.)
3. Causa de muerte cerebral:
 - Traumatismo craneoencefálico, abierto o cerrado.
 - Hemorragia cerebral.
 - Anoxia cerebral.
 - Tumor cerebral primario.
 - Intervención neuroquirúrgica.
 - Accidente cerebrovascular agudo.
4. Criterios de función renal y estabilidad hemodinámica deseables:
 - Presión arterial sistólica > 100 mmHg.
 - Presión venosa central > 5 cm H₂O.
 - Presión parcial de O₂ > 100 mmHg, con una saturación arterial 95%.
 - Hematocrito > 30%, realizando transfusiones si es preciso.
 - Diuresis > 50 ml/h y creatinina sérica normal al ingreso; o alteraciones de éstas que respondan a medidas habituales de hidratación.
 - Dopamina a dosis 10 µg/Kg/min. También se aceptan a dosis entre 10-20 µg/kg/min. Es la droga de elección si son necesarios los vasopresores.
 - En caso de diabetes insípida, la pitresina debe emplearse con precaución, por la disminución del flujo esplácnico que puede producir.
5. Contraindicaciones:
 - Infección (septicemia no tratada, sepsis intrabdominal, SIDA, hepatitis vírica, encefalitis límbica, síndrome de Guillain-Barrè, tuberculosis activa).
 - Drogadicción intravenosa, antecedentes de alcoholismo (contraindicación relativa).
 - Enfermedad hepatobiliar primaria o secundaria.
 - Lesión traumática hepática, rotura visceral (contraindicación relativa).

- Enfermedad tumoral (excepto tumor cerebral primario, sino presenta extensión extracraneal).
- Intoxicación (tipo de intoxicación).
- Parada cardiaca (contraindicación relativa).
- Hipotensión prolongada (tensión arterial sistólica <60 mmHg durante más de 20 minutos) o hipoxia prolongada, aunque deben valorarse individualmente (contraindicación relativa).
- Cirugía abdominal o hepatobiliar previa (contraindicación relativa).
- Elevación de bilirrubina directa o de transaminasas (contraindicación relativa).

3.5.2 OBTENCIÓN DEL INJERTO

3.5.2.1 Extracción hepática en el donante

La extracción fue realizada por un equipo de la Unidad de Trasplantes del Servicio de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales del “Hospital Universitario 12 de Octubre”, o por otro equipo de trasplante de los existentes en España.

Nosotros utilizamos la técnica descrita por Starzl et al. ⁽²⁶³⁾, en 1984, para la extracción multiorgánica. Así, se realiza una incisión xifopubiana, con esternotomía media en caso de extracción cardiopulmonar, ampliada con una incisión transversa bilateral a nivel umbilical, rechazando los colgajos musculocutáneos hacia afuera. Así se obtiene un abordaje óptimo a toda la cavidad abdominal.

Se valora morfológicamente el hígado y se detectan las posibles anomalías vasculares. La disección se comienza liberando el colon derecho y la raíz del mesenterio, rechazándolos medial y cranealmente para dejar expuestas la aorta abdominal y la vena cava inferior infrarrenales. Se pasan ligaduras gruesas a su alrededor que servirán para la sujeción de las cánulas de perfusión. Se liga y se secciona la arteria mesentérica inferior en el origen. A nivel del extremo superior de la raíz del mesenterio, por encima de la vena renal izquierda, es posible identificar el origen de la arteria mesentérica superior, que se disecciona y rodea con ligaduras, ligándose más adelante, justo antes de la perfusión, siempre que no existan ramas hepáticas accesorias o aberrantes.

Se traslada el campo al compartimento supramesocólico y se comienza la disección de las estructuras del hilio hepático. Se identifica y secciona el colédoco en su porción supraduodenal. Se disecciona la arteria hepática, ligando y seccionando las arterias gastroduodenal

y gástrica derecha o pilórica. Se disecciona el tronco celiaco para independizar y seccionar las arterias gástrica izquierda o coronario-estomáquica y esplénica. Para exponer la vena porta, en su trayecto extrahepático, se secciona previamente el páncreas a nivel del istmo y se liga y secciona la vena gástrica izquierda.

Se completa la disección con el aislamiento de la aorta supraceliaca rodeándola a continuación mediante ligaduras.

La instalación de las cánulas para la perfusión de la solución de preservación se realiza tras la administración de 3-5 mg/kg de heparina sódica intravenosa. La perfusión portal se realiza a través de una cánula instalada en la vena esplénica, en la mesentérica superior o en la vena mesentérica inferior. La perfusión arterial del hígado y de los riñones se realiza a través de una cánula situada en la arteria ilíaca derecha o en la aorta infrarrenal. Finalmente, se canula la vena cava inferior infrarrenal para permitir la salida de sangre y solución de preservación. Previamente a la perfusión, se ligan la arteria y vena mesentérica superiores, la arteria ilíaca izquierda (en caso de perfusión por ilíaca derecha) y la aorta supraceliaca, deteniéndose en este momento el soporte anestésico.

Durante el tiempo de perfusión, se liberan los ligamentos hepáticos y se seccionan, progresivamente, la aorta supraceliaca y la porción distal de la aurícula derecha en contigüidad con la vena cava suprahepática con un parche de diafragma. Se realiza la liberación de la cara posterior hepática y de la aorta hasta la arteria mesentérica superior. Se secciona la vena cava infrahepática justo por encima de las venas renales. En la liberación retrohepática se secciona la glándula suprarrenal derecha, incluyéndose con el injerto hepático una parte de ésta.

3.5.2.2 Calidad de los injertos

Los cirujanos que realizaron la extracción calificaron la calidad del injerto, en cada caso, en función de sus características macroscópicas: color, consistencia, presencia de esteatosis, etc. En los casos de anomalías macroscópicas, detectadas por el cirujano, sobre todo en aquellos donantes mayores de 60 años, se realiza biopsia por congelación, antes de decidir la utilización del injerto.

La biopsia de "tiempo 0", realizada después de perfundir el injerto, permite diagnosticar la presencia o no de esteatosis, lesiones de preservación, etc.

3.5.2.3 Preparación del injerto en banco

Tras la obtención del hígado del donante, es necesario realizar una disección minuciosa de las estructuras vasculares principales y biliares que van a ser empleadas en las anastomosis, así como independizar y ligar las venas tributarias a nivel de la vena cava suprahepática (infradiafragmática, suprarrenal derecha, etc.).

3.6 METODOLOGÍA EN LA SELECCIÓN DE LOS RECEPTORES

3.6.1 SELECCIÓN DEL RECEPTOR

Los receptores son seleccionados por los médicos del Servicio de Cirugía General, del Aparato Digestivo y Trasplante de Órganos Abdominales del hospital, en sesión de candidatos, con la colaboración del Servicio de Medicina del Aparato Digestivo y del Departamento de Medicina Interna (Unidad de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Cardiología, etc.), y en función de la etiología de la enfermedad, los informes previos de los pacientes, su situación actual y el pronóstico del paciente. Una vez aceptados como candidatos a Trasplante hepático, los enfermos son valorados por los Servicios de Anestesiología y Reanimación así como por Cuidados Intensivos. Aquellos enfermos con patología tumoral hepática son también valorados en la sesión de la Unidad de Hepatocarcinoma formada por cirujanos de trasplantes, especialistas en medicina del aparato digestivo, radiólogos, oncólogos, radiólogos intervencionistas y especialistas de anatomía patológica.

3.6.2 METODOLOGÍA DEL MANEJO DEL RECEPTOR

3.6.2.1 Intervención en el receptor

La intervención se inicia con una incisión en “T invertida”, colocándose valvas tractoras subcostales (laparostato de Stieber).

La hepatectomía ha variado según se ha realizado preservación de cava o no. Se libera el hilio hepático, disecando la vía biliar, la arteria hepática y la vena porta; las dos primeras se ligan y seccionan a nivel de sus ramas derecha e izquierda para poder acceder a la vena porta, que sería ligada y seccionada posteriormente, de forma inmediata en la técnica de no preservación de la vena cava, y más tardíamente tras la disección de la cava retrohepática, en la técnica de preservación de la cava. Se procede a la movilización hepática. Se disecan la vena cava inferior suprahepática e infrahepática, y tras el clampaje de prueba, se procede a la hepatectomía total. A partir de 1992, se realiza preservación de la cava del receptor, por lo que la hepatectomía en el receptor se hace separando la cava retrohepática del hígado, ligando las

venas retrohepáticas directamente, hasta acceder a las venas suprahepáticas, que son clampadas selectivamente, hasta la realización de la hepatectomía total.

La instalación del injerto se inicia con la anastomosis de la vena cava suprahepática mediante una sutura continua de polipropileno de 4/0. Posteriormente se anastomosa la vena cava infrahepática con sutura de polipropileno 5/0. Cuando se utiliza la técnica de piggy-back, la vena cava infrahepática del injerto se liga o bien se sutura. La vena porta se anastomosa con sutura continua de polipropileno del 7/0. La cara posterior con sutura continua, la anterior con puntos entrecortados, o continua. En algunos casos se detectó trombosis portal, realizándose trombectomía del tracto porto-mesentérico afectado.

Tras finalizar las anastomosis venosas, se procede a la reperfusión del injerto. En los casos en los que se realiza un lavado previo a la reperfusión se instaló una cánula de perfusión en la vena porta, por la que se perfunden 500 cc de suero Ringer. En los últimos años se realiza también un lavado del injerto en los primeros 250-300 ml de sangre procedente de la reperfusión portal.

La reconstrucción de la arteria hepática se completa con material irreabsorbible de 7/0, en puntos entrecortados. Para esta anastomosis se emplean múltiples combinaciones entre arterias de donante y arterias de receptor: tronco celiaco con tronco celiaco, tronco celiaco con hepática común, tronco celiaco con hepática propia-gastroduodenal, arteria hepática con arteria hepática, arteria hepática con tronco celiaco, arteria esplénica con hepática y otras combinaciones. La elección de una de estas técnicas se realiza en función de la mejor condición anatómica (anastomosis amplia, sin tensión ni angulación).

La continuidad de la vía biliar se efectuó mediante la anastomosis colédoco-coledociana con protección mediante tubo de Kher de silicona, colédoco-coledocostomía primaria sin drenaje biliar o colédoco-yeyunostomía. Se empleó para ello una sutura reabsorbible de material trenzado de 5-6/0, o en los últimos años material monofilamento reabsorbible de larga duración.

Antes del cierre, se realiza una hemostasia cuidadosa y se colocan 3 drenajes cerrados aspirativos, tipo Jackson-Pratt.

3.6.2.2 Valoración del funcionamiento del injerto durante el trasplante

La valoración del funcionamiento del hígado trasplantado comienza en el periodo intraoperatorio mediante la evaluación de la producción de bilis, tras la reperfusión del injerto,

a través del colédoco aún sin anastomosar. Aunque es difícil de cuantificar y es subjetivo, el flujo de bilis, su viscosidad y su coloración fueron útiles para calificar la producción de bilis de normal o escasa. Su normal producción tras la reperfusión constituye un parámetro fidedigno del buen funcionamiento del injerto.

La presencia de coagulopatía persistente, presentada tras la reperfusión, a pesar de la transfusión de hemoderivados, sugiere una alteración en la función hepática.

3.6.2.3 Estancia en UCI

Tras finalizar el trasplante, el paciente pasa a la Unidad de Cuidados Intensivos. Inicialmente los pacientes se mantuvieron en ventilación mecánica controlada y progresivamente, pasaron a ventilación intermitente sincronizada. Luego, permanecieron intubados hasta que los criterios espirométricos, gasométricos y radiológicos fueron los indicados para la extubación (fuerza inspiratoria mayor de 20 cm de H₂O, volumen tidal de al menos 5 ml / kg, capacidad vital igual o superior a 10 ml/ kg, gasometría arterial y radiografía de tórax aceptables).

Se llevó a cabo una monitorización hemodinámica completa, mediante un catéter en arteria pulmonar de Swan-Ganz (presión arterial pulmonar, presión capilar pulmonar y presión venosa central). Se obtuvieron medidas del gasto cardiaco mediante termodilución y se analizaron periódicamente los valores de las resistencias vasculares pulmonar y sistémica, así como el transporte, extracción y consumo de oxígeno. Se monitorizó la tensión arterial sistémica de forma cruenta mediante la instalación de un catéter en la arteria radial.

Se realizó tratamiento de la hipertensión arterial cuando la presión arterial media fue mayor de 110 mmHg, empleando nifedipina por vía sublingual o urapidilo intravenoso cuando lo anterior fracasaba.

La valoración neurológica se realizó mediante la escala de Glasgow, evaluándose la existencia de alteraciones neurológicas secundarias a trastornos de la función hepática, renal y metabólica.

Se comenzó con nutrición parenteral total en las primeras 24 horas postoperatorias, mediante soluciones de aminoácidos esenciales y no esenciales al 50% (1000 ml/ 24 horas) y dextrosa al 5% (1000 ml/ 24 horas). Si aparecieron datos de evolución tórpida de evolución del injerto, se utilizaron soluciones pobres en aminoácidos aromáticos, evitando los lípidos durante los primeros diez días. La alimentación oral se reanudó una vez solucionado el ileo paralítico postoperatorio, habitualmente hacia el tercer o cuarto día. Durante los últimos años se ha

intentado la administración de nutrición enteral precoz mediante la instalación en quirófano de sondas naso-yeyunales.

Se vigilaron diariamente la cantidad y el aspecto de los drenajes de Jackson-Pratt y del tubo en T de Kehr cuando estaba presente, para el despitaje de fístulas y sangrados.

Hubo que realizar anticoagulación, primero con heparina sódica i.v. y posteriormente con acenocumarol, a los enfermos que tenían trombosis portal durante la cirugía.

Todos los medios de monitorización invasiva fueron retirados lo más pronto posible.

Durante los tres primeros días del postoperatorio, se realizaron analíticas cada 8 horas y los siguientes días cada 12 y 24 horas, salvo complicaciones. Se determinó: hemoglobina y hematocrito, recuento y fórmula leucocitaria, iones (sodio, potasio, cloro y calcio), creatinina y amonio, glucosa, proteínas totales y albúmina, estudio de coagulación (actividad de protrombina, tiempo de cefalina, fibrinógeno y plaquetas), enzimas hepáticas (GOT, GPT, GGT, FA, LDH), bilirrubina total y gasometría. Se hizo radiología de tórax diariamente. Se tomaron cultivos de sangre, orina, secreciones bronquiales, bilis y drenajes, a su llegada a UCI y en cualquier momento en el que se presentase fiebre o signos infecciosos.

3.6.2.4 Valoración del funcionamiento del injerto trasplantado

La valoración de la función del injerto, durante el periodo postoperatorio inmediato, se basó en parámetros clínicos (estado general, estabilidad hemodinámica, estado metabólico) y de laboratorio (valoración de la integridad celular y de su capacidad de síntesis). Nuestro protocolo incluye la determinación diaria de GOT, GPT, GGT, FA, LDH, bilirrubina total, proteínas totales, albúmina, y actividad de protrombina. Dicho perfil permite hacer una estimación razonable, junto con la evaluación clínica, de la función hepática.

La presencia de alteraciones precoces en la función del injerto se sospecha ante la presencia de cifras de GOT > 1500 U/l y actividades de protrombina <60%, alteraciones en la producción de bilis y alteraciones hemodinámicas (tendencia al *shock*), alteraciones metabólicas (hipoglucemia), insuficiencia renal, acidosis metabólica y necesidad de ventilación mecánica. Ante la sospecha de disfunción primaria del injerto, es necesario descartar otras complicaciones por medio de distintas técnicas. Dentro del diagnóstico diferencial de las mismas se encuentran las complicaciones vasculares (trombosis de la arteria hepática o de la vena porta), complicaciones biliares (fístulas, estenosis) y rechazo. En estos casos, se realiza

ecografía-doppler abdominal (en nuestro protocolo al menos una en los primero 4 días), colangiografía, biopsia del injerto o tomografía computerizada.

3.6.2.5 Profilaxis infecciosa

El protocolo de profilaxis de la infección ha variado a lo largo de los años. En la actualidad, las pautas presentes son las que exponemos a continuación.

Todos los pacientes fueron sometidos a profilaxis antibacteriana desde la inducción anestésica mediante ceftazidima (1 g/8 horas/ i.v.) y teicoplanina (400 mg/12 horas/ i.v.) hasta 4 días después de la cirugía. En caso de alergia a betalactámicos se emplea teicoplanina 400 mg/i.v. /12 horas+ Aztreonam 2 g/ 8 horas/ i.v.

Solo se realiza profilaxis antifúngica en pacientes de alto riesgo, y sería realizada con anidulafungina 200 mg /i.v. en primera dosis y posteriores de 100 mg/24 horas /i.v. durante 14 días.

No se realiza profilaxis antiviral salvo sospecha. En casos de donante (+)/ receptor (-) para virus de Epstein-Barr o CMV, se realiza profilaxis con ganciclovir 5 mg/ kg/ 12 horas / i.v. de los días 14-28 días. Posteriormente, se mantiene valganciclovir 900 mg / v.o. durante 3 meses, ajustado a la función renal.

Como parte de la prevención del *Pneumocistis Jirovecii*, se administra septrim forte 1 cpr / L-X-V/ v.o. 6 meses.

3.6.2.6 Protocolo de inmunosupresión

El régimen de terapia inmunosupresora postrasplante se inicio basándose en ciclosporina y corticoides asociados a micofenolato o azatioprina, para devenir en los últimos años en un protocolo basado en tacrolimus y corticoides. Desde 1996 se reemplaza la azatioprina por el micofenolato mofetilo, tanto en los protocolos de primera intención como en aquellos de rescate tras rechazos.

En los regímenes de ciclosporina se han suspendido los corticoides entre el 3º y 12º mes, por cuanto que en aquellos regímenes de tacrolimus se han suspendido alrededor de los 3-6 meses.

3.6.2.6.1 Dosificación de la inmunosupresión

3.6.2.6.1.1 *Dosis y niveles de inhibidores de la síntesis de ácidos nucleicos*

- Azatioprina: se ha administrado a dosis de 1 mg/ kg/ día, reduciendo la dosis en caso de trombocitopenia.
- Micofenolato: la asociación de micofenolato a los anticalcineurínicos supone una reducción de las dosis de estos. La dosificación recomendada oscila entre 1 a 2 gramos diarios repartidos en dos dosis. Los criterios que se han empleado para mantener a los enfermos con trasplante hepático en régimen de monoterapia con micofenolato son los siguientes:
 1. Función hepática estable.
 2. Ausencia de rechazo agudo en los últimos 15 meses.
 3. Presentación de uno o más de los siguientes efectos adversos: disfunción renal crónica (creatinina >1,4 ng/dl), hipertensión arterial (TAS >140 mmHg o TAD >90 mmHg), diabetes o recidiva de VHC.

3.6.2.6.1.2 Dosis y niveles de inhibidores de la calcineurina

Las dosis se administran para mantener los siguientes niveles, diferentes según el periodo de seguimiento postrasplante.

- Ciclosporina: se mantienen niveles entre 200-300 ng/ ml durante el primer mes, descendiendo progresivamente hasta niveles de 100-150ng/ ml durante los primeros 6 meses
- Tacrolimus: durante el primer mes se mantienen niveles entre 10-15 ng/ ml; entre el 2º-6º mes se mantienen niveles de 8-12 ng/ ml; a partir del 7º mes se disminuye a 5-8 ng/ml para estabilizarlos a partir del año en 5 ng/ ml.

3.6.2.6.1.3 Dosis de corticoides

Se administran inicialmente de forma endovenosa a dosis de 2 mg/ kg/ día, disminuyendo la dosis total hasta llegar al séptimo día a 0,3 mg/ kg/ día de prednisona oral

3.6.2.6.1.4 Dosis y niveles de m-TOR

- Rapamicina: en nuestra experiencia y en monoterapia se inicia con una dosis de choque de 4 mg en una sola dosis el primer día, 2 mg /día entre los 2-10 días. Entre el 7º-10º días se monitorizan los niveles, debiendo mantenerlos entre los 5-10µg/ml. Con

estos niveles terapéuticos, los inhibidores de calcineurina o el micofenolato se van reduciendo hasta su retirada de manera progresiva en 1-2 meses. Se puede emplear en combinación con ICN, o en monoterapia en casos de:

1. Trasplante por hepatocarcinoma.
 2. Tumores *de novo* (sarcoma de Kaposi, linfoma, etc.).
 3. Nefrotoxicidad por ICN.
- Everolimus: la dosis inicial total recomendada en nuestra serie es 0,75-1,5 mg, vía oral, repartida en dos dosis. Las dosis posteriores deben modificarse para mantener unos niveles terapéuticos en plasma de 3-8 ng/ml

3.6.2.6.2 Tratamiento del rechazo

En nuestra experiencia el tratamiento del rechazo es el siguiente:

- Rechazo grado I: aumento de la dosis de los ICN
- Rechazo grado II-III: tres bolos de 1 g de metilprednisolona y eventual posterior pauta de descenso, y aumento de ICN. Si los niveles de éstos son bajos, en algunos casos, se asocia micofenolato mofetilo.
- Rechazo corticorresistente: tratamiento mediante anticuerpos (timoglobulina, basiliximab, OKT3, etc.)

3.6.2.7 **Seguimiento**

El seguimiento varía según los distintos equipos de trasplante. En los enfermos trasplantados en el “Hospital Univeristario 12 de Octubre” éste se resume a continuación.

En cada consulta ambulatoria del paciente trasplantado se han evaluado especialmente los siguientes aspectos: estado general, función del injerto, inmunosupresión, presencia de efectos adversos, complicaciones infecciosas, cardiovasculares, renales y recurrencia de la enfermedad (viral, tumoral, etc.). El seguimiento del paciente trasplantado ha requerido un control frecuente y estricto debido a la posibilidad de la aparición de complicaciones.

Las alteraciones de la función hepática se han debido a rechazos agudos, crónicos, infecciones virales, problemas vasculares o problemas en la vía biliar. Si ha existido reingreso por alteración del perfil hepático, la prueba diagnóstica inicial ha sido la ecografía-doppler, seguida de biopsia hepática si la primera era normal.

Las principales enfermedades crónicas hepáticas que han afectado a los trasplantados en el seguimiento ambulatorio, han sido el rechazo crónico y la recidiva de la hepatitis. Han sido motivo de reingreso las biopsias de control, la retirada de tubo de Kehr e intervenciones menores como hernias o eventraciones. Sin embargo las infecciones menores, orofaríngeas o de vía urinaria, tanto virales, bacterianas o fúngicas, han podido ser tratadas de forma ambulatoria.

La conducta a seguir en las alteraciones de los test de función hepática ha sido comprobar los niveles de inmunosupresor, serología viral para hepatitis, en el caso que fuesen negativas previamente, y realizar una ecografía hepática. Si la vía biliar ha aparecido dilatada se ha realizado una colangiografía transparietohepática o retrógrada endoscópica y ante el diagnóstico de obstrucción o estenosis, se ha planteado tratamiento quirúrgico o endoscópico. Si la vía biliar no está dilatada, se ha indicado la realización de una biopsia hepática y ante el diagnóstico de rechazo con niveles óptimos de inmunosupresión éste se ha tratado. Si el resultado de la biopsia ha sido de recidiva viral, se ha realizado seguimiento clínico y eventualmente se ha ajustado inmunosupresión. La valoración de tratamiento antiviral se solicita a los especialistas de medicina del aparato digestivo. Si el diagnóstico ha sido de rechazo crónico, en unos casos se ha intentado la conversión de ciclosporina a tacrolimus, con seguimiento estrecho o la adición de micofenolato. La falta de mejoría obliga a reincluir al paciente en lista de retrasplante. Si se ha diagnosticado isquemia en periodo precoz, y no hallamos causa vascular que lo justifique, también se indica retrasplante. En ocasiones la colangiopatía isquémica admite tratamiento tanto endoscópico como quirúrgico que evita el retrasplante.

3.7 DEFINICIÓN DE VARIABLES Y FORMAS DE MEDIDA

Se definen las variables que serán analizadas en este estudio comparativo de casos y controles

3.7.1 INDICACIÓN DEL TRASPLANTE

En función de la etiología de la hepatopatía de base del paciente, que se ha confirmado en la anatomía patológica de la muestra obtenida, o al menos ha sido compatible con la misma, se han definido los siguientes grupos: cirrosis enólica, cirrosis VHC, cirrosis VHB, cirrosis VHC+ hepatocarcinoma, cirrosis enólica+ hepatocarcinoma, cirrosis VHC+enólica, hepatopatía fulminante, cirrosis de origen criptogénico, cirrosis biliar primaria, cirrosis VHB+enólica, poliquistosis hepática, cirrosis VHC+VHB, hepatopatía autoinmune, hiperoxaluria, hemocromatosis, cirrosis VHB+hepatocarcinoma, Budd-Chiari.

De forma independiente se han analizado los grupos de hepatocarcinoma en pieza anatomopatológica, así como VHC aun PCR (-).

3.7.2 VARIABLES DEPENDIENTES DEL DONANTE

3.7.2.1 Edad del donante

La edad del donante se ha contabilizado en años enteros.

3.7.2.2 Sexo del donante

Se ha diferenciado entre donantes masculinos, de aquellos de género femenino.

3.7.2.3 Antropometría del donante

Para la recogida de dichos datos hemos empleado los datos registrados por las coordinadoras de trasplante, responsables de la extracción. A saber, el peso se refirió en kilogramos y la estatura en centímetros. El sexo es el referido en el informe de la coordinación de trasplante en la oferta.

3.7.2.4 Compatibilidad donante-receptor

La compatibilidad del grupo sanguíneo ABO se ha clasificado en isogrupo, como del mismo grupo sanguíneo, compatible, como grupo A o B para AB, 0 para A, B o AB; e incompatible del resto de combinaciones.

3.7.2.5 Días de UCI del donante

La estancia de los donantes en la Unidad de Cuidados intensivos se considera desde el momento de ingreso, hasta el momento de realización de la extracción. Se ha computado en días. Se contabilizó como 0 si el donante ha estado menos de 12 horas en UCI.

3.7.2.6 Empleo de drogas vasoactivas en el donante

Para dicho estudio hemos empleado dos variables: la primera en cuanto a la necesidad de drogas vasoactivas o no, en las dosis que sea y siendo esta cual fuera, y la segunda referida a si las mismas han sido noradrenalina, dopamina, adrenalina, dobutamina, o combinación de noradrenalina y dopamina.

3.7.2.7 Solución de preservación

En nuestra serie se han empleado inicialmente la solución de preservación de la Universidad de Wisconsin, y posteriormente aunque no de forma unánime la solución de Celsior, quedando a juicio del cirujano extractor el empleo de uno u otro tipo de solución de preservación. Teóricamente la perfusión con Celsior, al ser menos viscosa difundiría mejor en la microvascularización y preservaría mejor tejidos más sensibles a la isquemia, aunque no se ha podido demostrar.

3.7.2.8 Grado de esteatosis

El grado de esteatosis del injerto en la biopsia antes del implante o de “tiempo 0” se ha clasificado en dos tipos: el primero ante la presencia de microesteatosis, o de macroesteatosis, dándole mayor relevancia a la segunda, y en caso de concurrencia solo midiendo la macroesteatosis, así como el porcentaje de la misma en leve <30%, moderada 30%-40% y grave >40%.

3.7.2.9 Lesión de preservación del injerto

La biopsia en el “tiempo 0”, realizada durante el implante del injerto, permitió diagnosticar la presencia o no de lesiones de preservación. Se ha clasificado en mínima, o cambios mínimos de recolección grado 0, leve la de grado 1, moderada de grado 2, y grave o de grado 3. La presencia de leucocitos neutrófilos en las interfases periportal y pericentral, el número de necrosis monocelulares diseminadas por el lobulillo y la existencia de necrosis hemorrágica pericentral son características anatomopatológicas que permiten graduar la lesión de preservación.

3.7.2.10 Otros parámetros del donante

Así mismo, se han valorado en este estudio otras variables con influencia teórica en la calidad del injerto como son la parada cardíaca del donante, la hipotensión del mismo (si cumple cualquiera de los siguientes criterios: tensión sistólica inferior a 70 mmHg o diastólica inferior a 40 mmHg, durante más de quince minutos), y el Hospital de procedencia del donante

3.7.3 CARACTERÍSTICAS PRE-TRASPLANTE DEL RECEPTOR

3.7.3.1 Edad del receptor

Se ha recogido la edad que tenían los pacientes en el momento del trasplante, para clasificar a los receptores en uno u otro grupo de estudio.

3.7.3.2 Sexo del receptor

Se ha analizado si la proporción de enfermos de uno y otro sexo era similar o no en los grupos de edad superior e inferior a 60 años.

3.7.3.3 Antecedentes de hábito tabáquico

Para la correcta equiparación de los grupos creemos necesario el estudio de los antecedentes tabáquicos en ambos grupos, de modo que se han clasificado en fumadores activos, ex-fumadores, sin han cesado el hábito tabáquico en los seis meses previos al trasplante o no fumadores.

3.7.3.4 Morbilidad asociada

Hemos considerado de forma colectiva e individualizada las morbilidades de los pacientes definidas como la presencia en los mismos de:

- HTA: sólo se han considerado como tales aquellas en tratamiento farmacológico.
- DM: a su vez los hemos clasificado en no diabéticos, en aquellos diabéticos que no precisan insulina y en aquellos que si la precisan.
- Nefropatía: hemos considerado como tales a aquellos pacientes que presentan una creatinina superior a 1.5 mg/dl pretrasplante
- Cardiopatías: si han presentado alguna cardiopatía que ha precisado tratamiento médico o hemodinámico.
- Neumopatías: si han presentado alguna enfermedad respiratoria que ha precisado tratamiento médico.

3.7.3.5 Variables analíticas pre-trasplante

Se han registrado los valores de la hemoglobina previa al trasplante, el recuento de plaquetas, albúmina, INR, bilirrubina total pre-trasplante, creatinina, sodio pre-trasplante, en función de la analítica realizada al receptor, en el momento de ingreso para recibir el trasplante hepático.

3.7.3.6 Estadio de Child-Pugh-Turcotte

Se han clasificado los enfermos según el estadio de C-P-T previo al trasplante: estadio A entre 5-6, B entre 7-9 y C si sumaban 10-15 puntos. Por la encefalopatía se otorga un punto si no existe; dos, si es grado I-II; y tres, si es grado III-IV. Por la ascitis se da un punto si no existe; dos si precisa tratamiento diurético; y tres, si es refractaria a tratamiento diurético. Por la bilirrubina en mg/dl, se da un punto si es <2; dos, si está entre 2-3; y tres, si es superior a 3mg/dl. Por la albúmina, medida en g/dl, se da un punto si es mayor de 3,5; dos, si se

encuentra entre 3,5-2,8; y tres, si es inferior a 2,8. En cuanto a la actividad de protrombina, se ha considerado ésta en aquellos pacientes sometidos a trasplante hepático previo al año 2005, sumando un punto si es mayor del 50%; dos puntos, si está entre el 30%-50%; y tres puntos, si es inferior al 30%; empleándose la clasificación modificada desde la aparición del INR, tomándose al mismo como referente, y empleándolo dando un punto si se sitúa entre 0-1,7; dos si se sitúa entre 1,7-2,3; y tres, si es superior a 2,3.

3.7.3.7 Índices de MELD y MELD-Na

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 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. 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>

3.7.4 VARIABLES PRE E INTRAOPERATORIAS

3.7.4.1 Tiempo de isquemia total

El tiempo de isquemia total se define como el resultado de la suma de los tiempos de isquemia fría y caliente:

- Tiempo de Isquemia fría (TIF): Se define como el tiempo cronometrado desde el momento de clampaje de la aorta en el donante e inicio de la perfusión, hasta el momento en que se extrae el injerto del líquido de preservación para iniciar el implante en el receptor
- Tiempo de isquemia caliente (TIC): Se define como el tiempo comprendido entre el abandono de la solución de preservación helada hasta la perfusión venosa del injerto ya colocado en el receptor (desclampaje portal)

3.7.4.2 Técnica para el mantenimiento en la fase anhepática

El trasplante comenzó realizándose con el uso de by-pass extracorpóreo para mantenimiento de la fase anhepática. De esta manera se llevó a cabo el implante entre 1986-1989; sin embargo, la evolución de la técnica llevó al clampaje sin by-pass entre 1989-1992. Posteriormente, y hasta el momento actual, se realiza la técnica de piggy-back, es decir sin

precisar de circulación extracorpórea y manteniendo la circulación portal del hígado del receptor hasta prácticamente el clampaje de las venas suprahepáticas.

3.7.4.3 Trombosis portal

Variable del receptor previa al trasplante, que en caso de ser completa contraindica el trasplante hepático por motivos técnicos en muchos centros, no en el nuestro. Se define como ausencia de trombosis portal, parcial 0-90%, y completa si mayor del 90% de la luz.

3.7.4.4 Técnica de reconstrucción de la vía biliar

La reconstrucción de la vía biliar se ha realizado mediante la anastomosis del colédoco del donante con el colédoco del receptor sin tubo en T de Kehr, con tubo en T de Kehr y mediante derivaciones biliodigestivas, en función de los criterios del equipo de implante. Habitualmente se realiza colédoco-coledocostomía, pero en función de disparidad de diámetros de vía biliar, o de imposibilidad de reconstrucción por longitud de la misma, se puede optar por una u otra técnica.

3.7.4.5 Unidades de sangre transfundidas

Se ha medido el número de unidades de concentrados de hematíes, de 300cc cada unidad.

