

**TESIS DOCTORAL
"MENCIÓN INTERNACIONAL"**

**INFLUENCIA DEL ÍNDICE DE MASA
CORPORAL EN LOS RESULTADOS A LARGO
PLAZO DEL TRASPLANTE HEPÁTICO**

Doctorando: **Andrea Molina Raya**



UNIVERSIDAD DE GRANADA

Directores:

Mariana Fátima Fernández Cabrera

Yiliam Fundora Suárez

PROGRAMA DE DOCTORADO EN MEDICINA CLÍNICA Y SALUD PÚBLICA
DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA

2018

Editor: Universidad de Granada. Tesis Doctorales
Autor: Andrea Molina Raya
ISBN: 978-84-1306-074-3
URI: <http://hdl.handle.net/10481/63869>

*Este trabajo te lo dedico a ti,
que siempre me has llevado de la mano.*

*Ahora sigues guiando mis pasos y,
aunque ya no estés conmigo, me acompañas cada día.*

Para mi yayo.

AGRADECIMIENTOS:

Al comenzar esta aventura me parecía imposible llegar al final del camino, pero aquí estamos. Si algo he aprendido durante el duro recorrido es que con interés, esfuerzo y constancia se puede conseguir todo lo que uno se proponga sin importar las dificultades que aparezcan.

Pero este trabajo nunca podría haber sido posible sin las personas que hicieron por mí la parte más complicada. Gracias a toda la Unidad de Trasplante Hepático del Hospital Virgen de las Nieves de Granada: cirujanos de extracción e implante, anestesistas, hepatólogos, enfermería, etc.; quienes con su dedicación, conocimiento, capacidad de sacrificio e interés han conseguido cambiar y mejorar la vida de tantas personas. Gracias, porque sin vuestras horas sin dormir salvando vidas, esto no habría visto la luz.

Gracias a Mireia Domínguez y Andrea Vílchez, con quienes he compartido tantas horas recogiendo datos y que han sido las mejores compañeras de trabajo con las que pude soñar. A Manuela Expósito, cuyos conocimientos en estadística nos guiaron.

Gracias a mi familia, que siempre creyó y confió en mí, quienes han sabido comprender las horas que les quité de compañía para poder cumplir un sueño. A mi familia política, que se ha sentido orgullosa de mis logros y me ha apoyado en el camino. También a mis amigas, que hicieron de los ratos libres entre café y café la mejor terapia.

No puedo olvidarme de mi fiel compañero, César, quién ha sabido estar a mi lado, sujetando mi mano en los momentos difíciles, sabiendo decir las palabras acertadas cuando ha sido necesario y cuyo optimismo incansable aportó luz en los momentos más oscuros. El resto de nuestras vidas juntos no me parece suficiente tiempo, pero sin duda será un buen comienzo.

ÍNDICE:

Índice de figuras.....	6
Índice de tablas.....	7
Abreviaturas.....	9
RESUMEN.....	13
SUMMARY.....	19
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN.....	25
1. El Trasplante Hepático.....	27
1.1. Evolución histórica.	
1.2. Indicaciones y contraindicaciones del trasplante hepático.	
1.3. Evaluación y selección del donante hepático.	
1.4. Técnica quirúrgica del implante.	
1.5. Complicaciones post-operatorias.	
1.6. Supervivencia del trasplante hepático.	
2. La Obesidad.....	40
2.1. Epidemiología.	
2.2. Comorbilidades asociadas.	
2.3. Tratamiento de la obesidad.	
2.4. Influencia de la obesidad en las intervenciones quirúrgicas.	
2.5. Influencia de la obesidad del receptor en el trasplante de órganos.	
2.6. Influencia de la obesidad del receptor en el trasplante hepático.	
2.7. Influencia de la obesidad del donante en el trasplante hepático.	
CAPÍTULO II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	53
1. Hipótesis y Justificación.....	55
2. Objetivo principal.....	55
CAPÍTULO III. MATERIAL Y MÉTODOS.....	57
1. Tipo de estudio.....	59
2. Criterios de inclusión.....	59
3. Criterios de exclusión.....	60
4. Variables del estudio.....	60
4.1. Variables relativas a los receptores.	
4.2. Variables relativas a los donantes.	
4.3. Variables relativas al injerto.	
4.4. Variables del intraoperatorio.	
4.5. Variables del post-operatorio.	
4.6. Seguimiento y supervivencia del receptor y del injerto.	
5. Análisis estadístico.....	75
6. Consideraciones éticas.....	77

CAPÍTULO IV. RESULTADOS.....	79
1. Análisis evolutivo de la cohorte.....	81
A) Variables del receptor.....	81
A.1. Variables demográficas.	
A.2. Complicaciones intraoperatorias.	
A.3. Reconstrucción intraoperatoria.	
A.4. Complicaciones post-operatorias.	
A.5. Complicaciones médicas.	
A.6. Tratamiento inmunosupresor.	
B) Variables del donante.....	99
B.1. Variables demográficas.	
B.2. Variables del donante e injerto.	
C) Seguimiento del injerto y receptor.....	103
C.1. Retrasplante.	
C.2. Supervivencia.	
C.3. Causa de <i>éxitus</i> .	
2. Influencia del IMC del receptor.....	109
• <u>Artículo 1</u> : Complications associated with liver transplantation in recipients with body mass index >35 kg/m ² . Would it be a poor prognosis predictive factor? Transplantation Proceedings 2015; 47: 2650-2.	
• <u>Artículo 2</u> : Influence of obesity on liver transplantation outcomes. Transplantation Proceedings 2016; 48: 2503-5.	
• <u>Artículo 3</u> : Influence of body mass index on venous thrombotic complications of liver transplants. Transplantation Proceedings 2016; 48: 3017-20.	
3. Influencia del IMC del donante.....	127
• <u>Artículo 4</u> : Influence of donor obesity on long-term liver transplantation outcomes. Trasplantation Proceedings 2018; (in press).	
CAPÍTULO V. DISCUSIÓN.....	137
1. Análisis evolutivo de la cohorte.....	139
1.1. Características de los donantes y receptores.	
1.2. Complicaciones post-operatorias.	
1.3. Supervivencia y causas de <i>éxitus</i> .	
2. Influencia del IMC del receptor.....	152
2.1. Prevalencia de la obesidad en los receptores hepáticos e importancia de su valoración preoperatoria.	
2.2. Complicaciones post-operatorias y mortalidad.	
2.3. Análisis de supervivencia y causas de <i>éxitus</i> .	
3. Influencia del IMC del donante.....	162
4. Limitaciones del estudio	166
5. Alternativas actuales, límites y perspectivas futuras del trasplante hepático y la obesidad.....	166

CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES.....	171
CAPÍTULO VII. BIBLIOGRAFÍA.....	175
ANEXOS.....	187
Anexo 1. Aprobación del comité ético del HUVN.	
Anexo 2. <i>Currículum Vitae</i> Normalizado.	

ÍNDICE DE FIGURAS:

Figura 1. Anatomía del hígado.....	32
Figura 2. Hepatectomía con técnica Piggy-back y creación de shunt portocava temporal.....	33
Figura 3. Reconstrucción arterial entre AHC del donante y receptor en su unión con la AGD.....	34
Figura 4. Anastomosis colédoco-coledociana termino-terminal.....	35
Figura 5. IMC por países en el sexo femenino.....	41
Figura 6. IMC por países en el sexo masculino.....	41
Figura 7. Mapa de prevalencias de sobrepeso y obesidad en España.....	42
Figura 8. Fisiopatología de la obesidad y enfermedades relacionadas.....	43
Figura 9. Tiempos de isquemia en la asistolia tipo II.....	68
Figura 10. Tiempos de isquemia en la asistolia tipo III.....	69
Figura 11. Supervivencia del injerto (en meses).....	105
Figura 12. Supervivencia del receptor (en meses).....	106
Figura 13. Evolutivo de las características de los receptores.....	139
Figura 14. Evolutivo de las características de los donantes.....	140
Figura 15. Evolución de la edad de los donantes hepáticos de 1984 a 2015 (ONT).....	141
Figura 16. Evolución de la donación en asistolia (ONT).....	142
Figura 17. Actividad del trasplante hepático en España de 1993 a 2017 (ONT).....	142
Figura 18. Permanencia en lista de espera (días) de 2000 a 2017 (ONT).....	143
Figura 15. Prevalencia de comorbilidades en receptores adultos de TH con el paso de los años.....	153

ÍNDICE DE TABLAS:

Tabla 1. Indicaciones del trasplante hepático.....	29
Tabla 2. Contraindicaciones del trasplante hepático.....	30
Tabla 3. Contraindicaciones para la donación de órganos.....	31
Tabla 4. Análisis de la supervivencia global de los TH entre 1984-2015 según el RETH.....	39
Tabla 5. Clasificación del IMC de la OMS.....	40
Tabla 6. Criterios de intervención terapéutica en función del IMC según la SEEDO.....	45
Tabla 7. Model of End-stage Liver Disease (MELD).....	62
Tabla 8. Clasificación de Child-Pugh.....	63
Tabla 9. Clasificación de Yerdel de los grados de trombosis portal.....	65
Tabla 10. Clasificación de Maastricht para la donación en asistolia.....	66
Tabla 11. Análisis de las variables de estudio de los receptores.....	83
Tabla 12. Presencia de trombosis portal previa.....	84
Tabla 13. Presencia de síndrome post-reperusión por años.....	85
Tabla 14. Cantidad de hemoderivados.....	85
Tabla 15. Realización de shunt porto-cava temporal.....	86
Tabla 16. Tipos de reconstrucción de las venas suprahepáticas.....	86
Tabla 17. Tipos de reconstrucción de la arteria hepática.....	87
Tabla 18. Tipo de reconstrucción biliar.....	88
Tabla 19. Tiempos de estancia hospitalaria y en UCI con los años.....	88
Tabla 20. Incidencia de complicaciones biliares.....	89
Tabla 21. Tipo de complicación biliar.....	89
Tabla 22. Tipo de complicación arterial.....	90
Tabla 23. Tipo de trombosis según gravedad y momento de aparición.....	90
Tabla 24. Factores que influyen en el desarrollo de trombosis arterial.....	91
Tabla 25. Incidencia de complicaciones portales.....	91
Tabla 26. Tipos de complicaciones portales.....	91
Tabla 27. Tipo de trombosis según gravedad y momento de aparición.....	92
Tabla 28. Incidencia de colangiopatía isquémica.....	92
Tabla 29. Tipo de Colangiopatía isquémica según etiología y momento de aparición.....	93
Tabla 30. Necesidad de re-intervención.....	94
Tabla 31. Reintervención en el primer mes.....	94
Tabla 32. Incidencia de rechazo agudo y crónico.....	94
Tabla 33. Gravedad del rechazo agudo.....	95
Tabla 34. Incidencia de trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolismo pulmonar (TEP).....	96
Tabla 35. Incidencia de eventos cardiovasculares.....	96
Tabla 36. Desarrollo de Diabetes Mellitus (DM) post-trasplante.....	97
Tabla 37. Aparición de Hipertensión arterial (HTA) post-trasplante.....	97
Tabla 38. Desarrollo de dislipemia (DLPM) post-trasplante.....	97
Tabla 39. Inmunosupresión de inicio.....	98

Tabla 40. Inmunosupresión de mantenimiento.....	99
Tabla 41. Análisis de las variables de estudio de los donantes.....	100
Tabla 42. Tipos de donantes.....	101
Tabla 43. Tipos de injertos.....	101
Tabla 44. Resultados de la ECO pre-extracción.....	102
Tabla 45. Resultados de la biopsia tiempo 0.....	102
Tabla 46. Necesidad de retrasplante.....	103
Tabla 47. Estado vital a 31 de diciembre de 2016.....	103
Tabla 48. Supervivencia del injerto.....	103
Tabla 49. Supervivencia del receptor.....	105
Tabla 50. Análisis multivariante de los factores relacionados con el éxito....	106
Tabla 51. Análisis comparativo de las causas de éxitos.....	107
Tabla 52. Causas de éxitos.....	108

ABREVIATURAS:

AAD	Antivirales de Acción Directa
ACH	Arteria Hepática Común
ACO	Anticoagulación oral
ACV	Accidente cerebrovascular
AGI	Arteria Gástrica Izquierda
AHD	Arteria Hepática Derecha
AHÍ	Arteria Hepática Izquierda
AHP	Arteria Hepática Propia
AMS	Arteria Mesentérica Superior
BMI	<i>Body Mass Index</i>
BT	Bilirrubina total
CB	Cirugía Bariátrica
CPRE	Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica.
CR	Count Ratio
CBP	Cirrosis biliar primaria
CEP	Colangitis esclerosante primaria
CH	Concentrados de Hematíes
CI	Colangiopatía Isquémica
CMV	Citomegalovirus
CProtrombina	Concentrados de Protrombina
DA	Dopamina
DCE	Donantes con Criterios Expandidos
Do	Donante

DLPM	Dislipemia
DM	Diabetes mellitus
DMBC	Dietas de muy bajo contenido calórico
ECO	Ecografía
ECV	Enfermedad cardiovascular
EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
FA	Fosfatasa alcalina
FPI	Fallo primario del injerto
FHF	Fallo hepático fulminante
FRCV	Factores de riesgo cardiovasculares
GGT	Gamma-glutanil transferasa
GOT	Glutámico-Oxalacético transferasa
GPT	Glutámico-Pirúvico transferasa
g/dL	gramos / decilitros
HBPM	Heparina de Bajo Peso Molecular
HCV	<i>Hepatitis C virus</i>
HCC	Hepatocarcinoma o carcinoma hepatocelular
HTA	Hipertensión arterial
HR	<i>Hazard Ratio</i> (Riesgo relativo temporal)
IC	Intervalo de Confianza
ICU	Intensive Care Unit
IMC	Índice de Masa Corporal
INR	Índice normalizado internacional
IS	Inmunosupresor
HUVN	Hospital Universitario Virgen de las Nieves

kg	Kilogramos
LDH	Lactato deshidrogenasa
LEA	Lista de espera activa
LT	<i>Liver Trasplantation</i>
m	Metros
mg/dL	miligramos / decilitros
MELD	<i>Model for end-stage liver</i> disease (Modelo para enfermedad hepática terminal)
min	Minutos
NA	Noradrenalina
NAFLD	<i>Nonalcoholic fatty liver</i> disease (Enfermedad del hígado graso no alcohólico)
NASH	<i>Nonalcoholic steatohepatitis</i> (Esteato-hepatitis no alcohólica)
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONT	Organización Nacional de Trasplante
OR	<i>Odds Ratio</i>
PFC	Plasma Fresco Congelado
PT	Tiempo de protrombina
Re	Receptor
RM	Resonancia Magnética
RETH	Registro Español de Trasplante Hepático
RR	Riesgo relativo
SAOS	Síndrome de Apnea Obstructiva del Sueño
SEEDO	Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad
SETH	Sociedad Española de Trasplante Hepático
SHR	Síndrome hepato-renal

SHP	Síndrome hepato-pulmonar
TAC	Tomografía Axial Computarizada
TC	Tronco Celíaco
TEP	Tromboembolismo Pulmonar
TH	Trasplante hepático
TIPS	Shunt transyugular intrahepático porto-sistémico
TVP	Trombosis Venosa Profunda
UCI	Unidad de cuidados intensivos
UNOS	United Network for Organ Sharing
UTPs	Unidades Trasfundidas de Plaquetas
VCI	Vena Cava Inferior
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C
VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
VSH	Venas suprahepáticas
WHO	<i>World Health Organization</i>

Resumen

RESUMEN.

Introducción.

El aumento de prevalencia de la obesidad en la población general evidenciada en los últimos años también se ha corroborado entre los pacientes con enfermedad hepática crónica susceptible de ser tratada mediante trasplante hepático (TH). De manera concomitante, el aumento de indicaciones para el TH y la disminución de donantes de órganos óptimos, ha incrementado el uso de donantes marginales entre los cuales se encuentran aquellos con un índice de masa corporal (IMC) elevado. Sin embargo, la influencia de la obesidad en el donante y receptor sobre los resultados del TH, en términos de morbi-mortalidad y supervivencia, no está aún bien esclarecida en la literatura científica.

Objetivos.

Analizar la influencia de la obesidad, medida según el IMC pre-trasplante en los receptores y pre-extracción en los donantes, sobre la morbilidad y mortalidad a largo plazo de los pacientes trasplantados hepáticos del Hospital Universitario Virgen de las Nieves (HUVN) entre 2002 y 2014.

Metodología.

Se ha realizado un estudio de cohortes retrospectivo sobre los pacientes trasplantados hepáticos del HUVN entre enero de 2002 y diciembre de 2014, recogiendo variables sociodemográficas del receptor pre-trasplante, del donante, de la cirugía y del tratamiento recibido, así como del postoperatorio (incluyendo variables de interés para el estudio de la morbi-mortalidad tales como el desarrollo de complicaciones arteriales, biliares, venosas, requerimientos de hemoderivados, necesidad de retrasplante, rechazo, tiempo de estancia hospitalaria y en la Unidad de Cuidados Intensivos -UCI-, entre otras). También se ha recogido el tiempo de supervivencia (medido en meses) desde el

Influencia del índice de masa corporal en los resultados a largo plazo del trasplante hepático trasplante del injerto y el receptor, así como la causa de *éxitus*. El seguimiento de todos los sujetos incluidos ha sido de al menos 24 meses.

Resultados.

Los resultados generados en este trabajo de Tesis Doctoral, publicados en cuatro trabajos científicos originales, indican que:

- Los receptores con IMC > 35 kg/m² tuvieron una mayor tasa de trombosis portal pre-trasplante que aquellos con un adecuado IMC (20-25 kg/m²), (36,5% vs. 13,9%; $p=0,041$). No se encontraron diferencias en la incidencia de otras complicaciones post-trasplante estudiadas, como por ejemplo síndrome post-reperusión, estancia hospitalaria y en UCI, infección de herida o complicaciones biliares, arteriales o portales. La mortalidad fue mayor en el grupo de obesos (IMC > 35 kg/m²) respecto a la de aquellos con adecuado IMC (72,7% vs. 38,9%; $p=0,032$) [*Complications Associated with Liver Transplantation in Recipients with Body Mass Index >35 kg/m². Would it be a poor prognosis predictive factor? Transplantation Proceedings 2015; 47: 2650-2*].
- Cuando comparamos pacientes con un IMC < 0 o \geq a 35 kg/m² no encontramos diferencias en las complicaciones biliares, portales, arteriales, necesidad de retrasplante o reintervención, requerimientos intraoperatorios de hemoderivados, síndrome post-reperusión, desarrollo de rechazo o estancia hospitalaria y en UCI. Sin embargo, estos dos grupos de comparación mostraron diferencias tanto en la supervivencia del injerto como en la del receptor. La mortalidad fue también mayor en el grupo con IMC ≥ 35 kg/m² (26,5% vs. 62,5%; $p=0,041$), con un riesgo (Odds Ratio -OR-) 3,54 veces mayor (Intervalo de Confianza -IC- 95%; 1,39-9,03) y un tiempo de supervivencia del injerto menor (61 vs. 21 meses; $p=0,001$). Los resultados del análisis multivariante indicaron que las variables relacionadas con la mortalidad eran el IMC (OR: 6,131 [IC 95%: 1,25-29,95]; $p=0,025$), la trombosis de la vena porta post-trasplante (OR: 5,311 [IC 95%, 1,707-16,524]; $p=0,004$), la infección por VHC

(OR: 3,017 [IC 95%: 1,39-6,55]; p=0,005) y las complicaciones biliares (OR: 2,726 [IC95%: 1,109-6,698]; p=0,029) [*Influence of Obesity on Liver Transplantation Outcomes. Transplantation Proceedings 2016; 48: 2503-5*].

- Cuando se establecieron las categorías de IMC de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), no encontramos diferencias estadísticamente significativas en las complicaciones venosas (trombosis portal pre y post-trasplante, trombosis venosa profunda o tromboembolismo pulmonar) ni en la supervivencia de los trasplantados hepáticos por grupos. Sin embargo, la supervivencia observada en los pacientes obesos con $\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$ fue menor que el resto de categorías de IMC (19 meses vs. 84 meses) [*Influence of body mass index on venous thrombotic complications of liver transplants. Transplantation Proceedings 2016; 48: 3017-20*].
- Los pacientes trasplantados hepáticos con injertos de donantes obesos ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) tuvieron una estancia en UCI más prolongada que aquellos con injertos de donantes con $\text{IMC} < 30 \text{ kg/m}^2$ (p=0,006). No se encontraron diferencias en las complicaciones post-trasplante ni en la supervivencia de los pacientes o del injerto; no obstante, si se evidenciaron valores próximos a la significación estadística en: la presencia de hipertensión en los donantes obesos (16% vs. 28%; p=0,086) y la presencia de complicaciones biliares (16% vs. 28%; p=0,086). En el análisis multivariante, la mortalidad de los trasplantados con hígados de donantes obesos se asoció con la edad del donante (p=0,043) y con la presencia del virus de la hepatitis C (VHC) en el receptor (p=0,001) [*Influence of donor obesity on long-term liver transplantation outcomes. Transplantation Proceedings 2018; (in press)*].

Conclusiones.

A la luz de los resultados encontrados en la población de estudio, podemos afirmar que la obesidad, especialmente un $\text{IMC} \geq 35 \text{ kg/m}^2$, es un factor de mal pronóstico principalmente con respecto al riesgo de mortalidad. En cambio, la serie de pacientes analizada no permite establecer que un elevado IMC ($\geq 35 \text{ kg/m}^2$) sea una

Influencia del índice de masa corporal en los resultados a largo plazo del trasplante hepático

contraindicación absoluta para el trasplante hepático, al no observar un mayor número de complicaciones post-trasplante entre los pacientes de estas características incluidos en la serie de estudio.

La mortalidad de los trasplantados hepáticos con injertos de donantes con IMC ≥ 30 kg/m² aumenta con la edad del donante y si el receptor es VHC positivo. Sin embargo, tampoco hemos encontrado que este IMC (≥ 30 kg/m²) en el donante implique un mayor número de complicaciones post-trasplante (salvo una mayor estancia en UCI) o una peor supervivencia entre los receptores hepáticos de donantes obesos.

Los hallazgos encontrados apoyan la conveniencia de actuar de manera preventiva sobre candidatos a TH obesos, lo que permitiría optimizar los resultados en morbi-mortalidad, a la vez que reducir los costes sanitarios.

Summary

SUMMARY.

Background.

The worldwide increase in the prevalence of obesity in the general population over recent years has also been observed among patients with chronic liver disease who are candidates for liver transplantation (LT). At the same time, a widening of the indications for LT and a reduction in optimal organ donors has increased the utilization of marginal donors, including those with a high body mass index (BMI). However, the influence of the obesity of donor and recipient on the morbidity, mortality, and survival outcomes of LT has yet to be fully elucidated in the scientific literature.

Objectives.

To analyze the influence of obesity, considering the BMI of recipients pre-LT and the BMI of donors pre-extraction, on the long-term morbidity and mortality of LT recipients at the Virgen de las Nieves University Hospital (HUVN) between 2002 and 2014.

Material and methods.

A retrospective cohort study was conducted in liver transplant patients of the HUVN between January 2002 and December 2014, collecting data on sociodemographic variables of recipients and donors, on the surgery and treatments, and on postoperative variables related to morbidity and mortality, including: onset of arterial, biliary, or venous complications, requirement for blood products, need for re-transplantation, graft rejection, and length of hospital and ICU stays, among others. Information was also gathered on the post-transplantation survival time of recipients/grfts (in months) and the cause of death. LT recipients were followed up for at least 24 months.

Results.

The results generated in this Doctoral Thesis work, published in four original scientific papers, show that:

- The rate of pre-transplant portal thrombosis was higher in recipients with BMI >35 kg/m² than those with BMI of 20-25 kg/m² (36.5% vs. 13.9%, p = 0.041), but no between-group differences were found in the onset of other post-transplant complications studied, such as post-reperfusion syndrome, hospital and ICU stay, wound infection, or biliary, arterial, or portal complications. Mortality was also higher in the group with BMI >35 kg/m² than in those with BMI of 20-25 kg/m² (72.7% vs. 38.9%, p = 0.032). [*Complications Associated with Liver Transplantation in Recipients with Body Mass Index >35 kg/m². Would it be a poor prognosis predictive factor? Transplantation Proceedings 2015; 47: 2650-2*].
- No differences were observed between recipients with BMI ≥ 35 kg/m² and those with BMI < 35 kg/m² in biliary, portal, or artery complications, need for retransplantation or reoperation, intraoperative requirement for blood products, onset of post-reperfusion syndrome, development of rejection, or in hospital or ICU stay. However, the groups significantly differed in graft and recipient survival. The group with BMI ≥ 35 kg/m² had a higher mortality rate (26.5% vs. 62.5%, p = 0.041), with a 3.54-fold higher mortality risk (OR) (95% CI; 39-9.03), and a shorter graft survival time (61 vs. 21 months, p = 0.001) in comparison to patients with lower BMI. According to the multivariate analysis results, the variables related to mortality were the BMI (OR: 6.131 [95% CI; 1.25-29.95], p = 0.025), post-transplant portal vein thrombosis (OR: 5.311 [95% CI; 1.707-16.524], p = 0.004), HCV infection (OR: 3.017 [95% CI; 1.39-6.55], p = 0.005), and biliary complications (OR: 2,726 [95% CI; 1,109-6,698], p = 0.029). [*Influence of Obesity on Liver Transplantation Outcomes. Transplantation Proceedings 2016; 48: 2503-5*].

- When the patients in the series were compared by BMI according to the categories established by the World Health Organization (WHO), no statistically significant differences were found in venous complications (portal thrombosis before or after transplant, deep vein thrombosis, or pulmonary thromboembolism) or in the survival of the graft and recipient. However, the survival rate was lower for obese patients with BMI ≥ 35 kg/m² than for patients in the other BMI categories (19 months vs. 84 months). [*Influence of body mass index on venous thrombotic complications of liver transplants. Transplantation Proceedings 2016; 48: 3017-20*].
- The ICU stay was longer for LT recipients with grafts from obese donors (BMI ≥ 30 kg/m²) than for those receiving grafts from donors with BMI < 30 kg/m² (p = 0.006). There were no differences in post-transplantation complications or in patient or graft survival; however, differences close to significance were found for the presence of high blood pressure in obese donors (16% vs. 28%, p = 0.086) and the onset of biliary complications (16% vs. 28%, p = 0.086). In the multivariate analysis, the mortality of recipients with grafts from obese donors was associated with the age of the donor (p = 0.043) or the presence of HCV in the recipient (p = 0.001) [*Influence of donor obesity on long-term liver transplantation outcomes. Transplantation Proceedings 2018; (in press)*].

Conclusions.

According to the results obtained in this study population, we can conclude that obesity, especially a BMI ≥ 35 kg/m², is a poor prognostic factor for LT recipients, mainly with respect to the mortality risk. Nevertheless, we cannot conclude in the study population that a high BMI (≥ 35 kg/m²) is an absolute contraindication for liver transplantation, because not more post-transplantation complications were observed among recipients with this characteristic.

Mortality in LT recipients of grafts from donors with BMI > 30 kg/m², increases with higher age of the donor or with HCV-positivity of the recipient.

However, there was no difference in post-transplantation complications or survival outcomes between patients receiving grafts from donors with BMI ≥ 30 kg/m² and those receiving grafts from donors with lower BMI values, except for a longer ICU stay in the former.

These findings support the desirability of preventive measures to reduce the BMI of obese LT candidates, thereby improving post-transplantation morbidity and mortality outcomes and reducing associated health costs.

Capítulo I. Introducción

1. EL TRASPLANTE HEPÁTICO.

1) *Evolución histórica.*

El conocimiento de las enfermedades hepáticas terminales y su evolución favoreció la investigación del trasplante hepático (TH) como tratamiento definitivo de las mismas. Así, la realización del primer trasplante hepático en un animal llevado a cabo con éxito en la Universidad de California en 1954 (1) demostró que dicha sustitución era posible. El desarrollo inicial mediante la experimentación animal, permitió adquirir conocimientos sobre la preservación de órganos, la realización de by-pass veno-venosos o la inmunosupresión (2), entre otros, ayudando a crear una base de conocimiento sólida sobre la que desarrollar el TH en población humana.

El primer trasplante de órganos en humanos, realizado satisfactoriamente, se llevó a cabo en 1954, trasplantando de riñón a un varón cuyo donante era su hermano gemelo (3). Posteriormente, el profesor Thomas Starzl realizó 5 TH entre marzo y octubre de 1963, logrando una supervivencia máxima de 21 días (4). No se consiguieron supervivencias superiores al año hasta 1967, cuando se trasplantó a una niña de 19 meses con un tumor hepático (5).

Durante el desarrollo técnico de este proceso, que duró unos 20 años, el procedimiento fue únicamente realizado en centros seleccionados de Estados Unidos y de Europa (6). Con la declaración, en 1983, del TH como procedimiento terapéutico óptimo en pacientes seleccionados con enfermedad hepática terminal (7), el desarrollo del proceso ha sido exponencial, con más de 60.000 receptores vivos en la actualidad únicamente en los Estados Unidos (4), donde supone el segundo órgano más trasplantado (8). En España, el primer trasplante hepático fue realizado en 1984 en el Hospital de Bellvitge (Barcelona) por los doctores Margarit y Jaurrieta. Hoy en día, contamos con 26 centros trasplantadores que realizan anualmente más de mil trasplantes (9).

El desarrollo de la terapia inmunosupresora, el conocimiento de la técnica quirúrgica, de la preservación óptima de los órganos, la selección adecuada de donantes, el manejo en el post-operatorio y la seguridad creciente del proceso permitieron ampliar los horizontes del trasplante con la realización de esta intervención en la población infantil, incorporación de donantes vivos, utilización de hígados procedentes de partición hepática (Split), etc. (2). Además, todo ello favoreció su extensión a numerosos centros en todo el mundo, donde en la actualidad se realizan alrededor de 26.000 TH al año mundialmente (9). En España, durante el año 2017 se incluyeron 1340 pacientes en lista de espera para TH (9).

2) Indicaciones y contraindicaciones del trasplante hepático.

La seguridad creciente del procedimiento y la expansión de los centros trasplantadores ha incrementado de forma progresiva las indicaciones para TH, reduciendo también las contraindicaciones con el mayor conocimiento generado.

Por otro lado, el cambio en las características demográficas y médicas de los donantes genera anualmente una pérdida de potenciales injertos que no se encuentran en óptimas condiciones para su implante. En España, durante 2017, se rechazaron 446 hígados (26,7% de los hígados generados) (9). Todo ello condiciona anualmente una mortalidad en lista de espera, al no conseguir cubrir de forma suficiente la demanda de órganos. Es por eso, un ejercicio de responsabilidad la consideración de forma cuidadosa y seleccionada de los candidatos a TH, para lo cual se cuenta con comités hospitalarios multidisciplinares, así como con el apoyo y asesoramiento de la Coordinación Autonómica y la Organización Nacional de Trasplantes (ONT).

En las siguientes tablas se contemplan las indicaciones y contraindicaciones actuales para la realización de TH como tratamiento de la enfermedad hepática terminal (Tablas 1 y 2) (10,11).

Tabla 1. Indicaciones del trasplante hepático (10,11).

INDICACIONES DE TRASPLANTE HEPÁTICO
<p>Fallo hepático agudo grave (fallo hepático fulminante): Hepatitis aguda tipo A o B. Hepatotoxicidad por drogas/fármacos o toxinas.</p>
<p>Cirrosis por enfermedades hepáticas crónicas: Hepatitis B o C crónicas. Enfermedad hepática por alcoholismo. Hepatitis autoinmune. Enfermedad hepática criptogenética. Hepatopatías colestásicas crónicas: Cirrosis Biliar Primaria (CBP), Colangitis Esclerosante Primaria (CEP) o Cirrosis Biliar Secundaria.</p>
<p>Enfermedades neoplásicas primarias del hígado: Hepatocarcinoma (HCC). Colangiocarcinoma. Otros tumores: carcinoma fibrolamelar, hemangioblastoma, hepatoblastoma.</p>
<p>Enfermedades metabólicas: Déficit de alfa-1 antitripsina. Enfermedad de Wilson. Hemocromatosis hereditaria. Polineuropatía amiloidótica familiar. Hiperoxaluria primaria. Enfermedad por depósito de colágeno. Protoporfiria. Fibrosis quística.</p>
<p>Otras: Enfermedad metastásica de tumores neuroendocrinos. Poliquistosis hepática. Esteato-hepatitis no alcohólica. Síndrome de Budd-Chiari. Enfermedad de Caroli. Retrasplante.</p>

Tabla 2. *Contraindicaciones del trasplante hepático (10,11).*

CONTRAINDICACIONES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO
Contraindicaciones absolutas: Enfermedad neoplásica activa. Infecciones activas no controladas. Alcoholismo o abuso de drogas activo (en los últimos 6 meses). Comorbilidades severas: cardiorrespiratoria, neurológica o psiquiátrica. Falta de apoyo social/familiar o falta de implicación/motivación. Impedimentos técnicos.
Contraindicaciones relativas: Edad avanzada. Infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Colangiocarcinoma. Trombosis portal extensa. Problemas psico-sociales.

3) Evaluación y selección del donante hepático.

La escasez de donantes evidenciada, junto con el cambio de perfil de los mismos tiene como consecuencia la necesaria expansión del “pool” de donantes habituales, incrementando el uso de “**donantes no convencionales**” procedentes de: bipartición hepática (Split), asistolia o donante vivo; así como cierta flexibilidad a la hora de considerar las contraindicaciones para la donación respecto a la edad, comorbilidades o IMC de los donantes, conformando un grupo de “**donantes con criterios expandidos**”. De forma general, las contraindicaciones para la donación que se contemplan en la actualidad quedan resumidas en la tabla 3 (12).

Respecto a los “**donantes con criterios expandidos**” (DCE), su uso se ha incrementado en los últimos años, consecuencia de la falta de órganos disponibles. Se consideran DCE aquellos con edad ≥ 65 años, IMC ≥ 30 kg/m², estancia en la UCI \geq a 7 días, esteatosis hepática histológicamente confirmada \geq al 40%, sodio sérico ≥ 165 mmol/l, bilirrubina ≥ 3 mg/dl o transaminasas ≥ 150 U/l (13).

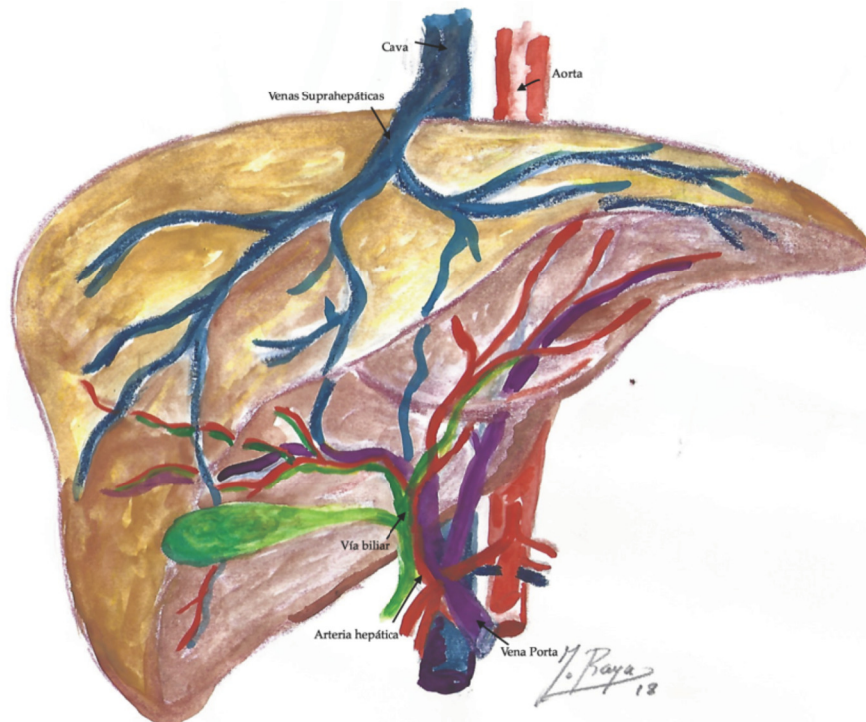
Tabla 3. *Contraindicaciones para la donación de órganos (12).*

CONTRAINDICACIONES PARA LA DONACIÓN DE ÓRGANOS
<p>Contraindicaciones absolutas: Enfermedad neoplásica (excepto algunos tumores primitivos del sistema nervioso central, el carcinoma basocelular, carcinoma “<i>in situ</i> de cérvix o útero”). Antecedentes de melanoma o coriocarcinoma. Infecciones activas no controladas (sepsis bacteriana o vírica). Enfermedades hematológicas: anemia aplásica o agranulocitosis. Infección por VIH.</p>
<p>Contraindicaciones relativas: Edad avanzada (>65 años). Hipertensión arterial y diabetes. Adicción a drogas y alcoholismo. Consumo de fármacos hepato-tóxicos. Inestabilidad hemodinámica y/o fármacos ionotropos a dosis elevadas. Infección por VHC. Enfermedades infecciosas de transmisión sexual o tuberculosis activa. Antecedentes de neoplasia sólida tratada con intervalo libre de enfermedad superior a 5 años (excepto cáncer de mama y pulmón).</p>

4) Técnica quirúrgica del implante.