3.7.4.6 Unidades de plasma y plaquetas transfundidos durante el trasplante

Para calcular exactamente el volumen de hemoderivados transfundidos se considera el volumen de plasma fresco congelado en unidades de 200cc/ud, y las plaquetas en 40 cc/ud

3.7.5 VARIABLES DE ESTANCIA HOSPITALARIA Y FUNCIÓN DEL INJERTO

3.7.5.1 Días de estancia hospitalaria

Para el cálculo de esta variable se han tenido en cuenta el número de días de estancia en UCI durante el postrasplante inmediato y el número de días posteriores en planta, considerándose los reingresos en UCI en los días de estancia hospitalaria en planta.

3.7.5.2 Parámetros de función hepática en el séptimo día post-trasplante

Se registran la bilirrubina total, las enzimas de citolisis GOT y GPT así como la actividad de protrombina, como parámetros indirectos de la función del injerto, menos influenciados en estas fechas por las alteraciones de la inmunosupresión, ya estabilizado generalmente el

paciente en cuanto a la necesidad de hemoderivados, y generalmente en planta ya en régimen de alimentación oral.

3.7.5.3 Parámetros de función hepática al alta

Se consideran bien las analíticas del día de alta, o si estas no existieran, las del día anterior al alta. Si el paciente ha fallecido, no se recogen analíticas. De nuevo se consideran la bilirrubina total, las enzimas de citolisis GOT, GPT y la actividad de protrombina.

3.7.6 VARIABLES RELACIONADAS CON LA INMUNOSUPRESIÓN

3.7.6.1 Inmunosupresión inicial

Se considera aquella que tenía el paciente a partir del séptimo día postoperatorio.

3.7.6.2 Inmunosupresión al final de estudio

Es la inmunosupresión que tomaba el paciente antes de su fallecimiento o la última registrada en los comentarios de evolución hasta 2010. Aquí se amplía el rango de inmunosupresores, apareciendo monoterapia con micofenolato, y nuevos inmunosupresores como everolimus o sirolimus, más aptos ante intolerancia a anticalcineurínicos, o en pacientes con hepatocarcinoma, o en aquellos con mayor sensibilidad renal a anticalcineurínicos.

3.7.6.3 Empleo final de corticoides

Esta variable trata de registrar a aquellos pacientes que por múltiples rechazos o por mal control de inmunosupresión están con dosis de corticoides al final de 2010 o previo a su fallecimiento.

3.7.6.4 Rechazo

Se ha contabilizado el número de rechazos agudos que se han diagnosticado anatomopatológicamente tras el trasplante, así como el tiempo transcurrido entre el primer rechazo y el trasplante. La tríada diagnóstica histopatológica que definió el rechazo agudo ha sido: infiltrado inflamatorio portal mixto, endotelitis/flebitis y lesión ductal.

La intensidad del rechazo agudo se valoró en función de los cambios microscópicos existentes en la biopsia hepática:

- Compatible con rechazo: infiltrado inflamatorio periportal, sin endotelitis/flebitis y lesiones del epitelio biliar con afectación de menos del 50% de los ductos (se interpreta como rechazo si se han descartado otras causas de disfunción hepática).
- Grado I: triada diagnóstica típica.
- Grado II: las lesiones epiteliales aparecen en más del 50% de los ductos biliares.
- Grado III: se añaden arteritis y/o necrosis lobulillar confluyente y/o desaparición o destrucción de ductos biliares.

3.7.6.4.1 Rechazo agudo corticorresistente

Se tuvieron en consideración todos los rechazos agudos aparecidos desde el trasplante hasta la última revisión, su grado y el número de rechazos agudos corticorresistentes. En general, todos los rechazos de grado I o superiores, siempre que no estén asociados a niveles bajos de inmunosupresión, son tratados mediante bolos de corticoides, y si no existe normalización analítica, se suele repetir la biopsia. Si tras los bolos y con niveles de inhibidor de la calcineurina en rango terapéutico, no existe normalización ni analítica ni histopatológica, se procede al tratamiento con anticuerpos (timoglobulina o basiliximab).

3.7.6.4.2 Rechazo crónico en la evolución

Se han revisado la totalidad de las biopsias de los pacientes en estudio, clasificándolos en pacientes con o sin rechazo crónico o ductopénico en algún momento de su evolución. Para el diagnóstico es necesario la presencia de endarteriopatía fibroproliferativa, necrosis segmentaria del epitelio biliar con ausencia de ductos en el espacio porta, infiltrado portal mononuclear leve o moderado, necrosis hepatocitaria y colestasis central a nivel lobulillar.

3.7.7 COMPLICACIONES POST-TRASPLANTE

3.7.7.1 Fallo primario del injerto

Pese a no existir una definición de consenso del fallo primario de injerto, en este estudio hemos considerado como tal aquel que se ha producido en los siete primeros días postrasplante y ha motivado el retrasplante o la muerte del paciente.

3.7.7.2 Fracaso multisistémico

Se define como aquella situación clínica que implique el fallo de al menos tres sistemas del organismo que no habían fallado previamente.

3.7.7.3 Fallo respiratorio

Se define en este estudio como aquella situación clínica, pasados los primeros 5 días postrasplante, que impide la extubación del paciente o implique la necesidad de una nueva intubación.

3.7.7.4 Fracaso renal agudo post-trasplante

Se define en este estudio como el aumento al doble de la creatinina basal del paciente o cuando esta supera los 2 mg /dl, partiendo de una creatinina basal < de 1.5 mg/dl

3.7.7.5 Complicaciones infecciosas

Definimos infección en este estudio como aquella manifestación en el paciente que curse con repercusión clínica y cultivo positivo, bien de sangre o de líquido orgánico, con crecimiento bacteriano representativo. Se ha dividido en función del tipo de germen en vírica, bacteriana y fúngica.

3.7.7.6 Mortalidad post-trasplante (hospitalización)

Se define como toda muerte acaecida durante el primer ingreso del paciente bien sea producida en UCI o en planta, siempre y cuando el paciente no se haya dado de alta a su domicilio.

3.7.8 COMPLICACIONES DURANTE EL SEGUIMIENTO

3.7.8.1 Tumores *de novo*

Se ha estudiado la incidencia de los tumores *de novo* postrasplante en los receptores incluidos en la serie, así como el periodo de tiempo entre el diagnóstico anatomopatológico del tumor y el trasplante hepático. Así mismo se han estudiado los segundos tumores de novo.

3.7.8.2 Recidiva VHC

A pesar de que se considera la recidiva VHC como un hecho general del trasplante hepático por esta etiología, hemos considerado esta variable en este estudio, en tanto la existencia de alteraciones en la biopsia achacables a un aumento de la carga viral y por la presencia del mismo virus.

3.7.8.3 Recidiva HCC

Se considera en este estudio como tal la aparición de recurrencia de enfermedad tumoral para lo que se exige un aumento de la alfafetoproteína asociado a imágenes sugestivas en pruebas de imagen.

3.7.8.4 Patología cardiovascular *de novo*

Se incluyen en este grupo las aparición *de novo* en los trasplantados de enfermedades cardiovasculares como pueda ser la cardiopatía isquémica o la HTA, no presentada previamente, que requiera tratamiento farmacológico.

3.7.8.5 Insuficiencia renal *de novo*

Se considera en este estudio como tal aquella que manifiestan los pacientes trasplantados que no la habían presentado previamente, como deterioro de las cifras de creatinina por encima de 1,5mg/ dl, o el doble de la basal en aquellos pacientes trasplantados que eran insuficientes antes del trasplante.

3.7.8.6 Complicaciones vasculares

Se han revisado todas las complicaciones vasculares como la trombosis de la arteria hepática, estenosis arterial, rotura de la arteria hepática, trombosis portal, trombosis vena cava suprahepática, etc.

3.7.8.7 Complicaciones biliares

Se han revisado los pacientes trasplantados que han sufrido complicaciones biliares mayores, tanto en conjunto, como individualizando fístulas y estenosis (biloma postquirúrgico, estenosis de anastomosis C-C, estenosis de H-Y, fístula, fuga tras retirada de tubo en T de Kehr, litiasis, etc.), en los grupos de pacientes mayores y menores de 60 años.

3.7.9 RETRASPLANTE

Se han revisado los pacientes que han precisado retrasplante en algún momento de la evolución en los dos grupos, para comparar si existe alguna diferencia en la tasa de éste. Se ha indagado la causa de dicho retrasplante y la supervivencia posterior al retrasplante.

3.7.10 SUPERVIVENCIA DEL ENFERMO Y DEL INJERTO

Se ha calculado la supervivencia actuarial del injerto y del receptor, en cada uno de los grupos.

Se ha considerado el status del receptor como vivo o muerto en función de su situación a día 31 de Diciembre de 2011.

Se ha considerado como status de injerto funcionante si no ha precisado ser retrasplantado, y no funcionante si ha sido retrasplantado o el receptor ha fallecido, aun con injerto funcionante.

3.8 ANALISIS ESTADÍSTICO

Los valores de las variables cuantitativas son expresados como media, desviación estándar y valor mínimo y máximo (rango)

Los valores de las variables cualitativas son expresados en frecuencia y porcentaje el grupo considerado.

Para el cálculo de la supervivencia del enfermo o del injerto se ha empleado el método de supervivencia actuarial de Kaplan-Meier. Este método se basa en el cálculo de probabilidades, dividiendo el tiempo en estudio en intervalos irregulares, definidos por los propios sucesos (pérdida de injerto o fallecimiento). Calcula el riesgo cada vez que hay una pérdida o evento.

La comparación de la supervivencia actuarial entre los grupos se ha realizado mediante el test de Log-Rank (Mantel-Cox), basado en la asignación a los casos del estudio de unas puntuaciones dependientes del logaritmo de la función de supervivencia, considerando una "p" estadísticamente significativa la del valor inferior a 0,05. En ninguna de las agrupaciones se ha tenido un porcentaje de casos perdidos mayor del 15%.

El análisis de la igualdad de distribuciones respecto a dos variables cualitativas se ha realizado mediante el test de Chi-Cuadrado, aplicando los test de Fisher o Pearson según los tamaños de las muestras y las frecuencias en las tablas de contingencia. El test no puede aplicarse si cualquier celda de la tabla de contingencia considerada presenta un valor esperado menor de uno, o si más del 20% de las celdas presentan valores esperados menores de cinco. El test de Mantel-Haenszel Chi-Cuadrado se emplea para medir la asociación de variables cualitativas ordinales. El test de Fisher se emplea para la comparación de la independencia en la distribución de tablas de contingencia de 2x2, cuando la muestra total o los valores esperados de las celdas son pequeños. Cuando existen en una tabla de contingencia más de seis filas o variables, se decide hacer un estudio mediante comparación de proporciones, de cada fila respecto a los pacientes totales de los dos grupos, comparada esta diferencia mediante una t de Student.

El análisis de una variable cuantitativa respecto a una cuantitativa en dos distribuciones, se ha realizado mediante la comparación de medias por el test t de Student, seleccionando según que las varianzas de las distribuciones sean iguales o distintas mediante el test de Levene.

La significación estadística en ambos tipos de comparación se ha considerado cuando la “p” ha resultado por debajo de 0,05.

Asimismo, se ha estudiado la distribución de variables cualitativas desde el punto de vista temporal. Esto es, se ha comprobado la existencia de una dependencia lineal o tendencia entre la frecuencia de una determinada variable y el tiempo de desarrollo del programa de trasplante. Para ello, con el fin de evitar el efecto que el aumento de los enfermos trasplantados por año podía ejercer sobre la frecuencia de una determinada variable estudiada, se han calculado previamente las relaciones de esta variable respecto al número de enfermos trasplantados en intervalos iguales de tiempo. La dependencia lineal se ha verificado mediante el establecimiento de una regresión lineal, considerando ésta cierta si en el análisis de la varianza, mediante el test de ANOVA, se obtiene una significación menor a 0,05.

Todos los datos han sido recogidos mediante el paquete de análisis estadístico SPSS para Windows versión 17.0.0 (Copyright@ 1993-2007 Polar Engineering and Consulting).

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1 DISTRIBUCIÓN DE LOS ENFERMOS TRASPLANTADOS

4.1.1 DISTRIBUCIÓN ANUAL DE ENFERMOS TRASPLANTADOS. MUESTRA DE ESTUDIO

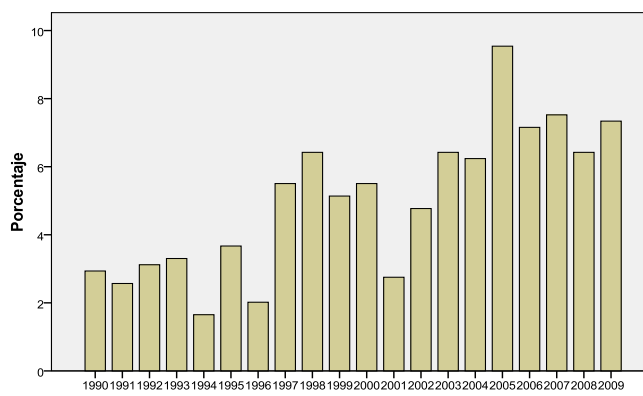


Figura 8: Distribución del porcentaje de enfermos trasplantados por año en nuestro estudio.

4.1.2 DISTRIBUCIÓN ANUAL DE LOS ENFERMOS TRASPLANTADOS MAYORES DE 60 AÑOS

El primer trasplante hepático realizado sobre un receptor mayor de 60 años, en el Hospital Universitario “12 de Octubre”, fue realizado en el año 1990. Desde entonces el número de receptores mayores de 60 años ha aumentado progresivamente hasta el año 2000 en que su número ha vuelto a ser inferior, con su posterior normalización en cuanto al número de los mismos.

Tabla 7: Distribución anual de los trasplantes hepáticos en receptores > 60 años

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Valídos 1990	6	3,3	3,3	3,3
1991	5	2,8	2,8	6,1
1992	7	3,9	3,9	10,0
1993	6	3,3	3,3	13,3
1994	2	1,1	1,1	14,4
1995	8	4,4	4,4	18,9
1996	4	2,2	2,2	21,1
1997	10	5,6	5,6	26,7
1998	13	7,2	7,2	33,9
1999	10	5,6	5,6	39,4
2000	11	6,1	6,1	45,6
2001	5	2,8	2,8	48,3
2002	8	4,4	4,4	52,8
2003	13	7,2	7,2	60,0
2004	11	6,1	6,1	66,1
2005	15	8,3	8,3	74,4
2006	10	5,6	5,6	80,0
2007	13	7,2	7,2	87,2
2008	11	6,1	6,1	93,3
2009	12	6,7	6,7	100,0
Total	180	100,0	100,0	

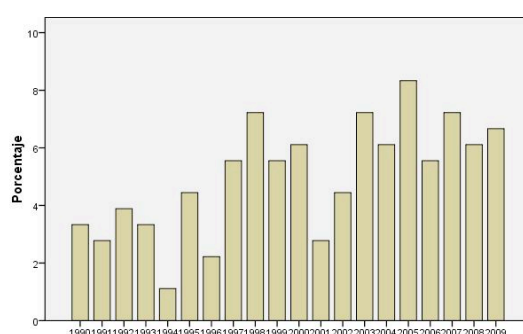


Figura 9: Distribución anual de los receptores de trasplante hepático > 60 años.

4.2 INDICACIONES DEL TRASPLANTE

4.2.1 INDICACIONES DEL TRASPLANTE EN MUESTRA Y GRUPOS DE ESTUDIO

Tabla 8: indicaciones de trasplante hepático en muestra y grupos de estudio

INDICACIÓN TH	GRUPO DE EDAD		Total	p
	>60	<60		
CI. ETÍLICA	(26) 14,4%	(95) 26,0%	(121) 22,2%	<u>0,002</u>
VHC	(44) 24,4%	(55) 15,1%	(99) 18,2%	<u>0,008</u>
VHB	(5) 2,8%	(24) 6,6%	(29) 5,3%	0,063
VHC+HCC	(30) 16,7%	(31) 8,5%	(61) 11,2%	<u>0,004</u>
HCC+OH	(14) 7,8%	(19) 5,2%	(33) 6,1%	0,236
VHC+OH	(16) 8,9%	(56) 15,3%	(72) 13,2%	<u>0,036</u>
HEP. FULMINANTE	(4) 2,2%	(17) 4,7%	(21) 3,9%	0,165
CI. CRIPTOGÉNICA	(13) 7,2%	(13) 3,6%	(26) 4,8%	0,059
CBP	(14) 7,8%	(19) 5,2%	(33) 6,1%	0,236
CHC	(2) 1,1%	(2) 0,5%	(4) 0,7%	0,469
VHB+OH	(2) 1,1%	(11) 3,0%	(13) 2,4%	0,171
VHB+HCC	(6) 3,3%	(6) 1,6%	(12) 2,2%	0,206

4.2.2 DISTRIBUCIÓN DE LA CIRROSIS POR VHC EN GRUPOS DE ESTUDIO

Tabla 9: Distribución de la cirrosis VHC en grupos de estudio.

VHC	Mayores de 60 años	Menores de 60 años	Total	p
VHC (+)	51,1% (92)	40,3% (147)	43,9% (239)	
VHC (-)	48,9% (88)	59,7% (218)	56,1% (306)	<u>0,016</u>

Se objetiva una diferencia estadísticamente significativa en la distribución del VHC entre ambos grupos de edad, siendo cirrosis VHC más frecuente en el grupo de mayor edad de forma estadísticamente significativa.

4.2.3 DISTRIBUCIÓN DE LA FRECUENCIA DE HCC EN GRUPOS DE ESTUDIO

Comparando la frecuencia de asociación de HCC entre las etiologías de trasplante de ambos grupos hemos encontrado la siguiente tabla de contingencia:

Tabla 10: Distribución de HCC en grupos de estudio.

HCC	Mayores de 60 años	Menores de 60 años	Total	p
HCC (+)	32,2% (58)	19,2% (70)	23,5% (128)	
HCC (-)	67,8% (122)	80,8% (295)	76,5% (417)	<u>0,001</u>

De nuevo vemos una diferencia en la distribución entre ambos grupos con respecto a la presencia de HCC, hallando un número significativamente más alto de tumores en los receptores mayores de 60 años.

4.2.4 CIRROSIS ETÍLICA EN GRUPOS DE ESTUDIO

Tabla 11: Cirrosis etílica como indicación de trasplante hepático en grupos de estudio.

OH	Mayores de 60 años	Menores de 60 años	Total	p
OH (+)	32,2% (58)	49,6% (181)	43,9% (239)	
OH (-)	67,8% (122)	50,4% (184)	56,1% (306)	<u>0,000</u>

El grupo de menor edad presenta una incidencia de cirrosis enólica significativamente menor que el grupo de mayor edad.

4. 3 VARIABLES DEPENDIENTES DEL DONANTE

4.3.1 EDAD DE LOS DONANTES

Tabla 12: Edad media y rango de los donantes

EDAD DONANTE	Número de Casos	Edad media del donante	Desviación estándar	Rango	p
Receptores Mayores 60 años	180	49,14	19,39	(11-89)	0,127
Receptores Menores 60 años	361	46,36	20,29	(12-85)	

La comparación de las medias en ambas distribuciones de varianzas distintas, según el test de Levene, muestra que la edad del donante en el grupo de enfermos mayores de 60 años es algo superior con respecto a la del grupo de enfermos menores de 60 años, pero sin diferencias estadísticamente significativas.

4.3.2 SEXO DE LOS DONANTES

Tabla 13: Distribución del sexo de los donantes

SEXO DONANTES	Mayores de 60 años	Menores de 60 años	Total	p
MASCULINO	58,9% (106)	65,9% (236)	63,6% (342)	
FEMENINO	41,1% (74)	34,1% (122)	36,4% (196)	0,129

Las distribuciones son estadísticamente similares.

4.3.3 IMC DE LOS DONANTES

Tabla 14: Media de IMC de los donantes

IMC	Número de Casos	Media	Desviación estándar	Rango	p
Mayores 60 años	151	26,03	3,97	(15,07-41,57)	
Menores 60 años	303	25,93	3,86	(18,37-48,89)	0,811

Según el test de Leven, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas.

4.3.4 GRUPO SANGUÍNEO

Tabla 15: Distribución del grupo sanguíneo de los donantes.

GRUPO SANGUINEO	R. Mayores de 60 años	R. Menores de 60 años	Total	p
A	44,4% (79)	46,0% (165)	45,4% (244)	
B	14,0% (25)	8,4% (30)	10,2% (55)	
AB	4,5% (8)	4,7% (17)	4,7% (25)	
0	37,1% (66)	40,9% (147)	39,7% (213)	0,232

No se hallan diferencias significativas al comparar la frecuencia de los grupos sanguíneos de los donantes entre ambos grupos.

4.3.5 DISTRIBUCIÓN DE LA COMPATIBILIDAD DEL GRUPO SANGUÍNEO

Tabla 16: Distribución de la compatibilidad del grupo sanguíneo.

TIPO TH SEGÚN GRUPO	Mayores de 60 años	Menores de 60 años	Total	p
ISOGRUPO	98,3% (175)	98,6% (354)	98,5% (529)	
COMPATIBLE	1,7% (3)	1,4% (5)	1,5% (8)	0,792

Las distribuciones son estadísticamente muy parecidas

4.3.6 PARADA CARDIACA EN EL DONANTE

Tabla 17: Incidencia de parada cardiaca del donante.

PARADA CARDIACA	Mayores de 60 años	Menores de 60 años	Total	p
PARADA DONANTE (+)	10,4% (17)	9,6% (31)	9,9% (48)	
NO PARADA	89,6% (146)	90,4% (293)	90,1% (439)	0,763

Las distribuciones son similares en ambos grupos.

4.3.7 HIPOTENSIÓN DEL DONANTE

Tabla 18: Antecedentes de hipotensión en el donante.

HIPOTENSIÓN DONANTE	Mayores de 60 años	Menores de 60 años	Total	p
EPISODIOS DE HIPOTENSIÓN	31,9% (52)	29,3% (95)	30,2% (147)	
NO HIPOTENSIÓN	68,1% (111)	70,7% (229)	69,8% (340)	0,601

Se ha encontrado una distribución estadísticamente similar

4.3.8 ESTANCIA EN UCI DEL DONANTE

Tabla 19: Estancia media en UCI del donante

DIAS UCI DONANTE	Número de Casos	Media	Desviación estándar	Rango	p
Mayores 60 años	164	3,25	3,525	0-33	
Menores 60 años	325	3,35	3,752	0-27	0,442

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de estudio

4.3.9 EMPLEO DE DROGAS VASOACTIVAS EN EL DONANTE

El empleo de drogas vasoactivas en los donantes se ha agrupado en función del empleo de las más frecuentes, como se muestra en la siguiente tabla

Tabla 20: Utilización de fármacos vasoactivos en el donante.

	Mayor 60	Menor 60	Total	
SIN FÁRMACOS VA.	69,4% (125)	69,6% (254)	69,5% (379)	
NA	15,6% (28)	14,8% (54)	15,0% (82)	
ADRENALINA	0,6% (1)	0,3% (1)	0,4% (2)	
DOPAMINA	8,9% (16)	9,0% (33)	9,0% (49)	
DOBUTAMINA	0,6% (1)	0,8% (3)	0,7% (4)	
NA+DOPAMINA	5,0% (9)	5,5% (20)	5,3% (29)	p=0,479

Se objetiva la ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

4.3.10 TIPO DE SOLUCIÓN DE PRESERVACIÓN

Tabla 21: Utilización de soluciones de preservación.

SOLUCIÓN PRESERVACIÓN	Mayores de 60 años	Menores de 60 años	Total	p
CELSIOR	10,6% (19)	13,2% (48)	12,3% (67)	
WISCONSIN	89,4% (161)	86,8% (316)	87,7% (477)	0,409

En la comparación mediante chi-cuadrado, no se han hallado diferencias estadísticamente significativas con respecto al uso de una u otra solución.

4.3.11 FRECUENCIA DE ESTEATOSIS EN EL INJERTO

Tabla 22: Tipo y frecuencia de esteatosis en el injerto hepático.

ESTEATOSIS	Mayores de 60 años	Menores de 60 años	Total	p
MICROESTEATOSIS	33,9% (56)	31,4% (102)	32,2% (158)	
MACROESTEATOSIS	15,8% (26)	16,0% (52)	15,9% (78)	
NO ESTEATOSIS	50,3% (83)	52,6% (171)	51,8% (254)	0,844

No se han hallado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

4.3.12 PRESENCIA DE LESIÓN DE PRESERVACIÓN Y GRADACIÓN EN BIOPSIA DE TIEMPO “0”

Tabla 23: Lesión de preservación y grado, detectados en la biopsia hepática de tiempo “0” (post-reperusión).

BIOPSIA TIEMPO “0”	Mayores de 60 años	Menores de 60 años	Total	p
Lesión de preservación grado 0	17,1% (28)	14,6% (47)	15,4% (75)	
Lesión de preservación grado I	47,6% (78)	41,5% (134)	43,5% (212)	
Lesión de preservación grado II	32,3% (53)	36,2% (117)	34,9% (170)	
Lesión de preservación grado III	3,0% (5)	7,7% (25)	6,2% (30)	0,125

Los grados de lesión de preservación fueron similares entre los grupos de estudio.

4.4 CARACTERÍSTICAS DE LOS RECEPTORES

4.4.1 EDAD DE LOS RECEPTORES

Tabla 24: Edad media de los receptores.

EDAD RECEPTORES	Número de Casos	Media	Desviación estándar	Rango	p
Mayores 60 años	180	63,81	2,97	(60-74)	<u>0,000</u>
Menores 60 años	365	47,39	9,68	(15-59)	

Como era de esperar la diferencia es estadísticamente significativa, a pesar de mostrar varianzas distintas.

4.4.2 SEXO DE LOS RECEPTORES

Tabla 25: Sexo de los receptores.

SEXO RECEPTORES	Mayores de 60 años	Menores de 60 años	Total	p
MASCULINO	67,2% (121)	73,2% (267)	71,2% (388)	0,160
FEMENINO	32,8% (59)	26,8% (98)	28,8% (157)	

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al respecto

4.4.3 HABITO TABÁQUICO ENTRE LOS RECEPTORES

Tabla 26: Hábito tabáquico en receptores.

HABITO TABÁQUICO	Mayores de 60 años	Menores de 60 años	Total	p
FUMADOR	11,1% (20)	26,3% (96)	21,3% (116)	0,000
NO FUMADOR	67,8% (122)	56,2% (205)	60% (327)	
EXFUMADOR	21,1% (38)	17,5% (64)	18,7% (102)	

Se ha observado un mayor número de fumadores entre los menores de 60 años de forma estadísticamente significativa.

4.4.4 PRESENCIA DE HTA

Tabla 27: HTA en receptores.

HTA	Mayores de 60 años	Menores de 60 años	Total	p
HTA	28,9% (52)	16,7% (61)	20,7% (113)	
NO HTA	71,1% (128)	83,3% (304)	79,3% (432)	<u>0,001</u>

Hemos encontrado una mayor proporción de pacientes hipertensos en el grupo de mayor edad de forma estadísticamente significativa.

4.4.5 ALTERACIONES DEL METABOLISMO GLUCÍDICO

Tabla 28: Incidencia de diabetes en receptores.

METABOLISMO GLUCÍDICO	Mayores de 60 años	Menores de 60 años	Total	p
DM	10% (18)	12,1% (44)	11,4% (62)	
DMNID	15,6% (28)	3,6% (13)	7,5% (41)	
NO DM	74,4% (134)	84,4% (308)	81,1% (442)	<u>0,000</u>

Encontramos una marcada diferencia estadísticamente significativa entre las alteraciones del metabolismo glucémico, mucho mayor en el grupo más añoso, a pesar de la mayor presencia de diabetes insulín dependiente en el más joven.

4.4.6 NEFROPATÍA EN EL RECEPTOR

Tabla 29: Nefropatía en los receptores.

NEFROPATÍA	Mayores de 60 años	Menores de 60 años	Total	p
NEFROPATÍA	12,2% (22)	11% (40)	11,4% (62)	
NO NEFROPATÍA	87,8% (158)	89% (325)	88,6% (483)	0,669

En este caso, no se objetivan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos

4.4.7 CARDIOPATÍA PREVIA

Tabla 10: Cardiopatía en los receptores.

CARDIOPATÍA	Mayores de 60 años	Menores de 60 años	Total	p
CARDIOPATÍA	17,2% (31)	11,2% (41)	13,2% (72)	
NO CARDIOPATÍA	82,8% (149)	88,8% (324)	86,8% (473)	0,060

Apreciamos una mayor incidencia de cardiopatía en la población mayor, aunque no estadísticamente significativa.

4.4.8 ENFERMEDAD PULMONAR PREVIA

Tabla 11: Antecedentes de enfermedad pulmonar.

NEUMOPATÍA	Mayores de 60 años	Menores de 60 años	Total	p
NEUMOPATÍA	13,9% (25)	13,7% (50)	13,8% (75)	
NO NEUMOPATÍA	86,1% (155)	86,3% (315)	86,2% (470)	0,952

La incidencia de enfermedad pulmonar ha sido similar en ambos grupos.

4.4.9 PARÁMETROS ANALÍTICOS PRETRASPLANTE

Tabla 12: Parámetros analíticos pre-trasplante de los receptores.

VALORES PRE-TH LAB	Mayores de 60 años	Menores de 60 años	Total	p
ALBUMINA (g/dl)	3,37±0,59 (0,94-4,82)	3,23±0,59 (1,71-4,9)	3,28±0,59 (0,94-4,9)	<u>0,016</u>
INR	1,45±0,48 (0,94-5,06)	1,56±0,53 (0,86-6,12)	1,52±0,52 (0,86-6,12)	<u>0,016</u>
HEMOGLOBINA (g/dl)	12,09±2,02 (7,6-17,5)	11,84±2,11 (5,6-19,5)	11,92±2,08 (5,6-19,5)	0,185
PLAQUETAS (x1000/μl)	92.258±56.325 (20.000-470.000)	96570±73.129 (21.000-861.000)	95.151±68.037 (20.000-861.000)	0,488
CREATININA (mg/dl)	1,06±0,346 (0,48-2,4)	1,04±0,62 (0,1-6,5)	1,04±0,55 (0,1-6,5)	0,694
BILIRRUBINA (mg/dl)	4,06±6,12 (0,5-55,8)	5,59±8,36 (0,29-63)	5,09±7,22 (0,29-63)	<u>0,030</u>
SODIO (mEq/l)	136,4±5,13 (110-148)	135,4±5,36 (111-150)	135,7±5,3 (110-150)	<u>0,039</u>

En la tabla se hallan diferencias estadísticamente significativas en varios de los parámetros estudiados, siendo significativamente peor la valoración analítica pretrasplante de los pacientes más jóvenes respecto a los parámetros de albúmina, INR, bilirrubina y sodio.

4.4.10 ESCALAS DE VALORACIÓN PRONÓSTICA PRETRASPLANTE

A colación de los resultados anteriores, hemos hecho hincapié en la valoración de las medias de las escalas más importantes con el siguiente análisis de comparación de medias

Tabla 13: Escalas pre-trasplante hepático: MELD, MELD-Na y Child-Pugh.

ESCALAS PRE-TH	Mayores de 60 años	Menores de 60 años	Total	p
MELD	15,08±5,5 (6-42)	16,71±6,7 (6-48)	16,17±6,4 (6-48)	<u>0,005</u>
MELD-Na	17,4±5,85 (7-41)	19,3±6,7 (7-46)	18,67±6,5 (7-46)	<u>0,001</u>
CHILD-PUGH	8,44±2 (5-13)	9,15±2 (5-14)	8,91±2 (5-14)	<u>0,000</u>

En el análisis comparativo de medias ente ambos grupos hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en todos los indicadores, a favor de los receptores mayores de 60 años.

4.5 VARIABLES PERIOPERATORIAS

4.5.1 TIEMPO DE ISQUEMIA FRÍA

hemos objetivado la siguiente comparación según la fórmula de la t de Student para muestras independientes, entre ambos grupos para la isquemia fría:

Tabla 34: Tiempo de isquemia fría

T.I.F.	Número de Casos	Tiempo Medio de I. F.	Desviación estándar	Rango	p
Mayores 60 años	177	6:23:54h	3:02h	(1:35-17:45)	
Menores 60 años	359	5:58:12h	2:22h	(1:30-18:30)	<u>0,001</u>

Se observa un tiempo medio de isquemia fría significativamente mayor en los receptores de mayor edad.

4.5.2 TIPO DE HEPATECTOMÍA

Tabla 35: Técnica de hepatectomía: conservación y no conservación de la vena cava.

HEPATECTOMÍA	Mayores de 60 años	Menores de 60 años	Total	p
NO CONSERVACIÓN DE VENA CAVA	(54) 30,3%	(91) 25,3%	(145) 27,0%	
CONSERVACIÓN DE VENA CAVA	(124) 69,7%	(268) 74,7%	(392) 73,0%	0,220

No hemos encontrado diferencias en cuanto a la realización de una u otra técnica en ambos grupos.

4.5.3 TIEMPO DE ISQUEMIA CALIENTE

Tabla 36: Tiempo medio de isquemia caliente.

T.I.C.	Número de Casos	Tiempo medio de I. C.	Desviación estándar	Rango	p
Mayores 60 años	177	1:04:40	0:14:15	(0:45-2:25)	
Menores 60 años	358	1:03:37	0:14:13	(0:30-2:25)	0,427

En el análisis comparativo de media de T. I. C. no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos de pacientes

4.5.4 TROMBOSIS PORTAL PRE-TH

En el análisis de la trombosis portal hemos diferenciado 3 categorías según el porcentaje de ocupación de la luz portal.

Tabla 37: Incidencia y grado de trombosis portal.

TROMBOSIS PORTAL	Mayores de 60 años	Menores de 60 años	Total	
TP COMPLETA	14,4% (26)	9,9% (36)	11,4% (62)	p
TP PARCIAL	12,8% (23)	9,9% (36)	10,8% (59)	
NO TP	72,8% (131)	80,2% (292)	77,8% (423)	0,137

Hemos observado una mayor incidencia de trombosis portal en el grupo de receptores de mayor edad, aunque sin alcanzar significación estadística.