Tras la obtención de un injerto óptimo en la extracción hepática llevada a cabo en el donante, se realiza la preparación del mismo durante la “cirugía de banco” para el posterior implante en el receptor, donde se sustituirá el órgano enfermo por un nuevo hígado sano. Durante este proceso de implante, se restituye la continuidad en el hígado de los elementos vasculares y de la vía biliar principal. (Figura 1). Se trata de un proceso de una alta complejidad técnica, que además debe intentar realizarse en el menor tiempo posible, con el objetivo de disminuir los tiempos de isquemia que sufre el órgano donado.

Figura 1. Anatomía del hígado.



Tras el acceso a la cavidad abdominal mediante una incisión subcostal bilateral, el procedimiento se inicia con la fase de hepatectomía, donde se extirpa el hígado enfermo del receptor, desconectándolo de la arteria hepática, vena porta, vena cava y vía biliar principal. Desde 1989, se ha popularizado la técnica de *Piggy-back* que permite preservar la vena cava inferior, realizando un pinzamiento lateral de la misma, lo que conlleva una mejora de las condiciones hemodinámicas intraoperatorias (reduciendo el tiempo de isquemia caliente y el consumo de hemoderivados, entre otros (14)). Ocasionalmente, también durante esta etapa, se realiza un *shunt porto-cava temporal*, que permite el drenaje venoso esplácnico durante el procedimiento, disminuye la hemorragia intraoperatoria y el riesgo de disfunción renal post-operatoria. (Figura 2).

Figura 2. Hepatectomía con técnica Piggy-back y creación de shunt porto-cava temporal.



Terminada esta fase, y tras la preparación del injerto en la “cirugía de banco”, se comienza con la reconstrucción vascular de la vena cava y suprahepáticas, realizando, generalmente, una anastomosis termino-lateral con dos suturas continuas (cara anterior y posterior) con hilo no reabsorbible de larga duración de 3/0. Durante la ejecución de esta anastomosis se lleva a cabo el lavado intraoperatorio del injerto hepático desde la vena porta del mismo con solución salina con el fin de disminuir los niveles de potasio y evitar posibles embolismos gaseosos.

A continuación se procede a confeccionar la anastomosis de la vena porta, tras deshacer el *shunt porto-cava* temporal, si se había realizado, y retirar el sistema de lavado en el injerto; habitualmente se elabora una anastomosis termino-terminal continua con una sutura no reabsorbible de larga duración de 5/0 con factor de crecimiento (*grow factor*).

Una vez finalizada esta anastomosis concluye la fase anhepática del implante y se produce la reperfusión mediante la reinstauración del flujo venoso portal del injerto y desclampaje de la cava suprahepática. Se trata de una fase compleja, que puede condicionar alteraciones hemodinámicas en el receptor (síndrome post-reperfusión), en ocasiones graves.

Posteriormente se anastomosa la arteria hepática, cuya reconstrucción suele individualizarse en función de la presencia de variantes arteriales en el donante y receptor. La anastomosis que se realiza con mayor frecuencia es entre la arteria hepática común (AHC) de donante y receptor, en su unión con la arteria gastroduodenal (AGD), mediante una sutura continua con un hilo no reabsorbible de larga duración de 6/0. (Figura 3).

Figura 3. Reconstrucción arterial entre la AHC del donante y receptor en su unión con la AGD.



Finalmente, se reconstruye la continuidad de la vía biliar principal, tras la realización de la colecistectomía reglada, mediante una anastomosis colédoco-coledociana (figura 4), en la mayoría de los casos, termino-terminal continua (o mediante puntos sueltos) con sutura no reabsorbible de larga duración de 5/0 o 6/0. En general, se hace una reconstrucción mediante hepaticoyeyunostomía cuando la enfermedad de base que motivó el trasplante fue una cirrosis de origen biliar -cirrosis biliar primaria o colangitis esclerosante primaria, fundamentalmente- o en algunos casos de retrasplante; también si existe discordancia de calibre importante entre la vía biliar del donante y el receptor.

Figura 4. Anastomosis colédoco-coledociana termino-terminal.



5) Complicaciones post-operatorias.

Las complicaciones relacionadas con el TH podemos diferenciarlas según su momento de aparición en el post-trasplante en precoces o tardías. Se distinguen también según su etiología en aquellas relacionadas con problemas médicos, quirúrgicos, asociados a la inmunosupresión o del injerto.

En el post-operatorio inmediato, suelen aparecer fundamentalmente complicaciones asociadas a problemas quirúrgicos, relacionados con la inmunosupresión (como infecciones, disfunción o rechazo) o complicaciones médicas (renales, pulmonares, cardíacas, etc.). A largo plazo, predominan los problemas relacionados con las comorbilidades del paciente, los efectos adversos de la inmunosupresión prolongada o las complicaciones técnicas tardías.

- **Complicaciones quirúrgicas:**

- **Complicaciones arteriales:** comprenden las relacionadas con la arteria hepática y pueden manifestarse en forma de trombosis o estenosis arterial. La **trombosis arterial** es la complicación vascular más frecuente, afectando al 2-10% de los TH en adultos. Puede ser origen de disfunción primaria del injerto (precisando retrasplante en algunos casos). Asocia una mortalidad entre el 11-35%. Su etiología es multifactorial: técnica, mala calidad arterial (pequeño tamaño, quimioembolizaciones previas, arterioesclerosis, etc.), estados de hipercoagulabilidad, etc. (15-18).

La **estenosis arterial** es la segunda complicación en frecuencia, suponiendo el 5-13%. Aparece con mayor frecuencia en el lugar de la anastomosis, pero también puede afectar a la arteria del donante o del receptor (17).

- **Complicaciones portales:** las que afectan a la vena porta. Se diferencia entre trombosis o estenosis portal.

La **estenosis portal** es más frecuente. Su presencia puede relacionarse con factores técnicos o importantes diferencias de calibre entre donante y receptor, entre otros (17). En cambio, la **trombosis portal** es una complicación con una baja frecuencia (1-3%), con origen múltiple (factores técnicos, estados de hipercoagulabilidad, presencia de trombosis portal previa, etc.) (16,17,19).

- ***Complicaciones biliares:*** son muy frecuentes y su presencia varía en las diferentes series (entre el 10-40%; media del 13%). Tienen una mayor frecuencia en la donación en asistolia y en el Split. Su desarrollo se relaciona con tiempos de isquemia prolongados, fallos técnicos o mala irrigación arterial, entre otros (20,21).
- ***Otras:*** hemorragia post-operatoria, isquemia o perforación de intestino, obstrucción intestinal, eventración, etc.
- ***Complicaciones asociadas a la inmunosupresión:***

- ***Rechazo:*** puede ser agudo o crónico según su momento de aparición.

El **rechazo agudo o celular** está caracterizado por la presencia en todo el hígado de un infiltrado inflamatorio (linfocitos y macrófagos). Es el tipo más frecuente de rechazo, afectando al 15-20% de los TH (22).

El **rechazo crónico o ductopénico** se relaciona con el desarrollo de una lesión en los conductillos biliares del injerto por mecanismos no bien conocidos (lesión de origen mixto: inmunológica e isquémica), dando lugar a un deterioro progresivo del funcionamiento hepático (23).

- ***Infecciones:*** uno de los principales problemas, ya que condiciona una alta morbimortalidad. Suelen ser de origen bacteriano, siendo las más frecuentes: las neumonías, infecciones urinarias, del lecho quirúrgico o asociadas a catéteres (24). Dentro de las infecciones fúngicas, la más frecuente es la originada por *Candida* (24).
- ***Otros efectos adversos:*** derivados del daño provocado por la medicación en los diferentes sistemas y órganos: nefrotoxicidad, neurotoxicidad, alteraciones endocrinológicas, cardiológicas, etc.

El **desarrollo de insuficiencia renal aguda post-trasplante**, definida por un deterioro de la creatinina > 2mg/dl o la necesidad de diálisis es una de las

complicaciones más importantes, con influencia en la supervivencia a corto y largo plazo (25). Aparece en las primeras semanas post-trasplante, afectando entre un 17-95% de los pacientes (25). La presencia de dicha complicación puede favorecer el desarrollo de *insuficiencia renal crónica*.

- *Complicaciones médicas:* pudiendo manifestarse de múltiples formas; como daño cardiovascular (hipertensión, cardiopatía isquémica, arritmias, etc.), fallo renal, problemas respiratorios (edema pulmonar, distrés respiratorio, atelectasia, derrame pleural, etc.), neurológicos, digestivos (diarrea, hemorragia digestiva...), endocrinológicos (diabetes, dislipemia, obesidad, etc.) o tumores, entre otros.
- *Complicaciones relacionadas con el injerto:* consecuencia de la mala función del hígado trasplantado, que puede manifestarse como: una **disfunción primaria del injerto** o una “**no función primaria**” (o fallo primario) del injerto. En el primer caso, la funcionalidad hepática es pobre pero habitualmente suficiente para mantener con vida al paciente. En el segundo se precisa un retrasplante urgente para preservar la vida.

6) Supervivencia del trasplante hepático.

El objetivo principal del TH es prolongar la supervivencia del paciente por encima de la estimada para su enfermedad hepática sin tratamiento, o bien mejorar de forma sustancial su calidad de vida (10). Los resultados de los primeros trasplantes fueron desalentadores, con una supervivencia de aproximadamente un 30% al primer año (6). La introducción en los años 80 de los inmunosupresores contribuyó a mejorar la supervivencia (que se incrementó hasta casi el 70% al año) (6); no obstante, la principal causa de éxitus eran las infecciones o el rechazo (2). Actualmente se estima que la supervivencia es del 80% a los 3 años y del 50% a los 10, aproximadamente (4).

El Registro Español de Trasplante Hepático (RETH) en su memoria de 2015 realizó un análisis de la supervivencia global de los trasplantados entre 1984 y 2015 en nuestro país, estimando la supervivencia del injerto y receptor. Sus resultados se resumen en la tabla 4 (26).

Tabla 4. Análisis de la supervivencia global de los TH entre 1984-2015 según el RETH.

SUPERVIVENCIA	1 mes	3 meses	1 año	3 años	5 años	10 años	15 años	20 años	25 años
Receptor (n=19.804)	94,5%	88,8%	85,8%	78,3%	73%	62%	51,8%	42,8%	35,6%
Injerto (n=21.609)	91,2%	84,2%	80,3%	71,7%	65,8%	54,3%	44,2%	35,3%	28,3%

El incremento de la supervivencia a largo plazo de los trasplantados hepáticos, por la mayor seguridad del procedimiento, ha hecho que la morbi-mortalidad de estos pacientes sea diferente, con problemas derivados del uso prolongado de la medicación inmunosupresora, así como efectos de patologías concomitantes como la hipertensión, diabetes, enfermedades cardiovasculares, obesidad, dislipemia e insuficiencia renal, entre otras (4).

1. LA OBESIDAD.

1) Epidemiología.

Se define comúnmente la obesidad como un incremento de la grasa corporal superior a lo saludable (27). Es una enfermedad crónica de origen multifactorial (28). En la práctica clínica, para su categorización se utiliza de forma universal el IMC, que se obtiene de dividir el peso (en kg) entre la talla al cuadrado (m²) (29). Esta valoración ha permitido diferenciar varias categorías de IMC (27) establecidas por la OMS (tabla 5).

Tabla 5. Clasificación del IMC de la OMS.

CATEGORÍA	IMC
Bajo peso	< 18,5
Normopeso	18,5 – 24,9
Sobrepeso	25,0 – 29,9
Obesidad tipo I	30 – 34,9
Obesidad tipo II	35 – 39,9
Obesidad tipo III	40 – 49,9
Obesidad tipo IV	≥ 50

El cambio en los hábitos de vida en la población actual (con un mayor consumo de dietas hipercalóricas y sedentarismo) ha ocasionado un incremento del IMC a nivel mundial, con un aumento importante en la prevalencia de sobrepeso y obesidad en ambos sexos (figuras 5 y 6) (30).

Figura 5. IMC por países en el sexo femenino (30).

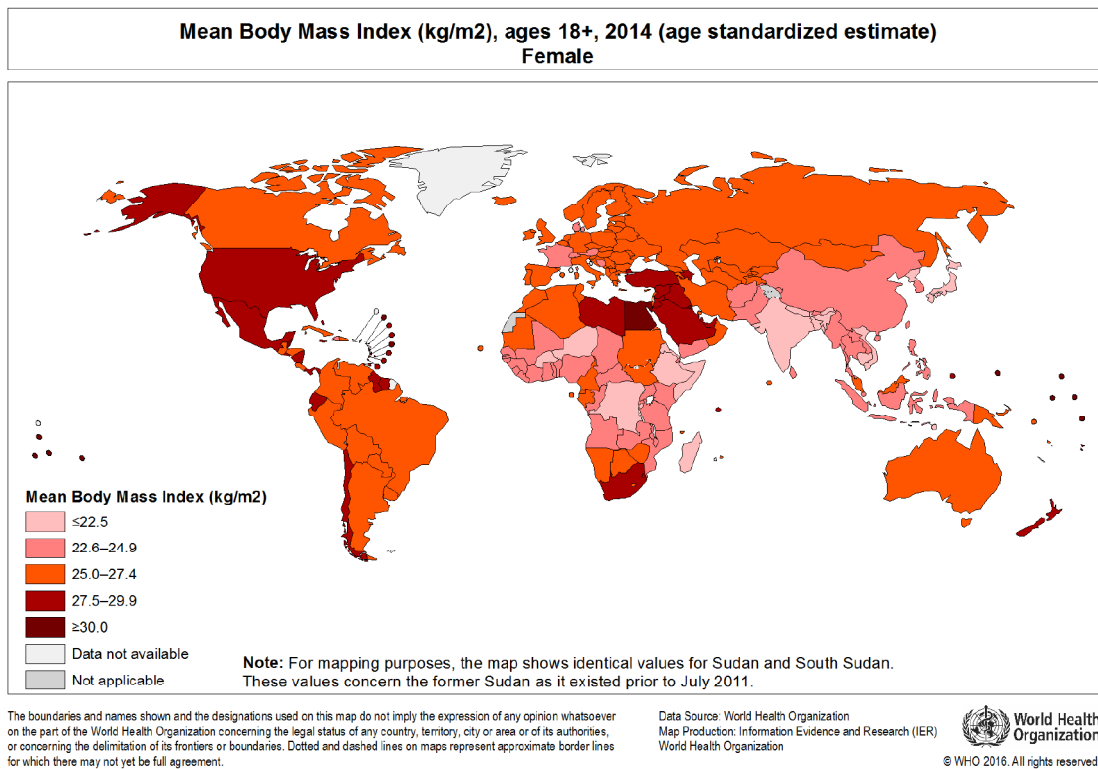
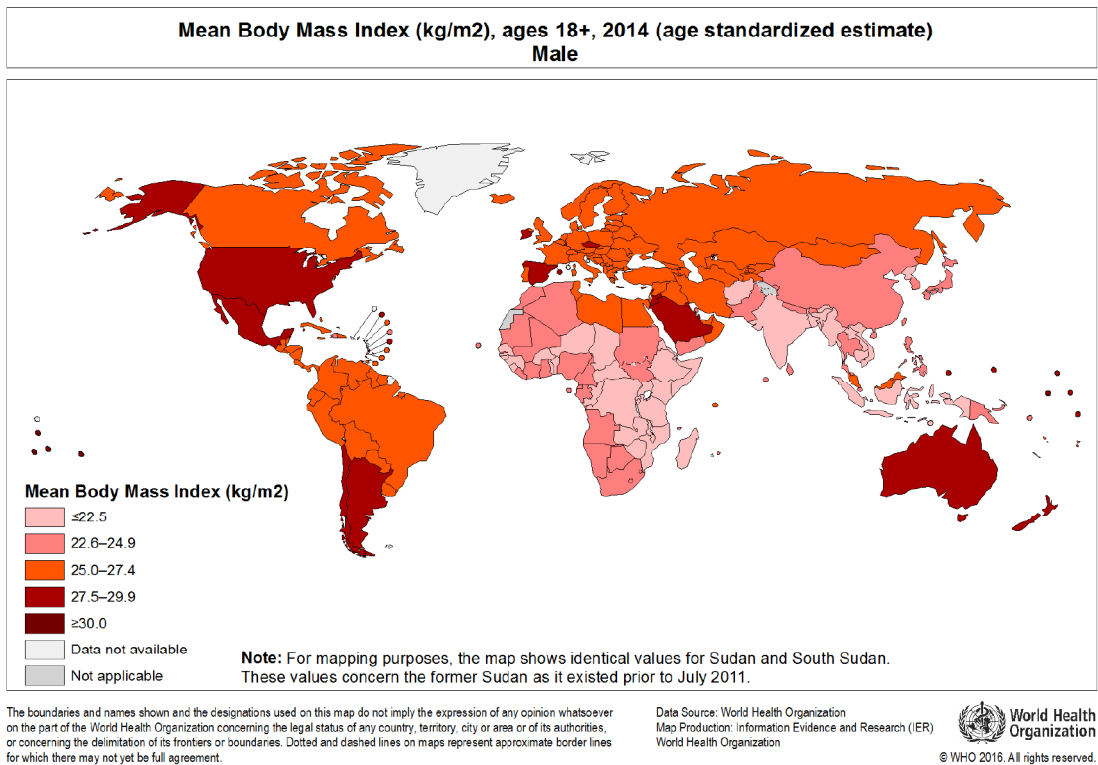


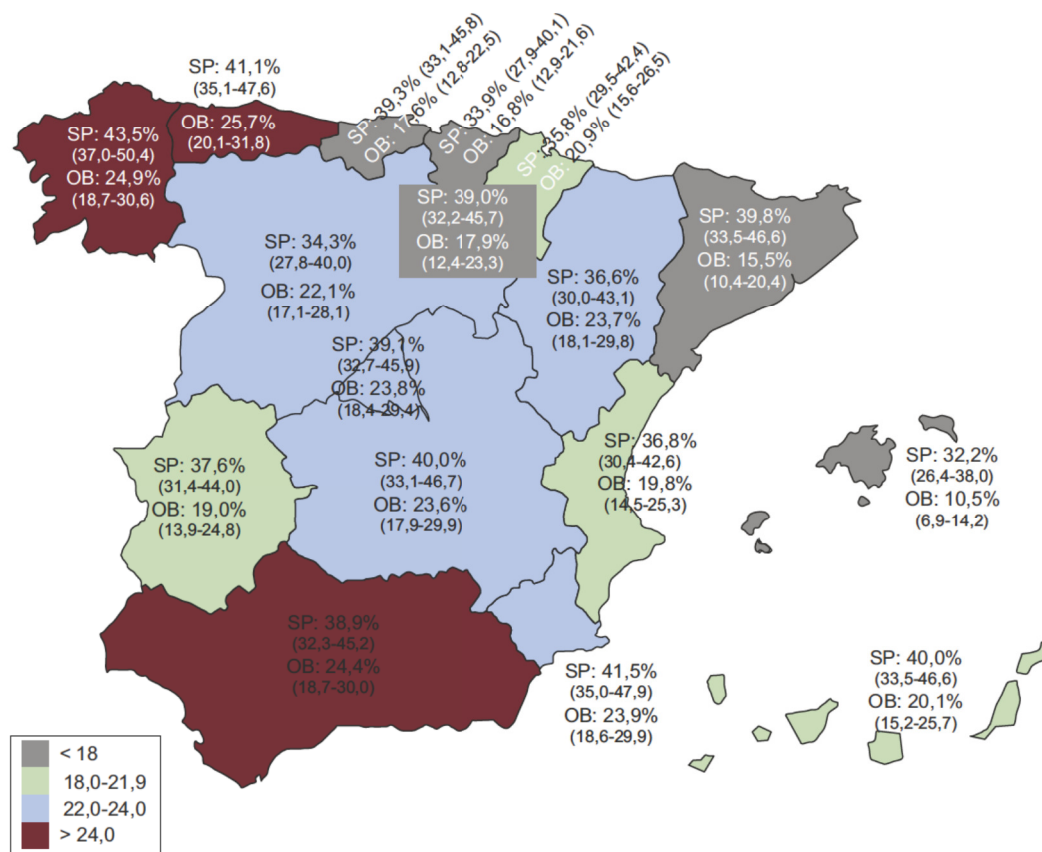
Figura 6. IMC por países en sexo masculino (30).



Según datos del último informe de la OMS (30), el 23,3% [17,8 – 29,1%] de la población adulta (mayor de 18 años) tenía obesidad en el año 2014, con un incremento significativo respecto a los datos del año 2000, donde se estimaba el 16,4% [13,6-19,5%] (27).

En España, en la última Encuesta Nacional de Salud del INE (2012-2013) se verifica este incremento de la obesidad (17%) y el sobrepeso (37%) en la población adulta, así como de las comorbilidades asociadas a la misma: niveles elevados de colesterol (16,4%), hipertensión (HTA) (18,5%) y diabetes mellitus (DM) (7%) (31). Publicaciones más recientes, elevan la prevalencia de la obesidad hasta el 21,6% y al 39,3% el sobrepeso, en los años 2014-2015 en España (figura 7) (32).

Figura 7. Mapa de prevalencias de sobrepeso y obesidad en España (32).

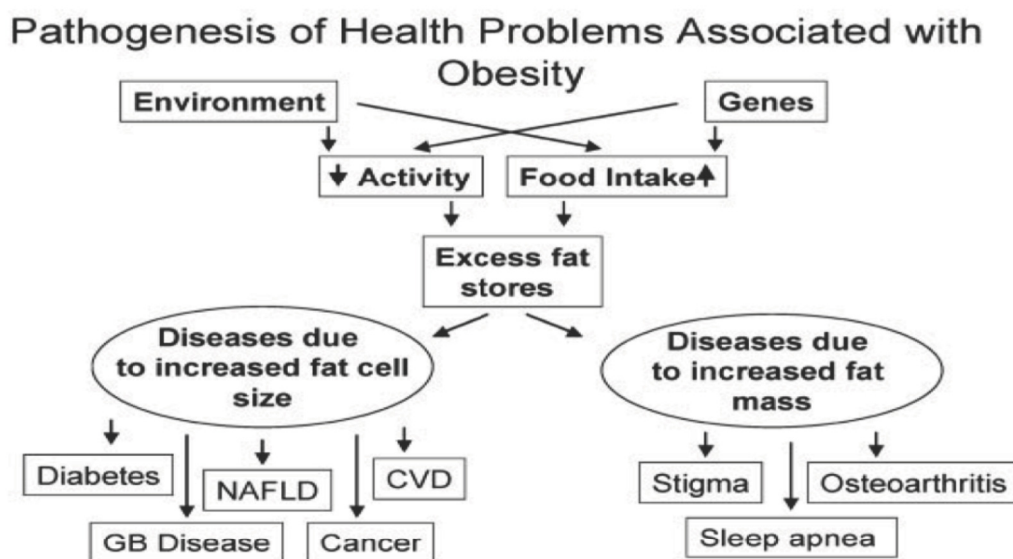


SP: sobrepeso; OB: obesidad.

2) Comorbilidades asociadas.

El incremento del tejido graso en sí mismo, así como el de la secreción de productos encaminados a aumentar la grasa acumulada en la célula explican el origen de la obesidad y el desarrollo de sus comorbilidades (figura 8). Consecuencia del aumento de grasa corporal y del estado pro-inflamatorio asociado a la obesidad, éstos pacientes tiene un mayor riesgo de desarrollar, entre otras comorbilidades: DM, HTA, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, síndrome metabólico, colestiasis, osteoartritis, síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), enfermedades coronarias y cardiovasculares, insuficiencia cardíaca, enfermedad hepática de hígado graso no alcohólico (NAFLD), enfermedades renales, alteraciones psicológicas, accidentes cerebrovasculares (ACV), trombosis venosa profunda (TVP), tromboembolismo pulmonar (TEP), cambios cutáneos, infertilidad y algunos tipos de cáncer (colon, recto y próstata en hombres; neoplasias de vesícula, cáncer de mama y de órganos reproductivos en mujeres) (33–40). Todo ello ocasiona una peor calidad de vida y una disminución en la supervivencia de estos pacientes.

Figura 8. Fisiopatología de la obesidad y enfermedades relacionadas (33).



GB: Enfermedad de la vesícula; NAFLD: Enfermedad hepática de hígado graso no alcohólico; CVD: Enfermedades cardiovasculares.

3) Tratamiento de la obesidad.

La obesidad “*per se*” y las comorbilidades que asocia, también suponen un importante gasto sanitario (hasta el 7%) (41), por ello, se han diseñado diferentes estrategias de prevención y tratamiento de esta epidemia global.

Respecto a la **prevención**, el objetivo principal es evitar el incremento de peso en sujetos en riesgo de padecer sobrepeso y obesidad, así como el control de las comorbilidades asociadas como objetivo secundario (28).

Por otro lado, el objetivo del **tratamiento** será disminuir el desarrollo de futuras complicaciones asociadas a la obesidad y minimizar o mejorar el impacto sobre la salud de las posibles comorbilidades ya presentes. Las últimas guías de la SEEDO (Sociedad Española para el Estudio De la Obesidad) recomiendan diferentes intervenciones terapéuticas según sea el IMC del paciente. (Tabla 6).

La cirugía bariátrica supone un tratamiento eficaz a largo plazo, reduciendo de forma significativa las comorbilidades asociadas a la obesidad. La técnica quirúrgica de elección es la gastrectomía vertical laparoscópica (28). Se considera indicada en pacientes con un IMC superior a 40 o a 35 kg/m² con comorbilidades que se beneficien de la pérdida de peso (DM, HTA, SAOS, etc.) (28). Además, deben cumplirse los siguientes criterios (28):

- Obesidad de al menos 5 años de evolución.
- Edad entre 18 y 65 años.
- Intentos previos de pérdida de peso fracasados.
- Ausencia de trastornos endocrinológicos que motiven la obesidad.
- Ausencia de drogodependencia, alcoholismo o enfermedad psiquiátrica.
- Comprensión de los riesgos derivados de la intervención y adherencia al seguimiento / tratamiento posterior.

Tabla 6. Criterios de intervención terapéutica en función del IMC según la SEEDO.

IMC (kg/m ²)	INTERVENCIÓN	
18,5-22	No justificada.	Consejos sobre alimentación saludable y actividad física.
22-24,9	No justificada, salvo en caso de aumento superior a 5 kg/año y/o FRCV asociados.	Reforzar consejos sobre alimentación saludable. Fomentar actividad física.
25-26,9	No justificada si peso estable, la distribución de grasa es periférica y no hay enfermedades asociadas. Justificada si hay FRCV y/o distribución central de la grasa.	Consejos dietéticos. Fomentar actividad física. Controles periódicos.
27-29,9	Objetivo: Pérdida del 5-10% del peso corporal.	Alimentación hipocalórica. Fomentar actividad física. Cambios de estilo de vida. Controles periódicos. Evaluar asociación de fármacos si no hay resultados tras 6 meses.
30-34,9	Objetivo: Pérdida >10% del peso corporal. Control y seguimiento en unidad de obesidad si coexisten comorbilidades graves.	Alimentación hipocalórica. Fomentar actividad física. Cambios de estilo de vida. Controles periódicos. Evaluar asociación de fármacos si no hay resultados tras 6 meses.
35-39,9	Objetivo: Pérdida >10% del peso corporal. Control y seguimiento en unidad de obesidad.	Actuación terapéutica inicial similar al grupo anterior. Si no hay resultados tras 6 meses: evaluar DMBC y/o cirugía bariátrica si hay comorbilidades graves.
≥ 40	Objetivo: Pérdida >20% del peso corporal. Control y seguimiento en unidad de obesidad.	Actuación terapéutica inicial similar al grupo anterior. Si no hay resultados tras 6 meses: evaluar DMBC y/o cirugía bariátrica.

FRCV: factores de riesgo cardiovascular; DMBC: dietas de muy bajo contenido calórico

4) Influencia de la obesidad en las intervenciones quirúrgicas.

Consecuencia de la obesidad en sí misma, o de las comorbilidades que asocia, los pacientes obesos son más susceptibles de precisar intervenciones quirúrgicas en algún momento de su vida (por ejemplo, por coleditiasis, reflujo esófago-gástrico, osteoartritis, neoplasias, etc.) (42). Tal es así, que se ha referido en la literatura que hasta el 37% de los pacientes intervenidos de forma programada tienen sobrepeso y hasta el 17% son obesos

(43). Los peores resultados en los individuos con exceso de peso (expresados como una mayor morbi-mortalidad post-operatoria) ya han sido publicados ampliamente en la literatura científica (42,44-48). Así, por ejemplo, este grupo de pacientes presenta, entre otros: una intubación más difícil, peores accesos arteriales y venosos periféricos, mayor riesgo de aspiración y neumonitis, difícil manejo anestésico con fármacos liposolubles, mayor incidencia de complicaciones relacionadas con la herida quirúrgica (infecciones, eventración o evisceración), incremento de la incidencia de TVP o TEP en el post-operatorio, tiempos operatorios más largos con mayor necesidad de transfusión de hemoderivados, así como más días de estancia hospitalaria y en UCI (42,44-48). A pesar de todo, la influencia de la obesidad en el incremento en la morbi-mortalidad operatoria no ha podido ser identificada como un factor de riesgo independiente, por lo que no está justificada la contraindicación de la cirugía en pacientes obesos (48-52). No obstante, conociendo estas premisas, el manejo cuidadoso de estos pacientes en el pre, intra y post-operatorio ayudará a prevenir posibles complicaciones y a mejorar los resultados obtenidos.

5) Influencia de la obesidad del receptor en el trasplante de órganos.

Además de su repercusión en la cirugía electiva, diversos estudios han intentado esclarecer su influencia en los trasplantes de órganos:

- *En el trasplante renal*, se ha referido una mayor mortalidad, con disminución de la supervivencia del injerto al año, peor función inmediata del órgano y un mayor número de complicaciones postoperatorias con mayor necesidad de reingresos en UCI y re-intubación (42,53).

Un meta-análisis de la literatura científica refleja peores resultados en los pacientes obesos al evaluar el rechazo agudo mediante biopsia (Hazard Ratio -HR- 1,5 [1,24-1,78] IC 95%), la muerte del paciente (HR 1,19 [1,10-1,31 IC 95%]), el desarrollo de DM

tipo 2 post-trasplante (HR 1,01 [0,98-1,07] IC 95%), el retraso en la función del injerto (HR 1,81 [1,51-2,13] IC 95%) y la pérdida del mismo (HR 1,51 [1,38-1,68] IC 95%) (54).

Otro meta-análisis relacionó directamente el riesgo de muerte post-trasplante con el IMC del paciente trasplantado, siendo el riesgo mayor en pacientes con sobrepeso (HR 1,07 [1,04-1,12] IC 95%) y obesos (HR 1,20 [1,14-1,23] IC 95%) (55).

- *En el trasplante pulmonar*, los resultados de un reciente meta-análisis señalan una mayor mortalidad en los pacientes con sobrepeso (Riesgo Relativo -RR- 1,36 [1,11-1,66] IC 95%) y obesidad (RR 1,90 [1,45-2,56] IC 95%) respecto a los pacientes normopeso, así como, un riesgo significativamente mayor de disfunción primaria del injerto (en pacientes con sobrepeso con un RR de 1,72 [1,32-2,24] IC 95%; y en obesos RR 1,92 [1,39-2,65] IC 95%) (56).
- *En el trasplante cardíaco*, los resultados permanecen inciertos, con estudios que evidencian un mayor riesgo de diabetes pre-trasplante en pacientes obesos y mayores estancias hospitalarias post-trasplante; aunque sin encontrar diferencias en las complicaciones post-operatorias, la tasa de rechazo o el desarrollo de infecciones, así como tampoco en la supervivencia post-trasplante (57,58).

Otras publicaciones, sí reflejan una mayor mortalidad y complicaciones post-trasplante en relación con el IMC en el trasplante cardíaco (59,60).

- *En el trasplante de páncreas*, los resultados siguen sin conocerse completamente. Recientes publicaciones apuntan directamente el incremento del IMC como factor predictor de la pérdida del injerto y de mortalidad a corto y largo plazo; por ello recomiendan la puesta en marcha de medidas pre-trasplante para garantizar una pérdida de peso que permita realizar el procedimiento con mayor seguridad (61).

Otros estudios, responsabilizan al mayor IMC del aumento de todas las complicaciones post-trasplante en el páncreas (infección intra-abdominal, fascitis necrotizante, gangrena, evisceración, dehiscencia o pérdida del injerto) (62).

Finalmente, otros trabajos únicamente relacionan la obesidad con un mayor riesgo de pérdida del injerto o de infección de la herida, pero no con la supervivencia post-trasplante (63,64).

Aunque no existe evidencia hasta la fecha para recomendar la exclusión de los pacientes obesos de los distintos programas de trasplante de órganos, sí parece extenderse la opinión unánime de que el control de peso en el pre-trasplante por medio de diferentes intervenciones médicas (dieta, ejercicio físico, cirugía) ayudará a mejorar los resultados respecto a la morbi-mortalidad observada durante el post-operatorio de estos pacientes (53,65).

6) Influencia de la obesidad del receptor en el trasplante hepático.

En el caso del *trasplante hepático* la literatura científica no es concluyente a la hora de establecer si la obesidad implica peores resultados y peor pronóstico entre los trasplantados respecto a los receptores de peso normal.

Muchos estudios multicéntricos y de revisión de bases de datos han evidenciado que la obesidad implica mayores complicaciones postoperatorias en estos pacientes trasplantados respecto a los no obesos. Así, por ejemplo, un estudio danés, en el que se incluían 20 pacientes trasplantados con IMC >30 kg/m², mostró un aumento de la mortalidad ($p=0,01$) en comparación con los que acudían a cirugía con un IMC <30 kg/m². Los autores observaron también más comorbilidades pre-trasplante en el grupo de obesos, así como una mayor tasa de complicaciones post-trasplante en los obesos (70% vs. 50%), aunque sin alcanzar significación estadística por el reducido número de pacientes incluidos (66).

En otra revisión retrospectiva del registro americano entre 1988 y 1996, Nair y cols. encontraron una menor supervivencia a los 5 años asociada a los pacientes

trasplantados hepáticos obesos con $IMC \geq 40 \text{ Kg/m}^2$ con respecto a los otros grupos de IMC ($p=0,02$) (67).

En un estudio unicéntrico de la Universidad de Wisconsin, LaMattina y cols. describen unas tasas de complicaciones biliares, infección de la herida, requerimientos de hemoderivados y estancia en UCI superiores para los obesos; con una supervivencia menor en la obesidad tipo II para el injerto (HR 1,62; IC 95% [1,02-2,65]; $p=0,04$) y receptor (HR 1,81; IC 95% [1,09-3,01]; $p=0,02$) (68). Mientras que otras publicaciones no encontraron diferencias en la morbi-mortalidad de los pacientes obesos en comparación con el grupo control; como por ejemplo, en una cohorte retrospectiva realizada entre 2007 y 2011, donde Singhal y cols. muestran que la supervivencia a corto plazo del injerto ($p=0,51$) y receptor ($p=0,37$) eran similares entre pacientes con IMC superior e inferior a 40 kg/m^2 ; aunque los obesos presentaban una mayor estancia hospitalaria y consumían más recursos ($p<0,001$) (69). Por su parte, Hakeem y cols. estudiaron una cohorte retrospectiva de 1325 pacientes trasplantados en Reino Unido, entre 1994 y 2009, encontrando una mayor tasa de infección de la herida en pacientes con sobrepeso y obesidad, así como una mayor estancia hospitalaria y en UCI; aunque no mostró diferencias en otras complicaciones estudiadas (biliares, arteriales, portales, retrasplante...) ni en la supervivencia (70).

Un estudio sobre 48.281 pacientes realizado posteriormente, evidenció tasas de supervivencia a los 5 años similares para los obesos (71). Finalmente, un metaanálisis de 2015 realizado por Saab y cols. rebeló que la obesidad no influye en la supervivencia del trasplante después de los 5 años (RR=0,97; IC 95% [0,82-1,13]; $p=0,66$), pero sí del primer al quinto año ($p=0,03$) en la población de estudio (72).

7) Influencia de la obesidad del donante en el trasplante hepático.

El uso de DCE se ha convertido en un importante recurso para cubrir las necesidades del trasplante de órganos sólidos. En relación con la obesidad del donante, se considera un $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ como uno de los criterios definitorios de este tipo de donantes (13).

Se han realizado estudios con el fin de evaluar el impacto que ejerce el uso de estos donantes marginales en los resultados del TH, evidenciando que no todos los DCE tienen la misma relevancia; siendo la edad del donante, el grado de esteatosis hepática y el tiempo de isquemia fría los más importantes (73–75).

Estudios sobre la influencia del IMC del donante señalan que pueden usarse de forma segura en el TH con donante vivo injertos de donantes con $IMC > 30 \text{ kg/m}^2$ (76). Por otro lado, Knaak y cols. intentaron esclarecer la influencia del IMC del donante en ausencia de esteatosis hepática en el TH con donante vivo, concluyendo que pueden usarse de forma segura injertos de donantes con IMC entre 30 y 35 kg/m^2 , en ausencia de esteatosis hepática $>10\%$ y de otras comorbilidades añadidas (como DM, HTA o enfermedades cardiovasculares) (77). En el caso concreto del trasplante pediátrico, se ha relacionado la obesidad del donante con $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$ con un mayor riesgo de pérdida del injerto y fallecimiento del receptor (78,79).