4.5.5 TIPO DE RECONSTRUCCIÓN BILIAR

La reconstrucción de la vía biliar ha sido llevada a cabo mediante alguna de las siguientes técnicas, colédoco-coledocostomía (C-C), hepático-yeyunostomía (H-Y), o bien colédoco-coledocostomía sobre tubo en T de Kehr (C-C+KEHR).

Tabla 38: Técnicas reconstructivas de la vía biliar.

RECONSTRUCCIÓN VÍA BILIAR	Mayores de 60 años	Menores de 60 años	Total	
C-C	74,4% (134)	74,5% (271)	74,4% (405)	p
H-Y	3,3% (6)	2,7% (10)	2,9% (16)	
C-C+KEHR	22,2% (40)	22,8% (83)	22,6% (123)	0,924

La colédoco-coledocostomía sin tubo de Kehr ha sido la técnica más frecuentemente empleada, sin diferencias significativas entre ambos grupos respecto a su distribución. Las otras dos técnicas se han utilizado también con similar frecuencia en ambos grupos de estudio.

4.5.5 TRANSFUSIÓN INTRAOPERATORIA DE SANGRE Y HEMODERIVADOS

Tabla 39: Transfusión de sangre y hemoderivados.

TRANSFUSIÓN HEMODERIVADOS	Mayores de 60 años (177)	Menores de 60 años (360)	Total (537)	p
TRANSFUSIÓN HEMATÍES	8,79±9,01 (0-58)	9,97±13,61 (0-178)	9,58±12,28 (0-178)	0,298
TRANSFUSIÓN PLASMA	16,07±11,6 (0-91)	16,86±12,51 (0-120)	16,6±12,2 (0-120)	0,481
TRANSFUSIÓN PLAQUETAS	5,11±5,1 (0-27)	4,57±5,3 (0-46)	4,75±5,23 (0-46)	0,257

No hemos hallado diferencias significativas en cuanto a la transfusión de sangre, plasma o plaquetas en ambos grupos.

4.6 VARIABLES DE EVOLUCIÓN

4.6.1 DÍAS DE ESTANCIA EN UCI Y EN PLANTA

Tabla 140: Estancia hospitalaria post-trasplante hepático (UCI y planta).

DÍAS DE ESTANCIA	Mayores de 60 años (177)	Menores de 60 años (360)	Total (537)	p
DÍAS ESTANCIA UCI	4,92±6,76 (1-52)	5,38±10,37 (0-116)	5,23±9,33 (0-116)	0,593
DÍAS ESTANCIA PLANTA	17,76±14,78 (0-87)	19,56±23,44 (0-295)	18,98±21,04 (0-295)	0,360
DÍAS DE ESTANCIA TOTALES	21,92±15,83 (1-90)	24,34±25,99 (0-320)	23,56±23,21 (0-320)	0,265

Al analizar los días de estancia en UCI o en planta o post-trasplante (UCI y planta), los tiempos fueron algo mayores en el grupo de menor edad, aunque sin alcanzar la significación estadística.

4.6.2 PARÁMETROS DE FUNCIÓN HEPÁTICA AL 7º DÍA POST-TH

Analizando los parámetros de función hepática en el séptimo día de trasplante hemos comparado las medias de los valores más relacionados con la evolución del injerto.

Tabla 41: Evaluación de la función del injerto hepático al 7º día post-trasplante hepático.

PARÁMETROS F(X) HEPÁTICA AL 7º DÍA POST-TH	Mayores de 60 años (167)	Menores de 60 años (346)	Total (513)	p
BILIRRUBINA TOTAL	3,95±5,45 (0,4-37,38)	4,57±5,39 (0,44-31,31)	4,34±5,4 (0,4-37,38)	0,253
GOT	74±198 (9-2463)	94±367 (9-6693)	87±322 (9-6693)	0,507
GPT	226±248 (24-2266)	253±277 (9-4066)	244±268 (9-4066)	0,257
ACTIVIDAD DE PROTROMBINA	81±18 (40-126)	82±17 (15-123)	82±18 (15-126)	0,407

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en las medias, presentando asimismo distintas varianzas en el análisis intergrupos.

4.6.3 PARÁMETROS DE FUNCIÓN HEPÁTICA AL ALTA

Tabla 4215: Evaluación de la función del injerto hepático al alta.

PARÁMETROS F(X) HEP AL ALTA	Mayores de 60 años (154)	Menores de 60 años (338)	Total (492)	p
BILIRRUBINA TOTAL	1,56±1,32 (0,37-12,1)	1,85±2,45 (0,26-33,06)	1,76±2,16 (0,26-33,06)	0,172
GOT	29±24 (7-181)	32±28 (6-241)	31±27 (6-241)	0,200
GPT	83±85 (7-535)	98±90 (2-635)	93±89 (2-635)	0,083
ACTIVIDAD DE PROTROMBINA	93±14 (50-133)	91±14 (36-124)	92±14 (36-133)	0,381

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

4.7 INMUNOSUPRESIÓN

4.7.1 INMUNOSUPRESIÓN INICIAL Y NIVELES

Hemos estudiado la inmunosupresión básica respecto al empleo de anticalcineurínicos en el momento del alta así como los niveles, generando la siguiente tabla de contingencia.

Tabla 43: Inhibidores de la calcineurina y niveles al alta.

INMUNOSUPRESIÓN Y NIVELES ALTA	Mayores de 60 años	Menores de 60 años	p
CICLOSPORINA	34,1% (61) 589±590 ng/ml	34,1% (124) 497±440 ng/ml	0,142
TACROLIMUS	65,9% (118) 13,6±13,2 ng/ml	65,9% (239) 12,2±4,6 ng/ml	0,077

No hemos hallado diferencias estadísticamente significativas en cuanto al tipo de inhibidor de la calcineurina utilizado, ni en los niveles de éstos al alta.

4.7.2 INMUNOSUPRESIÓN FINAL CON/SIN CORTICOIDES

Tabla 44: Utilización de esteroides a fin de estudio.

IS CON/SIN GC	Mayores de 60 años	Menores de 60 años	Total	p
CON GC	11,9% (21)	7,4% (27)	8,9% (48)	0,090
SIN GC	88,1% (156)	92,6% (336)	91,1% (492)	

Hemos observado una mayor frecuencia de utilización de esteroides en los receptores más añosos, aunque sin diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo de menor edad.

4.7.3 RECHAZO AGUDO

Tabla 45: Incidencia de rechazo agudo.

RECHAZO AGUDO	Mayores de 60 años	Menores de 60 años	Total	p
SI	40,6% (73)	37,9% (138)	38,8% (211)	0,552
NO	59,4% (107)	62,1% (226)	61,2% (333)	

La tasa de rechazo agudo ha sido similar en ambos grupos.

4.7.4 INMUNOSUPRESIÓN Y NIVELES EN EL MOMENTO DEL PRIMER RECHAZO

Describimos a continuación el tipo de inmunosupresor en el momento del primer rechazo, así como los niveles del mismo obteniendo la siguiente tabla de contingencia

Tabla 46: Inmunosupresión basal y niveles en el momento del rechazo agudo.

INMUNOSUPRESIÓN Y NIVELES RZA	Mayores de 60 años	Menores de 60 años	p
CICLOSPORINA	7,8% (14) 324±277 ng/ml	7,1% (26) 287±260 ng/ml	0,553
TACROLIMUS	15,5% (28) 10,3±4,6 ng/ml	19,7% (72) 9,6±4,2 ng/ml	0,234
MICOFENOLATO	0,6% (1)	0% (0)	NS
RAPAMICINA	0,6% (1)	0,6% (1)	NS
EVEROLIMUS	0% (0)	0,6% (1)	NS

Al analizar el inmunosupresor basal y el nivel de éste en el momento del rechazo agudo, no hemos observado diferencias significativas entre los grupos de receptores.

4.7.5 NÚMERO DE BIOPSIAS CON DIAGNÓSTICO DE RECHAZO

Tabla 47: Número de biopsias con diagnóstico de rechazo agudo.

Nº Bx Dx RECHAZO	Número de Casos	Media de RzA	Desviación estándar	Rango	P
Mayores 60 años	180	0,77	1,13	0-5	
Menores 60 años	365	0,64	1,05	0-8	
Total	545	0,68	1,07	0-8	0,172

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

4.7.6 GRADOS DE RECHAZO

Respecto al grado máximo de rechazo mostrado en este grupo de pacientes hemos compuesto la siguiente tabla de contingencia.

Tabla 48: Grados de rechazo y frecuencia.

GRADO MÁXIMO	Mayores de 60 años	Menores de 60 años	Total	P
I	27,6% (21)	23,2% (32)	24,8% (53)	
II	57,9% (44)	70,3% (97)	65,9% (141)	
III	14,5%(11)	6,5%(9)	9,3%(20)	0,089

Hemos observado una mayor incidencia de rechazo agudo grado III en los receptores de mayor edad, aunque sin diferencias estadísticamente significativas.

4.7.7 RECHAZO CORTICOSENSIBLE

Tabla 49: Cortico-sensibilidad del rechazo agudo.

CORTICOSENSIBLE	Mayores de 60 años	Menores de 60 años	Total	p
SI	94,4% (67)	86,6% (123)	89,2% (190)	
NO	5,6% (4)	13,4% (19)	10,8% (23)	0,086

El rechazo agudo ha obedecido mejor al tratamiento corticoideo en los receptores de mayor edad, aunque la diferencia no ha alcanzado significación estadística.

4.7.8 TIEMPO DESDE EL TRASPLANTE AL PRIMER RECHAZO

Tabla 50: Periodo de tiempo transcurrido hasta el 1º rechazo agudo.

APARICIÓN 1º RZA	Número de Casos	Media	Desviación estándar	Rango	p
Mayores 60 años	72	147,6	449,32	1-3219	
Menores 60 años	139	64,67	229,76	4-2358	
Total	211	92,98	323,27	1-3219	0,070

Hemos apreciado que el rechazo agudo es más precoz en los receptores más jóvenes, aunque sin alcanzar una diferencia estadísticamente significativa con respecto a los receptores mayores.

4.7.9 RECHAZO CRÓNICO

Tabla 51: Tasa de rechazo crónico.

RECHAZO CRÓNICO	Mayores de 60 años	Menores de 60 años	Total	p
SI	11,2% (20)	5,8% (21)	7,6% (41)	
NO	88,8% (159)	94,2% (342)	92,4% (501)	<u>0,026</u>

Se ha hallado una incidencia significativamente mayor de rechazo crónico entre los receptores de mayor edad.

4.8 COMPLICACIONES A CORTO PLAZO

4.8.1 FALLO PRIMARIO DEL INJERTO

Tabla 52: Incidencia de fallo primario del injerto.

FPI	Mayores de 60 años	Menores de 60 años	Total	p
SI	6,1% (11)	4,4% (16)	5% (27)	
NO	93,9% (169)	95,6% (349)	95% (518)	0,382

La incidencia de fallo primario del injerto ha sido similar entre ambos grupos.

4.8.2 FALLO MULTISISTÉMICO

Tabla 53: Incidencia de fallo multisistémico.

FMS	Mayores de 60 años	Menores de 60 años	Total	p
SI	18,9% (34)	12,1% (44)	14,3% (78)	
NO	81,1% (146)	87,9% (321)	85,7% (467)	<u>0,037</u>

Se ha encontrado una mayor proporción del mismo en el grupo de mayor edad de forma estadísticamente significativa.

4.8.3 FALLO RESPIRATORIO

Tabla 54: Incidencia de fallo respiratorio.

FR	Mayores de 60 años	Menores de 60 años	Total	p
SI	17,8% (32)	11,5% (42)	13,6% (74)	
NO	82,2% (148)	88,5% (323)	86,4% (471)	<u>0,047</u>

Nos encontramos de nuevo con una mayor proporción de fallo respiratorio en la población más añosa, de forma estadísticamente significativa.

4.8.4 SEPSIS INFECCIOSA POSTOPERATORIA

Tabla 55: Incidencia de sepsis post-trasplante hepático.

SIPO	Mayores de 60 años	Menores de 60 años	Total	p
SI	21,1% (38)	12,1% (44)	15,1% (82)	
NO	78,9% (142)	87,9% (320)	84,9% (462)	<u>0,007</u>

Se observa una incidencia significativamente mayor de sepsis entre los receptores de mayor edad.

4.8.5 FRACASO RENAL POST-TRASPLANTE

Tabla 56: Incidencia de fallo renal post-trasplante hepático.

FRPTx	Mayores de 60 años	Menores de 60 años	Total	p
SI	33,7% (34)	30,8% (70)	31,7% (104)	
NO	66,3% (67)	69,2% (157)	68,3% (224)	0,612

La incidencia de fallo renal precoz post-trasplante fue similar en ambos grupos.

4.8.6 MORTALIDAD POSTOPERATORIA

Tabla 57: Mortalidad postoperatoria.

MORTALIDAD POSTOPERATORIA	Mayores de 60 años	Menores de 60 años	Total	p
SI	13,3% (24)	6,6% (24)	8,8% (48)	<u>0,009</u>
NO	86,7% (156)	93,4% (341)	91,2% (497)	

La mortalidad hospitalaria post-trasplante hepático fue significativamente mayor entre los receptores de mayor edad.

4.9 COMPLICACIONES INFECCIOSAS POST-TRASPLANTE HEPÁTICO

4.9.1 INCIDENCIA GLOBAL DE INFECCIONES POST-TRASPLANTE HEPÁTICO

Tabla 58: Incidencia global de infecciones post-trasplante hepático.

INFECCIONES	Mayores de 60 años	Menores de 60 años	Total	p
SI	45,8% (82)	44,8% (163)	45,1% (245)	
NO	54,2% (97)	55,2% (201)	54,9% (298)	0,821

La incidencia global de infección es similar entre los grupos.

4.9.2 INFECCIONES BACTERIANAS

Tabla 59: Incidencia de infecciones bacterianas hasta final de estudio.

INFECCIONES BACTERIANAS	Mayores de 60 años	Menores de 60 años	Total	p
SI	32,4% (58)	28,6% (104)	29,8% (162)	0,359
NO	67,6% (121)	71,4% (260)	70,2% (381)	

No existen diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

4.9.3 INFECCIONES VÍRICAS

Tabla 60: Incidencia de infección vírica hasta final de estudio.

INFECCIONES VÍRICAS	Mayores de 60 años	Menores de 60 años	Total	p
SI	22,3% (40)	21,4% (78)	21,7% (118)	0,807
NO	77,9% (139)	78,6% (286)	78,3% (425)	

No hemos encontrado tampoco diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

4.9.4 INFECCIONES FÚNGICAS

Tabla 61: Incidencia de infección fúngica hasta final de estudio.

INFECCIONES FÚNGICAS	Mayores de 60 años	Menores de 60 años	Total	p
SI	14% (25)	11% (40)	12% (65)	0,315
NO	86% (154)	89% (324)	88% (478)	

No se han observado diferencias en cuanto a la distribución de las infecciones fúngicas en ambos grupos.

4.10 COMPLICACIONES A LARGO PLAZO

4.10.1 TUMORES *DE NOVO*

Analizamos a continuación la presencia de un primer tumor o de un segundo tumor en ambos grupos de distribución.

Tabla 62: Incidencia de tumores de novo post-trasplante hepático.

TUMOR <i>DE NOVO</i>	Mayores de 60 años	Menores de 60 años	Total	p
1º TUMOR	12,8% (23)	12,1% (44)	12,3% (67)	
2º TUMOR	0,6% (1)	0,8% (3)	0,7 (4)	
NO	87,2% (157)	87,9% (321)	87,7% (478)	0,809

La incidencia de un primero o segundo tumor *de novo* ha sido prácticamente la misma en ambos grupos.

4.10.2 RECIDIVA VHC

Tabla 63: Recidiva de la hepatitis por VHC.

RECIDIVA VHC	Mayores de 60 años	Menores de 60 años	Total	p
SI	78,3% (72)	87,1% (128)	83,7% (200)	
NO	21,7% (20)	12,9% (19)	16,3% (39)	0,073

Se detecta una mayor incidencia de recidiva entre los receptores de menor edad, aunque sin diferencias estadísticamente significativas.

4.10.3 RECIDIVA HCC

Tabla 64: Recidiva de HCC post-trasplante hepático.

RECIDIVA HCC	Mayores de 60 años	Menores de 60 años	Total	p
SI	13,8% (8)	7,1% (5)	10,2% (13)	0,215
NO	80,6% (50)	92,9% (65)	89,8% (115)	

La incidencia de recidiva de HCC ha sido mayor entre los receptores añosos, aunque sin alcanzar diferencias estadísticamente significativas.

4.10.4 PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR DE NOVO

Tabla 65: Incidencia de patología cardiovascular *de novo*.

PAT CV DE NOVO	Mayores de 60 años	Menores de 60 años	Total	p
SI	36,7% (66)	27,7% (101)	30,7% (167)	0,034
NO	63,3% (114)	72,3% (263)	69,3% (377)	

La incidencia de patología cardiovascular *de novo* se presenta con una incidencia significativamente mayor entre los receptores de mayor edad.

4.10.5 HTA DE NOVO

Tabla 66: Incidencia de HTA *de novo*.

HTA DE NOVO	Mayores de 60 años	Menores de 60 años	Total	p
SI	23,9% (43)	19,2% (70)	20,7% (113)	0,202
NO	76,1% (137)	80,8% (295)	79,3% (432)	

La incidencia de HTA *de novo* es mayor, aunque no significativa, en el grupo de mayor edad.

4.10.6 INSUFICIENCIA RENAL *DE NOVO*Tabla 67: Incidencia de insuficiencia renal *de novo*.

INSUFICIENCIA RENAL <i>DE NOVO</i>	Mayores de 60 años	Menores de 60 años	Total	p
SI	35% (63)	29% (106)	31% (169)	
NO	65% (117)	71% (259)	69 % (376)	0,157

Se observa una mayor incidencia de insuficiencia renal de novo en los receptores de mayor edad, aunque sin alcanzar la significación estadística.

4.10.7 TROMBOSIS ARTERIAL Y ESTENOSIS ANASTOMÓTICAS

Tabla 68: Incidencia de trombosis y estenosis de anastomosis arterial.

TROMBOSIS ARTERIAL	Mayores de 60 años	Menores de 60 años	Total	p
TROMBOSIS	6,1% (11)	4,4% (16)	5% (27)	
ESTENOSIS	6,7% (12)	4,1% (15)	5% (27)	
NO	87,2% (157)	91,5% (333)	90,1 % (490)	0,282

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas respecto a la incidencia de trombosis o estenosis de la anastomosis arterial entre ambos grupos de estudio.

4.10.8 COMPLICACIONES BILIARES

Tabla 69: Incidencia global de complicaciones biliares.

COMPLICACIONES BILIARES	Mayores de 60 años	Menores de 60 años	Total	p
SI	18,9% (34)	16,7% (61)	17,4% (95)	
NO	81,1% (146)	83,3% (304)	82,6% (450)	0,529

La incidencia global de complicaciones biliares ha sido similar en ambos grupos.

4.10.9 ESTENOSIS BILIAR

Tabla 70: Incidencia de estenosis biliar post-trasplante.

ESTENOSIS BILIAR	Mayores de 60 años	Menores de 60 años	Total	p
SI	16,1% (29)	11,2% (41)	12,8% (70)	
NO	83,9% (151)	88,8% (324)	87,2% (475)	0,109

Objetivamos una mayor incidencia de estenosis biliar, aunque no estadísticamente significativas, entre los receptores de mayor edad.

4.10.10 FÍSTULA BILIAR

Tabla 71: Incidencia de fístulas biliares post-trasplante hepático.

FÍSTULA BILIAR	Mayores de 60 años	Menores de 60 años	Total	p
SI	3,3% (6)	4,7% (17)	4,2% (23)	
NO	96,7% (174)	95,3% (348)	95,8 (522)	0,470

Al contrario, la incidencia de fístulas es mayor entre los receptores de menor edad, aunque la diferencia tampoco es significativa.

4.11 RETRASPLANTE

4.11.1 RETRASPLANTE

Tabla 72: Tasa de retrasplante.

RETASPLANTE	Mayores de 60 años	Menores de 60 años	Total	p
SI	7,2% (13)	4,4% (16)	5,3% (29)	0,165
NO	92,8% (167)	95,6% (349)	94,7% (516)	

La tasa de retrasplante es mayor en los receptores añosos, aunque sin alcanzar diferencias significativas con respecto a los más jóvenes.

4.11.2 CAUSAS DE RETRASPLANTE

Tabla 73: Causa de retrasplante.

	Grupo >60	Grupo <60
COLANGIOP. ISQUEMICA	1,1% (2)	1,4%(5)
FPI	1,2%(2)	0,5%(2)
NEOPLASIA EN EL DONANTE	0,6% (1)	0,3%(1)
RECHAZO CRONICO	2,9%(5)	1,2%(4)
RECIDIVA VHC	0,6%(1)	0,3%(1)
TAH	1,2%(2)	0,5%(2)
SIGNIFICACIÓN	P=0,600	

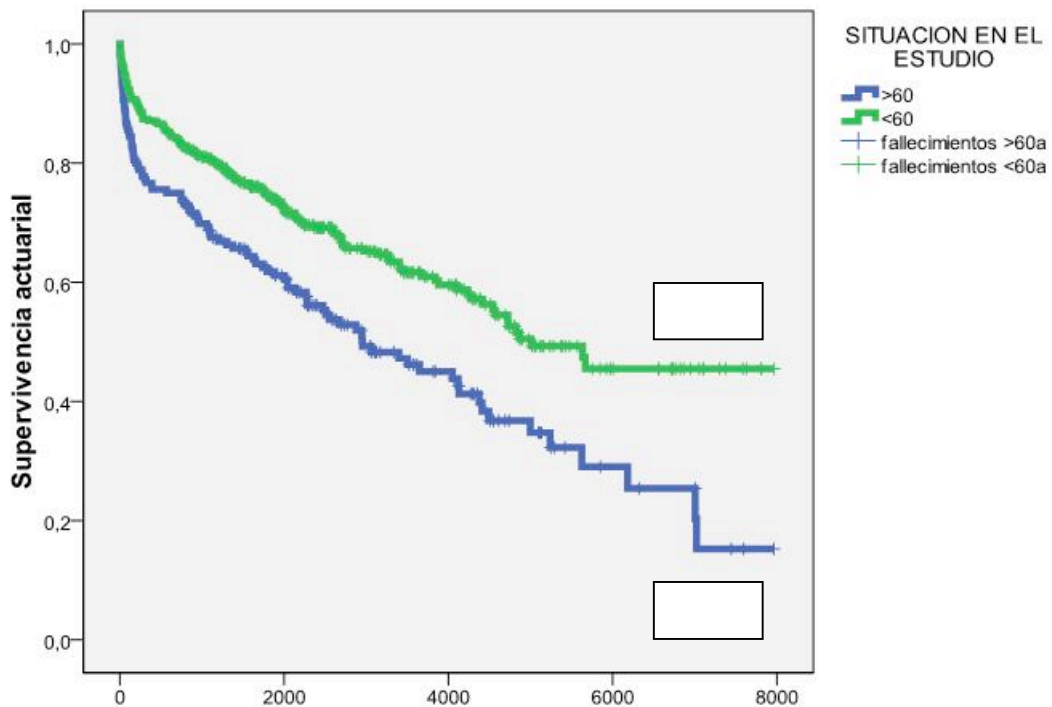
Observamos que las principales causas de retrasplante son la colangiopatía isquémica y el rechazo crónico no encontrándose diferencias estadísticamente significativas en la distribución de las mismas en ambos grupos.

4.12 SUPERVIVENCIA DE LOS RECEPTORES

<60a
Tabla 74: Supervivencia del enfermo.

	6 meses	1 año	3 años	5 años	<u>P=0,000</u>
>60 años	80,2%	76,7%	68,7%	61,8%	
<60 años	90,7%	87,1%	80,7%	74,6%	

En el análisis de supervivencia comparativo (5 años últimos datos de supervivencia obtenidos el 1.1.2012). En la figura 10 observamos una supervivencia significativamente más alta en los receptores menores de 60 años. El cierre del análisis de esta supervivencia se realiza el 1 de Enero de 2012.



4.13 SUPERVIVENCIA DE LOS INJERTOS

Tabla 75: Supervivencia del injerto.

	6 meses	1 año	3 años	5 años	<i>p=0,000</i>
>60 años	77,8%	73,3%	64,8%	57,3%	
<60 años	89,3%	85,5%	78%	72,4%	

>60a

De igual modo, en el análisis comparativo (long-rank) de la supervivencia de los injertos a 1, 3 y 5 años, observamos una supervivencia significativamente superior en los receptores menores de 60 años.

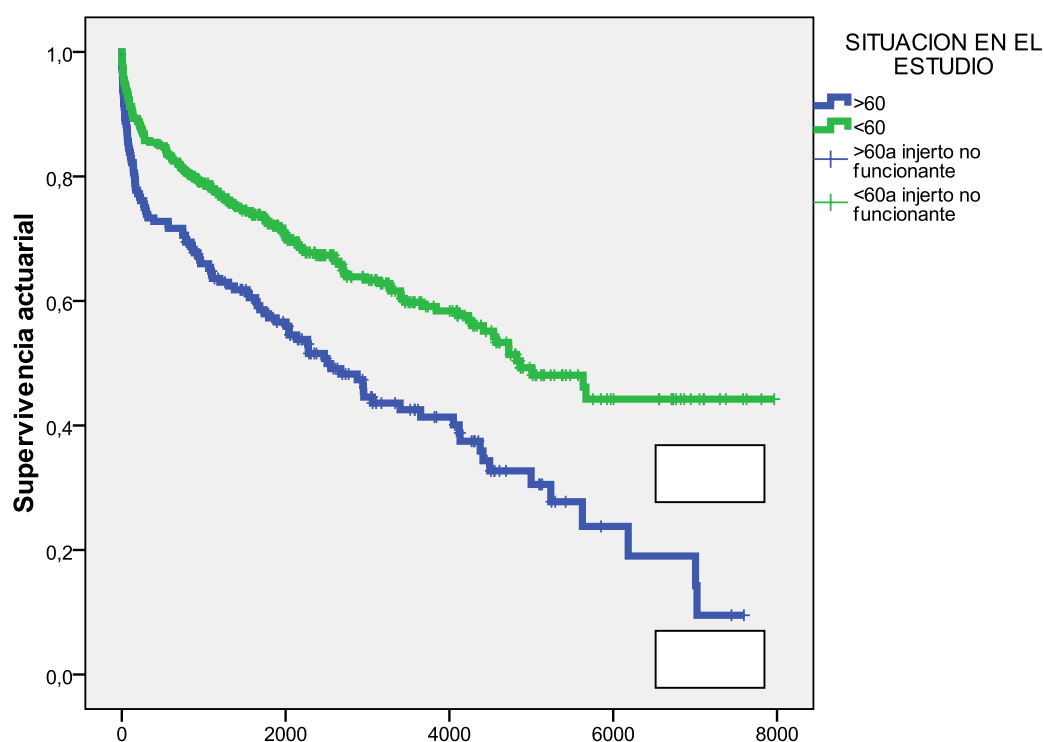


Figura 11: Supervivencia actuarial del injerto a 1, 3 y 5 años. Últimos datos de supervivencia obtenidos el 1.1.2012.

4.14 MORTALIDAD

4.14.1 MORTALIDAD BRUTA

Tabla 76: Mortalidad bruta en grupos de estudio.

MORTALIDAD BRUTA	Mayores de 60 años	Menores de 60 años	Total	p
VIVO	45% (81)	55% (99)	57,4% (313)	
MUERTO	55% (99)	36,4% (133)	42,6% (232)	<u>0,000</u>

En buena lógica, se aprecia una mayor tasa de mortalidad entre los sujetos más mayores de forma estadísticamente significativa.

4.14.2 CRONOLOGÍA DE LA MORTALIDAD

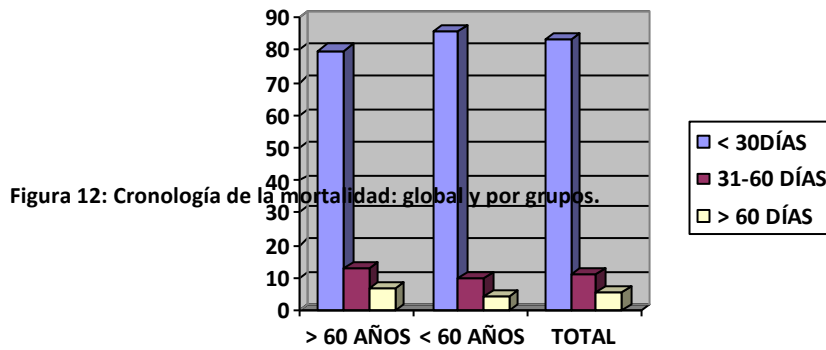
Hemos dividido los periodos de mortalidad en cuanto a su secuencia temporal en orden a establecer cuándo fallecen los pacientes en ambos grupos y hemos encontrado la siguiente distribución.

Tabla 77: Cronología de la mortalidad de receptores.

CRONOLOGÍA MORTALIDAD	Mayores de 60 años	Menores de 60 años	Total	p
< 30 días	79,8% (79)	85,7% (114)	83,2% (193)	
31-60 días	13,1% (13)	9,8% (13)	11,2% (26)	
>60 días	7,1% (7)	4,5% (6)	5,6% (13)	0,479

Hemos dividido los periodos de mortalidad en 3 (<30 días, 30-60 días y >60 días) en orden a establecer cuando fallecen más los enfermos en ambos grupos.

Así, se observa una clara tendencia a una mayor mortalidad en ambos grupos en los primeros sesenta días tras el trasplante, no encontrando diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.



4.14.3 CAUSAS DE MORTALIDAD

Hemos agrupado las causas de mortalidad en las cinco más importantes, a saber: 1) Causas cardiovasculares, 2) Causas de fallo del injerto en el plazo que sea, 3) Causas oncológicas, 4) Causas infecciosas, y 5) Otras causas.

Tabla 78: Causas de mortalidad después de trasplante hepático.

CAUSA MORTALIDAD	Mayores de 60 años	Menores de 60 años	Total	
CARDIOVASCULAR	13,2%	9,2%	10,9%	p
INSUFICIENCIA HEPÁTICA	33%	37,5%	35,5%	
CÁNCER	22%	26,7%	24,6%	
INFECCIOSA	25,3%	20,8%	22,7%	
OTRAS	6,6%	5,8%	6,2%	0,731

Observamos que sin encontrar diferencias entre ambos grupos, las principales causas de mortalidad tras el trasplante corresponden a las infecciosas, tumorales e insuficiencia hepática.

4.15 ANALISIS MULTIVARIANTE

Las variables que resultaron ser estadísticamente significativas en el análisis estadístico univariante anterior y otras que sin llegar a serlo mostraban una tendencia hacia la significación estadística, se clasificaron según eran dependientes del donante, del receptor o de inmunosupresión y factores relacionados.

Tabla 79: Variables con diferencia estadísticamente significativa en el análisis estadístico univariante.

	Variables con diferencias significativas	p
Dependientes del donante	Tiempo de Isquemia fría	0,010
	Edad del donante	0,127
Dependientes del receptor	VHC	0,016
	HCC	0,001
	Fumador	0,000
	HTA	0,001
	DM	0,000
	MELD	0,005
	MELD Na	0,001
Otras	Rechazo crónico	0,026
	Sepsis postoperatoria	0,007
	Fallo multisistémico	0,037

4.15.1 ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LA SUPERVIVENCIA DEL RECEPTOR

Mediante el empleo de un análisis multivariante, utilizando el test de regresión de Cox ajustado en función de la supervivencia del receptor, hemos analizado, cuales son las variables con significación real sobre la supervivencia del receptor para ver el impacto de la edad sobre la supervivencia de los receptores de trasplante hepático.

Tabla 80: Análisis multivariante de la supervivencia del receptor.

Variable	Significación en el estudio multivariable sobre la supervivencia del receptor
Diferencia en la edad de los grupos	<u>0,012</u>
VHC	0,185
Hepatocarcinoma	0,147
Tiempo de Isquemia Fría	0,530
Edad del donante	<u>0,034</u>
Fumador	0,231
HTA	0,445
DM	0,711
MELD-Na	0,721
MELD	0,268
Bilirrubina total pretrasplante	0,057
Rechazo crónico	0,616
Sepsis Postoperatoria	<u>0,003</u>
Fallo multisistémico	<u>0,000</u>

En el análisis multivariante, la mayor edad del donante y del receptor, así como la sepsis postoperatoria y fallo multisistémico han influido de forma significativa en la mortalidad del receptor.

4.15.2 ANÁLISIS MULTIVARIANTE DE LA SUPERVIVENCIA DEL INJERTO

Se ha realizado el mismo análisis estadístico pero valorando el impacto de dichas variables sobre la supervivencia del injerto.

Tabla 81: Análisis multivariante de la supervivencia del injerto.

Variable	Significación en el estudio multivariable sobre la supervivencia del injerto
Diferencia en la edad de los grupos	<u>0,013</u>
VHC	0,214
Hepatocarcinoma	0,067
Tiempo de Isquemia Fría	0,699
Edad del donante	<u>0,008</u>
Fumador	0,079
HTA	0,183
DM	0,978
MELD-Na	0,818
MELD	0,684
Bilirrubina total pretrasplante	0,153
Rechazo crónico	0,282
Sepsis Postoperatoria	<u>0,001</u>
Fallo multisistémico	<u>0,000</u>

Los mismos cuatro que en el estudio multivariante influyen sobre la supervivencia del receptor han sido los que también han influido negativamente sobre la supervivencia del injerto.

5. DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

Desde el inicio del programa de Trasplante Hepático, en Abril de 1986, se ha observado una tendencia a la realización de un número mayor de trasplantes hepáticos y de forma progresiva, en una población de mayor edad. Así, el primer trasplante en un receptor mayor de 60 años se realizó en el año 1990, con una tendencia al alza en este grupo etario. Esta misma tendencia se ha hecho patente en varias publicaciones, observándose un incremento progresivo en este grupo de edad: desde prácticamente un 10% ^(189, 199-201) en los años 90 hasta el 20% en el momento actual, según los datos de la Sociedad Europea ⁽¹⁹⁸⁾, coincidiendo con los últimos artículos de revisión en este aspecto ^(204, 208, 210, 222, 223). Curiosamente, nuestra serie experimenta un pico de actividad de trasplante en receptores mayores de 60 años en el año 2005 para estabilizarse posteriormente en torno a los 12 trasplantes por año.

En nuestra serie, y en cuanto a la etiología del trasplante hepático, es muy llamativa la mayor incidencia de enfermedad enólica en los receptores más jóvenes con respecto a la etiología por cirrosis VHC, mayoritaria en la población más añosa, al igual que la presencia de hepatocarcinoma como acompañante o como causa única del trasplante. Precisamente en ambas etiologías de los pacientes mayores de 60 años, la cirrosis por VHC se considera una de las variables asociadas a una menor supervivencia a largo plazo por las recidivas precoces en los injertos y mayor tasa de fallo primario. Asimismo, se han referido mejores resultados en trasplante hepático por VHC cuando se asocia una selección de donantes más jóvenes, menores de 50-60 años ⁽⁶⁷¹⁻⁶⁷³⁾. Por otra parte, nos encontramos con una frecuencia de hepatocarcinoma significativamente más alta en el grupo añoso, que actualmente presenta una de las mejores supervivencias en casi todas las series debido al uso de criterios más estrictos en la selección de receptores ^(342, 343, 674-676). No obstante hay que tener en cuenta en estos casos la posibilidad de recidiva tumoral post-trasplante hepático, sobre todo cuando se sobrepasan los criterios de Milan.

En nuestra experiencia es llamativo que proporcionalmente existe más de un 17% de etiología enólica en los pacientes más jóvenes de la serie con respecto a los más añosos, diferencia estadísticamente significativa, lo que confiere un pronóstico más favorable en este grupo a pesar del porcentaje de recaídas del hábito enólico, comunicadas en la literatura entre el 16% y el 28% ^(329, 677, 678) así como de la mayor incidencia de tumores *de novo* que presentan estos receptores de trasplante hepático a lo largo del seguimiento ^(321, 675, 679, 680).

Así mismo se observa una mayor incidencia de cirrosis criptogénicas en la población más añosa y, por el contrario, una mayor incidencia de cirrosis VHB entre los más jóvenes.

En la validación de los donantes, durante mucho tiempo, se había limitado la edad máxima de aceptación de los donantes en 45-50 años. Sin embargo, posteriormente, se ha referido que el uso de injertos hepáticos mayores no implicaba necesariamente peores resultados ^(388, 681, 682). Así, en nuestro estudio, la edad de los donantes ha sido superior en los receptores más añosos, aunque sin diferencias estadísticamente significativas. El hecho de utilizar donantes añosos (>60 años) puede implicar una supervivencia más baja a largo plazo, sobre todo cuando se utilizan en receptores con cirrosis por VHC ⁽⁶⁸³⁻⁶⁸⁷⁾, hecho que se presenta en nuestra serie.

Se ha señalado que la utilización de injertos procedentes del sexo femenino en receptores masculinos podría conducir a peores resultados. En nuestra serie existe una cierta tendencia a una mayor donación femenina en el grupo más añoso, que podría ser un discreto condicionante negativo de la supervivencia a largo plazo ^(688, 689).

El índice de masa corporal se ha tenido muy en cuenta en la selección del donante vivo, y por extensión se ha considerado un factor de mal pronóstico el empleo de injertos hepáticos de donantes obesos con muerte cerebral, factor asociado a mayor tasa de esteatosis, mayores problemas vasculares en los receptores y a una disminución de la supervivencia de los receptores ⁽⁶⁹⁰⁻⁶⁹²⁾. Aunque los resultados eran contradictorios, en nuestra serie se muestra una ausencia de diferencias entre el índice de masa corporal de los donantes, por lo que esta variable no parece tener una influencia definitiva sobre el resultado final del estudio.

Del mismo modo, se ha señalado la incompatibilidad del grupo ABO como responsable de una supervivencia desfavorable después del trasplante hepático ^(693, 694), al igual que el grupo sanguíneo de los receptores ⁽⁶⁹⁵⁾, pero en nuestro estudio tampoco hemos encontrado diferencias entre los grupos sanguíneos de los receptores, ni de cara a la compatibilidad previa al trasplante, por lo que se descartan ambos factores como influyentes en el resultado definitivo del estudio.

Se prefieren aquellos donantes que han permanecido intubados en UCI el menor tiempo posible, ya que se aumenta de forma exponencial el número de infecciones postrasplante cuando se usan los donantes de larga estancia en UCI, observándose también unas tasas mayores de fallo primario y disfunciones de injerto ^(379, 411, 696). Al no existir diferencias significativas entre los grupos respecto a la estancia en UCI del donante, se puede afirmar que los grupos presentan un riesgo similar.

El empleo de drogas vasoactivas en el mantenimiento de los donantes se ha señalado como un parámetro de validación de la calidad del mismo, como reflejo de cierta inestabilidad hemodinámica o para el mantenimiento de diuresis adecuadas. Así, se han llegado a utilizar dosis de 20 µg / Kg/min sin efectos deletéreos para el hígado donante en aras de mantener una buena diuresis y estabilidad hemodinámica ^(697, 698). No obstante, casi el 70% de nuestros donantes no precisaron drogas vasoactivas para su mantenimiento, y en aquellos donde fueron empleadas no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Del mismo modo no existen diferencias significativas ni tendencias entre los grupos con respecto a la situación de parada cardíaca ni en la situación de hipotensión en el donante, por lo que estas variables no influyen sobre los resultados del trasplante hepático.

Diversos estudios presentaban cierta mejoría con respecto a la disfunción y al fallo primario con el empleo de la solución de preservación de Celsior, en comparación con el uso de la solución de preservación de Wisconsin debido a la mejor penetración en la microvascularización de esta última, de forma especial en donantes marginales ^(699, 700), aunque en la actualidad esta teórica superioridad es controvertida ^(406, 407, 701). A pesar de ello en nuestro estudio no han existido diferencias estadísticamente significativas respecto al uso de ambas soluciones de preservación.

La esteatosis hepática de grado leve (menor del 30%) se asocia a una menor incidencia de fallo primario, mortalidad y complicaciones biliares que los que la presentan en grado moderado (30-60%) o grave (mayor del 60%) ⁽⁷⁰²⁻⁷⁰⁴⁾, e incluso en recientes estudios se ha señalado que podría repercutir en la recurrencia del hepatocarcinoma en el receptor ⁽⁷⁰⁵⁾. De hecho se ha implicado la esteatosis en un posible empeoramiento de los injertos hepáticos en los receptores VHC, con mayor propensión a la fibrosis y peor pronóstico ⁽⁷⁰⁶⁾. Por todo lo anteriormente descrito, y aunque no existan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, el hecho de que la etiología predominante en el grupo añoso sea VHC y HCC confieren un aparente peor pronóstico al grupo de receptores de mayor edad.

Las lesiones de isquemia se detectan (por analítica y biopsia de tiempo "0") en la fase precoz post-trasplante, pudiendo producirse durante los periodos de mantenimiento del donante, extracción, preservación y reperusión, estando correlacionada la gravedad de la lesión con la mayor edad de los donantes ⁽⁷⁰⁷⁻⁷¹⁰⁾. En nuestro estudio existe una gran homogeneidad de los resultados de la anatomía patológica de los donantes respecto a los daños de preservación, por lo que no es una variable que influya sobre los resultados.

De todo lo referido acerca de los donantes, se deduce que los grupos son bastante homogéneos en cuanto a las características estudiadas, salvo en la edad de los donantes algo mayor entre los receptores mayores de 60 años, lo que podría repercutir de forma algo más desfavorable entre los receptores con VHC, también más frecuente entre el grupo de mayor edad.

Se ha correlacionado débilmente en la literatura el sexo masculino de los receptores con una peor supervivencia del trasplante hepático ^(688, 689); en nuestra experiencia no hemos encontrado diferencias significativas entre los grupos en cuanto al sexo de los receptores.

En cuanto a la incidencia de fumadores y exfumadores hemos encontrado una diferencia muy marcada entre los receptores mayores (32,2%) y menores (43,8%) de 60 años, siendo esta población de fumadores muy importante en el grupo de receptores más jóvenes, lo cual no solo se ha relacionado con un aumento de las complicaciones biliares y vasculares ^(711, 712), sino también con un aumento y precocidad de la recidiva viral ⁽⁷¹³⁾, y con una mayor incidencia de tumores pulmonares *de novo* tras el trasplante y una menor supervivencia asociada ^(629, 714-716).

Resulta importante precisar que éste es el único factor desfavorable entre las características de los receptores menores de 60 años, pero con una importancia significativa de cara a las repercusiones en cuanto a supervivencia de receptor e injerto se refiere.

Se ha remarcado la existencia de factores preoperatorios, propios del proceso de envejecimiento, que cuando se presentan pueden influir desfavorablemente sobre la supervivencia después del trasplante hepático. Así, la ratio de pacientes hipertensos antes del trasplante hepático, como cabía esperar, ha sido mayor, de forma estadísticamente significativa, en el grupo de receptores de mayor edad, al igual que un mayor porcentaje de pacientes con alteraciones del metabolismo glucídico, lo que ha sido demostrado como un factor de peor pronóstico a largo plazo en los receptores de trasplante hepático ⁽⁷¹⁷⁾.

Se ha analizado la creatinina pretrasplante como un parámetro indirecto de función renal. A pesar de las limitaciones que esto conlleva, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas, por lo cual se desestima su influencia con respecto a la supervivencia en ambos grupos.

Hemos encontrado una diferencia, que no alcanza la significación estadística que exigimos en nuestro estudio, con respecto a la presencia de cardiopatía previa al trasplante, lo que confiere un mayor riesgo de morbi-mortalidad en el grupo de receptores mayores de 60 años, mayoritariamente por causa cardiovascular. La presencia de esta cardiopatía también empeora

la vascularización arterial y portal del injerto, con mayor frecuencia de infartos arteriales y trombosis portal⁽⁷¹⁸⁻⁷²⁰⁾.

No hemos observado diferencias estadísticamente significativas con respecto a la enfermedad pulmonar previa al trasplante, que podría tener repercusión en el postrasplante inmediato, por lo que descartamos que tenga una influencia sobre la supervivencia entre ambos grupos.

Es bien conocida la influencia de ciertas variables analíticas pre-trasplante como parámetros no solo de reserva hepática, sino también con valor pronóstico sobre la supervivencia del paciente y del injerto⁽⁷²¹⁻⁷²⁴⁾. Con respecto a los valores analíticos previos al trasplante hepático, hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en cuatro variables fundamentales: albúmina, INR, sodio y bilirrubina, todos ellos parámetros clave en la mayoría de las escalas de valoración pretrasplante, y en todos ellos con valores más desfavorables en los pacientes menores de 60 años. Esto supone, en principio, una peor reserva funcional hepática en los pacientes menores de 60 años, pero estos parámetros cambian según avanza la edad, y son difíciles de correlacionar con la función hepática en los pacientes más ancianos.

Se ha referido el valor del INR (International Normalized Ratio) como estimativo de la capacidad sintética⁽⁷²⁵⁾, y por tanto de la reserva funcional hepática, que en nuestro estudio ha sido mayor, es decir más alterado, en el grupo de menor edad (1,45 vs 1,56), lo que se ha correspondido con el valor de otro parámetro que refleja la capacidad funcional hepática, como es la bilirrubina sérica, que de nuevo es mayor en el grupo de menor edad (4,06 mg/dl en mayores de 60 años vs 5,59 mg/dl en menores de 60 años), lo cual se correlaciona en múltiples artículos con peor supervivencia tras el trasplante y mayor mortalidad en lista de espera⁽⁷²⁶⁻⁷²⁹⁾.

Así mismo, la albúmina, otra proteína de síntesis hepática, cuyo nivel bajo se correlaciona con la gravedad de la hepatopatía crónica y el grado de ascitis, presenta un valor más bajo, estadísticamente significativo, en el grupo de menor edad (3,37g/dl vs 3,23 g/dl)^(730, 731).

Como resumen, estos tres parámetros referidos (INR, albúmina y bilirrubina) denotan una reserva funcional hepática pretrasplante mejor en el grupo de mayor edad, algo que se podría compensar por la menor capacidad de respuesta ante situaciones de sobrecarga, estrés, etc., y el mayor riesgo que las enfermedades propiamente asociadas con la edad pueden implicar en este grupo etario. Así mismo, esto implica una selección más cuidadosa de los receptores de mayor edad con el objetivo de alcanzar resultados equiparables a los receptores menores de 60 años.

Otros parámetros analíticos estudiados en los receptores, de gran valor pronóstico en cuanto a la mortalidad, han sido la creatinina y el sodio séricos, en los que hay que tener dos consideraciones especiales. Uno de los factores con mayor impacto sobre la supervivencia postrasplante es, sin duda, el nivel sérico de la creatinina ^(368, 632, 732, 733), considerado como un parámetro grosero de la función renal previa al trasplante hepático, por lo que se buscó el modo de perfeccionarlo, pensando en una mayor correlación entre la función renal pretrasplante y la evolución de dicho trasplante. Así, en aras de perfeccionar su valor pronóstico, el empleo de la cifra de sodio para mejorar dicha predicción parecía afinar más con respecto a la supervivencia de estos pacientes, tanto en el pre como en el post trasplante ^(374, 734, 735). Por ello su adición al índice de MELD permitía seleccionar al grupo de pacientes con pérdidas importantes de sodio pero en los que la cifra de creatinina no se había deteriorado todavía ^(736, 737). De ahí la importancia de que a pesar de no encontrar diferencias estadísticamente significativas con respecto a los valores de creatinina (1,06 mg / dl vs 1,04 mg / dl), sí es llamativa y estadísticamente significativa la diferencia en relación al valor del sodio (136,4mEq/l vs 135,4mEq/l) considerando que el grupo de menor edad presentaba una tasa de nefropatía del 11% discretamente menor que el más añoso 12,2%, y podría estar reflejando un deterioro de la función renal, silente con respecto a los niveles de creatinina.

En lo referente al valor pretrasplante de las principales escalas de riesgo de mortalidad post-trasplante, es muy llamativo que en todas ellas los receptores de mayor edad presentan un valor muy inferior, lo que en el caso del MELD y MELD-Na les confiere además en teoría una mejor esperanza de vida ^(237, 238, 724, 738-740). Ello es seguramente debido a dos motivos: por un lado debido a la preselección cuidadosa de los receptores de mayor edad, ya que se asume que han de llegar en mejores condiciones de función hepática, y por otro a que, a pesar de presentar unos parámetros de MELD y MELD-Na más bajos, éstos tienen un bajo poder pronóstico en la población más añosa ^(237, 238). En este aspecto nuestro estudio concuerda con prácticamente todas las series de trasplante en receptores añosos, puesto que en casi todas las experiencias previas los estadios A y B de Child y MELD score por debajo de 17 son la norma ^(194, 207-209, 223).

De todo lo anteriormente expuesto se deduce, respecto a la comparación de ambos grupos de receptores, que a pesar de que el grupo de más edad presenta un mejor status preoperatorio que los de menor edad, juega en su contra el hecho de que son factores preoperatorios infraestimados, al no haber sido corregidos por la presencia de hepatocarcinoma y cirrosis por VHC, que son más frecuentes en el grupo de mayor edad, así como por el hecho de verse más

limitados con respecto a la reserva funcional total hepática que el grupo más joven. A todo lo anteriormente comentado hay que añadir el hecho de una marcada presencia de comorbilidades inherentes al proceso de envejecimiento en el grupo de mayor edad, salvo con respecto a la característica de fumadores.

No hemos encontrado en nuestro estudio diferencias en cuanto a la técnica predominante de hepatectomía. Ello parece debido a que es una variable que ha dependido más del tiempo en el que se ha realizado el trasplante que de la edad en sí. De ahí que en los primeros momentos del trasplante hepático se realizó más by-pass veno-venoso, cambiando posteriormente a la técnica de piggy-back, técnica que invariablemente ha permanecido hasta el momento actual por las ventajas hemodinámicas que presenta⁽⁴²⁰⁾.

El tiempo de duración del trasplante puede estar influenciado por la dificultad técnica (hipertensión portal, operaciones abdominales previas, alteración de la coagulación, yatrogenia, retrasplante, etc.) que, a su vez, si es muy prolongado, puede inducir a complicaciones infecciosas⁽⁷⁴¹⁾. En nuestro estudio no hemos observado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos con respecto a la isquemia caliente, por lo que podría ser asumible que la dificultad en las anastomosis vasculares ha sido similar en ambos grupos. Sin embargo, sí encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los tiempos de isquemia fría. Asumiendo que por el volumen de casos representados en la serie, la distribución de proximidad-lejanía de los donantes al receptor debería ser equidistante, las causas que justificarían dicha diferencia de prácticamente media hora habría que buscarlas en la dificultad de la hepatectomía en el receptor, que podría verse condicionada por una mayor hipertensión portal o por una mayor incidencia de cirugías abdominales previas. De hecho, existe una mayor incidencia de trombosis portal en el grupo de mayor edad, aunque estadísticamente no significativa. La importancia de este hecho no está suficientemente aclarada, pero podría hablar de un estado de enfermedad hepática más avanzada^(579, 742, 743). La única relación directa de este factor es una mayor dificultad para la realización de las anastomosis vasculares^(356, 742-745). De hecho, nuestro porcentaje de trombosis portal en el grupo de mayor edad (27,2%), es mayor al de la media de los estudios que suele rondar el 5-26%^(356, 579, 743, 746-749).

Con respecto a las técnicas de reconstrucción biliar y de hepatectomía, son técnicas tiempo de trasplante-dependiente, y las escasas variaciones quedan diluidas en una serie de este tamaño, por lo que prácticamente no existen diferencias. Lo que sí resulta más llamativo es la

homogeneidad con respecto a la transfusión de hemoderivados, lo cual parece indicar que es un factor que depende más del tipo de donante que del tipo de receptor.

En lo relativo a las variables de evolución postrasplante, llama la atención el hecho de que no haya diferencias estadísticamente significativas con respecto a los tiempos de estancia en planta y en UCI, ya que sería de esperar una mayor estancia de los pacientes añosos debido a las comorbilidades, pero ha resultado que incluso ese tiempo de estancia es algo menor. En este sentido la literatura no es definitiva con estancias mayores en unos casos ^(204, 218, 222), y menores en otros ^(210, 223) y dicha diferencia podría tener su explicación en nuestra serie por el hecho de una mayor mortalidad postoperatoria (13,13% vs 6,6%) ya que estos casos se excluían del total.

Considerando las variables de función hepática post-trasplante, sí parece haber una cierta tendencia a un mayor pico de transaminasas en los pacientes más jóvenes.

Con respecto a las variables de inmunosupresión, la ausencia de diferencias respecto al inhibidor de la calcineurina se debe fundamentalmente al condicionante de su uso en función de la época de estudio y los cambios debidos a intolerancias o toxicidad representan una mínima cantidad en el total del estudio. De hecho solo hay una cierta tendencia hacia un mayor uso de tacrolimus que de ciclosporina en la población más joven, debido en gran parte a la administración de tacrolimus de liberación lenta en este grupo etario para una mayor fidelización del tratamiento a largo plazo ^(455, 750), coincidiendo con el artículo con mejor revisión de este aspecto en la literatura del trasplante en población añosa ⁽²⁰⁸⁾. También llama la atención cierta persistencia en el manejo con corticoides de los trasplantados más añosos, que en teoría necesitarían menos inmunosupresión, algo que se refiere en otros estudios ⁽²⁰⁴⁾, y que se podría explicar en el nuestro por una sorprendente mayor tasa de rechazo agudo que, aunque no significativa, llama la atención lo mismo que un mayor porcentaje global de rechazos y un mayor porcentaje de rechazos agudos grado III, lo que no concuerda con la literatura salvo el estudio de Filipponi y cols. ^(204, 207, 208, 210, 218, 223). A pesar de esto, sí coincidimos con el resto de las series en una mayor corticosensibilidad ^(204, 208, 210). De hecho, es muy llamativo el hallazgo de que desde el trasplante al primer rechazo haya una diferencia de casi 100 días entre ambos grupos (147,6 días en mayores de 60 años vs 64,7 días en menores de 60 años), que presenta una tendencia a pesar de no ser estadísticamente significativo. Y todo ello en el contexto de un mayor nivel inmunosupresor en la población añosa en términos de inmunosupresión en el momento del alta, y en el momento del rechazo.

Otro aspecto de importancia es el hecho de que el grupo de mayor edad presente una mayor tasa de rechazo crónico (11,2% vs 5,8%), de forma estadísticamente significativa, que no se corresponde con la literatura estudiada^(208, 223) salvo de nuevo el estudio de Filipponi y cols.⁽²¹⁰⁾.

En relación a las complicaciones a corto plazo, cabe destacar una mayor tasa de fallo multisistémico, fallo respiratorio y sepsis infecciosa postoperatoria en el grupo de mayor edad como en casi toda la literatura revisada^(194, 204, 208, 209), lo que se traduce en una mayor mortalidad postoperatoria. La mayor tasa de complicaciones en receptores mayores de 60 años tiene su explicación en una mayor incidencia de comorbilidad y menor resistencia ante situaciones de estrés o sobrecarga, propias del trasplante hepático, en enfermos de edad avanzada.

No existe una mayor tasa de fallo primario del injerto en el grupo de mayor edad, lo que hace pensar que esta variable tiene más relación con el donante que con el receptor, al igual que se indica en otras series^(204, 208, 218, 223). Respecto a la tasa de fallo renal es discretamente mayor en el grupo añoso sin alcanzar la significación estadística, hecho a considerar, ya que la función renal era similar en ambos grupos antes del trasplante hepático, hecho coincidente con lo referido en la literatura^(204, 208, 223).

La incidencia de complicaciones infecciosas ha sido mayor en el grupo de mayor edad, aunque en ningún caso alcanza la significación estadística, al igual que se ha publicado en otras series^(204, 208).

Si analizamos las complicaciones a largo plazo, no objetivamos diferencias entre ambos grupos con respecto a la incidencia de neoplasias *de novo*, lo que parece aventurar que el desarrollo de tumores *de novo* va a depender más del tiempo de exposición a la inmunosupresión que de la edad del receptor^(751, 752).

La incidencia de recidiva por VHC ha sido más alta entre los receptores menores de 60 años, aunque de forma no significativa, hecho que hasta ahora no ha sido documentado en la literatura.

Contrariamente, hemos observado una mayor incidencia de recidiva del hepatocarcinoma post-trasplante en los receptores mayores de 60 años, aunque sin detectar diferencias estadísticamente significativas.

Observamos una marcada diferencia estadística respecto a la presencia de patología cardiovascular *de novo* entre el grupo de trasplantados de mayor edad. Esto es esperable debido al incremento de las patologías cardiovasculares con la edad, aunque es llamativo el mayor número de ellas con respecto a la literatura y la diferencia estadísticamente significativa (204, 207-209, 218).

Al analizar la hipertensión arterial *de novo*, es llamativo el observar que no existen diferencias estadísticamente significativas, aunque sí una mayor incidencia en el grupo de mayor edad, lo cual se corresponde con lo referido en la literatura (204, 210).

En lo relativo a la disfunción o insuficiencia renal postrasplante, vemos de nuevo una mayor incidencia, aunque no significativa, en el grupo de mayor edad. En este punto no coincidimos con la literatura (204, 209, 223).

Cuando analizamos las complicaciones vasculares, objetivamos una mayor incidencia de trombosis arterial en los receptores mayores de 60 años, aunque no de forma estadísticamente significativa, algo mayor a lo referido en la literatura (204, 207, 210). Este hecho podría explicarse por la afectación aterosclerótica más avanzada en las arterias del receptor, así como por una edad del donante algo más avanzada (49 años vs 46 años) (753-755).

En relación a las complicaciones biliares no hemos encontrado diferencias entre ambos grupos cuando se calculan de forma conjunta, pero de forma individualizada se objetiva una mayor incidencia de estenosis en el grupo de mayor edad, sin alcanzar significación estadística. Ello tendría su explicación en varios factores. El primero, y anteriormente comentado, la mayor tendencia a la obstrucción vascular de la arteria hepática que facilitaría la isquemia parcial o total de la vía biliar. En segundo lugar, tenemos la aterosclerosis más grave en los pacientes mayores, que condiciona un menor flujo de sangre a través de la arteria hepática, de ahí lo generalizado de estos resultados en otras series (204, 210, 223).

Sin embargo, respecto a las fístulas biliares, la incidencia es similar en ambos grupos.

Los pacientes añosos presentan una incidencia de retrasplante del 7,2%, superior, aunque sin diferencia estadísticamente significativa, con respecto a los receptores más jóvenes (4,4%). Esto presenta dos lecturas; por un lado, el aceptable estado general de los pacientes más añosos para soportar un retrasplante, y por otro, la posible peor aceptación o peor selección del injerto para este grupo. Llamativo resulta también que la causa más importante de retrasplante en el grupo más añoso sea el rechazo crónico y que presente mejor supervivencia que el grupo más joven a largo plazo tras el retrasplante. Estas diferencias no son reproducidas

en la literatura, ni respecto a la indicación de retrasplante ni respecto al porcentaje de los mismos que suele ser inferior en el grupo de mayor edad ^(204, 218). Llama la atención con respecto a estas mismas series, que la supervivencia en receptores mayores de 60 años es muy superior a cinco años que en el grupo control, y esta diferencia está por encima de la media de las series de la literatura ⁽²²⁴⁾.

A partir de 1992, la tasa de supervivencia de nuestros enfermos a los 4-5 años es mayor, lo que se justifica por el mejor conocimiento de la técnica, manejo de los inmunosupresores y de los fenómenos de rechazo y profilaxis de las infecciones ⁽⁴⁰⁴⁾. Las tasas de supervivencia a 5 años oscilan entre el 55-85% ^(235, 236, 424, 634-636), descendiendo un 3% por cada año que transcurre después del trasplante hepático. Como ya hemos comentado, la tasa de supervivencia va a ser más alta en aquellos trasplantados por cirrosis enólica que en aquellos enfermos trasplantados por cirrosis víricas y por hepatocarcinoma.

A consecuencia de lo referido anteriormente, los receptores de trasplante hepático mayores de 60 años presentan una supervivencia actuarial a 5 años más baja que aquellos de edad inferior a 60 años. A pesar de que la diferencia es estadísticamente significativa, el porcentaje de enfermos con supervivencia actuarial superior a 5 años, del 61,8%, tasa claramente superior al 50%, tasa exigida para justificar como aceptable el trasplante hepático en enfermos de edad avanzada. En la literatura revisada hay variaciones con respecto a la supervivencia del enfermo y del órgano desde aquellos con diferencias estadísticamente significativas acerca de una mayor supervivencia en jóvenes ^(204, 207, 209, 210, 218, 229), de grupos con resultados contradictorios ^(187, 205, 208, 214, 220), hasta supervivencias claramente mejores en añosos ^(203, 206, 219). Así, la supervivencia a 5 años del receptor en estos artículos oscila entre 52-88% en pacientes mayores de 60 años y 66-83% en más jóvenes. No deja de llamar la atención que existe una diferencia de un 10% prácticamente desde el año del trasplante que se mantiene constante a lo largo del tiempo, por lo que se podría aventurar que ahí residen gran parte de los problemas de supervivencia de dichos pacientes ya que prácticamente no se separan ambas curvas de supervivencia en el tiempo. Por tanto, es la mortalidad postoperatoria lo que marca la diferencia.

La supervivencia de los injertos es asimismo claramente superior en los pacientes más jóvenes, y de nuevo existe un salto inicial de supervivencia actuarial de doce puntos porcentuales, que se mantiene constante a lo largo del seguimiento. Este parámetro no es tan extensamente estudiado en la literatura, pero una vez más presenta resultados contradictorios en algunos

estudios ⁽²⁰⁸⁾, mientras que en otros se observa una clara superioridad de los pacientes más jóvenes ^(207, 209, 756) y en unos pocos la supervivencia en añosos es mejor ⁽²¹⁰⁾.

De estos resultados no sorprende que la mortalidad bruta sea mayor en pacientes más añosos que en aquellos receptores más jóvenes. Como también era de esperar, la mortalidad se ha agrupado mayoritariamente en los primeros 30 días postrasplante, de forma más marcada para los pacientes más jóvenes aunque no de forma estadísticamente significativa. Analizando estos datos hemos valorado la causa que ha motivado la muerte del paciente, y en este análisis prácticamente no hay diferencias en cuanto a las causas de muerte de ambos grupos, aunque sí existe una mortalidad significativamente más alta en el grupo más añoso.

En el análisis multivariante sobre la supervivencia del receptor, cabe destacar que la edad juega un factor estadísticamente significativo sobre la misma ($p=0,012$), siendo un factor pronóstico de primer orden en el devenir de la supervivencia del mismo. Del mismo modo, tanto la edad del donante, como la presencia de sepsis postoperatoria y el fallo multisistémico, son determinantes a la hora de valorar las expectativas de supervivencia de nuestros receptores, factores ambos estadísticamente significativos en los receptores mayores de 60 años, y también ambos aspectos determinantes de la drástica disminución de la supervivencia en los receptores de mayor edad en los primeros días de postoperatorio, que condicionan la diferencia de supervivencia en el primer año entre ambos grupos. Llama la atención la ausencia de significación estadística en el análisis multivariante sobre la supervivencia, de la presencia de VHC, factor que clásicamente se asocia a un peor pronóstico del receptor ^(671, 673), y en ningún caso en nuestro estudio, en el que destaca la mayor importancia de la edad en cuanto al pronóstico del receptor.

El mismo proceso es válido para el análisis de la supervivencia del injerto, salvo que, curiosamente, una variable con poca repercusión en la supervivencia del receptor como es el ser o no fumador, resulta determinante en la supervivencia del injerto, así como la aparición en este subanálisis del hepatocarcinoma como predictor de supervivencia del injerto, aunque no de forma estadísticamente significativa.

6. CONCLUSIÓN

6. CONCLUSIONES

Del estudio comparativo entre dos grupos de receptores adultos (mayores y menores de 60 años) trasplantados de hígado, se concluye lo siguiente:

1. Respecto a las características preoperatorias de los receptores se destaca:
 - a. La etiología del trasplante ha favorecido al grupo de enfermos menores de 60 años, por hallar una frecuencia significativamente mayor de cirrosis enólica, de mejor pronóstico, y una menor frecuencia estadísticamente significativa de cirrosis por VHC, de peor supervivencia a largo plazo.
 - b. Las escalas pronósticas preoperatorias son significativamente más favorables en el grupo de mayor edad.
 - c. Los receptores más jóvenes han presentado menos comorbilidades, pero el hábito tabáquico ha sido significativamente más frecuente.
2. Las características de los donantes han sido similares en ambos grupos.
3. Se observa una mayor incidencia de trombosis portal pretrasplante entre los receptores mayores de 60 años, siendo similares el resto de variables de evolución.
4. Los receptores mayores de 60 años, con mayores niveles de inmunosupresión, han presentado mayor incidencia de rechazo agudo y crónico, aunque más tardío y cortico-sensible.
5. El grupo de más de 60 años ha presentado mayor tasa de mortalidad debido a mayor incidencia de complicaciones precoces post-trasplante.
6. Mayor tasa de recidiva del VHC y menor de HCC en el grupo de menor edad, así como una menor incidencia de complicaciones vasculo-biliares.
7. Mayor tasa de retrasplantes en receptores mayores con supervivencia actuarial significativamente mejor.
8. La supervivencia de los receptores mayores ha sido estadísticamente inferior a la de los menores de 60 años, con causas de mortalidad similares, pero más precoces y en mayor número en el grupo de más edad, resultando la edad del receptor estadísticamente significativa en el análisis multivariante.
9. La tasa de supervivencia del enfermo, a 5 años, del 61,8%, nos permite defender la idoneidad del trasplante en receptores > de 60 años, siempre que se haya realizado una selección cuidadosa pretrasplante.

7. BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Populations Aging 1999. Publicación de las Naciones Unidas, número de venta E.99.XIII.11.
3. Segunda Asamblea Mundial sobre el Envejecimiento. Madrid, 8 a 12 de abril de 2002.
4. Hjelmborg J, Iachine I, Skytthe A, et al. Genetic influence on human lifespan and longevity. *Hum Genet* 2006; 119(3):312-321.
5. WHO. The global burden of disease: 2004 update. Disponible en: www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/2004_report_update/en/index.html
6. Galetta F, Franzoni F, Femia FR, et al. Lifelong physical training prevents the age-related impairment of heart rate variability and exercise capacity in elderly people. *J Sports Med Phys Fitness* 2005; 45(2):217-221.
7. Cox LS, Clancy DJ, Boubriak I, Saunders RD. Modeling Werner Syndrome in *Drosophila melanogaster*: hyper-recombination in flies lacking WRN-like exonuclease. *Ann N Y Acad Sci.* 2007 Nov; 1119:274-288.
8. Longo VD, Kennedy BK. Sirtuins in aging and age-related disease. *Cell.* 2006 Jul 28; 126(2):257-268.
9. Birren et al. *Birren Encyclopedia of Gerontology (V1)*. Elsevier. San Diego: Academic Press, 1996.
10. Hayflick. The serial cultivation of human diploid cell strains. *Exp cell res* 25 (3): 585-621, 1961.
11. Blackburn, E.H. Structure and function of telomere. *Nature* 1991. 350: 569—573.
12. Kumar V, Abbas A. K., Fausto N, and Jon Aster. Molecular basis of cancer. En Robbins & Cotran *Pathologic Basis of Disease (8th edición)*. Saunders 2009 (Elsevier) San Diego. pp: 342-353.