Un estudio de Andert y cols. de 2016 comparó los resultados del TH en 163 pacientes con el uso de donantes con $IMC < 30$, entre 30-39 y $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ (73). El grupo de IMC entre 30-39 kg/m^2 presentó una mayor incidencia de disfunción primaria del injerto y de insuficiencia renal post-trasplante (como también ocurrió en los de $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$). La supervivencia del injerto y receptor no se vio afectada por el IMC del donante; tampoco la necesidad de retrasplante a los 30 días o al año (73). Los autores

concluyeron que los donantes con IMC > 30 podrían considerarse como un recurso seguro para ampliar el *pool* de donantes (73).

Hoyer y cols. encontraron una asociación estadísticamente significativa ($p=0,0112$) entre el IMC del donante y la aparición de disfunción temprana del injerto (80). En cambio, un estudio más amplio de Yoo y cols. no mostró asociación entre el IMC del donante y la “no función primaria del injerto”, necesidad de retrasplante y la supervivencia del injerto o del receptor (81).

Capítulo II.

Hipótesis y Objetivos.

1. HIPÓTESIS Y JUSTIFICACIÓN.

El incremento del IMC observado a nivel mundial, se ha puesto en evidencia también entre los receptores y donantes del TH. Conocemos la influencia que ejerce la obesidad sobre la salud, al favorecer el desarrollo de comorbilidades como la DM, HTA o DLPM, entre otras. También se ha expuesto su efecto sobre la cirugía electiva y sobre algunos trasplantes de órganos sólidos. En cambio, la influencia real de la obesidad sobre los resultados a largo plazo del TH no ha sido esclarecida hasta la fecha, con resultados contradictorios en los diversos estudios publicados.

La identificación del efecto real de la obesidad sobre el TH contribuiría a mejorar el manejo de estos pacientes tan complejos, ayudándonos a desarrollar estrategias para disminuir su pérdida de peso o replanteando las actitudes terapéuticas a seguir, de forma que mejoren los resultados obtenidos en este costoso proceso.

2. OBJETIVO PRINCIPAL.

Analizar la influencia de la obesidad de donantes y receptores sobre la morbimortalidad a largo plazo de una cohorte de pacientes con trasplante hepático realizado en el Complejo Hospitalario Universitario de Granada entre 2002 y 2014.

3. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Describir la evolución de la serie de pacientes trasplantados a lo largo de los años de estudio, sus características demográficas, así como la morbilidad y mortalidad postoperatoria de los trasplantados.

Influencia del índice de masa corporal en los resultados a largo plazo del trasplante hepático

- Evaluar la relación entre el IMC de los receptores (medido en el pre-trasplante corregido por ascitis) y la aparición de complicaciones post-trasplante (arteriales, portales, biliares o síndrome post-reperfusión; necesidad de retrasplante o reintervención, desarrollo de rechazo y colangiopatía isquémica); así como, determinar si existen diferencias en la supervivencia de los pacientes trasplantados hepáticos en función de su IMC.
- Determinar el impacto de la obesidad tipo II en la morbi-mortalidad de los receptores del TH de la serie.
- Esclarecer la influencia de la obesidad del donante (midiendo su IMC pre-extracción) en los resultados a largo plazo del TH en términos de morbi-mortalidad.

Capítulo III.

Material y Métodos.

1. TIPO DE ESTUDIO.

Para la elaboración de esta Tesis Doctoral se ha realizado un estudio clínico-epidemiológico de cohortes retrospectivo, en el que se han incluido todos los pacientes que han recibido un trasplante hepático en el HUVN de Granada durante el periodo de estudio comprendido entre enero de 2002 y diciembre de 2014 (ambos inclusive). Durante este periodo se contabilizaron un total de 343 pacientes, que conforman el tamaño muestral de nuestra serie.

Todos los pacientes fueron inicialmente incluidos en la lista de espera activa (LEA), previo estudio y consentimiento por parte del comité multidisciplinar de trasplante hepático del HUVN. Al tratarse de un estudio retrospectivo, para la obtención de información de los pacientes más antiguos se contó con la colaboración del Servicio de Documentación Clínica. Previo al inicio del estudio, se obtuvo la aprobación del comité de ética del hospital (Anexo 1).

2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

En este estudio se incluyeron a los pacientes que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes trasplantados hepáticos en el HUVN durante el periodo de estudio establecido entre los años 2002 y 2014.
- Adultos con edad comprendida entre los 20 y 70 años.
- Información disponible del estudio pre-trasplante y del seguimiento; por ejemplo, peso y talla para poder calcular el IMC.

3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

En este estudio se descartaron a los pacientes que cumplían con alguno de los siguientes criterios:

- Pacientes que han recibido un trasplante hepato-renal.
- Falta de información necesaria para el estudio, bien del pre-trasplante y/o del seguimiento.

4. VARIABLES DEL ESTUDIO.

Tras la revisión retrospectiva de las historias clínicas de todos los pacientes trasplantados en el HUVN durante el periodo de estudio anteriormente definido, el número de pacientes que cumplía los criterios de inclusión fue de 343. Se recogió información detallada de las características sociodemográficas, datos del pre-trasplante (relacionados con el receptor y el donante), del intraoperatorio y variables de interés para el estudio de la morbi-mortalidad, tales como: aparición de complicaciones arteriales, biliares, venosas, requerimientos de hemoderivados, tiempo de estancia hospitalaria y en UCI entre otras.

De manera más detallada se definieron en la base de datos las siguientes variables, agrupadas en: características del receptor, del injerto, del intraoperatorio, del post-operatorio, del seguimiento y supervivencia tanto del receptor como del injerto/donante.

1) Variables relativas a los receptores.

- *Sexo*: masculino o femenino.
- *Edad*: comprendida entre los 20 y 70 años.
- *Peso*: en kilogramos –kg- y *talla*: en metros –m-. Los datos relativos al peso y talla se obtuvieron de la evaluación realizada en el estudio preoperatorio para el TH.
- *IMC*: los pacientes se agruparon siguiendo los estándares establecidos por la OMS (27), considerando para su cálculo el peso (kg), corregido por la ascitis del paciente, dividido entre la talla (m) al cuadrado (82). Se consideraron el peso y talla del paciente obtenidos en la evaluación pre-trasplante. Según los diferentes análisis realizados, los pacientes fueron agrupados en tres o seis grupos, según se indica a continuación:
 - A) Según las seis categorías de la OMS: bajo peso, normopeso, sobrepeso, obesidad tipo I, II y III. (Tabla 5 de la introducción).
 - B) Agrupados en 3 categorías: normopeso ($IMC \leq 24,9 \text{ kg/m}^2$), sobrepeso (IMC entre $25-29,9 \text{ kg/m}^2$) y obesidad ($IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$).
- *Grupo sanguíneo*: A, B, 0 o AB.
- *Causa del trasplante*: distinguiendo el origen de la enfermedad hepática: enólica, vírica (hepatitis B -VHB- o hepatitis C -VHC-), etiología mixta (virus y alcohol), tumoral (hepatocarcinoma -HCC-), fallo hepático fulminante (FHF) y otras causas: poliquistosis, cirrosis biliar primaria (CBP), colangitis esclerosante primaria (CEP), criptogenética, etc.
- *Tiempo en lista de espera*: días transcurridos desde la inclusión en la lista hasta la realización del trasplante.
- *Gravedad de la enfermedad hepática*: establecida mediante dos indicadores:

A) Model of End-stage Liver Disease (MELD): en el momento de inclusión en la LEA. Se trata de un modelo estadístico inicialmente desarrollado en el año 2001 por la Clínica Mayo para estimar la supervivencia de pacientes sometidos a un shunt transyugular intrahepático porto-sistémico (TIPS). En el 2002 la UNOS empezó a aplicar una versión modificada del modelo MELD inicial para priorizar en la lista de espera a los pacientes de TH. En el año 2003 el modelo fue finalmente validado mediante un estudio prospectivo, habiéndose extendido su uso en el momento actual como predictor de mortalidad y valor de utilidad para la priorización en lista de espera activa. Su fórmula y valores se muestran a continuación (tabla 7) (83-85).

Tabla 7. Model of End-stage Liver Disease (MELD).

$MELD = 3.78 [Ln \text{ bilirrubina (mg/dL)}] + 11.2 [Ln \text{ INR}] + 9.57 [Ln \text{ creatinina (mg/dL)}] + 6.43$	
Valor	Mortalidad a los 3 meses
40 o más	71,3 %
30-39	52,6 %
20-29	19,6 %
10-19	6 %
<9	1,9 %

B) Clasificación de Child-Pugh: calculado en el momento de inclusión en la LEA. Es una escala que indica la severidad de la enfermedad hepática utilizando una serie de parámetros clínicos y analíticos (bilirrubina, albúmina, tiempo de trombina, ascitis y encefalopatía hepática) (tabla 8) (83,86).

Tabla 8. Clasificación de Child-Pugh.

Medición	1 punto	2 puntos	3 puntos
Bilirrubina (total)	<2	2-3	>3
Albúmina sérica	>3,5	2,8-3,5	<2,8
INR	<1,7	1,71 -2,20	>2,20
Tiempo de trombina	>50	30-50	<30
Ascitis	Ausente	Suprimida con medicación	Refractaria
Encefalopatía hepática	Ausente	Grado I-II (o suprimida con medicación)	Grado III-IV (o refractaria)

Puntos	Clase	Supervivencia al cabo de 1 año	Supervivencia a los 2 años
5-6	A	100%	85%
7-9	B	81%	57%
10-15	C	45%	35%

- *Antecedentes médicos familiares y personales de interés.*
- *Hábito Tabáquico:* fumador, exfumador o no ha fumado nunca.
- *Diabetes (DM) pre- y post-trasplante* según criterios diagnósticos de la OMS: hemoglobina glicosilada $\geq 6,5$, glucemia al azar >200 mg/dl, glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl o glucemia ≥ 200 mg/dl a las 2 horas tras sobrecarga de glucosa (87,88). Se recogió también la necesidad de uso de insulina (pre y post-TH) para el control de glucemia en rango normal.

- *Hipertensión arterial (HTA) pre- y post-trasplante:* según la necesidad de uso de al menos un fármaco antihipertensivo para mantener la tensión arterial en rango de normalidad, definido como tensión sistólica <140 mmHg y diastólica <90 mmHg.
- *Dislipemia (DLPM) pre- y post-trasplante:* establecida por la necesidad farmacológica de al menos un fármaco hipolipemiente para mantener en rango de normalidad el colesterol (<200 mg/dl).
- *Enfermedad cardiovascular previa:* presencia de cualquier enfermedad relacionada con el corazón o vasos sanguíneos (por ejemplo: aneurismas de aorta, insuficiencias / estenosis valvulares, fibrilación auricular, infarto de miocardio, etc.).
- *Enfermedad respiratoria previa:* establecida por el diagnóstico pre-trasplante de cualquier patología que influya en la función respiratoria del paciente (por ejemplo: enfermedad pulmonar obstructiva crónica -EPOC-, tuberculosis, hipertensión pulmonar, asma, etc.).
- *Síndrome hepato-renal (SHR):* caracterizado por la alteración de la función renal en pacientes con enfermedad hepática avanzada. Diferenciamos dos tipos: SHR tipo 1 (definido por una insuficiencia renal rápidamente progresiva asociada a hipotensión arterial y resistencias vasculares bajas, con un aumento de la creatinina sérica hasta valores mayores a 2,5 mg/dl en menos de dos semanas) y tipo 2 (con una insuficiencia renal moderada, donde las cifras de creatinina oscilan entre de 1,5 y 2mg/dl) (89,90).
- *Síndrome hepato-pulmonar (SHP):* diagnosticado por la presencia de la triada: disfunción hepática, hipoxemia con PaO₂ < 70 mmHg sin enfermedad cardiopulmonar intrínseca o un incremento del gradiente alveolo-arterial de oxígeno mayor de 20 mmHg y vasodilatación pulmonar (91).
- *Presencia de trombosis portal previa:* el diagnóstico se realiza mediante pruebas de imagen en el estudio pre-trasplante (fundamentalmente Eco-Doppler y Angio-TAC) y por hallazgos intraoperatorios durante la hepatectomía. Para evaluar su extensión

y gravedad se utilizó la clasificación de los grados de trombosis portal de Yerdel (92). (Tabla 9).

Tabla 9. Clasificación de Yerdel de los grados de trombosis portal.

	EXTENSIÓN	COMPROMISO DE LA VENA MESENTÉRICA SUPERIOR
GRADO I	< 50%	+/- obstrucción mínima
GRADO II	50-100%	+/- obstrucción mínima
GRADO III	100%	Proximal
GRADO IV	100%	Distal

2) VARIABLES RELATIVAS A LOS DONANTES.

- *Sexo y edad.*
- *Peso, talla, IMC.*
- *Grupo sanguíneo.*
- *Antecedentes personales de interés:* tabaquismo, DM, HTA y enfermedades cardiovasculares.
- *Tipo de donante:* muerte encefálica o donante en asistolia. De acuerdo con la clasificación de Maastricht (Tabla 10), se distinguen varios tipos de donación en asistolia, siendo los tipos II y tipo III los usados en nuestro centro.

El tipo II, o donación en asistolia no controlada, se define por la muerte de origen cardiológico con fracaso de las maniobras de resucitación cardiopulmonar (bien sea por parada cardíaca extrahospitalaria -IIa- o intrahospitalaria -IIb-). El tipo III, o donación en asistolia controlada, incluye pacientes con pronóstico vital grave, sin contraindicación médica para la donación de órganos, a los que se les aplica limitación del tratamiento de soporte vital previo consenso con la familia

sucedándose posteriormente el diagnóstico de muerte por ausencia de circulación y respiración espontáneas en un periodo no inferior a 5 minutos durante el cual no se realizarán intervenciones por el equipo médico, de acuerdo a lo establecido en el Real Decreto 1723/2012 (93,94). En nuestro centro se realiza canulación y heparinización pre-mortem en el caso de donantes de asistolia tipo III.

Tabla 10. Clasificación de Maastricht para la donación en asistolia (94).

DONACIÓN EN ASISTOLIA NO CONTROLADA	I	Paciente fallecido fuera del hospital
	II	Parada cardíaca con resucitación infructuosa extrahospitalaria (IIa) o intrahospitalaria (IIb).
DONACIÓN EN ASISTOLIA CONTROLADA	III	A la espera del paro cardíaco. Incluye pacientes que van a fallecer en una unidad de cuidados intensivos, a los que se les aplica limitación de las medidas de soporte vital tras el acuerdo entre el equipo sanitario y los familiares del paciente.
	IV	Asistolia irreversible en donantes de órganos en muerte encefálica.

- *Serologías para:* VHB, VHC, VIH y Citomegalovirus -CMV-.
- *Tiempo del donante en UCI pre-extracción (horas).*
- *Necesidad de drogas vasoactivas pre-extracción:* noradrenalina (NA) y dopamina (DA).
- *Datos analíticos del donante:* Gamma-glutanil transferasa (GGT), Glutámico-Oxalacético transferasa (GOT), Glutámico-Pirúvico transferasa (GPT), láctico deshidrogenasa (LDH), bilirrubina total (BT), fosfatasa alcalina (FA), creatinina, creatin fosfo-quinasa (CPK), sodio, potasio, amilasa, tiempo de protrombina (PT) y el índice normalizado internacional (INR).

3) Variables relativas al injerto.

- *Tipo de injerto:* completo vs parcial -o Split- (mediante bipartición hepática; formando parte del programa de donación compartida con receptores infantiles del Hospital Reina Sofía de Córdoba).
- *ECO pre-extracción:* informadas como: normal, con esteatosis moderada o con presencia de quistes hepáticos.
- *Tiempos de isquemia:* se distingue según el donante sea en muerte encefálica o por asistolia:

A) Donante en muerte encefálica:

- *Tiempo de isquemia fría (min):* tiempo transcurrido desde el inicio de la perfusión del injerto con la solución de preservación tras el clampaje de la aorta en el donante hasta el que se perfunde el injerto en el receptor con sangre venosa portal (95).
- *Tiempo de isquemia caliente (min):* tiempo que transcurre desde que se inicia el implante del órgano en el receptor hasta que se concluye la realización de anastomosis de la vena porta y se inicia la perfusión del injerto con sangre venosa (95).

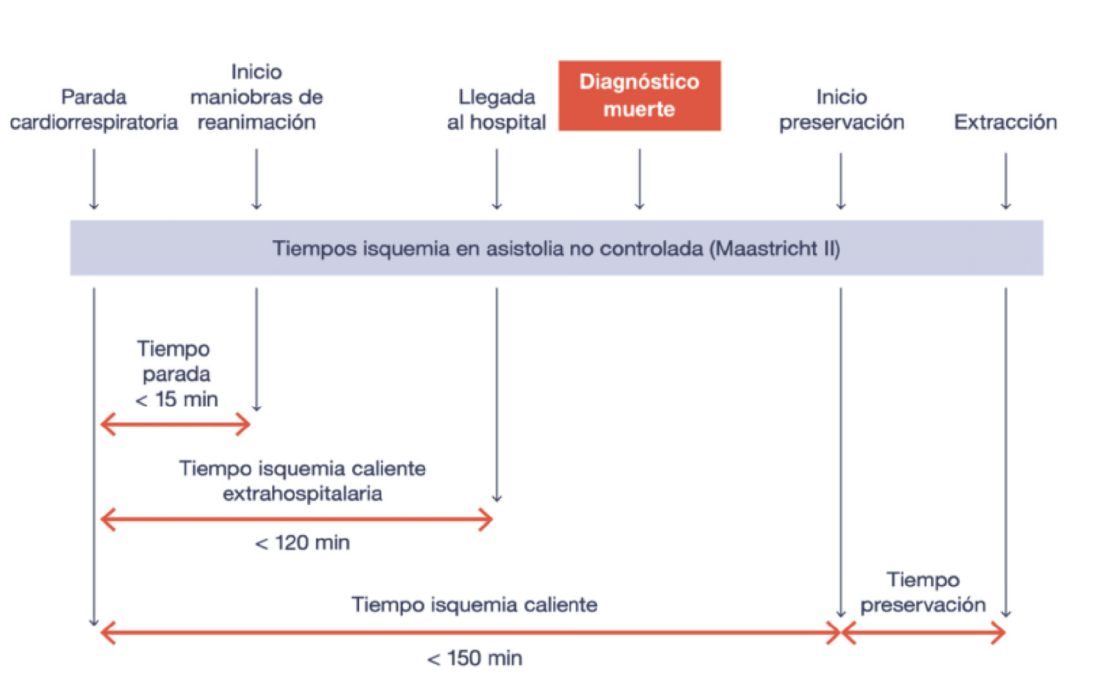
B) Donante en asistolia: se han recogido los siguientes tiempos: (93,94)

B.1. *Maastricht tipo II:* (Figura 9).