13. Stemberg H. "Envejecimiento del sistema inmunológico" en Timiras PS. Bases fisiológicas del envejecimiento y geriatría. Editorial Masson. Barcelona 1997, pp: 91-106.
14. Agarwal S, Busse PJ. Innate and adaptive immunosenescence. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2010; 104(3):183-190.
15. Franceschi C. Inflammaging as a major characteristic of old people: can it be prevented or cured? *Nutr Rev* 2007; 65:S173-176.
16. Geiger H, Rudolph KL. Aging in the lympho-hematopoietic stem cell compartment. *Trends Immunol* 2009; 30(7):360-365.
17. Vaziri H, Dragowska W, Allsopp RC, et al. Evidence for a mitotic clock in human hematopoietic stem cells: loss of telomeric DNA with age. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91(21):9857-9860.
18. Cancro MP, Hao Y, Scholz JL, et al. B cells and aging: molecules and mechanisms. *Trends Immunol* 2009; 30(7):313-318.
19. Chambers SM, Goodell MA. Hematopoietic stem cell aging: wrinkles in stem cell potential. *Stem Cell Rev* 2007; 3(3):201-211.
20. Weiskopf D, Weinberger B, Grubeck-Loebenstien B. The aging of the immune system. *Transpl Int* 2009; 22(11):1041-1050.
21. Shaw AC, Joshi S, Greenwood H, et al. Aging of the innate immune system. *Curr Opin Immunol* 2010; 22(4):507-513.
22. Boehmer ED, Goral J, Faunce DE, Kovacs EJ. Age-dependent decrease in Toll-like receptor 4-mediated proinflammatory cytokine production and mitogen-activated protein kinase expression. *J Leukoc Biol* 2004; 75(2):342-349.
23. Van Duin D, Mohanty S, Thomas V, et al. Age-associated defect in human TLR-1/2 function. *J Immunol* 2007; 15; 178(2):970-975.
24. Ogawa T, Kitagawa M, Hirokawa K. Age-related changes of human bone marrow: a histometric estimation of proliferative cells, apoptotic cells, T cells, B cells and macrophages. *Mech Ageing Dev* 2000; 15; 117(1-3):57-68.

25. Plowden J, Renshaw-Hoelscher M, Engleman C, et al. Innate immunity in aging: impact on macrophage function. *Aging Cell* 2004;3(4):161-167.
26. Agius E, Lacy KE, Vukmanovic-Stejic M, et al. Decreased TNF-alpha synthesis by macrophages restricts cutaneous immunosurveillance by memory CD4+ T cells during aging. *J Exp Med* 2009; 31;206(9):1929-1940.
27. Wessels I, Jansen J, Rink L, Uciechowski P. Immunosenescence of polymorphonuclear neutrophils. *ScientificWorldJournal* 2010; 21; 10:145-160.
28. Panda A, Arjona A, Sapey E, et al. Human innate immunosenescence: causes and consequences for immunity in old age. *Trends Immunol* 2009; 30(7):325-333.
29. Borrego F, Alonso MC, Galiani MD, et al. NK phenotypic markers and IL2 response in NK cells from elderly people. *Exp Gerontol* 1999; 34(2):253-265.
30. Hayhoe RP, Henson SM, Akbar AN, Palmer DB. Variation of human natural killer cell phenotypes with age: identification of a unique KLRG1-negative subset. *Hum Immunol* 2010; 71(7):676-681.
31. Le Garff-Tavernier M, Béziat V, Decocq J, et al. Human NK cells display major phenotypic and functional changes over the life span. *Aging Cell* 2010; 9(4):527-535.
32. Ogata K, An E, Shioi Y, et al. Association between natural killer cell activity and infection in immunologically normal elderly people. *Clin Exp Immunol* 2001; 124(3):392-397.
33. Sansoni P, Cossarizza A, Brianti V, et al. Lymphocyte subsets and natural killer cell activity in healthy old people and centenarians. *Blood* 1993; 1;82(9):2767-2773.
34. DelaRosa O, Tarazona R, Casado JG, et al. Valpha24+ NKT cells are decreased in elderly humans. *Exp Gerontol* 2002; 37(2-3):213-217.
35. Jing Y, Gravenstein S, Chaganty NR, et al. Aging is associated with a rapid decline in frequency, alterations in subset composition, and enhanced Th2 response in CD1d-restricted NKT cells from human peripheral blood. *Exp Gerontol* 2007; 42(8):719-732.

36. Peralbo E, De la Rosa O, Gayoso I, et al. Decreased frequency and proliferative response of invariant Valpha24Vbeta11 natural killer T (iNKT) cells in healthy elderly. *Biogerontology* 2006; 7 (5-6):483-492.
37. Agrawal A, Agrawal S, Gupta S. Dendritic cells in human aging. *Exp Gerontol* 2007; 42(5):421-426.
38. Jing Y, Shaheen E, Drake RR, et al. Aging is associated with a numerical and functional decline in plasmacytoid dendritic cells, whereas myeloid dendritic cells are relatively unaltered in human peripheral blood. *Hum Immunol* 2009; 70(10):777-784.
39. Panda A, Qian F, Mohanty S, et al. Age-associated decrease in TLR function in primary human dendritic cells predicts influenza vaccine response. *J Immunol* 2010; 1; 184(5):2518-2527.
40. Flores KG, Li J, Sempowski GD, et al. Analysis of the human thymic perivascular space during aging. *J Clin Invest* 1999; 104(8):1031-1039.
41. Naylor K, Li G, Vallejo AN, et al. The influence of age on T cell generation and TCR diversity. *J Immunol* 2005; n 1; 174(11):7446-7452.
42. Nasi M, Troiano L, Lugli E, et al. Thymic output and functionality of the IL-7/IL-7 receptor system in centenarians: implications for the neolymphogenesis at the limit of human life. *Aging Cell* 2006; 5(2):167-175.
43. Kaltoft K. Cytokine-driven immortalization of in vitro activated human T lymphocytes. CD28 expression correlates inversely with cell population doublings. *Exp Clin Immunogenet* 1998; 15(2):84-89.
44. Haynes L, Maue AC. Effects of aging on T cell function. *Curr Opin Immunol* 2009; 21: (4):414-417.
45. Tsaknaridis L, Spencer L, Culbertson N, et al. Functional assay for human CD4+CD25+ Treg cells reveals an age-dependent loss of suppressive activity. *J Neurosci Res* 2003; 15; 74(2):296-308.
46. Uciechowski P, Kahmann L, Plümäkers B, et al. TH1 and TH2 cell polarization increases with aging and is modulated by zinc supplementation. *Exp Gerontol* 2008; 43(5):493-498.

47. Cakman I, Rohwer J, Schütz RM, et al. Dysregulation between TH1 and TH2 T cell subpopulations in the elderly. *Mech Ageing Dev* 1996; 25; 87(3):197-209.
48. Sakata-Kaneko S, Wakatsuki Y, Matsunaga Y, et al. Altered Th1/Th2 commitment in human CD4+ T cells with ageing. *Clin Exp Immunol* 2000; 120(2):267-273.
49. Frasca D, Blomberg BB. Effects of aging on B cell function. *Curr Opin Immunol* 2009; 21(4):425-430.
50. Frasca D, Landin AM, Lechner SC, et al. Aging down-regulates the transcription factor E2A, activation-induced cytidine deaminase, and Ig class switch in human B cells. *J Immunol* 2008; 15;180(8):5283-5290.
51. Lazuardi L, Jenewein B, Wolf AM, et al. Age-related loss of naïve T cells and dysregulation of T-cell/B-cell interactions in human lymph nodes. *Immunology* 2005; 114(1):37-43.
52. Gibson KL, Wu YC, Barnett Y, et al. B-cell diversity decreases in old age and is correlated with poor health status. *Aging Cell* 2009; 8(1):18-25.
53. Henson SM, Akbar AN. Memory T-cell homeostasis and senescence during aging. *Adv Exp Med Biol* 2010; 684:189-197.
54. Stacy S, Krolick KA, Infante AJ, Kraig E. Immunological memory and late onset autoimmunity. *Mech Ageing Dev* 2002; 123(8):975-985.
55. Kovaïou RD, Weiskirchner I, Keller M, et al. Age-related differences in phenotype and function of CD4+ T cells are due to a phenotypic shift from naïve to memory effector CD4+ T cells. *Int Immunol* 2005; 17(10):1359-1366.
56. Haynes L, Eaton SM, Burns EM, et al. Newly generated CD4 T cells in aged animals do not exhibit age-related defects in response to antigen. *J Exp Med* 2005; 21; 201(6):845-851.
57. Ershler WB. The influence of aging and immune system on cancer incidence and progression. *J. Gerontol Biol Sci* 1993; 48(1):B3-7.
58. Lamberts SW, van den Beld AW, van der Lely AJ. The endocrinology of aging. *Science* 1997; 7;278(5337):419-424.

59. Van Coevorden A, Mockel J, Laurent E, et al. Neuroendocrine rhythms and sleep in aging men. *Am J Physiol* 1991; 260(4 Pt 1):E651-661.
60. Florini JR, Prinz PN, Vitiello MV, Hintz RL. Somatomedin-C levels in healthy young and old men: relationship to peak and 24-hour integrated levels of growth hormone. *J Gerontol* 1985; 40(1):2-7.
61. Pavlov EP, Harman SM, Merriam GR, et al. Responses of growth hormone (GH) and somatomedin-C to GH-releasing hormone in healthy aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 62(3):595-600.
62. Corpas E, Harman SM, Blackman MR. Human growth hormone and human aging. *Endocr Rev* 1993; 14(1):20-39.
63. Iovino M, Monteleone P, Steardo L. Repetitive growth hormone-releasing hormone administration restores the attenuated growth hormone (GH) response to GH-releasing hormone testing in normal aging. *J Clin Endocrinol Metab* 1989; 69(4):910-913.
64. Russell-Aulet M, Jaffe CA, Demott-Friberg R, Barkan AL. In vivo semiquantification of hypothalamic growth hormone-releasing hormone (GHRH) output in humans: evidence for relative GHRH deficiency in aging. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(10):3490-3497.
65. Vahl N, Jørgensen JO, Jurik AG, Christiansen JS. Abdominal adiposity and physical fitness are major determinants of the age associated decline in stimulated GH secretion in healthy adults. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(6):2209-2215.
66. Rudman D, Feller AG, Nagraj HS, et al. Effects of human growth hormone in men over 60 years old. *N Engl J Med* 1990; 323(1):1-6.
67. Blackman MR, Sorkin JD, Münzer T, et al. Growth hormone and sex steroid administration in healthy aged women and men: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288(18):2282-2292.
68. Bartke A, Brown-Borg H. Life extension in the dwarf mouse. *Curr Top Dev Biol* 2004; 63:189-225.

69. Coschigano KT, Clemmons D, Bellush LL, Kopchick JJ. Assessment of growth parameters and life span of GHR/BP gene-disrupted mice. *Endocrinology* 2000; 141(7):2608-2613.
70. Helderman JH, Vestal RE, Rowe JW, et al. The response of arginine vasopressin to intravenous ethanol and hypertonic saline in man: the impact of aging. *J Gerontol* 1978; 33(1):39-47.
71. Stachenfeld NS, Mack GW, Takamata A, et al. Thirst and fluid regulatory responses to hypertonicity in older adults. *Am J Physiol* 1996; 271(3 Pt 2):R757-765.
72. Phillips PA, Rolls BJ, Ledingham JG, et al. Reduced thirst after water deprivation in healthy elderly men. *N Engl J Med* 1984; 20; 311(12):753-759.
73. Miller M, Hecker MS, Friedlander DA, Carter JM. Apparent idiopathic hyponatremia in an ambulatory geriatric population. *J Am Geriatr Soc* 1996; 44(4):404-408.
74. Crowe MJ, Forsling ML, Rolls BJ, et al. Altered water excretion in healthy elderly men. *Age Ageing* 1987; 16(5):285-293.
75. Saito T, Fukagawa A, Higashiyama M, et al. Close association of urinary excretion of aquaporin-2 with appropriate and inappropriate arginine vasopressin-dependent antidiuresis in hyponatremia in elderly subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(4):1665-1671.
76. Garfinkel D, Laudon M, Nof D, Zisapel N. Improvement of sleep quality in elderly people by controlled-release melatonin. *Lancet* 1995; 26;346(8974):541-544.
77. Parker CR Jr, Slayden SM, Azziz R, et al. Effects of aging on adrenal function in the human: responsiveness and sensitivity of adrenal androgens and cortisol to adrenocorticotropin in premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(1):48-54.
78. Bergendahl M, Iranmanesh A, Mulligan T, Veldhuis JD. Impact of age on cortisol secretory dynamics basally and as driven by nutrient-withdrawal stress. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(6):2203-2214.
79. Van Cauter E, Leproult R, Kupfer DJ. Effects of gender and age on the levels and circadian rhythmicity of plasma cortisol. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(7):2468-2473.

80. Sherman B, Wysham C, Pfohl B. Age-related changes in the circadian rhythm of plasma cortisol in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61(3):439-443.
81. Seeman TE, Robbins RJ. Aging and hypothalamic-pituitary-adrenal response to challenge in humans. *Endocr Rev* 1994; 15(2):233-260.
82. Seeman TE, McEwen BS, Singer BH, et al. Increase in urinary cortisol excretion and memory declines: MacArthur studies of successful aging. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(8):2458-2465.
83. Dennison E, Hindmarsh P, Fall C, et al. Profiles of endogenous circulating cortisol and bone mineral density in healthy elderly men. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(9):3058-3063.
84. Greendale GA, Unger JB, Rowe JW, Seeman TE. The relation between cortisol excretion and fractures in healthy older people: results from the MacArthur studies-Mac. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47(7):799-803.
85. Purnell JQ, Brandon DD, Isabelle LM, et al. Association of 24-hour cortisol production rates, cortisol-binding globulin, and plasma-free cortisol levels with body composition, leptin levels, and aging in adult men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(1):281-287.
86. Flood C, Gherondache C, Pincus G, et al. The metabolism and secretion of aldosterone in elderly subjects. *J Clin Invest* 1967; 46(6):960-966.
87. Bauer JH. Age-related changes in the renin-aldosterone system. Physiological effects and clinical implications. *Drugs Aging* 1993; 3(3):238-245.
88. Davison SL, Bell R, Donath S, et al. Androgen levels in adult females: changes with age, menopause, and oophorectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(7):3847-3853.
89. Esler M, Kaye D, Thompson J, et al. Effects of aging on epinephrine secretion and regional release of epinephrine from the human heart. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(2):435-442.
90. Morrow LA, Rosen SG, Halter JB. Beta-adrenergic regulation of insulin secretion: evidence of tissue heterogeneity of beta-adrenergic responsiveness in the elderly. *J Gerontol* 1991; 46(4):M108-113.

91. Hogikyan RV, Supiano MA. Arterial alpha-adrenergic responsiveness is decreased and SNS activity is increased in older humans. *Am J Physiol* 1994; 266(5 Pt 1):E717-724.
92. Hegedüs L. Thyroid size determined by ultrasound. Influence of physiological factors and non-thyroidal disease. *Dan Med Bull* 1990; 37(3):249-263.
93. Runnels BL, Garry PJ, Hunt WC, Standefer JC. Thyroid function in a healthy elderly population: implications for clinical evaluation. *J Gerontol* 1991; 46(1):B39-44.
94. Franklyn JA, Ramsden DB, Sheppard MC. The influence of age and sex on tests of thyroid function. *Ann Clin Biochem* 1985; 22 (Pt 5):502-505.
95. Olsen T, Laurberg P, Weeke J. Low serum triiodothyronine and high serum reverse triiodothyronine in old age: an effect of disease not age. *J Clin Endocrinol Metab* 1978; 47(5):1111-1115.
96. Schindler AE. Thyroid function and postmenopause. *Gynecol Endocrinol* 2003; 17(1):79-85.
97. Volpato S, Guralnik JM, Fried LP, et al. Serum thyroxine level and cognitive decline in euthyroid older women. *Neurology* 2002; 9;58(7):1055-1061.
98. Greenspan SL, Klibanski A, Rowe JW, Elahi D. Age-related alterations in pulsatile secretion of TSH: role of dopaminergic regulation. *Am J Physiol* 1991; 260 (3 Pt 1):E486-491.
99. Gumbiner B, Polonsky KS, Beltz WF, et al. Effects of aging on insulin secretion. *Diabetes* 1989; 38(12):1549-1556.
100. Røder ME, Schwartz RS, Prigeon RL, Kahn SE. Reduced pancreatic B cell compensation to the insulin resistance of aging: impact on proinsulin and insulin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(6):2275-2280.
101. Shimokata H, Muller DC, Fleg JL, et al. Age as independent determinant of glucose tolerance. *Diabetes* 1991; 40(1):44-51.
102. Houmard JA, Weidner MD, Dolan PL, et al. Skeletal muscle GLUT4 protein concentration and aging in humans. *Diabetes* 1995; 44(5):555-560.

103. Gama R, Medina-Layachi N, Ranganath L, et al. Hyperproinsulinaemia in elderly subjects: evidence for age-related pancreatic beta-cell dysfunction. *Ann Clin Biochem* 2000; 37 (Pt 3):367-371.
104. Chen M, Bergman RN, Pacini G, Porte D Jr. Pathogenesis of age-related glucose intolerance in man: insulin resistance and decreased beta-cell function. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60(1):13-20.
105. Isidori AM, Strollo F, Morè M, et al. Leptin and aging: correlation with endocrine changes in male and female healthy adult populations of different body weights. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(5):1954-1962.
106. Neuhäuser-Berthold M, Herbert BM, Lührmann PM, et al. Resting metabolic rate, body composition, and serum leptin concentrations in a free-living elderly population. *Eur J Endocrinol* 2000; 142(5):486-492.
107. Kanaya AM, Harris T, Goodpaster BH, et al. Adipocytokines attenuate the association between visceral adiposity and diabetes in older adults. *Diabetes Care* 2004; 27(6):1375-1380.
108. Adamczak M, Rzepka E, Chudek J, Wiecek A. Ageing and plasma adiponectin concentration in apparently healthy males and females. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2005; 62(1):114-118.
109. Gillooly M, Lamb D. Airspace size in lungs of lifelong non-smokers: effect of age and sex. *Thorax* 1993; 48(1):39-43.
110. Janssens JP. Aging of the respiratory system: impact on pulmonary function tests and adaptation to exertion. *Clin Chest Med* 2005; 26(3):469-484.
111. Stam H, Hrachovina V, Stijnen T, Versprille A. Diffusing capacity dependent on lung volume and age in normal subjects. *J Appl Physiol* 1994; 76(6):2356-2363.
112. Hardie JA, Mørkve O, Ellingsen I. Effect of body position on arterial oxygen tension in the elderly. *Respiration* 2002; 69(2):123-128.
113. Crapo RO, Jensen RL, Hegewald M, Tashkin DP. Arterial blood gas reference values for sea level and an altitude of 1,400 meters. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(5 Pt 1):1525-1531.

114. Cerveri I, Zoia MC, Fanfulla F, et al. Reference values of arterial oxygen tension in the middle-aged and elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(3):934-941.
115. Hardie JA, Vollmer WM, Buist AS, et al. Reference values for arterial blood gases in the elderly. *Chest* 2004; 125(6):2053-2060.
116. Estenne M, Yernault JC, De Troyer A. Rib cage and diaphragm-abdomen compliance in humans: effects of age and posture. *J Appl Physiol* 1985; 59(6):1842-1848.
117. Polkey MI, Harris ML, Hughes PD, et al. The contractile properties of the elderly human diaphragm. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(5):1560-1564.
118. Kuster SP, Kuster D, Schindler C, et al. Reference equations for lung function screening of healthy never-smoking adults aged 18-80 years. *Eur Respir J* 2008; 31(4):860-868.
119. Enright PL, Kronmal RA, Manolio TA, et al. Respiratory muscle strength in the elderly. Correlates and reference values. Cardiovascular Health Study Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(2 Pt 1):430-438.
120. Summerhill EM, Angov N, Garber C, McCool FD. Respiratory muscle strength in the physically active elderly. *Lung* 2007; 185(6):315-320.
121. Kronenberg RS, Drage CW. Attenuation of the ventilatory and heart rate responses to hypoxia and hypercapnia with aging in normal men. *J Clin Invest* 1973; 52(8):1812-1819.
122. Pack AI, Millman RP. Changes in control of ventilation, awake and asleep, in the elderly. *J Am Geriatr Soc* 1986; 34(7):533-544.
123. Fleg JL, Morrell CH, Bos AG, et al. Accelerated longitudinal decline of aerobic capacity in healthy older adults. *Circulation* 2005; 2;112(5):674-682.
124. Hollenberg M, Yang J, Haight TJ, Tager IB. Longitudinal changes in aerobic capacity: implications for concepts of aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2006; 61(8):851-858.

125. Tracy RE, Velez-Duran M, Heigle T, Oalman MC. Two variants of nephrosclerosis separately related to age and blood pressure. *Am J Pathol* 1988; 131(2):270-282.
126. Long DA, Mu W, Price KL, Johnson RJ. Blood vessels and the aging kidney. *Nephron Exp Nephrol* 2005; 101(3):e95-99.
127. Rule AD, Amer H, Cornell LD, et al. The association between age and nephrosclerosis on renal biopsy among healthy adults. *Ann Intern Med* 2010; 152(9):561-567.
128. Fuiano G, Sund S, Mazza G, et al. Renal hemodynamic response to maximal vasodilating stimulus in healthy older subjects. *Kidney Int* 2001; 59(3):1052-1058.
129. Esposito C, Plati A, Mazzullo T, et al. Renal function and functional reserve in healthy elderly individuals. *J Nephrol* 2007; 20(5):617-625.
130. Ungar A, Cristofari C, Torrini M, et al. Changes in renal autacoids in aged human hypertensives. *J Physiol Pharmacol* 2000; 51(4 Pt 1):619-630.
131. Field TS, Gurwitz JH, Glynn RJ, et al. The renal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in older people: findings from the Established Populations for Epidemiologic Studies of the Elderly. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47(5):507-511.
132. Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med* 1999; 31;106(5B):13S-24S.
133. Lindeman RD. Overview: renal physiology and pathophysiology of aging. *Am J Kidney Dis* 1990; 16(4):275-282.
134. Giannelli SV, Patel KV, Windham BG, et al. Magnitude of underascertainment of impaired kidney function in older adults with normal serum creatinine. *J Am Geriatr Soc* 2007; 55(6):816-823.
135. Pucelikova T, Dangas G, Mehran R. Contrast-induced nephropathy. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008; 1;71(1):62-72.
136. Schmitt R, Cantley LG. The impact of aging on kidney repair. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 294(6):F1265-1272.

137. Ishida M, Bulos B, Takamoto S, Sacktor B. Hydroxylation of 25-hydroxyvitamin D3 by renal mitochondria from rats of different ages. *Endocrinology* 1987; 121(2):443-448.
138. Diz DI, Lewis K. Dahl memorial lecture: the renin-angiotensin system and aging. *Hypertension* 2008; 52(1):37-43.
139. Powers JS, Krantz SB, Collins JC, et al. Erythropoietin response to anemia as a function of age. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39(1):30-32.
140. White N. The relationship of the degree of coronary atherosclerosis with age in men. *Circulation* 1950; 1:645-651.
141. Fleg JL, O'Connor F, Gerstenblith G, et al. Impact of age on the cardiovascular response to dynamic upright exercise in healthy men and women. *J Appl Physiol* 1995; 78(3):890-900.
142. Taffet GE, Lakatta EG. Aging of the Cardiovascular System. In: *Principles of Geriatric Medicine and Gerontology*, 5th ed, Hazzard WR, Blass JP, Halter JB, et al. (Eds), McGraw-Hill, New York 2003. Pp: 403-409.
143. Van de Veire NR, De Backer J, Ascoop AK, et al. Echocardiographically estimated left ventricular end-diastolic and right ventricular systolic pressure in normotensive healthy individuals. *Int J Cardiovasc Imaging* 2006; 22(5):633-641.
144. Gates PE, Tanaka H, Graves J, Seals DR. Left ventricular structure and diastolic function with human ageing. Relation to habitual exercise and arterial stiffness. *Eur Heart J* 2003; 24(24):2213-2220.
145. Kitzman DW, Scholz DG, Hagen PT, et al. Age-related changes in normal human hearts during the first 10 decades of life. Part II (Maturity): A quantitative anatomic study of 765 specimens from subjects 20 to 99 years old. *Mayo Clin Proc* 1988; 63:137-144.
146. Bergmann O, Bhardwaj RD, Bernard S, et al. Evidence for cardiomyocyte renewal in humans. *Science* 2009; 3;324(5923):98-102.

147. Olivetti G, Melissari M, Capasso JM, Anversa P. Cardiomyopathy of the aging human heart. Myocyte loss and reactive cellular hypertrophy. *Circ Res* 1991; 68(6):1560-1568.
148. Zhang XP, Vatner SF, Shen YT, et al. Increased apoptosis and myocyte enlargement with decreased cardiac mass; distinctive features of the aging male, but not female, monkey heart. *J Mol Cell Cardiol* 2007; 43:487-499.
149. Kajstura J, Cheng W, Sarangarajan R, et al. Necrotic and apoptotic myocyte cell death in the aging heart of Fischer 344 rats. *Am J Physiol* 1996; 271(3 Pt 2):H1215-1228.
150. Jones SA, Boyett MR, Lancaster MK. Declining into failure: the age-dependent loss of the L-type calcium channel within the sinoatrial node. *Circulation* 2007; 115(10):1183-1190.
151. Stratton JR, Cerqueira MD, Schwartz RS, et al. Differences in cardiovascular responses to isoproterenol in relation to age and exercise training in healthy men. *Circulation* 1992; 86(2):504-512.
152. Parati G, Di Rienzo M. Determinants of heart rate and heart rate variability. *J Hypertens* 2003; 21(3):477-480.
153. Fleg JL, Kennedy HL. Long-term prognostic significance of ambulatory electrocardiographic findings in apparently healthy subjects greater than or equal to 60 years of age. *Am J Cardiol* 1992; 15;70(7):748-751.
154. Busby MJ, Shefrin EA, Fleg JL. Prevalence and long-term significance of exercise-induced frequent or repetitive ventricular ectopic beats in apparently healthy volunteers. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14(7):1659-1665.
155. McLean AJ, Le Couteur DG. Aging biology and geriatric clinical pharmacology. *Pharmacol Rev* 2004; 56(2):163-184.
156. Schmucker DL. Aging and the liver: an update. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1998; 53(5):B315-320.

157. Hall KE, Proctor DD, Fisher L, Rose S. American gastroenterological association future trends committee report: effects of aging of the population on gastroenterology practice, education, and research. *Gastroenterology* 2005; 129(4):1305-1308.
158. Anantharaju A, Feller A, Chedid A. Aging Liver. A review. *Gerontology* 2002; 48(6):343-353.
159. Fu A, Nair KS. Age effect on fibrinogen and albumin synthesis in humans. *Am J Physiol* 1998; 275(6 Pt 1):E1023-1030.
160. Tietz NW, Shuey DF, Wekstein DR. Laboratory values in fit aging individuals--sexagenarians through centenarians. *Clin Chem* 1992; 38(6):1167-1185.
161. Rudman D, Feller AG, Nagraj HS, et al. Relation of serum albumin concentration to death rate in nursing home men. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1987; 11(4):360-363.
162. Schmucker DL. Age-related changes in liver structure and function: Implications for disease? *Exp Gerontol* 2005; 40(8-9):650-659.
163. Sotaniemi EA, Arranto AJ, Pelkonen O, Pasanen M. Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans: an analysis of 226 subjects with equal histopathologic conditions. *Clin Pharmacol Ther* 1997; 61(3):331-339.
164. Turnheim K. When drug therapy gets old: pharmacokinetics and pharmacodynamics in the elderly. *Exp Gerontol* 2003; 38(8):843-853.
165. Froom P, Miron E, Barak M. Oral anticoagulants in the elderly. *Br J Haematol* 2003; 120(3):526-528.
166. 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(5 Pt 1):871-874.
167. Landwne M, Stanley J "Anging of the cardiovascular system". En Shock NW, ed. Aging some social and biological aspects. American association for the Advacement of Science, Washington 1960; 159-187.

168. Hazell K, Baloch KH. Vitamin deficiency in the elderly. *Gerontol Clin* 1970; 12: 10-17.
169. Rous W. Live long and prosper? *Science* 1996; 273: 42-46.
170. Valvona J, Sloam F, Datawatch. Rising rates of surgery among the elderly. *Health Aff* 1985; 4: 108-119.
171. Zenilman, ME Surgery in the elderly. *Curr Probl Surg* 1998; 35:103-179.
172. Smith O. Advanced age as a contraindication to operation. *Medical Record* 1907; 72: 642-644.
173. Brooks B. Surgery in patients of advanced age *Ann Surg* 1937; 105: 481-495.
174. Wilder RJ, Fishbein RH. Operative experience with patients over 80 years of age. *Surg Gynecol Obstet* 1961; 113: 205-211.
175. Djokovic JL, Hedley-Whyte J. Prediction of outcome of surgery and anesthesia in patientes over the age of 80. *JAMA* 1979; 242: 2301-2306.
176. Kathe MR. Surgery in centenarianas. *JAMA* 1985; 253: 3139-3141.
177. Markin R, Stratta R, Woods P, et al Infections after lievr transplantation. *Am J Surg Pathol* 1990: 64 (suppl 1: 1990-1991).
178. Wei JY. Age and the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1992; 327: 1735-1739.
179. Hertzner NR, Beven EG, Young JR, et al, Coronary artery disease in peripheral vascular patients. *Ann Surg* 1984; 199:223-233.
180. Gerson MC, Hurts JM, Hertzberg, VS et al. Prediction of cardiac and pulmonar complications related to elective abdominal and non-cardiac thoracic surgery in geriatrics patients. *Am J. Med* 1990; 88: 101-107.
181. Maddox TM Preoperative cardiovascular evaluation for noncardiac surgery. *Mt Sinai J Med.* 2005 May; 72(3):185-192.
182. Wren SM, Martin M, Yoon JK, Bech F. Postoperative pneumonia-prevention program for the inpatient surgical Ward. *J Am Coll Surg.* 2010 Apr; 210(4):491-495.

183. Aubrun F, Gazon M, Schoeffler M, Benyoub K. Evaluation of perioperative risk in elderly patients. *Minerva Anesthesiol.* 2012; 78(5):605-618.
184. Gheorghe A, Calvert M, Pinkney TD, et al. Systematic Review of the Clinical Effectiveness of Wound-edge Protection Devices in Reducing Surgical Site Infection in Patients Undergoing Open Abdominal Surgery. *Ann Surg.* 2012; 255(6):1017-1029.
185. Bohle B, Pera M, Pascual M, et al. Source Postoperative intra-abdominal infection increases angiogenesis and tumor recurrence after surgical excision of colon cancer in mice. *Surgery.* 2010 Jan; 147(1):120-126.
186. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement 1983.
187. Stieber CA, Gordon RD, Todo S, et al Liver transplantation in patients over sixty years of age. *Transplantation.* January 1991. 51; 1:271-284.
188. C Garfia, y G Castellano. Selección de candidatos para el trasplante hepático. En: Jiménez C., Riaño D., Moreno E., Jabbour N. *Avances en trasplante de órganos abdominales.* Editorial Cuadecon SL Madrid 1997. pp: 13-32.
189. Bismuth H., Farges O., Castaing D., et al. Assessment of the results of liver transplantation and definition of criteria for the evaluation of trasplant centers. *Transplant Proc* 1997; 29: 456-458.
190. Consensus conference on Indications of liver transplantation. *Hepatology* 1994; 20(1 Pt 2):1S-68S.
191. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, et al. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant.* 2005; 5(2):307–313.
192. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* 2001; 33(2):464–470.
193. Longheval G, Vereerstraeten P, Thiry P, et al. Predictive models of short- and long-term survival in patients with nonbiliary cirrhosis. *Liver Transpl.* 2003; 9(3):260–267.

194. Lipshutz GS, Hiatt J, Ghobrial RM, et al. Outcome of liver transplantation in septuagenarians: a single-center experience. *Arch Surg.* 2007 Aug; 142(8):775-781; discussion 781-784.
195. Tuttle-Newhall J E, Rutledge R., Jonhson M. et al. A statewide, population-based, time series analysis of Access to liver transplantation. *Transplantation* 1997; 63: 255-262.
196. Patrones de mortalidad en España 2008. Información y estadísticas sanitarias 2011. Ministerio de Sanidad, Política social e Igualdad.
197. Documento de consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático; *Cir Esp.* 2008; 83(6):290-330.
198. Informe ELITA 2011.
199. Baliga P, Merion RM, Turcotte JG et al. Preoperative risk factor assessment in liver transplantation. *Surgery* 1992; 112:704-771.
200. Berrevoet F, Hesse UJ. De Laere S. Impact of donor and recipient gender on liver transplantation. *Transplant Proc;* 1997. 29: 3431-3432.
201. Eckhoff DE, Pirsch JD, D'Alessandro AM, et al. Pretransplant status and patient survival following liver transplantation. *Transplantation* 1995; 60:920-925.
202. Marino IR, Morelli F., Doria C., et al. Preoperative assessment of risk in liver transplantation: A multivariate analysis in 2376 cases of the UW ERA. *Transplant Proc* 1997; 29: 454-455.
203. Bromley PN, Hilmi I, Tan KC, et al. Orthotopic liver transplantation in patients over 60 years old. *Transplantation* 1994; 58: 800-803.
204. Bilbao I, Dopazo C, Lazaro JL, et al. Our experience in liver transplantation in patients over 65 yr of age. *Clin Transplant.* 2008 Jan-Feb; 22(1):82-88.
205. Bilbao I, Balsells J, Lazaro J, et al. Liver Transplantation in patients over 60 years of age. *Transplant proc* 1995; 27:2337-2338.
206. Emre S, Mor E, Schwartz ME, et al. Liver transplantation in patients beyond age 60. *Transplant Proc* 1993. 25; 1:1075-1076.