- *T1:* tiempo desde la parada cardiorrespiratoria al inicio del soporte vital avanzado (debe ser menor a 15 minutos).
- *T2 o tiempo de isquemia caliente:* tiempo desde el inicio del soporte vital avanzado hasta la entrada en bomba o la exanguinación del donante para el inicio de la preservación. Debe ser menor a 120 minutos

- T3: sumatorio de los tiempos anteriores. Debe ser menor a 150 minutos.

Figura 9. Tiempos de isquemia en la asistolia tipo II (96).

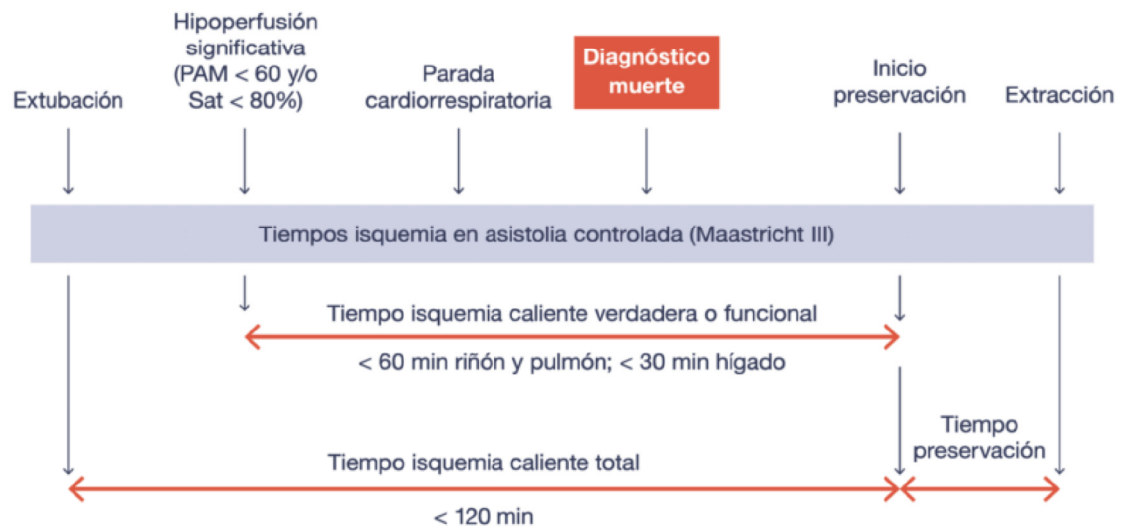


B.2. Maastricht tipo III: (Figura 10)

- T1: desde que se produce la limitación de medidas hasta la caída de la tensión arterial sistólica por debajo de 60mmHg.

- T2 o tiempo de isquemia caliente funcional: desde la caída de la tensión arterial sistólica por debajo de 60mmHg hasta el inicio de la preservación (mediante la entrada en bomba). Debe ser menor a 30 minutos.

Figura 10. Tiempos de isquemia en la asistolia tipo III (96).



4) Variables del intraoperatorio.

- *Tiempo anestésico (min)*: tiempo transcurrido durante la inducción anestésica y preparación del paciente para la intervención (canalización de vías centrales y periféricas, sondaje vesical, intubación, colocación de manta térmica, medias de compresión neumática, etc.).
- *Tiempo quirúrgico (min)*: tiempo que incluye la hepatectomía del receptor y el implante del injerto.
- *Shunt porto-cava temporal (Si/No)*: consiste en la realización de un shunt porto-cava temporal durante la hepatectomía e implante, de forma que se mantenga el drenaje venoso esplácnico al sistema circulatorio durante el tiempo que dure la intervención.
- *Tipo de anastomosis realizadas*: Se reseñan las anastomosis realizadas para la reconstrucción durante el implante de:
 - Las venas hepáticas.
 - Reconstrucción portal.

- Reconstrucción arterial: siendo variable, en función de la presencia de variantes arteriales tanto en el donante como en el receptor.
- Reconstrucción biliar.
- *Presencia de variantes arteriales en el donante (Si/No) y tipo:* hepática derecha rama de la arteria mesentérica superior, hepática izquierda rama de la gástrica u otras.
- *Requerimientos de hemoderivados durante la intervención:* número de concentrados de hematíes, unidades plaquetas, plasma fresco y necesidad de protrombina.
- *Síndrome post-reperusión (Si/No):* Definido como la caída de las resistencias vasculares sistémicas y pulmonares superiores a un 30% durante más de 5 minutos (97,98).
- *Información de la "biopsia tiempo 0":* anatomía patológica del hígado implantado; centrándonos en lo relativo al grado de esteatosis evidenciada que puede ser informada como: sin esteatosis, con esteatosis leve (entre el 6-32%), moderada (33-66%) o grave (>66%) (99).
- *Uso de drenaje abdominal (Si/No).*

5) VARIABLES DEL POST-OPERATORIO.

Durante el post-operatorio se realizaron de forma sistemática controles ecográficos los días 1, 7 y 14 tras la intervención para el diagnóstico de las complicaciones estudiadas (bilíares, arteriales y portales); no obstante, se adaptaron en regularidad según la evolución del paciente, así como se ampliaron a otro tipo de estudios en caso de necesidad.

- *Estancia hospitalaria y en UCI post-trasplante (días).*

- *Complicaciones biliares (Si/No) y el tipo de complicación:* fuga biliar o estenosis de la anastomosis precoz o tardía (según apareciera en el primer post-trasplante o posteriormente) (20,21).
 - *Fuga biliar:* se manifiesta por salida de bilis fuera de los conductos biliares (generalmente en el lugar de la anastomosis). Su diagnóstico puede ser clínico (por salida de bilis por el drenaje abdominal, si existe) o por pruebas de imagen (ECO y/o TAC abdominal).
 - *Estenosis anastomótica:* caracterizado por la disminución del calibre del hepático/colédoco en el lugar de la anastomosis biliar realizada. Se diagnostica por pruebas de imagen (ECO y/o RM -resonancia magnética-).

Se registró también el tratamiento recibido para las mismas: conservador, CPRE (Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica) con papilotomía (con o sin endoprótesis), revisión quirúrgica con lavado y drenaje o realización de hepaticoyeyunostomía.

- *Complicaciones arteriales (Si/No) y el tipo:* estenosis de la anastomosis y trombosis arteriales. Pudieron ser precoces o tardías, en ambos casos, según su momento de aparición (antes o después del primer mes post- TH).
 - *Trombosis arterial:* caracterizada por la oclusión parcial o completa de la arteria hepática por material de origen trombótico. Su diagnóstico se realiza mediante las Eco-Doppler de control o Angio-TAC en los casos necesarios. Se recogió el grado de extensión (parcial o completa), así como el momento de diagnóstico (precoz o tardía) (15–18).
 - *Estenosis arterial:* caracterizado por una disminución del calibre arterial. Su diagnóstico se realiza del mismo modo que en el caso de la trombosis. En la Eco-Doppler es característica la presencia de un aumento de la velocidad del flujo arterial >200 cm/s con disminución del índice de resistencia $<0,5$ (17).

En ambos casos se evaluó el tratamiento realizado, pudiendo ser: conservador, médico (con antiagregación, anticoagulación, prostaglandinas intravenosas...), revascularización quirúrgica (con trombectomía, reanastomosis, uso de injertos arteriales...), revascularización con radiología intervencionista o retrasplante.

- *Complicaciones portales (Si/No):* Distinguiendo entre estenosis anastomóticas y trombosis portal. Según su momento de aparición fueron clasificadas del mismo modo que las complicaciones arteriales en: precoces o tardías.
 - *Trombosis portal:* definida por la disminución del flujo portal por obstrucción de origen trombótico. El diagnóstico, gravedad y extensión se evaluó mediante el Eco-Doppler de control y Angio-TAC en caso de duda diagnóstica. Cuando son precoces pueden conllevar una elevada mortalidad, condicionando en algunos casos la pérdida del injerto y necesidad de retrasplante urgente (16–18,100,101).
 - *Estenosis portal:* Su presencia está indicada por una disminución del calibre de la anastomosis portal. Se diagnostica mediante ECO-Doppler, que mostrará un aumento en la velocidad del flujo venoso (17).

Se ha registrado el tratamiento recibido para ambas patologías según fuera: conservador, médico (anticoagulación), trombectomía quirúrgica y reanastomosis o retrasplante.

- *Necesidad de reintervención:* definiendo el motivo de la misma. Según el momento en que se realizó las clasificamos como precoces (en el primer mes post-trasplante) o tardías (a partir del primer mes).
- *Desarrollo de rechazo:* se distingue agudo o crónico (22,23,102,103).
 - *Rechazo agudo o celular:* Su diagnóstico se realizó por la sospecha clínica (alteración analítica de la función hepática) siendo confirmado mediante biopsia hepática (es diagnóstico por la presencia de: infiltración portal mixta por

linfocitos, polimorfonucleares y eosinófilos; endotelitis o colangitis linfocitaria supurativa).

Se diferenció según el informe de anatomía patológica el rechazo agudo en: leve, moderado o grave según el grado de afectación de la clasificación de Banff (104).

- *Rechazo crónico o ductopénico*: Puede aparecer a partir del tercer mes post-TH. El diagnóstico se realiza del mismo modo que en el rechazo agudo; siendo características la presencia en la anatomía patológica de: una disminución de los conductillos biliares portales en más del 50% de los espacios porta, con infiltrado inflamatorio portal, infiltración subendotelial de histiocitos espumosos en las arterias de mediano y gran calibre, necrosis y balonización hepatocitaria. Dentro del rechazo crónico registramos el grado de ductopenia referido por el patólogo.

También se recogió en ambos casos el tipo de tratamiento administrado, pudiendo ser: conservador, médico (corticoides con o sin cambio de la pauta de inmunosupresión) o retrasplante.

- *Colangiopatía isquémica (CI)*: (Si/No). Se define por la aparición de estenosis no anastomóticas (aunque también pueden afectar a la región de la anastomosis) en la vía biliar, condicionando un deterioro a largo plazo del injerto que puede precisar retrasplante en casos severos (hasta un 25-50% según las series), siendo mortal en algunos pacientes. Diferenciamos dos tipos de acuerdo a su etiología de forma general (aunque existen otras posibles causas): arterial (por estenosis o trombosis de la arteria hepática, que condiciona una mala irrigación de la vía biliar) o por asistolia (debido a los tiempos de isquemia prolongados que pueden originar daños en la vía biliar) (20,21,105,106). Se diferencia entre CI precoz (en los primeros 6 meses post-TH) o tardía (a partir de los 6 meses post-TH).

Su diagnóstico se realiza mediante ECO, siendo la colangio-resonancia la prueba con mayor sensibilidad y especificidad diagnóstica (en la que se puede ver una “imagen arrosariada” de la vía biliar, condicionada por la sucesión de segmentos estenóticos

Influencia del índice de masa corporal en los resultados a largo plazo del trasplante hepático

y dilatados). En el caso de etiología arterial, un estudio mediante Angio-TC podría ayudar a establecer la causa.

- *Retrasplante*: consideramos el momento de realización del mismo (precoz o tardío; antes o después del primer mes) y el motivo: fallo primario del injerto, trombosis precoz de la arteria hepática, recurrencia de la enfermedad de base, rechazo agudo o crónico, colangiopatía isquémica u otras causas.
- *Inmunosupresión utilizada*: recogiendo tanto inmunosupresión inicial (en el primer mes) como de mantenimiento (a partir del año).

También hemos observado la presencia de toxicidad relacionada con efectos adversos de la inmunosupresión, bien sea de origen renal, cardiológica, endocrinológica, neurológica o hematológica.

- *Trombosis venosa profunda (TVP)*: para el estudio de la trombosis venosa profunda se ha utilizado la ECO Doppler, que se realizó únicamente cuando aparecieron signos y síntomas clínicos sugerentes de la presencia de esta patología (36,107).
- *Tromboembolismo pulmonar (TEP)*: su diagnóstico se llevó a cabo mediante Angio-TAC con contraste, realizado cuando los pacientes presentaron síntomas de sospecha o en aquellos pacientes con trombosis venosa profunda para el despistaje de esta complicación (36,107).

En ambos casos (TVP y TEP) se registró el tratamiento recibido.

- *Complicaciones médicas post-trasplante*: DLPM, DM (con o sin necesidad de insulina), HTA o eventos cardiovasculares (fibrilación auricular, infarto, ACV...).

6) Seguimiento y supervivencia del receptor y del injerto.

El seguimiento de la serie de estudio se ha realizado hasta diciembre de 2016, lo que supone que todos los pacientes incluidos han tenido un seguimiento mínimo de 24 meses; considerado bien hasta el éxitus del paciente o hasta la realización de un trasplante (para el seguimiento del injerto).

Se registró la fecha y la causa de la muerte, diferenciando: causas médicas, relacionadas con la inmunosupresión (infecciones, rechazo o tumores “de novo”), por la enfermedad de base (HCC, reinfección viral o enolismo), por muerte intraoperatoria, relacionada con la cirugía (por complicaciones arteriales, portales o biliares) así como por fallo del injerto (disfunción primaria o fallo crónico). La causa de muerte de un paciente pudo estar condicionada por más de un factor de los previamente reflejados.

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Inicialmente realizamos un estudio descriptivo que nos permitió conocer las características generales de toda la población trasplantada. Se agrupó a nuestra serie de pacientes por etapas: de 2002 a 2005, de 2006 a 2009 y de 2010 a 2014 para estudiar la evolución de las distintas variables con los años. Esto nos ha servido como punto de partida a partir del cual desarrollar nuestra línea de investigación, considerando al IMC como un factor que podía estar influyendo en la morbi-mortalidad de nuestra serie.

Se han analizado las variables de interés para el estudio de la morbi-mortalidad asociada al trasplante hepático ya detalladas, estudiando la aparición de dichas complicaciones a lo largo del tiempo de seguimiento (estableciendo un seguimiento mínimo de 24 meses post-TH), así como también un análisis de la supervivencia.

En primer lugar, realizamos análisis descriptivo de las variables cualitativas y cuantitativas recogidas mediante medidas de tendencia central y de dispersión. Las variables cualitativas se expresaron por la moda, la frecuencia observada o el porcentaje. Respecto a las cuantitativas se resumieron usando la media o mediana como medidas de tendencia central y como medidas de dispersión: la desviación estándar y valores mínimos y máximos, según fueran variables normales o no.

Aunque la decisión del abordaje de la estadística inferencial finalmente depende enormemente de los datos obtenidos y de su distribución, los factores determinantes de la exposición se estudiaron mediante modelos multivariantes de regresión lineal/logística, usando una combinación de los métodos de selección de variables “backward” y “forward”. Además, se han tenido en cuenta posibles relaciones no lineales entre variables continuas, que fueron estudiadas mediante regresión polinomial

El contraste entre la variable obesidad y las variables categóricas, se realizó por medio de las pruebas “exacta de Fisher” o “ χ^2 de Pearson”; y la fuerza de asociación se midió por medio de la “razón de ventajas” u “Odds ratio” (OR). Para realizar el análisis y contraste con variables continuas, se utilizaron las pruebas “t de Student” y “U de Mann-Whitney”, según existiera o no distribución normal de la muestra, respectivamente. Para evaluar la existencia de una distribución normal, se aplicó la prueba de “Kolmogorov-Smirnov”. Cuando existe asociación significativa, y la distribución de la muestra es normal, la fuerza de asociación utilizada es la “diferencia de medias”.

Realizamos un estudio de supervivencia actuarial. Para obtener las curvas y tasas de supervivencia del paciente en diferentes periodos de tiempo, para lo que se utilizó el método de “Kaplan-Meier”. El contraste y análisis univariado de la supervivencia se llevó a cabo por medio de las pruebas de “los rangos logarítmicos” (log-rank) y “regresión de Cox”, según se compare entre variables categóricas o continuas, respectivamente. El análisis de supervivencia multivariado, se realizó aplicando el

“modelo de regresión de Cox”, en el cual se incluyen todas las variables que afectan significativamente la supervivencia en el análisis univariado. Se considera que una variable afecta significativamente la supervivencia cuando el valor p es menor de 0,05; y la fuerza de asociación de cada variable se mide por medio del “riesgo relativo temporal” o “Hazard-ratio” (HR).

Se construyó un modelo de regresión logística multivariante por pasos sucesivos para analizar los factores que se relacionan con la mortalidad, calculando las Odds ratio (OR) y su intervalo de confianza al 95%.

Para la realización de los análisis estadísticos que han permitido la elaboración de conclusiones a partir de los datos recogidos en los artículos publicados se ha contado con la ayuda de la Unidad de Apoyo a la Investigación Biosanitaria del HUVN, siendo Dña. Manuela Ruiz Expósito la investigadora en colaboración. Para la recogida y tratamiento de los datos se ha usado el software *IBM SPSS Software Statistics 21*®.

6. CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Todas las consideraciones y elementos que se barajan en este proyecto cumplen los estándares del acuerdo de Helsinki y tienen la aprobación del Comité de Ética del Complejo Hospitalario de Granada (Anexo 1).

Para la elaboración de la base de datos se guardó la confidencialidad de los pacientes, asignando a cada uno de ellos un número identificativo que permitiera la recogida y tratamiento de los datos, manteniendo el anonimato como es pertinente en este tipo de estudios. Para ello se contó con la ayuda del Servicio de Documentación Clínica del Hospital.

Capítulo IV. Resultados

1. ANÁLISIS EVOLUTIVO DE LA COHORTE.

Con el fin de analizar la evolución de las variables demográficas y médicas de la población de estudio a lo largo del periodo de reclutamiento (2002-2014), se ha dividido a la cohorte de pacientes en 3 periodos de tiempo: 2002-2005 (n=85), 2006-2009 (n= 102) y 2010-2014 (n=156).

Al tratarse de un estudio retrospectivo, existen algunos datos perdidos en las diferentes variables de estudio, por eso la “n” de algunos de los datos que ahora se muestran puede variar respecto al total de pacientes incluidos.

A. VARIABLES DEL RECEPTOR.

1) Variables demográficas.

A lo largo de los más de diez años de estudio, se observa que las características demográficas de los trasplantados han ido cambiando. Así, por ejemplo, se ha producido un incremento en edad y en el peso de los receptores, aunque el IMC medio no se ha visto afectado. Lo que realmente ha aumentado es el porcentaje de obesos (IMC ≥ 30 kg/m²) a lo largo del tiempo, pasando del 24,7% en el primer periodo al 36,5% en el tercero. También se ha incrementado ligeramente en el porcentaje de obesos tipo II en la serie, pasando del 4,7% al 4,9% (del primer al segundo periodo), así como una incorporación a la serie de trasplantados de obesos tipo III en el tercer periodo (1,3%) (tabla 11). Persiste, además, la prevalencia de varones a lo largo del tiempo de manera estadísticamente significativa ($p=0,03$).

De forma concomitante al incremento del IMC, se aprecia un aumento significativo de las comorbilidades asociadas al trasplante, como la DM ($p=0,018$) y la HTA ($p<0,001$), que prácticamente han doblado su prevalencia en la serie, del segundo al tercer periodo. Hay que señalar que de los 15 (14,7%) diabéticos del segundo periodo 10 (66,6%) usaban

Influencia del índice de masa corporal en los resultados a largo plazo del trasplante hepático

insulina y de los 43 (27,6%) del tercero, 22 (51,16%) también precisaban insulina ($p=0,324$). Todos los pacientes con HTA y DLPM usaban medicación. Sin embargo, la DLPM y las patologías respiratoria o cardiovascular muestran cifras similares en los receptores a lo largo del tiempo.

El número de fumadores también se ha incrementado en la serie, del 18,6% al 46,8% (del segundo al tercer periodo) ($p<0,001$).

Se mantienen como causas más frecuentes de enfermedad hepática el alcohol, seguido del HCC y el VHC.

Los valores medios del MELD han sido similares en todas las etapas de estudio (18 *vs* 18 *vs* 16); sin embargo, el CHILD mostró diferencias significativas ($p=0,001$), con una mejoría con los años (9 *vs* 8 *vs* 8). Por otro lado, el tiempo de permanencia en la lista de espera ha ido incrementándose a lo largo de las distintas etapas con su máximo valor en la última etapa (82 *vs* 73,5 *vs* 151) ($p=0,001$).

Tabla 11. Análisis de las variables de estudio de los receptores.

VARIABLE	2002-2005 (n=85)	2006-2009 (n=102)	2010-2014 (n=156)	P
Edad receptor	50,5 [47,25-59]	53 [43-61]	55 [49-60]	0,253
Sexo:				
Mujer	26 (31%)	26 (25,5%)	21 (13,5%)	0,03
Hombre	58 (69%)	76 (74,5%)	135 (86,5%)	
IMC	26,9 [23,78-29,95]	26,9 [24,2-30,52]	27,15 [24,34-31,24]	0,517
Bajo peso	3 (3,5%)	2 (2%)	3 (1,9%)	-
Normopeso	26 (30,6%)	34 (33,3%)	45 (28,8%)	
Sobrepeso	35 (41,2%)	35 (34,3%)	51 (32,7%)	
Obesidad T. I	17 (20%)	26 (25,5%)	51 (32,7%)	
Obesidad T. II	4 (4,7%)	5 (4,9%)	4 (2,6%)	
Obesidad T. III	-	-	2 (1,3%)	
Normopeso	29 (34,1%)	36 (35,3%)	48 (30,8%)	
Sobrepeso	35 (41,2%)	35 (34,3%)	51 (32,7%)	
Obesidad	21 (24,7%)	31 (30,4%)	57 (36,5%)	
Grupo:				0,407
A	39 (47%)	40 (39,2%)	63 (40,9%)	
B	11 (13,3%)	6 (5,9%)	14 (9,1%)	
0	29 (34,9%)	48 (47,1%)	69 (44,8%)	
AB	4 (4,8%)	8 (7,8%)	8 (5,2%)	
Etiología TH:				0,2
Alcohol	31 (36,5%)	29 (28,4%)	61 (39,1%)	
VHC	10 (11,8%)	16 (15,7%)	21 (13,5%)	
VHB	6 (7,1%)	5 (4,9%)	-	
Mixta	5 (5,9%)	10 (9,8%)	12 (7,7%)	
HCC	17 (20%)	21 (20,6%)	32 (20,5%)	
Otras	16 (18,7%)	21 (20,6%)	30 (19,2%)	
CHILD	9 [8-10]	8 [7-9]	8 [6-9]	0,001
MELD	18 [14-21]	18 [15-21]	16 [15-19]	0,604
Tiempo en lista de espera	82 [30-134]	73,5 [25,25-168,75]	151 [27-300]	0,001
DM	-	15 (14,7%)	43 (27,6%)	0,018
HTA	-	4 (3,9%)	33 (21,2%)	<0,001
Dislipemia	-	4 (3,9%)	5 (3,2%)	0,744
Fumador	-	19 (18,6%)	73 (46,8%)	<0,001
Sd hepato-renal	-	1 (1%)	11 (7,1%)	0,031
Sd hepato-pulmonar	-	2 (2%)	14 (9%)	0,022
AP cardiovasculares	-	4 (3,9%)	6 (3,9%)	0,983
AP respiratorios	-	14 (13,7%)	29 (18,6%)	0,294

IMC: Índice de Masa Corporal; TH: Trasplante hepático; VHB: Virus de la Hepatitis B; VHC: Virus de la Hepatitis C; MELD: Model of End-Stage Liver Disease; DM: Diabetes Mellitus; HTA: Hipertensión Arterial; Sd: Síndrome; AP: Antecedentes Personales

2) Complicaciones intraoperatorias.

2.1. *Presencia de trombosis portal previa:*

Los datos relativos a la presencia de trombosis portal previa, diagnosticada preoperatoriamente mediante pruebas de imagen o en el intraoperatorio, se muestran en la tabla 12. No se han producido diferencias significativas en las etapas establecidas, predominando en todas ellos la trombosis grado I de Yerdel.

Tabla 12. *Presencia de trombosis portal previa.*

Trombosis portal previa	2002-2005 (n=85)	2006-2009 (n=102)	2010-2014 (n=156)	P
No	50 (66,7%)	81 (79,4%)	119 (76,3%)	0,407
Grado I	20 (26,7%)	17 (16,7%)	30 (19,2%)	
Grado II	5 (6,6%)	4 (3,9%)	7 (4,5%)	

2.2. *Tiempos operatorios: anestésico y quirúrgico:*

No ha sido posible disponer de todos los datos relativos al tiempo anestésico en todos los periodos; con un tiempo medio de 387,5 min de 2010 a 2014. Si conocemos los correspondientes al tiempo operatorio, para el que se ha evidenciado una disminución a lo largo del tiempo, que ha sido significativa de la segunda a tercera etapa, reduciéndose en 60 min (de 420 a 360 min; $p < 0,001$).

2.3. *Síndrome post-reperfusión:*

La presencia de síndrome post-reperfusión en la serie de estudio ha experimentado un incremento a lo largo de los años (manteniéndose similar en los dos últimos periodos) ($p=0,03$). (Tabla 13).

Tabla 13. Presencia de síndrome post-reperusión por años.

Síndrome post-reperusión	2002-2005 (n=85)	2006-2009 (n=102)	2010-2014 (n=156)	p
Si	5 (5,9%)	20 (19,6%)	30 (19,2%)	0,03

2.4. Necesidad de hemoderivados:

La cantidad de hemoderivados trasfundida ha descendido con el tiempo de forma significativa (tabla 14).

Tabla 14. Cantidad de hemoderivados.

Hemoderivados requeridos	2002-2005 (n=85)	2006-2009 (n=102)	2010-2014 (n=156)	p
CH	6 [4-10]	4 [3-6,5]	4 [3-6]	<0,001
PFC	1760 [1000-2350]	1500 [1000-2000]	1000 [1000-1600]	0,002
CProtrombina	3800 [1200-6000]	1200 [900-3600]	1200 [600-1800]	0,103
UTPs	10 [10-20]	10 [3-10]	1 [1-2]	<0,001

CH: Concentrados de Hematíes (n=n° de bolsas); PFC: Plasma Fresco Congelado (n=ml); C. Protrombina (n=unidades): Concentrados de protrombina; UTPs: Unidades trasfundidas de plaquetas (n=n° de bolsas).

3) Reconstrucción intraoperatoria.

2.1. Realización de shunt porto-cava temporal:

Se ha producido una disminución significativa en la realización de anastomosis porto-cava de forma sistemática con el paso de los años pasando del 94,7% en el primer periodo al 59,6% (**p<0,001**).

Tabla 15. Realización de shunt porto-cava temporal.

Porto-cava	2002-2005 (n=85)	2006-2009 (n=102)	2010-2014 (n=156)	p
Si	71 (94,7%)	67 (65,7%)	93 (59,6%)	<0,001
No	4 (5,3%)	35 (34,3%)	63 (40,4%)	

3.2. Venas suprahepáticas:

El tipo de reconstrucción realizada de las venas suprahepáticas ha sido similar lo largo de los años. En la tabla 16 se resumen el tipo y frecuencia de anastomosis realizadas, siendo la más frecuente la anastomosis termino-terminal del confluente de las venas suprahepáticas (VSH) (mediante la creación de un estoma único) a la vena cava inferior (VCI).

Tabla 16. Tipos de reconstrucción de las VSH.

Tipo reconstrucción	2002-2005 (n=85)	2006-2009 (n=102)	2010-2014 (n=156)
Termino-Terminal confluente de VSH (estoma único) - VCI	72 (96%)	101 (99,01%)	154 (98,7%)
Media / Izquierda Receptor – Cava Donante	2 (2,7%)	1 (0,99%)	-
Latero-Lateral Cava- Cava	1 (1,3%)	-	2 (1,3%)

VSH: Venas suprahepáticas; VCI: Vena Cava Inferior

3.3. Vena porta:

La reconstrucción de la vena porta se ha realizado en todos los casos mediante anastomosis termino-terminal con factor de crecimiento (*grow factor*).

3.4. Arteria hepática y presencia de variantes arteriales:

Si bien es cierto que el tipo de anastomosis arterial realizada dependerá fundamentalmente de los hallazgos anatómicos encontrados intraoperatoriamente, además de la presencia de variantes tanto en el donante como en el receptor, en la serie estudiada se aprecia un predominio significativo de la anastomosis del tronco celíaco (TC)

del donante a la arteria hepática común (AHC) del receptor en todos los periodos ($p < 0,001$).

Tabla 17. Tipos de reconstrucción de la arteria hepática.

Tipo reconstrucción	2002-2005 (n=85)	2006-2009 (n=102)	2010-2014 (n=156)	P
AHC Do-Re	9 (12,2%)	3 (3%)	31 (19,9%)	<0,001
Tronco Celíaco Do – AHC Re	41 (55,4%)	57 (56,4%)	55 (35,3%)	
AHP Do-Re	14(18,9%)	7 (6,9%)	3 (1,9%)	
AHC Do-AHP Re	-	5 (5%)	15 (9,6%)	
Otros	10 (13,5%)	29 (28,7%)	52 (33,3%)	

Do: Donante; Re: Receptor; AHC: Arteria Hepática Común; AHP: Arteria Hepática Propia

La presencia de variantes arteriales en el donante ha disminuido a lo largo del tiempo, pasando del 34,7% en el primer periodo al 29,4% en el segundo y al 19,2% en el tercero ($p=0,026$). La frecuencia del tipo de variante aparecida también muestra diferencias significativas ($p=0,001$), ya que mientras que en la última etapa estudiada es la arteria hepática izquierda (AHI) rama de la arteria gástrica izquierda (AGI) (20 -12,8%-) la más frecuente, durante la segunda lo fue la arteria hepática derecha (AHD) rama de la arteria mesentérica superior (AMS) (12 -11,8%-) y en la primera etapa predominaron otros tipos (13 -15,3%-).

3.5. Vía biliar:

Las anastomosis realizadas para reconstruir la vía biliar han variado a lo largo del tiempo, con un incremento progresivo de la anastomosis colédoco-coledociana sin Kher. La frecuencia de realización de hepaticoyeyunostomías ha sido similar en todos los periodos estudiados.

Tabla 18. Tipo de reconstrucción biliar.

Tipo reconstrucción	2002-2005 (n=85)	2006-2009 (n=102)	2010-2014 (n=156)
Colédoco-Colédoco sin Kher	56 (75,7%)	96 (95%)	143 (91,7%)
Colédoco-Colédoco con Kher	14 (18,9%)	-	-
Hepaticoyeyunostomía	4 (5,4%)	4 (4%)	7 (4,5%)
Plastia de la unión-Colédoco	-	1 (1%)	6 (3,8%)

3.6. Drenaje abdominal:

Hemos observado una disminución en el uso del drenaje intraabdominal a lo largo del periodo de estudio, pasando del 97,3% (73/85) en el periodo de 2002-2005, al 93,1% (94/102) de 2006-2009 y al 61,3% (95/156) en el tercer periodo de 2010-2014 ($p<0,001$).

4) Complicaciones post-operatorias.

4.1. Tiempos de estancia hospitalaria y en UCI:

El tiempo medio de estancia en UCI (en días) se ha mantenido estable en la serie, mientras que la estancia hospitalaria se ha incrementado.

Tabla 19. Tiempos de estancia hospitalaria y en UCI con los años.

Estancia	2002-2005 (n=85)	2006-2009 (n=102)	2010-2014 (n=156)	P
UCI	4 [3-7,75]	3 [2-4]	3 [2-5]	0,361
Hospitalaria	21 [14,25-32,5]	17 [12-24]	27,5 [16-44,5]	<0,001

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

4.2. Complicaciones biliares:

La frecuencia de complicaciones biliares de la serie de estudio ha descendido con el tiempo, del 30,6% al 19,9% ($p=0,05$). También ha disminuido la tasa de fuga biliar, del

12,9 al 3,2% ($p=0,054$), aumentando ligeramente la estenosis precoz de la anastomosis. La complicación más frecuente es la estenosis tardía de la anastomosis que mostró una leve disminución con los años.

Tabla 20. Incidencia de complicaciones biliares.

Complicaciones biliares	2002-2005 (n=85)	2006-2009 (n=102)	2010-2014 (n=156)	P
Si	26 (30,6%)	17 (16,7%)	31 (19,9%)	0,05

Tabla 21. Tipo de complicación biliar.

Tipo complicación	2002-2005 (n=85)	2006-2009 (n=102)	2010-2014 (n=156)	p
Fuga biliar	11 (12,9%)	3 (2,9%)	5 (3,2%)	0,054
Estenosis anastomosis precoz	3 (3,5%)	5 (4,9%)	8 (5,1%)	0,288
Estenosis anastomosis tardía	15 (17,6%)	11 (10,8%)	18 (11,5%)	0,881

En el periodo de 2002 a 2005, precisaron reintervención para tratar la **estenosis de la anastomosis tardía** 9 pacientes (hepaticoyeyunostomía en 5 casos y reanastomosis en 4). En el segundo (de 2006 a 2009) se realizó una hepaticoyeyunostomía en 3 casos de **estenosis precoz de la anastomosis** y otros 3 de **estenosis tardía**; en otros 2 pacientes con **estenosis tardía** se rehízo la anastomosis. Finalmente, en el último periodo de estudio (2010-2014), 4 pacientes con **estenosis tardía** de la anastomosis fueron reintervenidos (3 con hepaticoyeyunostomía y 1 con reanastomosis) y en 2 pacientes con **estenosis precoz** se realizó hepaticoyeyunostomía.

4.3. Complicaciones arteriales:

Se observa un aumento del número de trombosis arteriales, de un 5,9% a un 15,4%, a lo largo de las tres etapas; mientras que la tasa de estenosis permaneció estable.

Tabla 22. Tipos de complicaciones arteriales.

Complicación arterial	2002-2005 (n=85)	2006-2009 (n=102)	2010-2014 (n=156)
Trombosis	5 (5,9%)	8 (7,8%)	24 (15,4%)
Estenosis	2 (2,4%)	-	2 (1,3%)

Respecto a las **estenosis** observadas, todas fueron precoces en el primer periodo y en el último periodo. De los pacientes de 2002 a 2005, uno se trató con angioplastia y otro mediante una revascularización quirúrgica con un injerto de la arteria esplénica; los dos pacientes del último periodo se trataron con antiagregación.

Las **trombosis** precoces fueron el 50% de los casos en la segunda y tercera etapas (4/8 y 12/24 respectivamente) y el 80% (4/5) en la primera. Observamos un incremento progresivo de la gravedad y del grado de extensión de la trombosis con los años, con el 60% (3/5) de las trombosis completas en el primer periodo, del 75% (6/8) en el segundo y el 79,1% (19/21) en el tercero (tabla 23). El tratamiento recibido se individualizó en cada caso según el tipo de trombosis arterial aparecida, la situación clínica y evolución del paciente.

Tabla 23. Tipo de trombosis según gravedad y momento de aparición.

Trombosis arterial	2002-2005 (n=85) Trombosis: 5 (5,9%)		2006-2009 (n=102) Trombosis: 8 (7,8%)		2010-2014 (n=156) Trombosis: 24 (15,4%)	
	Precoz	Tardía	Precoz	Tardía	Precoz	Tardía
Parcial	-	2	-	2	4	1
Completa	1	2	4	2	8	11

Se estudiaron otros factores que podrían relacionarse con el desarrollo de trombosis arterial como la presencia de variantes arteriales que condicione una reconstrucción arterial compleja, la DM, HTA, el IMC y patología cardiovascular del receptor, así como la edad del donante (tabla 24).

Tabla 24. Factores que influyen en el desarrollo de trombosis arterial.

Factores que influyen en la Trombosis Arterial	2002-2005 (n=85) Tr. Art=5	2006-2009 (n=102) Tr. Art=8	2010-2014 (n=156) Tr. Art=24
Variantes Arteriales	3 (60%)	2 (25%)	6 (24%)
DM receptor	-	1 (12,5%)	9 (37,5%)
HTA receptor	-	-	5 (20,8%)
Patología CV receptor	-	1 (12,5%)	1 (4,2%)
IMC receptor	23,83 [22,8-30,8]	27,95 [24,6-32,7]	26,41 [24,72-31,09]
Edad donante	-	59 [45-72]	65 [55-73]

Tr. Art: Trombosis arterial; DM: Diabetes Mellitus; HTA: Hipertensión; CV: Cardiovascular; IMC: Índice de Masa Corporal.

4.4. Complicaciones portales:

No se han observado diferencias significativas en las complicaciones portales aparecidas en los años de estudio; reduciéndose el desarrollo de **trombosis portal** a lo largo del tiempo del 8,3% (2002-2005) al 5,1% (2010-2014). No se describieron **estenosis** de la anastomosis portal hasta el tercer periodo de estudio, en 4 pacientes (2,6%). Todas las estenosis portales diagnosticadas fueron precoces y uno de los pacientes precisó un trasplante por disfunción del injerto.

Tabla 25. Incidencia de complicaciones portales.

Complicaciones portales	2002-2005 (n=85)	2006-2009 (n=102)	2010-2014 (n=156)	p
Si	7 (8,3%)	4 (3,9%)	12 (7,69%)	0,529

Tabla 26. Tipos de complicaciones portales.