207. Herrero J. I., Lucena J. F., J. Quiroga, Liver transplant recipients older than 60 years have lower survival and higher incidence of Malignancy. *Am J Transplant.* 2003, 3, 1407-1412.
208. Cross T, Charalambos G, Muiesan P. Liver transplantation in patients over 60 and 65 years: an evaluation of long-term outcomes and survival. *Liver Transpl* 2007. 13: 1382-1388.
209. Garcia C, Raquel F, García A, Liver transplantation in patients over sixty years of age. *Transplantation* 2001, vol 72: 679-684.
210. Filipponi F., Roncella M., Boggi U. Liver transplantation in recipients over 60 years. *Transplant Proc* 2001. Vol 33, 1465-1466.
211. Rajesh N., Aijaz A., Keeffe B. Older age and liver transplantation: A Review. *Liver Transpl* 2004; 10 (8): 957-967.
212. Jiménez C, Gándara N, Chamorro A, et al. Orthotopic liver transplantation in patients over 60 years old. *Transplant Proc* 1999; 31:2449-2452.
213. Davila PA, Riaño D, Zaballos JM. Valoración preoperatoria del candidato para trasplante hepático. En Riaño D, Davila PD, Jiménez C., Moreno González E., eds *Manejo perioperatorio del Trasplante Hepático*. Madrid: ELA (ARAN), 1993:51-58.
214. Mora NP, Klintmalm GB, Solomon H, et al. Survival after liver transplantation in 300 consecutive patients: the influence of age, clinical status, and pretransplant disease. *Transplant Proc* 1992; 24:156-157.
215. Mangus RS, Fridell JA, Vianna RM, et al. Immunosuppression induction with rabbit antithymocyte globulin (rATG) ± rituximab in 1000 liver transplants with long-term follow-up. *Liver Transpl.* 2012; 18(7):786-795.
216. Rafael-Valdivia L, Mendoza MA, Martínez-Saldivar B, et al. How long should initiation of calcineurin inhibitors be delayed to protect renal function in liver transplantation? *Transplant Proc.* 2011; 43(3):697-698.
217. Moro J, Almenar L, Martínez-Dolz L, et al. m-TOR inhibitors: do they help preserve renal function? *Transplant Proc.* 2007; 39(7): 2135-2137.

218. Collins B., Pirsch J., Becker Y., et al. Long term results of liver transplantation in patients 60 years of age and older. *Transplantation*. 2000; 70: 780-783.
219. Pirsch JD, Kalayoglu M, D'Alessandro AM, et al. Orthotopic liver transplantation in patients 60 years of age and older. *Transplantation* 1991; 51: 433 - 434.
220. Delmonico FL, Jenkins RL, Freeman R et al. The high-risk liver allograft recipient. Should allocation policy consider outcome? *Arch Surg* 1992; 127: 579-584.
221. Kilpe VE, Krakauer H, Wren RE. An analysis of liver transplant experience from 37 centers as reported to medicare. *Transplantation* 1993; 56:554-561.
222. Keswani R.N., Ahmed A., Keeffe B. Older age and liver transplantation. A review. *Liver Transpl* 2004; 10(8): pp 957-967.
223. Ballarin R., Montalti, R, Spaggiari, M., et al. Liver transplantation in older adults: our point of view. *JAGS* 2011; 59 (7): 1361-1363.
224. Shaw BWJr, Gordon RD, Iwatsuki S, Starzl TE. Hepatic retransplantation. *Tasplant Proc* 1985; 17:264-271.
225. Remiszewski P, Kalinowski P, Dudek K, et al Influence of selected factors on survival after liver retransplantation. *Transplant Proc*. 2011; 43(8):3025-3028.
226. Hong JC, Kaldas FM, Busuttil RW, et al. Predictive index for long-term survival after retransplantation of the liver in adult recipients: analysis of a 26-year experience in a single center. *Ann Surg*. 2011; 254(3):444-448; discussion 448-449.
227. Ruppert K, Kuo S, DiMartini A, Balan V. In a 12-year study, sustainability of quality of life benefits after liver transplantation varies with pretransplantation diagnosis. *Gastroenterology*. 2010; 139(5):1619-1629.
228. Saab S, Bownik H, Busuttil RW., et al Differences in health-related quality of life scores after orthotopic liver transplantation with respect to selected socioeconomic factors. *Liver Transpl*. 2011; 17(5):580-590.
229. Levy MF, Somasundar PS, Jennings LW, et al. The elderly liver transplant recipient. A call for caution. *Ann Surg* 2001; 72:679-684.

230. Candinas D, Gunson BK, Nightingale P., et al. Sex mismatch as a risk factor for chronic rejection over allografts. *Lancet* 1995. 346 (8983): 1117-1121.
231. Lai JC, Feng S, Roberts JP, Terrault NA. Gender differences in liver donor quality are predictive of graft loss. *Am J Transplant*. 2011; 11(2):296-302.
232. Csete M. Gender issues in transplantation. *Anesth Analg*. 2008; 107(1):232-238.
233. Liberal R, Longhi MS, Grant CR, et al. Autoimmune Hepatitis After Liver Transplantation. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012; 10(4):346-353.
234. Berrevoet F, Hesse UJ, De Laere S, et al. Results of liver transplantation in function of certain risk factor associated with the indication: An approach to quality control. *Transplant Proc* 1997; 29: 3607-3608.
235. Busuttill R., Farmer D., Yersiz H., et al. Analysis of long-term outcomes of 3200 liver transplantation over two decades. A single center experience. *Ann Surg* 2005. 241, (6): 905-918.
236. Jain A., Reyes J., Kashyap R., et al. Long-term survival after liver transplantation in 4000 consecutive patients at a single center. *Ann Surg* 2000; 232 (4): 490-500.
237. 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(2):318-326.
238. Samada Suarez M, Hernández Perera JC, Ramos Robaina L, et al. Factors that predict survival in patients with cirrhosis considered for liver transplantation. *Transplant Proc*. 2008; 40(9):2965-2967.
239. Briceño J, Sánchez-Hidalgo JM, Naranjo A, et al. Model for end-stage liver disease can predict very early outcome after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2008; 40(9):2952-2954.
240. Kamath PS, Kim WR; Advanced Liver Disease Study Group. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology*. 2007; 45(3):797-805.

241. Carey WD, Dumot JA, Pimentel RR, et al. The prevalence of coronary artery disease in liver transplant candidates over age 50. *Transplantation* 1995; 59: 859-864.
242. Albeldawi M, Ashish Aggarwal, Madhwal S, et al. Cumulative risk of cardiovascular events following orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl.* 2011; 18(3):370-375.
243. Martínez-Palli G, Cárdenas A, Pre operative cardio pulmonary assessment of the liver transplant candidate. *Ann Hepatol.* 2011; 10(4):421-433.
244. Joshi D, Willars C, Bernal W, et al. Cardiovascular risk assessment of liver transplantation candidates. *J Am Coll Cardiol.* 2011; 58(25):2700-2701.
245. Kryzhanovski VA, Beller GA. Usefulness of preoperative noninvasive radionuclide testing for detecting coronary artery disease in candidates for liver transplantation. *Am J Cardiol.* 1997; 79(7):986-988.
246. Donovan CL, Marcovitz PA, Punch JD, et al. Two-dimensional and dobutamine stress echocardiography in the preoperative assessment of patients with end-stage liver disease prior to orthotopic liver transplantation. *Transplantation.* 1996; 61(8):1180-1188.
247. Yuan CH, Xiu DR, Jiang B, et al. The influential factors and clinical significance of acute renal failure complicated to orthotopic liver transplantation. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2011; 49(11):1003-1006.
248. Nadim MK, Genyk YS, Tokin C, et al. Impact of etiology of acute kidney injury on outcomes following liver transplantation: Acute tubular necrosis versus hepatorenal syndrome. *Liver Transpl.* 2012; 18(5):539-548.
249. Palma F., Jiménez C., Bercedo J., et al. Factores relacionados con la mortalidad en el trasplante hepático. En: Jiménez C., Riaño D., Moreno E., Jabbour N. *Avances en trasplante de órganos abdominales.* Editorial Cuadecon SL Madrid 1997. 279-290.
250. Lerot JP. Liver transplantation: current status. *Verh Acad Gemeskd-belg* 1994; 56:135-139.
251. Calmus Y, Pageaux G. Renal failure following liver transplantation *Presse Med.* 2009; 38(9):1314-1318.

252. Regev A., Schiff E. Liver disease in the elderly. *Gastroenterol Clin North Am.* 2001; 30(2):547-563.
253. Krowka MJ, Cortese DA. Hepatopulmonary syndrome: an evolving perspective in the era of liver transplantation. *Hepatology.* 1990; 11(1):138-142.
254. Brondex A, Arlès F, Lipovac AS, et al. Cirrhotic cardiomyopathy: A specific entity. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 2012; 61(2):99-104.
255. Gupte P, Nagral A. Hematological problems and liver disease. *Trop Gastroenterol.* 2009; 30(2):65-70.
256. Joenje H. Metabolism: alcohol, DNA and disease. *Nature.* 2011; 475(7354):45-46.
257. Tinti F, Umbro I, Giannelli V, et al. Acute renal failure in liver transplant recipients: role of pretransplantation renal function and 1-year follow-up. *Transplant Proc.* 2011; 43(4):1136-1138.
258. Arroyo V, Fernández J. Management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *Nat Rev Nephrol.* 2011; 7(9):517-526.
259. Rahimi RS, Rockey DC. Complications of cirrhosis. *Curr Opin Gastroenterol.* 2012; 17 (5): 45-55.
260. Testino G, Ferro C. Hepatorenal syndrome: a review. *Hepatogastroenterology.* 2010; 57(102-103):1279-1284.
261. Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology.* 2008; 48(6):2064-2077.
262. Seehofer D, Steinmueller T, Graef KJ, et al. Pituitary function test and endocrine status in patient with cirrhosis of the liver before and after hepatic transplantation. *Ann Transplant.* 2002; 7(2):32-37.
263. Starzl TE, Demetris AJ. Liver transplantation: a 31-years perspective Part III. *Curr Prob Surg* 1990; 4: 202-210.
264. Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, et al. Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg* 1968; 168:392-415.

265. Calne RY. Liver Transplantation. En: The Cambridge –King’s college Hospital experience. Grune and Stratton. New York 1987.
266. Starzl TE, Iwatsuki S, Van Thiel DH, et al. Evolution of liver transplantation. *Hepatology* 1982; 2:614-636.
267. 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; 2:1033-1036.
268. Starzl TE, Iwatsuki S, Shaw BW Jr et al. Orthtopic liver transplantation in 1984. *Transplant Proc* 1985; 17:250-258.
269. Sanal MG. Future of liver transplantation: non-human primates for patient-specific organs from induced pluripotent stem cells. *World J Gastroenterol.* 2011; 17(32):3684-3690.
270. Ekser B, Gridelli B, Veroux M, Cooper DK. Clinical pig liver xenotransplantation: how far do we have to go? *Xenotransplantation.* 2011; 18(3):158-167.
271. Adaptado de Cuervas-Mons V, Sánchez V, López V. Trasplante hepático. En V. Cuervas-Mons. *Introducción al Trasplante de Órganos y tejidos 3ª Edición Tile-Von SL* 2009.
272. Moreno E, Loinaz C, Gómez R, et al. “Orthotopic liver transplantation in 35 patients with fulminant hepatic failure”. *Transplant Proc* 1994; 26:3640-3641.
273. Bernau J, Rueff B, Benhamou JP. Fulminant and subfulminant liver failure: definition and causes. *Sem Liv Dis* 1986; 6:97-106.
274. Williams R, Gimson AE. An assessment of orthotopic liver transplantation in acute liver failure. *Hepatology* 1984; 4:22S-24S.
275. Castellanos G. Indicaciones y contraindicaciones del trasplante hepático. En: Riaño D, Davila PD, Jiménez C, Moreno E. *Manejo periooperatorio del Trasplante hepático.* Madrid: ELA (ARAN), 1993:25-28.
276. O’Brian CJ, Wise RJ, O’Grady AG, Williams R. Neurological sequelae in patients recovered from fulminant hepatic failure. *Gut* 1987; 28: 93-95.

277. O'Grady Liver transplantation for acute liver failure. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2012; 26 (1): 27-33.
278. Bernal W, et al. Acute liver failure. *Lancet* 2010; 376 (9736): 190-201.
279. Singhal A, Vadlamudi S, Stokes K et al. Liver histology as predictor of outcome in patients with acute liver failure. *Transpl Int* 2012; 25(6):658-662.
280. 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(2):288-296.
281. Boonstra K, Beuers U, Ponsioen CY. Epidemiology of primary sclerosing colangitis and primary biliary cirrosis: A systematic review. *J. Hepatol.* 2012; 56 (5): 1181-1188.
282. O'Grady. The immunoreactive patient: Rejection and autoimmune disease. *Liver Trasplant* 2011; 17 Suppl 3: S29-33.
283. Christensen E, Neuberger J, Crowe J et al. Beneficial effect of azathioprine and prediction of prognosis in primary biliary cirrosis: final results of an international trial. *Gastroenterology* 1985; 89: 1084-1091.
284. Milkiewicz P, Wunsch E, Elias E. Liver transplantation in chronic cholestatic conditions. *Front Biosc* 2012; 17: 959-969.
285. Strasser S, Sheil AG, Gallagher ND, Waugh R. Liver trasplantation for primary sclerosing cholangiis versus primary cirrosis: a comparison of complications and outcome. *J Gastroenterol Hepatol* 1993; 8: 238-243.
286. Esquivel CO, Marsh JW, Van Thiel DH. Liver trasplantation for chronic cholestatic liver disease in adults and children. *Gastroenterolo Clin North Am* 1988; 17: 145-155.
287. Sebagh M, Farges O, Dubel L, et al. Recurrence features predictive of recurrence of primary biliary cirrosis after trasplantation. *Transplantation* 1998; 65 1328-1333.

288. Carbone M, Neuberger J, Liver transplantation in PBC and PSC: indications and disease recurrence. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011; 35 (6-7): 446-454.
289. Patkowski W, Skalski M, Zieniewicz K, et al. Orthotopic liver transplantation for cholestatic diseases. *Hepatogastroenterology*, 2010; 57 (99-100): 605-610.
290. Loinaz C, Moreno E, Jiménez C, et al. Long-term biliary complications after liver surgery leading to liver transplantation. *World J Surg* 2001; 25:1260-1263.
291. Schwartz SI. Colangitis esclerosante. En Blungart LH, ed. *Cirugía del hígado y de las vías biliares*. Buenos Aires: Editorial médica Panamericana, 1990:876-888.
292. Goss JA, Shackleton CR, Farmer DG, et al. Orthotopic liver transplantation for primary sclerosing colangitis. *Ann Surg* 1997; 225: 472-483.
293. Tischendorf JJ, Hecker H, Meier PN et al. Characterization, outcome, and prognosis in 273 patients with primary sclerosing colangitis: A single center study. *Am J Gastroenterol* 2007; 102 (1): 107-114.
294. Petrowsky H, Hong JC. Current surgical management of hilar and intrahepatic cholangiocarcinoma: the role of resection and orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2009; 41, 4023-4035.
295. Holger H, Tischendorf JJ. Management of primary sclerosing colangitis. *World J Hepatol* 2011; 3(6) 137-141.
296. Gotthart DN, Rudolph G, Klöters-Planchy P et al. Endoscopic dilatation of dominant stenoses in primary sclerosing colangitis: outcome after long-term treatment. *Gastrointestinal Endosc* 2010; 71: 527-534.
297. Collier NA, Armitage NC, Hadjis NS, Blungart LH. Surgical approaches in primary sclerosing colangitis. *Aust NZ J Surg* 1985; 55: 437-442.
298. Rudolph G, Gotthardt D, Klöters-Planchy P, et al. Influence of dominant bile duct stenoses and biliary infections on outcome in primary sclerosing colangitis. *J Hepatol* 2009; 51(1): 149-155.
299. Fosby B, Karlsen TH, Melum E. Recurrence and rejection in liver transplantation for primary sclerosing colangitis. *World J Gastroenterol* 2012; 18 (1): 1-15.

300. Eksteen B. Infections and the liver. *Dig Dis*. 2011; 29 (2): 184-190.
301. Weisberg JI, Andres LL, Smith CH, et al. Survival in chronic hepatitis B. Analysis of 379 cases. *Ann Intern Med* 1984; 101: 613-616.
302. Hsu YS, Chien RN, Yeh CT, et al Long term outcome after spontaneous seroconversions in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2002; 35: 1522-1527.
303. Park BK, Park YN, Ahn SH, et al. Long-term outcome of chronic hepatitis B based on histological grade and stage. *J Gastroenterol Hepatol* 2007; 22: 383-388.
304. Chen CJ, Yang HI, Su J, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus DNA level. *JAMA* 2006; 295:65-73.
305. Chou YC, Yu MW, Wu CF, et al. Temporal relationship between hepatitis B virus enhancer II/basal core promoter sequence variation and risk of HCC. *Gut* 2008; 57:91-97.
306. Yun-Fan L, Leung N, Jia-Horng K, et al. Asian-Pacific consensus statement on the management of chronic hepatitis B: a 2008 update. *Hepatology* 2008; (3): 263-283.
307. Fontana RJ, Hann HW, Perrillo RP, et al. Determinants of early mortality in patients with decompensated chronic hepatitis B treated with antiviral therapy. *Gastroenterology* 2002; 123:719-727.
308. Gane EJ, Angus PW, Strasser S, Crawford DH, et al. Lamivudine plus low-dose hepatitis B immunoglobulin to prevent recurrent hepatitis B following liver transplantation. *Gastroenterology* 2007; 132:931-937.
309. Pascarella S, Negro F. Hepatitis D an update. *Liver Int* 2011; 31(1): 7-21.
310. Miller H, Otto G, Goeser T, et al. Recurrence of hepatitis C virus infections after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1992; 54: 743-745.
311. Koretz RL, Stone O, Gitnick GL. Non-A Non-B posttransfusion hepatitis: disaster after decades? *Gastroenterology*. 1985; 88(5 Pt 1):1251-1254.
312. Alonso O, Loinaz C, Abradelo M, et al. Changes in the incidence and severity of recurrent hepatitis C after liver transplantation over 1990-1999. *Transplant Proc* 2003; 35:1836-1837.

313. Prieto M, Berenguer M, Rayon JM, et al. High incidence of allograft cirrosis in hepatitis C virus genotype 1b infection following transplantation: relationship with rejection episodes. *Hepatology* 1999; 29:250-256.
314. Rubín A, Aguilera V, Berenguer M. Liver transplantation and Hepatitis C. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2011; 35 (12): 805-812.
315. Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, et al. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2002; 122:889-896.
316. Berenguer M, Prieto M, SanJuan F, et al. Contribution of donor age to the recent decrease in patient survival among HCV-infected liver transplant recipients. *Hepatology* 2002; 36:202-210.
317. Alonso O, Loinaz C, Moreno E, et al. Advanced donor age increases the risk of severe recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Transpl Int* 2005; 18:902-907.
318. Yagci G, Fernández LA, Knechtle SJ, et al. The impact of donor variables on the outcome of orthotopic liver transplantation for hepatitis C. *Transplant Proc* 2008; 40: 219-223.
319. Berenguer M. Risk of extended criteria donors in hepatitis C virus-positive recipients. *Liver Transpl* 2008; 14: S45-S50.
320. Lucey MR, Merion RM, Henley KS, et al. Selection for and outcomes of liver transplantation in alcoholic liver disease. *Gastroenterology* 1992; 102: 1736-1741.
321. Carbone M, Neuberger J. Liver transplantation for hepatitis C and alcoholic liver disease. *J Transplant* 2010, 893.
322. Romano DR, Jiménez C, Rodríguez F, et al. Results of liver transplantation in alcoholic liver cirrhosis. *Transplant Proc* 1999; 31:2491-2493.
323. Altamirano J, Bataller R, Cardenas A, et al. Predictive factors of abstinence in patients undergoing liver transplantation for alcoholic liver disease. *Ann Hepatol* 2012; 11 (2) 213-221.

324. Bruha R, Dvorak K, Petrtyl J. Alcoholic liver disease. *World J Hepatol.* 2012; 4 (3):81-90.
325. Singal AK, Shah VH. Alcoholic hepatitis: prognostic models and treatment. *Gastroenterol Clin North Am* 2011; 40 (3):611-639.
326. Romano D, Jiménez C, Alonso O, et al. Liver transplants in patients with alcoholic cirrhosis. Incidence of acute rejection. *Transplant Proc* 2002; 34:243-244.
327. Grossman EJ, Millis JM. Liver trasplantation for non-hepatocelular carcinoma malignancy: Indications, limitations, and analysis of the current literatura. *Liver Transpl* 2010; 16 (8): 930-942.
328. Romano D, Jiménez, Paseiro G, et al. Influence of preoperative factors in liver transplantation for alcoholic cirrhosis. *Transplant Proc* 2002; 34:245-247.
329. Hartl J, Scherer MN, Loss M, et al. Strong predictors for alcohol recidivism after liver transplantation: non-acceptance of the alcohol problema and abstinence of <3 months. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46 (10): 1257-1266.
330. Sherlock S. Chronic hepatitis and cirrosis. *Hepatology* 1984; 4 25S-28S.
331. 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 (5) 929-938.
332. Vogel A, Heinrich E, Bahr MJ, et al. Long-term outcome of liver trasplantation for autoimmune hepatitis. *Clin Transplat* 2004; 18: 62-69.
333. Czaja AJ. Recurrent hepatitis after liver trasplantation: a disease continuum or a fresh start? *Liver Transpl* 2009; 15 (10): 1169-1171.
334. Czaja AJ, Carpenter HA. Distinctive clinical phenotype and treatment outcome of type I autoimmune hepatitis in the elderly. *Hepatology* 2006; 43: 532-538.
335. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Estimating the worl cáncer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 2001; 94: 153-156.
336. Trinchet JC, Beangrand M. Treatment of hepatocelular carcinoma in patients with cirrosis. *J Hepatol* 1997; 27: 756-765.

337. Moreno E, Alvarado A, Mussella M., et al. Orthotopic liver transplantation in malignant tumors of the liver". *Journal of Chemotherapy* 1996; 8(suppl 4):132-133.
338. Pérez-Saborido B, Loinaz C, Gimeno A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: our experience from 1986. *Transplant Proc* 2003; 35:1825-1826.
339. Cauchy F, Fuks D, Belghiti J. HCC: current surgical treatment concepts. *Arch Surg* 2012; 31 (5) 681-695.
340. Mergental H, Adam R, Ericzon BG, et al. Liver Transplantation for unresectable hepatocellular carcinoma in normal livers. *J Hepatol.* 2012; 57(2):297-305.
341. Yamamoto Y. Liver resection in liver cirrhosis. *Chirurg* 2001; 72:784-793.
342. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Eng J Med* 1996; 334: 693-699.
343. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Analysis of survival according to the intention to treat principle and dropout from the waiting list. *Liver Transpl* 2002; 8 (10): 873-883.
344. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* 2001; 33: 1394-1403.
345. Pérez B, J-Galanes S, Meneu JC, Jiménez C, et al. "Tumor recurrence after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: recurrence pathway and prognostic factors". *Transplant Proc* 2007; 39: 2304-2307.
346. M. J. Krowka, M. K. Porayko, D. J. Plevak et al. Hepatopulmonary syndrome with progressive hypoxemia as an indication for liver transplantation: case reports and literatura review. *Mayo Clinic Proceedings* 1997; 72 (1): 44-53.
347. J. Neuberger, K. H. Schulz, C. Day et al. Transplantation for alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2002; 36 (1): 130-137.

348. J. E. Everhart and T. P. Beresford. Liver transplantation for alcoholic liver disease: a survey of transplantation programs in the United States. *Liver Transpl Surg.* 1997; 3(3):220-226.
349. Bonet, R. Manez, D. Kramer 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 (5): 1102–1106.
350. H. Castel, C. Moreno, T. Antonini, J. Duclos-Vallee, J. Dumortier, and V. Leroy, “Early transplantation improves survival of non-responders to steroids in severe alcoholic hepatitis: a challenge to the 6 month rule of abstinence. *Hepatology* 2009; 4: 307A–308A.
351. Vibha Varma, Naimish Mehta, Vinay Kumaran, and Samiran Nundy. Indications and Contraindications for Liver Transplantation. *Int J Hepatol.* 2011; 2011: 1-9.
352. S. A. Fink and R. S. Brown. Current indications, contraindications, delisting criteria, and timing for liver transplantation. En: *Liver Transplantation*, R. W. Busuttil and G. B. Klintmalm, Eds., capítulo 7, pp. 95–113, Elsevier, New York, NY, 2009. USA, 2ª edición.
353. 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(7):1866-1876.
354. Alqahtani SA. Update in liver transplantation. *Discov Med.* 2012; 14(75):133-141.
355. Lake JR. Changing indications for liver transplantation. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22:213-229.
356. G. Manzanet, F. Sanjuán, P. Orbis et al. Liver transplantation in patients with portal vein thrombosis. *Liver Transpl* 2001; 7 (2): 125–131.
357. A. Ahmed and E. B. Keeffe. Current Indications and Contraindications for Liver Transplantation. *Clin Liver Dis.* 2007; 11(2):227-247.

358. S. Nair, S. Verma, and P. J. Thuluvath. Obesity and its effect on survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation in the United States," *Hepatology* 2002; 35 (1): 105–109.
359. Mandell MS, Zimmerman M, Campsen J, Kam I. Bariatric surgery in liver transplant patients: weighing the evidence. *Obes Surg* 2008; 18 (12):1515-1516.
360. Rosen CB, Heimbach JK, Gores GJ. Liver transplantation for cholangiocarcinoma. *Transpl Int* 2010; 23:692–697.
361. Gores GJ, Heimbach JK, Rosen CB. Liver transplantation for nonhepatocellular carcinoma malignancies. *Liver Transpl* 2010; 16:S22–S25.
362. Murad SD, Ray Kim W, Therneau T, et al. Predictors of pretransplant dropout and posttransplant recurrence in patients with perihilar cholangiocarcinoma. *Hepatology* 2012; 56(3):972-981.
363. Ali JM, Bonomo L, Brais R, et al. Outcomes and diagnostic challenges posed by incidental cholangiocarcinoma after liver transplantation. *Transplantation* 2011; 91:1392–1397.
364. Saleh A. Alqahtani. Update in liver transplantation. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28 (3):230–238.
365. Dawwas MF, Gimson AE. Candidate selection and organ allocation in liver transplantation. *Semin Liver Dis* 2009; 29:40–52.
366. Larson AM, Curtis JR. Integrating palliative care for liver transplant candidates: 'too well for transplant, too sick for life'. *JAMA* 2006; 295:2168–2176.
367. Gallegos-Orozco JF, Vargas HE. Liver transplantation: from Child to MELD. *Med Clin North Am* 2009; 93:931–950.
368. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, et al. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000; 31:864–871.

369. Said A, Williams J, Holden J, et al. Model for end stage liver disease score predicts mortality across a broad spectrum of liver disease. *J Hepatol* 2004; 40:897–903.
370. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003; 124:91–96.
371. Wiesner RH, McDiarmid SV, Kamath PS, et al. MELD and PELD: application of survival models to liver allocation. *Liver Transpl* 2001; 7:567–580.
372. Biggins SW, Rodriguez HJ, Bacchetti P, et al. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Hepatology* 2005; 41:32–39.
373. Biggins SW, Bambha K. MELD-based liver allocation: who is underserved? *Semin Liver Dis* 2006; 26:211–220.
374. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med* 2008; 359:1018–1026.
375. Myers RP, Shaheen AA, Aspinall AI, et al. Gender, renal function, and outcomes on the liver transplant waiting list: assessment of revised MELD including estimated glomerular filtration rate. *J Hepatol* 2011; 54:462–470.
376. Leise MD, Kim WR, Kremers WK, et al. A revised model for end-stage liver disease optimizes prediction of mortality among patients awaiting liver transplantation. *Gastroenterology* 2011; 140:1952–1960.
377. Dutkowski P, Oberkofler CE, Bechir M, et al. The model for end-stage liver disease allocation system for liver transplantation saves lives, but increases morbidity and cost: a prospective outcome analysis. *Liver Transpl* 2011; 17:674–684.
378. Tolle SW, Bennet WM, Hickman DH, et al. Responsibilities of primary physicians in organ donation. *Ann Intern Med* 1987; 106:704–744.
379. Greig PD, Foster J, Superina RA, et al. Donor-specific factors predict graft function following liver transplantation. *Tranplant Proc* 1990; 22:2072–2073.

380. Burr AT, Li T, Tseng JF, et al. Survival after liver transplantation using hepatitis C virus-positive donor allografts: case-controlled analysis of the UNOS database. *World J Surg* 2011; 35(7): 1590-1595.
381. Adam R., Reynes M, Johann M et al. The outcome of steatotic grafts in liver transplantation. *Transplant Proc* 1991; 23:1538-1550.
382. Deroose JP, Kazemier G, Zondervan P, et al. Hepatic steatosis is not always a contraindication for cadaveric liver transplantation. *HPB* 2011; 13(6): 417-425.
383. Ureña MA, Colina F, Moreno E, et al. "Hepatic steatosis in liver transplant donors: common feature of donor population?" *World J Surg* 1998; 22:837-844.
384. 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; 30:3288-3291.
385. Ureña MA, Moreno E, Jiménez C, et al. "An approach to the rational use of steatotic donor livers in liver transplantation". *Hepato-Gastroenterol* 1999; 46:1164-1173.
386. Li HY, Wei YG, Li B, et al Impact of graft steatosis on the post-transplantation biliary complications for living donor liver transplantation recipients in China. *Hepatogastroenterology* 2012; 20; 59 (116): 1194-1197.
387. Wall WJ, Mimeault R, Grant DR, et al. The use of older donor livers for hepatic transplantation. *Transplantation* 1990; 49:377-381.
388. Faber W, Seehofer D, Puhf G, et al. Donor age does not influence 12-month outcome after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2011; 43(10): 3789-3795.
389. Rodríguez F, Jiménez C, Rodríguez D, et al. Orthotopic liver transplantation with 100 hepatic allografts from donors older than 60 years. *Transplant Proc* 2002; 34:233-234.
390. Petridis I, Guttadauria S, Nadalin S, et al. Liver transplantation using donors older than 80 years: a single-center experience. *Transplant Proc* 2008; 40 (6): 1976-1978.

391. Jiménez C, Moreno E, Colina F, et al. Use of octogenarian livers safely expands the donor pool. *Transplantation* 1999; 68:572-575.
392. Power BM, Van Heerden PV. The physiological changes associated with brain death. Current concepts and implications for treatment of the brain dead organ donor. *Anaesth Intensive Care* 1995; 23: 26-36.
393. Riesgo MJ, Riaño D, Davila PA. Manejo del donante multiorgánico. En: Riaño D, Davila PD, Jiménez C, Moreno Eds. Manejo perioperatorio del Trasplante hepático. Madrid: ELA (ARAN) 1993: 35-38.
394. Starzl TE. Experience in Hepatic Transplantation. Philadelphia: W B Saunders Co, 1969.
395. Starzl TE, Hakala T, Shaw B, et al. A Flexible Procedure for Multiple Cadaveric Organ Procurement. *Surg Gynecol Obstet* 1984; 158: 223.
396. Starzl TE, Miller C, Broznick B, y Makowka L. An Improved Technique for Multiple Organ Harvesting. *Surg Gynecol Obstet.* 1987; 165: 343-346.
397. Casavilla A, Ramirez C, Shapiro R, et al. Experience with Liver and Kidney Allografts from Non-Heart Beating Donors. *Transplantation* 1995; 59 (2):197-203.
398. De Ville de Goyet J, Hausleithner V, Malaise J, et al. Liver Procurement without in Situ Portal Perfusion. *Transplantation* 1994; 54 (9): 1328-1332.
399. Dodson F, Pinna A, Jabbour N, et al. Advantages of the Rapid En Bloc Technique for Pancreas/ Liver Recovery. *Transplant Proc* 1995; 27 (6): 3050.
400. Nakazato PZ, Concepcion W, Bry W, et al. Total Abdominal Evisceration: An en Bloc Technique for Abdominal Organ Harvesting. *Surgery* 1992; 111: 37-47.
401. Squifflet JP, de Hemptinne B, Gianello P, et al. A New Technique for En Bloc Liver and Pancreas Harvesting. *Transplant Proc* 1990; 22: 22(4):2070-2071.
402. Stratta RJ, Wood RP, Langnas AN, et al. The impact of extended preservation on clinical liver transplantation. *Transplantation* 1990; 50:438-443.

403. Jiménez C, Moreno E, Gómez R. Soluciones de preservación hepática. En: Riaño D, Davila PD, Jiménez C. Moreno E., eds, Manejo perioperatorio del Trasplante hepático. Madrid. ELA (ARAN), 1993:47-50.
404. Moreno E., García I., Jiménez C., et al. Nuevas orientaciones del trasplante hepático ortotópico. En Riaño D, Davila PD., Jiménez C., Moreno E., eds. Manejo perioperatorio del Trasplante Hepático. Madrid. ELA (ARAN), 1993:69-78.
405. Menasche P, Pradier F, Grousset C, et al. Improved recovery of heart transplants with a specific kit of preservation solutions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 353-363.
406. García-Gil FA, Serrano MT, Fuentes-Broto L, et al. Celsior versus University of Wisconsin preserving solutions for liver transplantation: postreperfusion síndrome and outcome of a 5-year prospective randomized controlled study. *World J Surg* 2011; 35 (7): 1598-1607.
407. Lopez-Andujar R, Deusa S, Montalvá E, et al Comparative prospective study of two liver graft preservation solutions: University of Wisconsin and Celsior. *Liver Transpl.* 2009 Dec; 15(12):1709-1717.
408. McCord JM. Oxigen-derived free radicals in post-ischemic tissue injury. *N Eng J Med* 1985; 312: 159-163.
409. Parks DA, Granger DN. Ischemia-reperfusion injury: a radical view. *Hepatology* 1988; 8: 680-682.
410. Furukawa H, Todo S, Imventarza O, et al. Effect of cold ischemic time on early outcome of hepatic allografts under the Wisconsin solution. *Transplantation* 1991; 51(5):1000-1004.
411. Stahl JE, Kreke JE, Malek FA, et al. Consequences of cold ischemia time on primary non-function and patient and graft survival in liver transplantation: a Metanalysis. *PLoS One* 2008; 3(6):e2468.
412. Tang H-S, Yoa-Pu Hu O Assessment of liver function using a novel galactose single point method. *Digestion* 1992; 52: 222-231.

413. Chávez-Cartaya R, Ramírez P, Fuente T, et al. Blood clearance of 99mTc-trimethyl-Br-IDA discriminates between different degrees of severe liver ischaemia-reperfusion injury in the rat. *Eur Surg Res* 1997; 29: 346-355.
414. Palombo JD, Blackburn GL, Forse RA Endothelial cell factors and response to injury. *Surgery* 1991; 173: 505-519.
415. Koo A, Komatsu H, Tao G, et al. Contribution of no-reflow phenomenon to hepatic injury after ischemia-reperfusion: evidence for a role for superoxide anion. *Hepatology* 1992; 15: 507-514.
416. Díaz J, Serrano E, Acosta F, Carbonell L. Lipoperoxides kit evaluated for measuring lipoperoxides in biological samples: reference intervals for human plasma. *Clin Biochem* 1998; 31: 277-279.
417. Cho W-H, Kim D-G, Murase N, et al. Comparison of superoxide dismutase allopurinol coenzyme Q10 and glutathione for the preservation of warm ischemic injury. *Transplantation* 1990; 50: 353-355.
418. Jiménez C, Moreno E, Loinaz C, et al. Técnicas quirúrgicas en el trasplante hepático. En: Riaño D, Davila PD, Jiménez C, Moreno E, eds. *Manejo perioperatorio del trasplante hepático*. Madrid: ELA (ARAN), 1993:79-84.
419. Gadano A, Hadengue A, Widmann J. Hemodynamics after orthotopic liver transplantation. Study of associated factors and long-term effects. *Hepatology* 1995; 22:458-462.
420. Moreno E, Meneu JC, Fundora Y, et al. Advantages of the piggy back technique on intraoperative transfusion, fluid compsumption, and vasoactive drugs requirements in liver transplantation: a comparative study. *Transplant Proc* 2003; 35:1918-1919.
421. Bartosh SM, Alonso EM, Whittington PF: Renal Outcomer inn Pediatric Liver Transplantation. *Clin Transplant* 1997; 5:354-360.
422. Bismuth H., Samuel D. Indications et resultants de la transplantation hépatique. *Ann Chir.* 1998; 52(6):547-557.
423. Ramírez P, Parrilla P, Bueno F, et al. Complicaciones biliares en el seguimiento de 54 trasplantes ortotópicos de hígado. *Rev. Esp. Enferm Dig* 1992; 82:405-410.

424. Disponible en www.eltr.org año 2010.
425. Kirby RM, McMaster P, Clemens D, et al. Orthotopic liver transplantation: postoperative complications and their management. *Br J Surg* 1987; 74: 3-11.
426. Boin IF, Leonardi MI, Luzo AC, et al. Intraoperative massive transfusión decreases survival after liver transplantation. *Transplant Proc* 2008; 40(3):789-791.
427. Magnus RS, Kinsella SB, Nobari MM, et al. Predictors of blood product use in orthotopic liver transplantation using the piggy-back hepatectomy technique. *Transplant Proc* 2007; 39(10): 3207-3213.
428. Li M, Zhang LP, Yang L. Fluids administration and coagulation characteristics in patients with different MELD scores undergoing orthotopic liver transplantation. *Chin Med J* 2007; 120(22):1963-1968.
429. Ghaffaripour S, Mahmoudi H, Khosravi MB, et al. Preoperative factors as predictors of blood transfusion requirements in orthotopic liver transplantation. *Prog Transplant* 2011; 21(3):254-259.
430. Palomo JC, Jiménez C, Moreno E, et al. "Effects of intraoperative transfusion on rejection and survival after orthotopic liver transplantation". *Transplant Proc* 1995; 27:2326-2327.
431. Palomo JC, Jiménez C, Moreno E, et al. Effects of intraoperative blood transfusion on postoperative complications and survival after orthotopic liver transplantation". *Hepato-Gastroenterol* 1998; 45:1026-1033.
432. Rutledge R, Sheldon GF, Collins ML. Massive transfusión. *Critical Care Clin* 1986; 2:791-804.
433. Weilwe N, Thrun I, Hoppe-Lotichius M, et al. Early steroid-free immunosuppression with FK506 after liver transplantation: long-term results of a prospectively randomized double-blind trial. *Transplantation* 2010; 90(12):1562-1566.
434. Sgourakis G, Radtke A, Fouzas I, et al. Corticosteroid-free immunosuppression in liver transplantation: a meta-analysis and meta-regression of outcomes. *Transpl Int* 2009; 22(9):892-905.

435. McDiarmid SV. Mycophenolate mofetil in liver transplantation. *Clin Transplant* 1996; 10: 140-145.
436. Hebert MF, Ascher NL, Benet LZ, et al. Pharmacokinetics of oral 2-(4-morpholino) ethyl ester of mycophenolic acid (EEMA) in liver transplant patients. *Clin Pharmacol Ther* 1992; 51.
437. Kamphues C, Bova R, Neuhaus R, et al. Safety of mycophenolate mofetil monotherapy in patients after liver transplantation. *Ann Transpl* 2009; 14(4):40-46.
438. Klupp J, Glanemann M, Bechstein WO, et al. Mycophenolate Mofetil in combination with Tacrolimus versus Neoral after liver transplantation. *Transplant Proc* 1999; 31: 1113-1114.
439. Schmeding M, Kiessling A, Neuhaus R, et al. Mycophenolate mofetil monotherapy in liver transplantation: 5-years follow-up of a prospective randomized trial. *Transplantation* 2011; 92(8):923-929.
440. Manrique A, Jiménez C, Ortega P, et al. Mycophenolate mofetil monotherapy in patients who underwent liver transplantation for hepatitis C cirrhosis. *Transplant Proc.* 2008; 40(9):2962-2964.
441. Moreno JM, Rubio E, Pons F, et al. Usefulness of mycophenolate mofetil in patients with chronic renal insufficiency after liver transplantation. *Transplant Proc* 2003; 35(2):715-717.
442. Jiménez C, Morales JM, Loinaz C, et al. Nuevos inmunosupresores en trasplante de órganos abdominales. En: *Actualización en Cirugía del Aparato Digestivo*. E.Moreno. Jarpyo edit. Madrid, 1999; 395-417.
443. Dawidson I, Ar`Rajab A, Lu C, et al. Cyclosporine blood levels predict the likelihood of rejection and toxicity after simultaneous pancreas-kidney transplantation. *Transplant Proc* 1995; 27:1324-1326.
444. Keown P, Kahan B.D., Johnston G, et al. Optimization of cyclosporine therapy with new therapeutic drug monitoring strategies: report from the international Neoral TDM advisory consensus meeting (Vancouver, November 1997). *Transplant Proc* 1998; 30: 1341-1345.

445. Fung JJ, Alessiani M, Abu-Elmagd K, et al. Adverse effects associated with the use of FK 506. *Transplant Proc* 1991; 23: 3105-3108.
446. Starzl TE, Todo S, Fung J, et al. FK 506 for liver, kidney and pancreas transplantation. *Lancet* 1989; 2:1000-1004.
447. European FK 506 Multicentre Liver Study Group. Randomised trial comparing tacrolimus (FK 506) and cyclosporine in prevention of liver allograft rejection. *Lancet* 1994; 344: 423-814.
448. The US Multicenter FK 506 Liver Study Group. A comparison of Tacrolimus (FK 506) and cyclosporine for immunosuppression in liver transplantation. *N Engl J Med* 1994; 331:1110-1115.
449. Pichmayr R, Winkler M, Neuhaus P, et al. Three-year follow-up of the European Multicenter Tacrolimus (FK 506) liver study. *Transplant Proc*, 1997; 29: 2499-2502.
450. Wiesner RH. A long-term comparison of tacrolimus (FK 506) versus cyclosporine in liver transplantation. *Transplantation* 1998; 66: 493-499.
451. González-Pinto I, Rimola A, Margarit C, Cuervas-Mons V. Similar efficacy and safety of low-dose Tacrolimus-based dual therapy and high-dose Cyclosporine-microemulsion triple therapy following liver transplantation. 9th Congress of the European Society for Organ Transplantation. Oslo, 19-24 1999.
452. Fornis X, Navasa M, Cyclosporine A or Tacrolimus for hepatitis C recurrence? And old debate. *Am J Transplant* 2011; 11(8): 1559-1560.
453. Irish WD, Arcona S, Bowers D, et al. Cyclosporine versus Tacrolimus treated liver transplant recipients with chronic hepatitis C: outcomes analysis of the UNOS/OPTN database. *Am J Transplant* 2011; 11(8):1676-1685.
454. Rayhill SC, Barbeito R, Katz D, et al. A cyclosporine-based immunosuppressive regimen may be better than Tacrolimus for long-term liver allograft survival in recipients transplanted for hepatitis C. *Transplant Proc* 2006; 38(10):3625-3628.
455. Trunecka P, Boillot O, Seehofer D, et al. Once-daily prolonged-release Tacrolimus (Advagraf) versus twice-daily Tacrolimus (Prograf) in liver transplantation. *Am J Transplant* 2010; 10(10):2313-2323.

456. Uemura T, Schaefer E, Hollenbeak CS, et al. Outcome of induction immunosuppression for liver transplantation comparing anti-thymocyte globulin, daclizumab, and corticosteroid. *Transpl Int.* 2011; 24(7):640-650.
457. Boillot O, Seket B, Dumortier J, et al. Thymoglobulin induction in liver transplant recipients with a tacrolimus, mycophenolate mofetil, and steroid immunosuppressive regimen: a five-year randomized prospective study. *Liver Transpl.* 2009; 15(11):1426-1434.
458. Mehrabi A, Mood ZhA, Sadeghi M, et al. Thymoglobulin and ischemia reperfusion injury in kidney and liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22 (Suppl 8): 54-60.
459. Soliman T, Hetz H, Burghuber C, et al. Short-term induction therapy with anti-thymocyte globulin and delayed use of calcineurin inhibitors in orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl.* 2007; 13(7):1039-1044.
460. Bogetti D, Sankary HN, Jarzembowski TM, et al. Thymoglobulin induction protects liver allografts from ischemia/reperfusion injury. *Clin Transplant.* 2005; 19(4):507-511.
461. Cuervas-Mons V., Morales JM. Medicamentos inmunosupresores. En V. Cuervas-Mons. *Introducción al Trasplante de Órganos y tejidos 3ª Edición Tile-Von SL* 2009.
462. Marks WH, Ilsley JN, Dharnidharka VR. Posttransplantation lymphoproliferative disorder in kidney and heart transplant recipients receiving thymoglobulin: a systematic review. *Transplant Proc.* 2011; 43(5):1395-1404.
463. Smith SL. Ten years of Orthoclone OKT3 (muromonab-CD3): a review. *J Transpl Coord.* 1996; 6(3):109-119.
464. Samuel D, Gugenheim J, Canon C, et al. Use of OKT3 for late acute rejection in liver transplantation. *Transplant Proc.* 1990; 22(4):1767-1768.
465. Dhesi S, Boland B, Colquhoun S. Alemtuzumab and liver transplantation: a review. *Curr Opin Organ Transplant* 2009; 14:245-249.

466. Calne RY. Proper tolerance—the future of organ transplantation from the laboratory to the clinic. *Int Immunopharmacol* 2005; 5:163-167.
467. Calne R, Moffatt SD, Friend PJ, et al. Campath 1H allows low-dose cyclosporine monotherapy in 31 cadaveric renal allograft recipients. *Transplantation* 1999; 68:1613-1616.
468. Tzakis AG, Kato T, Nishida S, et al. Preliminary experience with Campath 1H (C1H) in intestinal and liver transplantation. *Transplantation* 2003; 75:1227-1231.
469. Tzakis AG, Tryphonopoulos P, Kato T, et al. Preliminary experience with alemtuzumab (Campath-1H) and low dose tacrolimus immunosuppression in adult liver transplantation. *Transplantation* 2004; 77:1209-1214.
470. Marcos A, Eghtesad B, Fung JJ, et al. Use of alemtuzumab and Tacrolimus monotherapy for cadaveric liver transplantation: with particular reference to hepatitis C virus. *Transplantation* 2004; 78:966-971.
471. Levitsky J, Thudi K, Ison MG, et al. Alemtuzumab induction in non-hepatitis C positive liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2011; 17(1):32-37.
472. Cai J, Terasaki PI. Induction immunosuppression improves long-term graft and patient outcome in organ transplantation: an analysis of United Network for Organ Sharing registry data. *Transplantation.* 2010 ; 90(12):1511-1515.
473. Tryphonopoulos P, Madariaga JR, Kato T, et al. The impact of Campath 1H induction in adult liver allotransplantation. *Transplant Proc.* 2005; 37(2):1203-1204.
474. Asrani SK, Kim WR, Pedersen RA, et al. Daclizumab induction therapy in liver transplant recipients with renal insufficiency. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010; 32(6):776-786.
475. Alvarez Castro AM, Seijo Ríos S, Molina Pérez E, et al. Basiliximab in the treatment of acute steroid-resistant rejection after liver transplantation. *Gastroenterol Hepatol.* 2012 Jun 28.
476. Verna EC, Farrand ED, Elnaggar AS, et al. Basiliximab induction and delayed calcineurin inhibitor initiation in liver transplant recipients with renal insufficiency. *Transplantation.* 2011; 91(11):1254-1260.

477. Watson CJ, Friend PJ, Jamieson NV, et al. Sirolimus: a potent new immunosuppressant for liver transplantation. *Transplantation* 1999;67: 505-509.
478. Jiménez C, Manrique A, Marqués E, et al. Switching to Sirolimus monotherapy for de novo tumors after liver transplantation. A preliminary experience. *Hepatogastroenterology*. 2011; 58 (105): 115-121.
479. Vitko S, Margreiter R, Weimar W et al. Everolimus (Certican™) 12-month safety and efficacy versus mycophenolate mofetil in de novo renal transplant recipients. *Transplantation* 2004; 78(10):1532-1540.
480. Saliba F, Dharancy S, Lorho R, et al. Conversion to everolimus in maintenance liver transplant patients: a multicenter, retrospective analysis. *Liver Transpl*. 2011; 17(8):905-913.
481. Martínez JM, Pulido LB, Bellido CB, et al. Rescue immunosuppression with mammalian target of rapamycin inhibitor drugs in liver transplantation. *Transplant Proc*. 2010; 42(2):641-643.
482. Fischer L, Klempnauer J, Beckebaum S, et al. A Randomized, Controlled Study to Assess the Conversion from Calcineurin-Inhibitors to Everolimus After Liver Transplantation-PROTECT. *Am J Transplant*. 2012; 12(7): 1855-1865.
483. Pérez T, Segovia R, Castro L, et al. Conversion to everolimus in liver transplant patients with renal dysfunction. *Transplant Proc*. 2011; 43(6):2307-2310.
484. Lebeu G, Yanaga K, Marsh JW et al. Analysis of surgical complications after 397 hepatic transplantations. *Surg Gynecol Obstet* 1990; 170(4):317-322.
485. Kappa S, Gorden D, Lee D, et al. Intraoperative blood loss predicts hemorrhage-related reoperation after orthotopic liver transplantation. *Am Surg* 2010; 76 (9): 969-973.
486. Aguado JM, García-Reyne A, Lumbreras C. Infections in liver transplant recipients. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2007; 25(6):401-410.
487. Ma Y., He Hs, Zhu XF et al. Etiology and management of postoperative gastrointestinal bleeding after orthotopic liver transplantation. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2010; 13(1):26-28.

488. Cornejo A, Bohnenblust M, Harris C, et al. Intestinal perforation associated with Rituximab therapy for post-transplant lymphoproliferative disorder after liver transplantation. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009; 64(4): 857-860.
489. Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, et al. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation—a multivariate analysis. *Transplantation* 1993; 55:807-813.
490. Pokorny H, Gruenberger T, Soliman T, et al. Organ survival after primary dysfunction of liver grafts in clinical orthotopic liver transplantation. *Transpl Int* 2000; 13(suppl 1):S154-S157.
491. Maring JK, Klompmaker IJ, Zwaveling JH, et al. Poor initial graft function after orthotopic liver transplantation: can it be predicted and does it affect outcome? An analysis of 125 adult primary transplantations. *Clin Transplant* 1997; 11:373-379.
492. Deschenes M, Belle SH, Krom RA, et al. Early allograft dysfunction after liver transplantation: a definition and predictors of outcome. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplantation Database. *Transplantation* 1998; 66:302-310.
493. Gonzalez FX, Rimola A, Grande L, et al. Predictive factors of early postoperative graft function in human liver transplantation. *Hepatology* 1994; 20:565-573.
494. Nanashima A, Pillay P, Verran DJ, et al. Analysis of initial poor graft function after orthotopic liver transplantation: experience of an Australian single liver transplantation center. *Transplant Proc* 2002; 34:1231-1235.
495. Rosen HR, Martin P, Goss J, et al. Significance of early aminotransferase elevation after liver transplantation. *Transplantation* 1998; 65:68-72.
496. Sirivatanuksom Y, Taweerutchana V, Limsrichamrem S, et al. Analysis of donor risk factors associated with graft outcomes in orthotopic liver transplantation. *Transplantaant Proc* 2012; 44(2):320-323.
497. Sirivatanuksom Y, Taweerutchana V, Limsrichamrem S, et al. Recipient and perioperative risk factors associated with liver transplant graft outcomes. *Transplantaant Proc* 2012; 44(2):505-508.

498. Briceño J, Ciria R, Mata M., et al. Prediction of Graft Dysfunction Based on Extended Criteria Donors in the Model for End-Stage Liver Disease Score Era. *Transplantation* 2010; 90 (5):530-539.
499. Lock J, Schwabauer E, Martus P, et al. Early Diagnosis of Primary Nonfunction and Indication for Reoperation After Liver Transplantation. *Liver transpl* 2010; 16:172-180.
500. Takaya S, Doyle H, Todo S, et al. Reduction of primary nonfunction with prostaglandin E1 after clinical liver transplantation. *Transplant Proc* 1995; 27(2):1862-1867.
501. Cavalcanti AB, De Vasconcelos CP, Perroni de Oliveira M et al. Prostaglandins for adult liver transplanted patients. *Cochrane database Syst Rev* 2011.Nov 9.
502. Kamath GS; Plevak DJ, Wiesner RH, et al. Primary non-function of the liver graft: when should we retransplant? *Transplant Proc* 1991; 23:1954.
503. Ramírez P, Marín JM, Piñero A, et al. Investigación experimental aplicada a la clínica: isquemia-reperfusión hepática. *Cir Esp* 2000; 67: 281-291.
504. Williams JW, Vera S, Peters TG. Cholestatic jaundice after hepatic transplantation. A non immunologically mediated event. *Am J Surg* 1986; 151:65-70.
505. Tillery W, Demetris J, Watkins D, et al. Pathologic recognition of preservation injury in hepatic allografts with six months follow-up. *Transplantation Proc* 1989; 21:1330-1331.
506. Demetris AJ, Adeyi O, Bellamy CO, et al. Liver biopsy interpretation for causes of late liver allograft dysfunction. *Hepatology*. 2006; 44(2):489-501.
507. Drebber U, Torbenson M, Wedemeyer I, et al. Current aspects of liver allograft pathology. *Pathologe*. 2011; 32(2):113-123.
508. Demetris AJ, Kakizoe S, Oguma S. Pathology of liver transplantation. En Williams J. ed *Hepatic Transplantation*. Filadelfia: WB Saunders, 1990:61-111.
509. Drebber U, Dienes HP. Histopathology in liver transplantation. *Pathologe*. 2008; 29(1):84-92.

510. Knechtle SJ, Kwun J. Unique aspects of rejection and tolerance in liver transplantation. *Semin Liver Dis.* 2009; 29(1):91-101.
511. Della-Guardia B, Almeida MD, Meira-Filho SP, et al. Antibody-mediated rejection: hyperacute rejection reality in liver transplantation? A case report. *Transplant Proc.* 2008; 40(3):870-871.
512. Neil DA, Hübscher SG. Current views on rejection pathology in liver transplantation. *Transpl Int.* 2010; 23(10):971-983.
513. Gupta SD, Hudson M, Burroughs, et al. Grading of cellular rejection after orthotopic liver transplantation. *Hepatotoly* 1995; 21:46-57.
514. Dousset B, Hubscher S, Padbury R, et al. Acute liver allograft rejection- is treatment always necessary?. *Transplantation* 1993; 55:529-534.
515. Neuhaus P, Blumhardt G, Bechstein W, Platz K, Jonas S, Mueller A et al. Comparison of FK 506 and cyclosporine-based immunosuppression in primary orthotopic liver transplantation. A single center experience. *Transplantation* 1995; 59:31-40.
516. Stagall M, Wachs M, Everson G, Steinberg T, Bilir B, Shrestha R et al. Prednisone withdrawal 14 days after liver transplantation with mycophenolate: a prospective trial of cyclosporine and tacrolimus. *Transplantation* 1997; 64:1755-1760.
517. Batts K. Acute and chronic hepatic allograft rejection: pathology and classification. *Liver Transpl Surg* 1999; 5 (suppl 1):s21-s29.
518. Rolles K, Davidson B, Burroughs A. A pilot study of immunosuppressive monotherapy in liver transplantation: tacrolimus versus microemulsified cyclosporin. *Transplantation* 1999; 68:1195-119.
519. Eckhoff D, McGuire B, Frenette L, et al. Tacrolimus (FK506) and mycophenolate mofetil combination therapy versus tacrolimus in adult liver transplantation. *Transplantation* 1998; 65:180-187.
520. Gonzalez MG, Madrazo CP, Rodriguez AB, et al: An open, randomized, multicenter clinical trial of oral tacrolimus in liver allograft transplantation: a comparison of dual vs. triple drug therapy. *Liver Transpl* 2005; 11 (5): 515-524.

521. Sanchez-Fueyo A, Strom TB: Immunologic basis of graft rejection and tolerance following transplantation of liver or other solid organs. *Gastroenterology* 2011; 140(1):51-64.
522. Shaked A, Ghobrial RM, Merion RM, et al. Incidence and severity of acute cellular rejection in recipients undergoing adult living donor or deceased donor liver transplantation. *Am J Transplant* 2009; 9(2):301-308.
523. Bathgate A, Hynd P, Sommerville D, Hayes P. The prediction of acute cellular rejection in orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1999; 5:475-479.
524. Farges O, Saliba F, Farhamant H, et al. Incidence of rejection and infection after liver transplantation as a function of the primary disease: possible influence of alcohol and polyclonal immunoglobulins. *Hepatology* 1996; 23:240-248.
525. Snover D, Freese D, Sharp H, et al. N. Liver allograft rejection: an analysis of the use of biopsy in determining outcome of rejection. *Am J Surg Pathol* 1987; 11:1-10.
526. Demetris A, Qian S, Sun H, Fung J. Liver allograft rejection: an overview of morphological findings. *Am J Surg Pathol* 1990; 14 (suppl 1):49-63.
527. Nagral A, Butler P, Sabin CA, et al. Alpha-glutathione-S-transferase in acute rejection of liver transplant recipients. *Transplantation* 1998; 65(3):401-405.
528. Freese D, Snover D, Sharp H, et al. Chronic rejection after liver transplantation: a study of clinical, histopathological and immunological features. *Hepatology* 1991; 13:882-891.
529. Wiesner RH, Batts K, Krom R. Evolving concepts in the diagnosis, pathogenesis, and treatment of chronic hepatic allograft rejection. *Liver Transpl Surg* 1999; 5:388-400.
530. Margarit C, Rimola A, González-Pinto I, et al. Efficacy and safety of oral low-dose tacrolimus treatment in liver transplantation. *Transplant Int* 1998; 11 (suppl 1): s260-s266.
531. Everson G, Trouillot T, Wachs M, et al. Early steroid withdrawal in liver transplantation is safe and beneficial. *Liver Transpl Surg* 1999; 5 (suppl 1): s48-s57.

532. Soin A, Rasmussen A, Jamieson N, et al. CsA levels in the early posttransplant period predictive of chronic rejection in liver transplantation?. *Transplantation* 1995; 59:1119-1123.
533. Gupta P, Hart J, Cronin D, et al. Risk factors for chronic rejection after pediatric liver transplantation. *Transplantation*. 2001; 72(6):1098-1102.
534. Jain A, Demetris AJ, Kashyap R, et al. Does tacrolimus offer virtual freedom from chronic rejection after primary liver transplantation? Risk and prognostic factors in 1,048 liver transplantations with a mean follow-up of 6 years. *Liver Transpl*. 2001; 7(7):623-630.
535. Lumbreras C, Colina F, Loinaz C, et al. Clinical, virological, and histologic evolution of hepatitis C virus infection in liver transplant recipients. *Clin Infect Dis* 1998; 26:48-55.
536. Platz K, Mueller A, Neuhaus R, et al. Hepatitis C: indication for anti-viral therapy? *Transplant Int* 1996; 9 (suppl 1) s198-s201.
537. Anand A, Hubscher S, Gunson B, et al. Timing, significance, and prognosis of late acute liver allograft rejection. *Transplantation* 1995; 60: 1098-1103.
538. Wang SF, Huang ZY, Chen XP. Biliary complications after living donor liver transplantation. *Liver Transpl*. 2011; 17(10):1127-1136.
539. 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(4):817-825.
540. Starzl TE, Putnam CW, Hansbrough JF, et al. Biliary complications after liver transplantation: with special reference to the biliary cast syndrome and techniques of secondary duct repair. *Surgery* 1977; 81(2):212-221.
541. Williams R, Smith M, Shilkin KB, Herbertson B, Joysey V, Calne RY. Liver transplantation in man: the frequency of rejection, biliary tract complications, and recurrence of malignancy based on an analysis of 26 cases. *Gastroenterology* 1973; 64(5):1026-1048.

542. Thuluvath PJ, Pfau PR, Kimmey MB, Ginsberg GG. Biliary complications after liver transplantation: the role of endoscopy. *Endoscopy* 2005; 37(9):857-863.
543. Pascher A, Neuhaus P. Biliary complications after deceased-donor orthotopic liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006; 13(6):487-496.
544. Wojcicki M, Milkiewicz P, Silva M. Biliary tract complications after liver transplantation: a review. *Dig Surg* 2008; 25(4):245-257.
545. Akamatsu N, Sugawara Y, Hashimoto D. Biliary reconstruction, its complications and management of biliary complications after adult liver transplantation: a systematic review of the incidence, risk factors and outcome. *Transplant Int* 2010; 24 (4): 379-392.
546. Lerut J, Gordon RD, Iwatsuki S, et al. Biliary tract complications in human orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1987; 43(1):47-51.
547. Lopez RR, Benner KG, Ivancev K, et al. Management of biliary complications after liver transplantation. *Am J Surg* 1992; 163(5):519-524.
548. Sharma S, Gurakar A, Jabbour N. Biliary strictures following liver transplantation: past, present and preventive strategies. *Liver Transpl* 2008; 14(6):759-769.
549. Williams ED, Draganov PV. Endoscopic management of biliary strictures after liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2009; 15(30):3725-3733.
550. Halpert RD, Goodman P, Caroline DF. Abdominal complications in organ transplant recipients. *Radiol Clin North Am* 1993; 31:1345-1357.
551. Saab S, Martin P, Soliman GY, et al. Endoscopic management of biliary leaks after T-tube removal in liver transplant recipients: nasobiliary drainage versus biliary stenting. *Liver Transpl* 2000; 6 (5):627-632.
552. Osorio RW, Freise CE, Stock PG, et al. Nonoperative management of biliary leaks after orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1993; 55(5):1074-1077.
553. Johnston TD, Gates R, Reddy KS, et al. Nonoperative management of bile leaks following liver transplantation. *Clin Transplant* 2000; 14 (4 Pt 2): 365-369.

554. Evans RA, Raby ND, O'Grady JG, et al. Biliary complications following orthotopic liver transplantation. *Clin Radiol* 1990; 41(3):190-194.
555. Rerknimitr R, Sherman S, Fogel EL, et al. Biliary tract complications after orthotopic liver transplantation with choledochocholedochostomy anastomosis: endoscopic findings and results of therapy. *Gastrointest Endosc* 2002; 55(2):224-231.
556. Graziadei IW, Schwaighofer H, Koch R, et al. Long-term outcome of endoscopic treatment of biliary strictures after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12(5):718-725.
557. Tashiro H, Itamoto T, Sasaki T, et al. Biliary complications after duct-to-duct biliary reconstruction in livingdonor liver transplantation: causes and treatment. *World J Surg* 2007; 31(11):2222-2229.
558. Park JB, Kwon CH, Choi GS, et al. Prolonged cold ischemic time is a risk factor for biliary strictures in duct-to-duct biliary reconstruction in living donor liver transplantation. *Transplantation* 2008; 86(11):1536-1542.
559. Sung RS, Campbell DA Jr, Rudich SM, et al. Long-term follow-up of percutaneous transhepatic balloon cholangioplasty in the management of biliary strictures after liver transplantation. *Transplantation* 2004; 77(1):110-115.
560. Davidson BR, Rai R, Nandy A, et al. Results of choledochojejunostomy in the treatment of biliary complications after liver transplantation in the era of nonsurgical therapies. *Liver Transpl* 2000; 6(2):201-206.
561. Morelli G, Fazel A, Judah J, et al. Rapid-sequence endoscopic management of posttransplant anastomotic biliary strictures. *Gastrointest Endosc* 2008; 67(6):879-885.
562. Mahajan A, Ho H, Sauer B, et al. Temporary placement of fully covered self-expandable metal stents in benign biliary strictures: midterm evaluation. *Gastrointest Endosc* 2009; 70(2):303-309.
563. Alazmi WM, Fogel EL, Watkins JL, et al. Recurrence rate of anastomotic biliary strictures in patients who have had previous successful endoscopic therapy for anastomotic narrowing after orthotopic liver transplantation. *Endoscopy* 2006; 38(6): 571-574.

564. Kuo PC, Lewis WD, Stokes K, et al. A comparison of operation, endoscopic retrograde cholangiopancreatography, and percutaneous transhepatic cholangiography in biliary complications after hepatic transplantation. *J Am Coll Surg* 1994; 179(2):177-181.
565. Starzl TE, Porter KA, Brettschneider L, et al. Clinical and pathologic observations after orthotopic transplantation of the human liver. *Surg Gynecol Obstet* 1969; 128:327–339.
566. Starzl TE, Brettschneider L, Penn I, et al. Orthotopic liver transplantation in man. *Transplant Proc* 1969; 1:216–222.
567. Wozney P, Zajko AB, Bron KM, et al. Vascular complications after liver transplantation: a 5-year experience. *AJR Am J Roentgenol* 1986; 147:657–663.
568. Charco R, Fuster J, Fondevila C, et al. Portal vein thrombosis in liver transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37:3904–3905.
569. John P Duffy, Johnny C Hong, Douglas G Farmer, et al. Vascular Complications of Orthotopic Liver Transplantation: Experience in More than 4,200 Patients. *J Am Coll Surg* 2009; 208:896–905.
570. Tzakis AG, Gordon RD, Shaw BW Jr, et al. Clinical presentation of hepatic artery thrombosis after liver transplantation in the cyclosporine era. *Transplantation* 1985; 40: 667–671.
571. Tzakis AG. The dearterialized liver graft. *Semin Liver Dis* 1985; 5:375–376.
572. Segel MC, Zajko AB, Bowen A, et al. Hepatic artery thrombosis after liver transplantation: radiologic evaluation. *AJR Am J Roentgenol* 1986; 146:137–141.
573. Proposito D, Loinaz C, García I, et al. "Valutazione dei fattori di rischio nell'incidenza di trombosi dell'arteria epatica in una serie consecutiva di 687 trapianti di fegato". *Ann Ital Chir* 2001; 72:187-205.
574. Brems JJ, Millis JM, Hiatt JR, et al. Hepatic artery reconstruction during liver transplantation. *Transplantation* 1989; 47:403–406.

575. Mazzaferro V, Esquivel CO, Makowka L, et al. Hepatic artery thrombosis after pediatric liver transplantation—a medical or surgical event? *Transplantation* 1989; 47:971–977.
576. Yao FY, Kinkhabwala M, LaBerge JM, et al. The impact of pre-operative loco-regional therapy on outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Am J Transplant* 2005; 5:795–804.
577. Oh CK, Pelletier SJ, Sawyer RG, et al. Uni- and multi-variate analysis of risk factors for early and late hepatic artery thrombosis after liver transplantation. *Transplantation* 2001, 71(6):767-772.
578. Kishi Y, Sugawara Y. Late onset portal vein thrombosis and its risk factors. *Hepatogastroenterology* 2008; 55:1008–1009.
579. Llado L, Fabregat J, Castellote J, et al. Management of portal vein thrombosis in liver transplantation: influence on morbidity and mortality. *Clin Transplant* 2007; 21:716–721.
580. Seu P, Shackleton CR, Shaked A, et al. Improved results of liver transplantation in patients with portal vein thrombosis. *Arch Surg* 1996; 131:840–844.
581. Gimeno A, Calvo J, Loinaz C, et al. “Comparative analysis of the results of orthotopic liver transplantation in patients with and without portal vein thrombosis”. *Transplant Proc* 2005; 37:3899-3903.
582. Loinaz C, Gómez R, Jiménez C, et al. “Liver transplantation in patients with portal thrombosis: results in 76 patients”. *Transplant Proc* 2002; 34:248-249.
583. Ayala R, Martínez-López J, Cedená T, et al. “Recipient and donor thrombophilia and the risk of portal venous thrombosis and hepatic artery thrombosis in liver recipients”. *BMC Gastroenterology* 2011; 11:130-139.
584. Ayala R, Grande S, Bustelos R, et al. “Obesity and diabetes mellitus and/or high lipid are risk factors for pre-transplant portal vein thrombosis in liver recipients”. *BMC Gastroenterology* 2012; 12(1):114.

585. Nikeghbalian S, Kazemi K, Davari HR, et al. Early hepatic artery thrombosis after liver transplantation: diagnosis and treatment. *Transplant Proc* 2007, 39(4):1195-1196.
586. Boyvat F, Aytakin C, Harman A, et al. Endovascular stent placement in patients with hepatic artery stenoses or thromboses after liver transplant. *Transplant Proc* 2008; 40:22–26.
587. Stange BJ, Glanemann M, Nuessler NC, et al. Hepatic artery thrombosis after adult liver transplantation. *Liver Transpl* 2003, 9(6):612-620.
588. Kusne S, Blair JE. Viral and fungal infections after liver transplantation—part II. *Liver Transpl*. 2006; 12(1):2-11.
589. Samuel D, Feray C, Bismuth H. Hepatitis viruses and liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12:335–41.
590. Lake J. Do we really need long-term hepatitis B hyperimmune globulin? What are the alternatives? *Liver Transpl* 2008; 14: S23–26.
591. Shouval D, Samuel D. Hepatitis B immune globulin to prevent hepatitis B virus graft reinfection following liver transplantation: a concise review. *Hepatology* 2000; 32:1189–1195.
592. Angus PW, Patterson SJ. Liver transplantation for hepatitis B: what is the best hepatitis B immune globulin/antiviral regimen? *Liver Transpl* 2008; 14: 15–22.
593. Xu X, Tu Z, Wang B, et al. A novel model for evaluating the risk of Hepatitis B recurrence after liver transplantation. *Liver Int* 2011; 31: 1478–1485.
594. Dindoost P, Jazayeri SM, Alavian SM. Hepatitis B immune globulin in liver transplantation prophylaxis: an update. *Hepat Mon*. 2012; 12(3):168-176.
595. Ahn J, Cohen SM. Prevention of hepatitis B recurrence in liver transplant patients using oral antiviral therapy without long-term hepatitis B immunoglobulin. *Hepat Mon*. 2011; 11(8):638-645.

596. Perrillo RP, Hann HW, Schiff E, et al. Extended treatment with lamivudine and adefovir dipivoxil in chronic hepatitis B patients with lamivudine resistance. *Hepatol Int.* 2011; 5(2):654-663.
597. Brock GN, Mostajabi F, Ferguson N, et al. Prophylaxis against de novo hepatitis B for liver transplantation utilizing hep B core (+) donors: does hepatitis B immunoglobulin provide a survival advantage? *Transpl Int.* 2011; 24(6):570-581.
598. Fernández I, Ulloa E, Colina Fet al. "Incidence, risk factors, and outcome of chronic rejection during antiviral therapy for posttransplant recurrent hepatitis C". *Liver Transplantation* 2009; 15:948-955.
599. Gane E. The natural history and outcome of liver transplantation in hepatitis C virus-infected recipients. *Liver Transpl* 2003; 9: S28-S34.
600. Gane EJ, Portmann BC, Naoumov NV, et al. Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *N Engl J Med* 1996; 334: 815-820.
601. Veldt BJ, Poterucha JJ, Watt KD, et al. Impact of pegylated interferon and ribavirin treatment on graft survival in liver transplant patients with recurrent hepatitis C infection. *Am J Transplant* 2008; 8: 2426-2433.
602. Bizollon T, Pradat P, Mabrut JY, et al. Benefit of sustained virological response to combination therapy on graft survival of liver transplanted patients with recurrent chronic hepatitis C. *Am J Transplant* 2005; 5:1909-1913.
603. Berenguer M, Palau A, Aguilera V, et al. Clinical benefits of antiviral therapy in patients with recurrent hepatitis C following liver transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8: 679-687.
604. Oton E, Barcena R, Moreno-Planas JM, et al. Hepatitis C recurrence after liver transplantation: Viral and histologic response to full-dose PEGinterferon and ribavirin. *Am J Transplant* 2006; 6: 2348-2355.
605. Berenguer M, Palau A, Fernandez A, et al. Efficacy, predictors of response, and potential risks associated with antiviral therapy in liver transplant recipients with recurrent hepatitis C. *Liver Transpl* 2006; 12: 1067-1076.

606. Fernández I, Meneu JC, Colina F, et al. Clinical and histological efficacy of pegylated interferon and ribavirin therapy of recurrent hepatitis C after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006; 12:1805-1812.
607. Hanouneh IA, Miller C, Aucejo F, et al. Recurrent hepatitis C after liver transplantation: ontreatment prediction of response to peginterferon/ribavirin therapy. *Liver Transpl* 2008; 14: 53-58.
608. Schmidt SC, Bahra M, Bayraktar S, et al. Antiviral treatment of patients with recurrent hepatitis C after liver transplantation with pegylated interferon. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2063-2069.
609. Roche B, Sebagh M, Canfora ML, et al. Hepatitis C virus therapy in liver transplant recipients: response predictors, effect on fibrosis progression, and importance of the initial stage of fibrosis. *Liver Transpl* 2008; 14: 1766-1777.
610. Walter T, Scoazec JY, Guillaud O, et al. Long-term antiviral therapy for recurrent hepatitis C after liver transplantation in nonresponders: biochemical, virological, and histological impact. *Liver Transpl* 2009; 15: 54-63.
611. Rodriguez-Luna H, Khatib A, Sharma P, et al. Treatment of recurrent hepatitis C infection after liver transplantation with combination of pegylated interferon alpha2b and ribavirin: an open-label series. *Transplantation* 2004; 77: 190-194.
612. Karasu Z, Akay S, Yilmaz F, et al. A Pilot Study: Longer Duration of Post transplant Hepatitis C Virus Therapy May Increase the Sustained Response Rate. *Transplant Proc* 2000; 14: 3806-3809.
613. Hashemi N, Araya V, Tufail K, et al. An extended treatment protocol with pegylated interferon and ribavirin for hepatitis C recurrence after liver transplantation. *World J Hepatol* 2011; 3(7): 198-204.
614. Iwatsuki S, Gordon RD, Shaw BW, Starzl TE. Role of liver transplantation in cancer therapy. *Ann Surg* 1985; 202:401-407.
615. O'Grady JG, Polson RJ, Rolles K, et al. Liver transplantation for malignant disease. Results in 93 consecutive patients. *Ann Surg* 1988; 207: 373-379.

616. Ringe B, Pichlmayr R, Wittekind C, Tusch G. Surgical treatment of hepatocellular carcinoma: experience with liver resection and transplantation in 198 patients. *World J Surg* 1991; 15: 270-285.
617. Bruix J, Fuster J, Llovet JM. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Foucault pendulum versus evidencebased decision. *Liver Transpl* 2003; 9: 700-702.
618. Bartlett A, Heaton N. Hepatocellular carcinoma: defining the place of surgery in an era of organ shortage. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4445-4453.
619. Jonas S, Bechstein WO, Steinmüller et al. Vascular invasion and histopathologic grading determine outcome after liver transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhosis. *Hepatology* 2001; 33(5):1080-1086.
620. Seehofer D, Nebrig M, Denecke T, et al. Impact of neoadjuvant transarterial chemoembolization on tumor recurrence and patient survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis. *Clin Transplant*. 2012; (20):1-9.
621. Wai CT, Woon WA, Tan YM, et al. Younger age and presence of macrovascular invasion were independent significant factors associated with poor disease-free survival in hepatocellular carcinoma patients undergoing living donor liver transplantation. *Transplant Proc*. 2012; 44(2):516-519.
622. Kun-Ming Chan, Hong-Shiue Chou, Ting-Jung Wu, et al. Characterization of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: Perioperative prognostic factors, patterns, and outcome. *Asian J Surg*. 2011; 34(3):128-134.
623. Lei Yu, Zhi Dai, Zheng Wang, et al. Prognostic Indicators for Tumor Recurrence after Liver Transplantation in Hepatocellular Carcinoma and Related Molecular Targeted Therapy. *Oncology* 2011; 81(suppl 1):116–122.
624. Weinmann A, Niederle IM, Koch S, et al. Sorafenib for recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Dig Liver Dis*. 2012; 44(5):432-437.

625. Marco Vivarelli, Andrea Risaliti. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: Strategies to avoid tumor recurrence. *World J Gastroenterol* 2011; 17(43): 4741-4746.
626. Hernández G, Jiménez C, de Vicente JC. "Incidence of cancer after immunosuppressive treatment for a liver transplantation". *Oral Oncol.* 2003; 39(1):87-90.
627. Marqués E, Jiménez C, Manrique A, et al. "Malignancy after liver transplantation: Cumulative risk for development". *Transplant Proc* 2009; 41:2447-2449.
628. ONT. Resultados del Registro Español de Trasplante Hepático. Novena Memoria: 1984-2006. www.ont.es
629. Jiménez C, Romano D, Marqués E, et al. "De novo tumors after orthotopic liver transplantation". *Transplant Proc* 2002; 34:297-298.
630. E. Fraga, P. Barrera, P. López, M. de la Mata. Trasplante hepático. Indicaciones. Cronograma de complicaciones. Tratamiento inmunosupresor. *Medicine.* 2008; 10(12):784-792.
631. Sethi A, Stravitz RT. Review article: medical management of the liver transplant recipient -a primer for non-transplant doctors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 1; 25(3):229-245.
632. Ojo AO, Held PJ, Port FK, et al. Chronic renal failure after transplantation of a non-renal organ. *N Engl J Med.* 2003; 349:931-940.
633. Fernández-Miranda C, Sanz M, Calle A, et al. "Cardiovascular risk factors in 116 patients 5 years or more after liver transplantation". *Transplant International* 2002; 15:556-562.
634. Roberts MS, Angus DC, Bryce CL, et al. Survival after liver transplantation in the United States: a disease-specific analysis of the UNOS database. *Liver Transpl.* 2004; 10(7):886-897.

635. Shaw BW Jr, Wood RP, Stratta RJ, et al. Stratifying the causes of death in liver transplant recipients. An approach to improving survival. *Arch Surg.* 1989; 124(8):895-900.
636. Adam R, Hoti E. Liver transplantation: the current situation. *Semin Liver Dis.* 2009; 29(1):3-18.
637. Cuervas Mons V. Receptores de trasplante hepático de alto riesgo. *Gastroenterol Hepatol.* 2006; 29 Suppl 1:65-9.
638. Palma F, Jiménez C, Moreno E, et al. "Recipient factors as determinants of mortality after adult liver transplantation". *World J Surg* 1999; 23:1282-1288.
639. Thuluvath PJ, Guidinger MK, Fung JJ, et al. Liver transplantation in the United States, 1999-2008. *Am J Transplant.* 2010; 10:1003–1019.
640. Uemura T, Randall HB, Sanchez EQ, et al. Liver retransplantation for primary nonfunction: analysis of a 20-year single-center experience. *Liver Transpl.* 2007; 13:227–233.
641. Meneu JC, Vicente E, Moreno E, et al. "Indications for liver retransplantation: 1087 orthotopic liver transplantations between 1986 and 1997". *Transplant Proc* 2002; 34:306.
642. Hong JC, Kosari K, Benjamin E, et al. Does race influence outcomes after primary liver transplantation? A 23-year experience with 2,700 patients. *J Am Coll Surg.* 2008; 206:1009–1016; discussion 1016–1018.
643. Hernández D, Jiménez C, Loinaz C, et al. "Risk factors of graft loss in orthotopic liver transplantation". *Transplant Proc* 1998; 30:3241-3242.
644. Hernández D, Jiménez C, Loinaz C, et al. "Causes of graft loss in orthotopic liver transplantation". *Transplant Proc* 1998; 30:3281.
645. Onaka N, Levy MF, Ueno T, et al: An outcome comparison between primary liver transplantation and retransplantation based on the pretransplant MELD score. *Transpl Int* 2006; 19(4):282-287.

646. Landaverde C, Berenguer M, Aguilera V, et al: Liver retransplantation: outcome analysis in 50 patients. *Med Clin (Barc)* 2005; 124(19):721-725.
647. Yao FY, Saab S, Bass NM, et al: Prediction of survival after liver retransplantation for late graft failure based on preoperative prognostic scores. *Hepatology* 2004; 39(1):230-238.
648. Azoulay D, Marcello M, Huguet E, et al: Decision for retransplantation of the liver. An experience- and cost-based analysis. *Ann Surg* 2002; 236(6):713-721.
649. Facciuto M, Heidt D, Guarrera J, et al: Retransplantation for late liver graft failure: predictors of mortality. *Liver Transpl* 2000; 6(2):174-179.
650. Adani GL, Baccarani U, Risaliti, et al: Late retransplantation of the liver: a single-centre experience. *Chir Ital* 2006; 58(1):15-17.
651. Torres Quevedo R, Moya Herraiz A, San Juan F, et al: Indication and results of liver retransplantation. *Transplant Proc* 2009; 41(3):1016-1017.
652. Wong T, Devlin J, Rolando N, et al: Clinical characteristics affecting the outcome of liver retransplantation. *Transplantation* 1997; 64(6):878-882.
653. Markmann JF, Markowitz JS, Yersiz H, et al. Long-term survival after retransplantation of the liver. *Ann Surg.* 1997; 226:408–418; discussion 418–420.
654. Azoulay D, Linhares MM, Huguet E, et al. Decision for retransplantation of the liver: an experience- and cost-based analysis. *Ann Surg.* 2002; 236:713–721; discussion 721.
655. Pelletier SJ, Schaubel DE, Punch JD, et al. Hepatitis C is a risk factor for death after liver retransplantation. *Liver Transpl.* 2005; 11:434–440.
656. Doyle HR, Morelli F, McMichael J, et al. Hepatic retransplantation—an analysis of risk factors associated with outcome. *Transplantation.* 1996; 61:1499–1505.
657. Rosen HR, Prieto M, et al: Validation and refinement of survival models for liver retransplantation. *Hepatology* 2003; 38(2):460-469.
658. Linhares MM, Azoulay D, Matos D, et al. Liver retransplantation: a model for determining long-term survival. *Transplantation.* 2006; 81:1016–1021.

659. Bilbao I, Figueras J, Grande L, et al. Risk factors for death following liver retransplantation. *Transplant Proc.* 2003; 35:1871–1873.
660. Pfitzmann R, Benschmidt B, Langrehr JM, et al. Trends and experiences in liver retransplantation over 15 years. *Liver Transpl.* 2007; 13:248–257.
661. C.B. Bellido, J.M.A. Martínez, L.M.M. Gómez, et al. Indications for and Survival After Liver Retransplantation. *Transplant Proc.* 2010; 42(2):637-640.
662. Memoria de resultados del Registro Español de Trasplante hepático 2008. Organización Nacional de Trasplante.
663. Torres-Quevedo R, Moya-Herraiz A, San Juan F, et al. Indicaciones y resultados de retrasplante hepático: experiencia del hospital universitario La Fe (1.181 pacientes) *Cir Española* 2010; 87 (6)356–363.
664. Kashyap R, Jain A, Reyes J, et al. Causes of retransplantation after primary liver transplantation in 4000 consecutive patients: 2 to 19 years follow-up. *Transplant Proc.* 2001; 33:1486–1487.
665. Shen ZY, Zhu ZJ, Deng YL, et al. Liver retransplantation: report of 80 cases and review of literatura. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2006; 5:180–184.
666. Markmann JF, Gornbein J, Markowitz JS, et al. A simple model to estimate survival after retransplantation of the liver. *Transplantation.* 1999; 67:422–430.
667. Sahota A, Zaghla H, Adkins R, et al. Predictors of employment after liver transplantation. *Clin Transplant.* 2006; 20(4):490-495.
668. De Baere C, Delva D, Kloeck A, et al. Return to work and social participation: does type of organ transplantation matter? *Transplantation.* 2010; 89(8):1009-1015.
669. Huda A, Newcomer R, Harrington C, et al. High rate of unemployment after liver transplantation: analysis of the United Network for Organ Sharing database. *Liver Transpl.* 2012; 18(1):89-99.
670. Starlz TE, Todo S, Gordon RD, et al. Liver Transplantation in older oatients. *N Eng J Med* 1987; 316: 484-485.

671. Crespo G, Mariño Z, Navasa M, Forns X. Viral hepatitis in liver transplantation. *Gastroenterology*. 2012; 142(6):1373-1383.
672. Villamil F, Levy G, Grazi GL, et al. Long-term outcomes in liver transplant patients with hepatic C infection receiving tacrolimus or cyclosporine *Transplant Proc*. 2006; 38(9):2964-2967.
673. Moreno R, Berenguer M. Liver transplantation in patients with chronic viral hepatitis. *Rev Gastroenterol Mex*. 2005; 70(2):180-191.
674. Doyle MB, Vachharajani N, Maynard E, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: long-term results suggest excellent outcomes. *J Am Coll Surg*. 2012; 215(1):19-28.
675. Reddy SK, Steel JL, Chen HW, et al. Outcomes of curative treatment for hepatocellular cancer in nonalcoholic steatohepatitis versus hepatitis C and alcoholic liver disease *Hepatology*. 2012; 55(6):1809-1819.
676. Hanish SI, Knechtle SJ Liver transplantation for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Oncology (Williston Park)*. 2011; 25(8):752-757.
677. Biselli M, Gramenzi A, Del Gaudio M, et al. Long term follow-up and outcome of liver transplantation for alcoholic liver disease: a single center case-control study. *J Clin Gastroenterol*. 2010; 44(1):52-57.
678. Singal AK, Duchini A. Liver transplantation in acute alcoholic hepatitis: Current status and future development. *World J Hepatol*. 2011; 3(8):215-218.
679. Singal AK, Bashar H, Anand BS, et al. Outcomes after liver transplantation for alcoholic hepatitis are similar to alcoholic cirrhosis: exploratory analysis from the UNOS database. *Hepatology*. 2012; 55(5):1398-1405.
680. DiMartini A, Dew MA, Chaiffetz D, et al. Early trajectories of depressive symptoms after liver transplantation for alcoholic liver disease predicts long-term survival. *Am J Transplant*. 2011; 11(6):1287-1295.
681. 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(3):196-201.

682. Macedo FI, Miranda LE, Fernandes JL, et al. Donor age as a predictor of risk for short-term outcomes after liver transplant. *Exp Clin Transplant*. 2010; 8(3):202-209.
683. Uemura T, Nikkel LE, Hollenbeak CS, et al. How can we utilize livers from advanced aged donors for liver transplantation for hepatitis C? *Transpl Int*. 2012; 25(6): 671-679.
684. Khapra AP, Agarwal K, Fiel MI, et al. Impact of donor age on survival and fibrosis progression in patients with hepatitis C undergoing liver transplantation using HCV+ allografts. *Liver Transpl*. 2006; 12(10):1496-1503.
685. Rayhill SC, Wu YM, Katz DA, et al. Older donor livers show early severe histological activity, fibrosis, and graft failure after liver transplantation for hepatitis C. *Transplantation*. 2007; 84(3):331-339.
686. Machicao VI, Bonatti H, Krishna M, et al. Donor age affects fibrosis progression and graft survival after liver transplantation for hepatitis C. *Transplantation*. 2004; 77(1):84-92.
687. Ghobrial RM, Steadman R, Gornbein J, et al. A 10-year experience of liver transplantation for hepatitis C: analysis of factors determining outcome in over 500 patients. *Ann Surg*. 2001; 234(3):384-93; discussion 393-4.
688. Brooks BK, Levy MF, Jennings LW, et al. Influence of donor and recipient gender on the outcome of liver transplantation. *Transplant Proc*. 1997; 29(1-2):475-476.
689. Brooks BK, Levy MF, Jennings LW, et al. Influence of donor and recipient gender on the outcome of liver transplantation. *Transplantation*. 1996; 62(12):1784-1787.
690. Peng CJ, Yuan D, Li B, Wei YG, et al. Body mass index evaluating donor hepatic steatosis in living donor liver transplantation. *Transplant Proc*. 2009; 41(9):3556-3559.
691. Perkins JD. Saying "Yes" to obese living liver donors: short-term intensive treatment for donors with hepatic steatosis in living-donor liver transplantation. *Liver Transpl*. 2006; 12(6):1012-1013.

692. Nair S, Vanatta JM, Arteh J, Eason JD. Effects of obesity, diabetes, and prior abdominal surgery on resource utilization in liver transplantation: a single-center study. *Liver Transpl.* 2009; 15(11):1519-1524.
693. Chui AK, Ling J, McCaughan GW, et al. ABO blood group incompatibility in liver transplantation: a single-centre experience. *Aust N Z J Surg.* 1997; 67(5):275-278.
694. Wu J, Ye S, Xu X, et al. Recipient outcomes after ABO-incompatible liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2011 Jan 25; 6.
695. Gugenheim J, Samuel D, Reynes M, Bismuth H Liver transplantation across ABO blood group barriers. *Lancet.* 1990; 336(8714):519-523.
696. Lucidi V, Lemyé AC, Baire L, et al. Use of marginal donors for liver transplantation: a single-center experience within the Eurotransplant patient-driven allocation system. *Transplant Proc.* 2007; 39(8):2668-2671.
697. Klintmalm GB. The liver donor: special considerations. *Transplant Proc.* 1988; 20(5 Suppl 7):9-11.
698. Lindell SL, Hansen T, Rankin M, et al. Donor nutritional status--a determinant of liver preservation injury. *Transplantation.* 1996; 61(2):239-247.
699. Nardo B, Beltempo P, Bertelli R, et al. Comparison of Celsior and University of Wisconsin solutions in cold preservation of liver from octogenarian donors. *Transplant Proc.* 2004; 36(3):523-524.
700. Cavallari A, Cillo U, Nardo B. A multicenter pilot prospective study comparing Celsior and University of Wisconsin preserving solutions for use in liver transplantation. *Liver Transpl.* 2003; 9(8):814-821.
701. Duca WJ, da Silva RF, Arroyo PC Jr, et al. Liver transplantation using University of Wisconsin or Celsior preserving solutions in the portal vein and Euro-Collins in the aorta. *Transplant Proc.* 2010; 42(2):429-434.
702. Gastaca M. Biliary complications after orthotopic liver transplantation: a review of incidence and risk factors. *Transplant Proc.* 2012; 44(6):1545-1549.

703. Moreno Sanz C, Jiménez Romero C, Moreno González E, et al. Primary dysfunction after liver transplantation. Is it possible to predict this complication? *Rev Esp Enferm Dig.* 1999; 91(6):401-419.
704. García Ureña MA, Moreno González E, Colina Ruíz-Delgado F, et al. Primary graft failure as the result of unsuspected severe steatosis in the donor liver. *Rev Esp Enferm Dig.* 1998; 90(10):722-725.
705. Teng da H, Zhu ZJ, Zheng H, et al. Effect of steatosis donor liver transplantation on hepatocellular carcinoma recurrence: experience at a single institution. *Hepatogastroenterology.* 2012; 59(115):858-862.
706. Subramanian V, Seetharam AB, Vachharajani N, et al. Donor graft steatosis influences immunity to hepatitis C virus and allograft outcome after liver transplantation. *Transplantation.* 2011; 92(11):1259-1268.
707. Howard TK, Klintmalm GB, Cofer JB, et al. The influence of preservation injury on rejection in the hepatic transplant recipient. *Transplantation.* 1990; 49(1):103-107.
708. Lemasters JJ, Thurman RG. Reperfusion injury after liver preservation for transplantation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1997; 37:327-38.
709. Glanemann M, Langrehr JM, Stange BJ, et al. Clinical implications of hepatic preservation injury after adult liver transplantation. *Am J Transplant.* 2003; 3(8):1003-1009.
710. Lee YM, O'Brien CB, Yamashiki N, et al. Preservation injury patterns in liver transplantation associated with poor prognosis. *Transplant Proc.* 2003; 35(8):2964-2966.
711. Mathur AK, Ranney DN, Patel SP, et al. The effect of smoking on biliary complications following liver transplantation. *Transpl Int* 2011; 24(1):58-66.
712. Leonardi MI, Boin I, Leonardi LS, et al. Late hepatic artery thrombosis after liver transplantation: clinical setting and risk factors. *Transplant Proc.* 2004; 36(4):967-969.
713. Bhat M, Deschenes M, Tan X, et al. Smoking increases recurrent viral hepatitis after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2012; 18(7):828-833.

714. van der Heide F, Dijkstra G, Porte RJ, et al. Smoking behavior in liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2009; 15(6):648-655.
715. Leithead JA, Ferguson JW, Hayes PC, et al. Smoking-related morbidity and mortality following liver transplantation. *Liver Transpl.* 2008; 14(8):1159-1164.
716. Ehlers SL, Rodrigue JR, Widows MR, et al. Tobacco use before and after liver transplantation: a single center survey and implications for clinical practice and research. *Liver Transpl.* 2004; 10(3):412-417.
717. Sharma P, Rakela J. Management of pre-liver transplantation patient--part 2. *Liver Transpl.* 2005; 11(3):249-260.
718. Filì D, Vizzini G, Biondo D, et al. Clinical burden of screening asymptomatic patients for coronary artery disease prior to liver transplantation. *Am J Transplant.* 2009; 9(5):1151-1157.
719. Yong CM, Sharma M, Ochoa V, et al. Multivessel coronary artery disease predicts mortality, length of stay, and pressor requirements after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2010; 16(11):1242-1248.
720. Keeffe BG, Valantine H, Keeffe EB. Detection and treatment of coronary artery disease in liver transplant candidates. *Liver Transpl.* 2001; 7(9):755-761.
721. Vrochides D, Hassanain M, Barkun J, et al. Association of preoperative parameters with postoperative mortality and long-term survival after liver transplantation. *Can J Surg.* 2011; 54(2):101-106.
722. Trotter JF, Gillespie BW, Terrault NA, et al. Laboratory test results after living liver donation in the adult-to-adult living donor liver transplantation cohort study. *Liver Transpl.* 2011; 17(4):409-417.
723. Desai NM, Mange KC, Crawford MD, et al. Predicting outcome after liver transplantation: utility of the model for end-stage liver disease and a newly derived discrimination function. *Transplantation.* 2004; 77(1):99-106.
724. Ming Zhang, Fei Yin, Bo Chen, Pretransplant Prediction of Posttransplant Survival for Liver Recipients with Benign End-Stage Liver Diseases: A Nonlinear Model *PLoS One.* 2012; 7(3): e31256.

725. Tripodi A. The validity of the INR system for patients with liver disease. *J Thromb Thrombolysis*. 2011; 31(2):209-210.
726. Wlodzimirow KA, Eslami S, Abu-Hanna A, et al. A systematic review on prognostic indicators of acute on chronic liver failure and their predictive value for mortality. *Liver Int*. 2012 Mar 19.
727. Sun QF, Ding JG, Xu DZ, Chen YP, et al. Prediction of the prognosis of patients with acute-on-chronic hepatitis B liver failure using the model for end-stage liver disease scoring system and a novel logistic regression model. *J Viral Hepat*. 2009 Jul; 16(7):464-470.
728. Patkowski W, Zieniewicz K, Skalski M, Krawczyk M. Correlation between selected prognostic factors and postoperative course in liver transplant recipients. *Transplant Proc*. 2009; 41(8):3091-3102.
729. Ghobrial RM, Gornbein J, Steadman R, et al. Pretransplant model to predict posttransplant survival in liver transplant patients. *Ann Surg*. 2002; 236(3):315-322; discussion 322-323.
730. Nahon P, Ganne-Carrié N, Degos F, et al. Serum albumin and platelet count but not portal pressure are predictive of death in patients with Child-Pugh A hepatitis C virus-related cirrhosis. *Gastroenterol Clin Biol*. 2005; 29(4):347-352.
731. Wahlländer A, Beuers U. The prognostic value of liver function tests--clinical aspects, laboratory chemical parameters and quantitative function tests. *Leber Magen Darm*. 1990; 20(3):115-116, 119-123, 126-128.
732. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 2002; 35:1179–1185.
733. Francoz C, Prié D, Abdelrazek W, et al. Inaccuracies of Creatinine and CreatinineBased Equations in Candidates for Liver Transplantation with Low Creatinine: Impact on the Model for End-Stage Liver Disease score. *Liver Transpl*. 2010; 16(10):1169-1177
734. Lim YS, Larson TS, Benson JT, et al. Serum sodium, renal function, and survival of patients with end-stage liver disease. *J Hepatol*. 2010; 52(4):523-528.

735. Gheorghe L, Popescu I, Iacob R, et al. Predictors of death on the waiting list for liver transplantation characterized by a long waiting time. *Transpl Int*. 2005; 18(5):572-576.
736. Heuman DM, Abou-Assi SG, Habib A, et al. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. *Hepatology*. 2004; 40(4):802-810.
737. Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, et al. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transpl*. 2005; 11(3):336-343.
738. Kim DJ, Lee SK, Jo JW, et al. Prognosis after liver transplantation predicted by preoperative MELD score. *Transplant Proc*. 2006; 38(7):2095-2096.
739. Boin Ide F, Leonardi MI, Udo EY, et al. The application of MELD score in patients submitted to liver transplantation: a retrospective analysis of survival and the predictive factors in the short and long term. *Arq Gastroenterol*. 2008; 45(4):275-283.
740. Habib S, Berk B, Chang CC, et al. MELD and prediction of post-liver transplantation survival. *Liver Transpl*. 2006; 12(3):440-447.
741. Arnow PM, Zachary KC, Thistlethwaite JR, et al. Pathogenesis of early operative site infections after orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 1998; 65(11):1500-1503.
742. Garcia-Pagan JC, Valla DC. Portal vein thrombosis: a predictable milestone in cirrhosis? *J Hepatol* 2009; 51:632–634.
743. Englesbe MJ, Kubus J, Muhammad W, et al. Portal vein thrombosis and survival in patients with cirrhosis. *Liver Transpl* 2010; 16:83–90.
744. Molmenti EP, Roodhouse TW, Molmenti H, et al. Thrombendvenectomy for organized portal vein thrombosis at the time of liver transplantation. *Ann Surg* 2002; 235:292–296.
745. Tao YF, Teng F, Wang ZX, et al. Liver transplant recipients with portal vein thrombosis: a single center retrospective study. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 2009; 8:34–39.

746. Yerdel MA, Gunson B, Mirza D, et al. Portal vein thrombosis in adults undergoing liver transplantation: risk factors, screening, management, and outcome. *Transplantation* 2000; 69:1873–1881.
747. Gayowski TJ, Marino IR, Doyle HR, et al. incidence of native portal vein thrombosis in veterans undergoing liver transplantation. *J Surg Res* 1996; 60:333–338.
748. Ravaioli M, Zanella M, Grazi GL, et al. Portal vein thrombosis and liver transplantation: evolution during 10 years of experience at the University of Bologna. *Ann Surg* 2011; 253:378–384.
749. Francoz C, Belghiti J, Vilgrain V, et al. Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: usefulness of screening and anticoagulation. *Gut* 2005; 54:691–697.
750. Perrakis A, Schwarz K, Yedibela S, et al. Impact of the conversion of the immunosuppressive regimen from prograf to advagraf or to sirolimus in long-term stable liver transplant recipients: indications, safety, and outcome. *Transplant Proc.* 2011; 43(10):3702-3707.
751. Muñoz LE, Nañez H, Rositas F, et al. Long-term complications and survival of patients after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc.* 2010; 42(6):2381-2382.
752. Park HW, Hwang S, Ahn CS, et al. De novo malignancies after liver transplantation: incidence comparison with the Korean cancer registry. *Transplant Proc.* 2012; 44(3):802-805.
753. Akun E, Yaprak O, Killi R, et al. Vascular complications in hepatic transplantation: single-center experience in 14 years. *Transplant Proc.* 2012; 44(5):1368-1372.
754. Warner P, Fusai G, Glantzounis GK, et al. Risk factors associated with early hepatic artery thrombosis after orthotopic liver transplantation - univariable and multivariable analysis. *Transpl Int.* 2011; 24(4):401-408.
755. Pareja E, Cortes M, Navarro R, et al. Vascular complications after orthotopic liver transplantation: hepatic artery thrombosis. *Transplant Proc.* 2010; 42(8):2970-2972.

756. 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(8):950-959.