Complicación portal	2002-2005 (n=85)	2006-2009 (n=102)	2010-2014 (n=156)
Trombosis	7 (8,3%)	4 (3,9%)	8 (5,1%)
Estenosis	-	-	4 (2,6%)

En cuanto al diagnóstico de **trombosis**, durante el primer periodo el 57% (4/7) de ellas fueron tardías, y del 50%, durante en el segundo (2/4) y tercero (4/8). El 71,4% de las trombosis diagnosticadas fueron parciales (5/7) en el primer periodo de estudio, del 100% en el segundo y del 50% en el tercero (4/8), según los hallazgos ecográficos. El tratamiento de los pacientes afectados se realizó, como indicábamos antes, de forma individualizada de acuerdo con la complicación y las características del paciente

Tabla 27. Tipo de trombosis según gravedad y momento de aparición.

Trombosis portal	2002-2005 (n=85) Trombosis: 7 (8,3%)		2006-2009 (n=102) Trombosis: 4 (2,3%)		2010-2014 (n=156) Trombosis: 8 (5,1%)	
	Precoz	Tardía	Precoz	Tardía	Precoz	Tardía
Parcial	2	3	2	2	1	3
Completa	1	1	-	-	4	-

Se realizó también un análisis de la tasa de **retrombosis** de los pacientes de la serie (es decir, aquellos que presentaban una trombosis portal en el pre-trasplante y que sufrieron una trombosis de la porta en el post-operatorio). En el primer periodo el 57% de los pacientes (4/7) presentaron retrombosis y el 50% en el segundo (2/4) y en tercero (4/8).

4.5. Colangiopatía isquémica:

En la serie se observa un incremento progresivo de la CI que ha pasado del 3,5% (2002-2005) al 8,3% (2010-2014); no siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0,435$).

Tabla 28. Incidencia de colangiopatía isquémica.

Colangiopatía isquémica	2002-2005 (n=85)	2006-2009 (n=102)	2010-2014 (n=156)	p
Si	3 (3,5%)	6 (5,9%)	13 (8,3%)	0,435

Respecto a la etiología de la CI, durante el primer y segundo periodo, todos los diagnósticos fueron de origen arterial; sin embargo, con la introducción del programa de donación en asistolia en el HUVN durante el tercer periodo de estudio, en el año 2011 (donde se realizaron 13 trasplantes de donantes en asistolia), se comienzan a observar colangiopatías isquémicas secundarias a dicha etiología, aunque sigue predominando la arterial (78,57%).

Tabla 29. Tipo de Colangiopatía Isquémica (CI) según etiología y momento de aparición.

Colangiopatía isquémica	2002-2005 (n=85) CI: 3 (3,5%)		2006-2009 (n=6/102) CI: 6 (5,9%)		2010-2014 (n=13/156) CI: 13 (8,3%)	
	Asistolia	Arterial	Asistolia	Arterial	Asistolia	Arterial
Precoz	-	1	-	1	-	5
Tardía	-	2	-	5	2	6

**Inicio del programa de asistolia en 2011.*

El tratamiento recibido fue distinto según el momento del diagnóstico, gravedad y tipo de paciente, individualizándose en cada caso. Precisaron retrasplante: durante el primer periodo, dos pacientes con CI arterial tardía; en el segundo periodo, el paciente con CI precoz y 3 de los 5 pacientes con CI tardía; en el tercer periodo, uno de los 5 pacientes con CI arterial precoz y dos de los 6 con CI arterial tardía.

4.6. Necesidad de re-intervención:

La mayoría de los pacientes trasplantados no precisaron **reintervención en el primer mes** ($p=0,356$). La causa más frecuente de reintervención, especialmente durante el segundo y tercer periodo de estudio (8,8% y 13,5% de los casos respectivamente), fue el hemoperitoneo; mientras que durante el primero fueron otras causas (hernias incarceradas, isquemia intestinal, obstrucción intestinal, hemorragias intestinales no controladas por endoscopia, etc.). Respecto a la tasa de **reintervenciones a partir del primer mes** se observa un descenso a lo largo del periodo de estudio, pasando del 37,5%

Influencia del índice de masa corporal en los resultados a largo plazo del trasplante hepático

en la primera etapa al 12,8% en la tercera ($p < 0,001$). Las principales causas de reintervención tras el primer mes son hernioplastias/eventroplastias, perforaciones intestinales, obstrucción e isquemia intestinal. (Tablas 30 y 31).

Tabla 30. Necesidad de reintervención.

Reintervención	2002-2005 (n=85)	2006-2009 (n=102)	2010-2014 (n=156)	P
En el primer mes	11 (12,98%)	16 (15,68%)	33 (21,15%)	0,356
Tras un mes	32 (37,6%)	17 (16,7%)	20 (12,8%)	<0,001

Tabla 31. Reintervenciones en el primer mes.

Causas de re-intervención en el primer mes	2002-2005 (n=85)	2006-2009 (n=102)	2010-2014 (n=156)
Hemoperitoneo	2 (2,4%)	8 (7,8%)	20 (12,8%)
Trombosis arterial aguda	-	3 (2,9%)	5 (3,2%)
Trombosis portal aguda	-	-	2 (1,3%)
Evisceración	3 (3,5%)	1 (1%)	-
Otras	6 (7,1%)	4 (3,9%)	6 (3,8%)

4.7. Rechazo agudo o crónico:

La tasa de rechazos agudo y crónico observados ha permanecido estable con los años. (Tabla 32).

Tabla 32. Incidencia de rechazo agudo y crónico.

Rechazo	2002-2005 (n=85)	2006-2009 (n=102)	2010-2014 (n=156)	P
Agudo	19 (22,4%)	26 (25,5%)	40 (25,6%)	0,999
Crónico	3 (3,5%)	3 (2,9%)	4 (2,6%)	-

Respecto al **rechazo agudo**, en la mayoría de los casos fue leve, pudiendo tratarse con corticoides intravenosos y ajuste del tratamiento inmunosupresor. El rechazo grave

precisó retrasplante en el paciente del periodo de 2006 a 2009 y en 3 pacientes de 2010 a 2014 (tabla 33).

Tabla 33. Gravedad del rechazo agudo.

Rechazo Agudo	2002-2005 (n=85)	2006-2009 (n=102)	2010-2014 (n=156)
	Rechazo: 19 (22,4%)	Rechazo: 26 (25,5%)	Rechazo: 40 (25,6%)
Leve	10 (52,6%)	21 (80,7%)	23 (57,5%)
Moderado	9 (47,5%)	4 (15,3%)	8 (0,2%)
Grave	-	1 (4%)	9 (42,3%)

Los 3 **rechazos crónicos** descritos en el primer periodo fueron graves y precisaron retrasplante, con un porcentaje de ductopenia del 50%, >70% y >90%, respectivamente. Durante el periodo 2006-2009, otros 3 pacientes desarrollaron rechazo crónico que requirió retrasplante en todos ellos (aunque uno falleció en lista de espera para el órgano). El rechazo fue moderado en un caso, con una ductopenia del 20-30% y grave en los otros dos, con ductopenia del 50% y >70%. En la última etapa, de los 4 rechazos crónicos, dos fueron graves con ductopenia >50% (de los cuales uno se retrasplantó y otro falleció en lista para el retrasplante).

5) Complicaciones médicas.

5.1. *Trombosis venosa profunda:*

La TVP presenta una baja incidencia en nuestra serie con un caso de 2002 a 2005 (1,2%) y dos en el periodo de 2010-2014 (1,3%). Todos los pacientes fueron tratados con anticoagulación oral durante un mínimo de 6 meses tras el diagnóstico de dicha complicación. (Tabla 34)

5.2. *Tromboembolismo pulmonar:*

El desarrollo de TEP se ha doblado a lo largo de los tres periodos de estudio (1,2%-2,6%). Los dos pacientes del tercer periodo que hicieron una TVP, desarrollaron posteriormente un TEP, que requirió ingreso en UCI y tratamiento con fibrinólisis. Los otros dos pacientes fallecieron como consecuencia de un tromboembolismo masivo.

Tabla 34. Incidencia de trombosis venosa profunda (TVP) y tromboembolismo pulmonar (TEP).

TVP y TEP	2002-2005 (n=85)	2006-2009 (n=102)	2010-2014 (n=156)
TVP	1 (1,2%)	-	2 (1,3%)
TEP	1 (1,2%)	-	4 (2,6%)

5.3. *Complicaciones cardiovasculares:*

El desarrollo de complicaciones cardiovasculares ha sufrido un ligero incremento. De los 3 pacientes del segundo periodo, dos hicieron un infarto y uno una arritmia; y de los 6 del tercer periodo en 3 apareció una arritmia, en 2 un infarto de miocardio y en uno un ACV.

Tabla 35. Incidencia de eventos cardiovasculares.

Eventos cardiovasculares	2002-2005 (n=85)	2006-2009 (n=102)	2010-2014 (n=156)	p
Si	-	3 (2,9%)	6 (3,8%)	0,709

5.4. *Diabetes:*

La DM post-trasplante ha aumentado ligeramente, del 34,3% al 44,2%. También se ha duplicado respecto a la diabetes pre-trasplante, pasando de 15 pacientes (14,7%) a 35 (34,3%) en el segundo periodo y de 43 (27,6%) a 69 (44,2%) en el tercero. También ha crecido el porcentaje de diabéticos que precisaban insulina en su tratamiento, del 66,6%

pre-trasplante al 80% post-trasplante de 2006-2009 y del 51,16% al 75,3% de 2010 a 2014 ($p=0,408$).

Tabla 36. Desarrollo de Diabetes Mellitus (DM) post-trasplante.

DM post-TH	2002-2005 (n=85)	2006-2009 (n=102)	2010-2014 (n=156)	p
Si	-	35 (34,3%)	69 (44,2%)	0,165

5.5. Hipertensión:

De igual modo, la HTA ha incrementado su presencia de la segunda a la tercera etapas, pasando del 43,1% al 53,8%. Respecto al pre-trasplante se observa un incremento importante de esta patología, ya que en el periodo 2006 a 2009 había 4 (3,9%) pacientes hipertensos pre-trasplante y 33 (21,2%) en el último de 2010 a 2014.

Tabla 37. Aparición de Hipertensión arterial (HTA) post-trasplante.

HTA post-TH	2002-2005 (n=85)	2006-2009 (n=102)	2010-2014 (n=156)	p
Si	-	44 (43,1%)	84 (53,8%)	0,133

5.6. Dislipemia:

La tasa de DLPM post-trasplante ha disminuido ligeramente con los años; no obstante, respecto a los datos del pre-trasplante sí encontramos un ascenso, pasando en el segundo periodo de 4 (3,9%) a 26 (25,5%) pacientes con DLPM en el post-trasplante y de 5 (3,2%) a 29 (19,2%) en el tercer periodo.

Tabla 38. Desarrollo de dislipemia (DLPM) post-trasplante.

DLPM post-TH	2002-2005 (n=85)	2006-2009 (n=102)	2010-2014 (n=156)	P
Si	-	26 (25,5%)	29 (18,6%)	0,135

6) Tratamiento inmunosupresor.

6.1. De inicio:

El uso de la inmunosupresión ha ido variando con los años; así, mientras que el micofenolato se ha mantenido en todos los periodos, el uso de tacrolimus se ha visto incrementado en detrimento de la ciclosporina como inhibidor de la calcineurina. Los corticoides y los anti-CD20 (basiliximab) han incrementado su uso. En todos los casos se usaron corticoides de inicio.

Tabla 39. Inmunosupresión de inicio.

Inmunosupresor de inicio	2002-2005 (n=85)	2006-2009 (n=102)	2010-2014 (n=156)	P
Micofenolato	-	56 (54,9%)	92 (59%)	0,459
Tacrolimus	-	73 (71,6%)	127 (81,4%)	0,021
Ciclosporina	-	13 (12,7%)	8 (5,1%)	0,028
Anti-CD20	-	17 (16,7%)	42 (26,9%)	0,049

6.2. De mantenimiento:

De forma similar a lo ocurrido con la inmunosupresión de inicio, el micofenolato y tacrolimus en asociación son el régimen preferido en la segunda y tercera etapas, disminuyendo hasta desaparecer la ciclosporina. El uso de nuevos inmunosupresores como el everolimus en caso de insuficiencia renal para sustitución del tacrolimus justifica el incremento de éste del 14,7% en 2006-2009, al 32,7% en 2010-2014.

Tabla 40. Inmunosupresión de mantenimiento.

Inmunosupresor de mantenimiento	2002-2005 (n=85)	2006-2009 (n=102)	2010-2014 (n=156)	P
Micofenolato	-	67 (65,7%)	115 (73,7%)	0,914
Tacrolimus	-	48 (47,1%)	69 (44,2%)	0,152
Corticoides	-	2 (2%)	9 (5,8%)	0,336
Ciclosporina	-	3 (2,9%)	-	0,046
Everolimus	-	15 (14,7%)	51 (32,7%)	0,005
Rapamicina	-	14 (13,7%)	17 (10,9%)	0,289

En la serie se aprecia un aumento de la toxicidad (neurológica, endocrina, renal, hematológica, etc.) asociada a la inmunosupresión a lo largo del tiempo. Así, 43 (41,17%) pacientes presentaron toxicidad en el periodo 2006-2009, y casi el doble de pacientes, 116 (74,5%), en el periodo 2010-2014 ($p < 0,001$).

B. VARIABLES DEL DONANTE.

1) Variables demográficas.

Cuando se analizan los datos demográficos y clínicos de los donantes a lo largo del periodo de estudio (tabla 41) se observa como con los años se ha producido también un incremento en la edad mediana de los mismos (de 53 a 64; $p = 0,005$), especialmente en el grupo extremo de donantes ≥ 80 años (2% vs 9%; $p = 0,059$).

Entre los donantes también se aprecia un aumento del número de comorbilidades asociadas (principalmente problemas cardiovasculares), permaneciendo la tasa de DM y HTA estable. No se ha visto afectado el IMC medio de los donantes. Otras variables que podrían afectar a la calidad del órgano donado, como el uso de drogas vasoactivas han disminuido con los años de forma significativa ($p < 0,006$ para la NA y $p < 0,005$ para la DA); las horas de estancia en UCI, en cambio han permanecido similares.

Tabla 41. Análisis de las variables de estudio de los donantes.

VARIABLE	2002-2005 (n=85)	2006-2009 (n=102)	2010-2014 (n=156)	P
Edad donante	-	53 [42,5-71]	64 [52-74]	0,005
Edad donante :				
<59		57 (56,4%)	64 (41%)	0,036
60-69	-	15 (14,9%)	36 (23,1%)	
70-79		26 (25,7%)	42 (26,9%)	
≥80		3 (3%)	14 (9%)	
Sexo:				
Mujer	-	34 (34%)	100 (64,1%)	0,756
Hombre		66 (66%)	56 (35,9%)	
IMC	-	27,3 [24,5-29,41]	27,8 [25,7-29,4]	0,266
IMC <30		60 (76,9%)	115 (78,2%)	0,822
IMC ≥30	-	18 (23,1%)	32 (21,8%)	
Grupo sanguíneo:				
0		46 (49,5%)	68 (47,6%)	0,953
A	-	35 (37,6%)	57 (39,8%)	
B		7 (7,5%)	12 (8,4%)	
AB		5 (5,4%)	6 (4,2%)	
DM	-	8 (7,8%)	13 (8,3%)	0,906
HTA	-	22 (21,6%)	26 (16,7%)	0,304
AP cardiovascular	-	8 (7,8%)	17 (10,9%)	0,432
Tiempo en UCI (horas)	-	61,7 +/- 63,79	59,76 +/- 85,72	0,140
Uso de drogas:				
NA	-	53 (55,8%)	58 (37,9%)	0,006
DA		12 (12,6%)	5 (3,3%)	0,005

IMC: Índice de Masa Corporal; DM: Diabetes Mellitus; HTA: Hipertensión; AP: Antecedentes Personales; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; NA: Noradrenalina; DA: Dopamina.

2) Variables del donante e injerto.

2.1. Tipo de donante:

Una de las observaciones más llamativas de la serie es el cambio de las características de los donantes a lo largo del tiempo, especialmente tras la incorporación del HUVN al programa de donación en asistolia, a partir del año 2011.

Tabla 42. Tipos de donantes.

Tipo donante	2002-2005 (n=85)	2006-2009 (n=102)	2010-2014 (n=156)
Muerte encefálica	84 (100%)	102 (100%)	143 (91,7%)
Asistolia II a	-	-	7 (4,5%)
Asistolia II b	-	-	1 (0,6%)
Asistolia III	-	-	5 (3,2%)

2.2. Tipo de injerto:

La mayoría de injertos usados en la serie han sido completos, con una mínima participación del Split.

Tabla 43. Tipos de injertos.

Tipo injerto	2002-2005 (n=85)	2006-2009 (n=102)	2010-2014 (n=156)
Completo	85 (100%)	101 (99%)	152 (97,4%)
Split	-	1 (1%)	4 (2,6%)

2.3. Tiempos de isquemia:

En los donantes en muerte encefálica la mediana del **tiempo de isquemia frío (T1)** en la serie es de 255 min [210-313,75]. El **tiempo de isquemia caliente (T2)** mediano es 50 min [40-60]. No se pudo calcular el tiempo medio de isquemia en todo el periodo de estudio, al no disponerse de la información correspondiente al primer periodo.

En los donantes en asistolia tipo II, el **T1** mediano es de 10 min [4-15]. El **T2 o tiempo de isquemia caliente** mediano de 96 min [95-123]. La mediana del **T3** es 110 min [105-132] En los donantes en asistolia tipo III, el **T1** mediano fue de 7 min [5-10]. El **T2 o tiempo de isquemia caliente funcional** mediano de 9 [5-12,5].

2.4. *Ecografía pre-extracción:*

De los datos obtenidos a partir de la ecografía (ECO) pre-extracción, se observa un ligero incremento de los donantes con esteatosis moderada (10,1% vs 16,7%).

Tabla 44. Resultados de la ECO pre-extracción.

ECO pre-extracción	2002-2005 (n=85)	2006-2009 (n=102)	2010-2014 (n=156)
Normal	-	65 (65,7%)	104 (66,7%)
Esteatosis moderada		10 (10,1%)	26 (16,7%)
Quistes		3 (3%)	7 (4,5%)
Esteatosis + quistes		1 (1%)	0

2.5. *Biopsia "tiempo 0":*

La "biopsia tiempo 0" fue informada sin esteatosis en la mayoría de los pacientes para los que se dispone de información.

Tabla 45. Resultados de la biopsia tiempo 0.

Biopsia "tiempo cero"	2002-2005 (n=85)	2006-2009 (n=102)	2010-2014 (n=156)
Sin esteatosis	-	75 (73,5%)	117 (75%)
Esteatosis leve (6-32%)		14 (13,7%)	27 (17,3%)
Esteatosis moderada (33-66%)		2 (2%)	9 (5,8%)
Esteatosis grave (>66%)		2 (2%)	1 (0,6%)

C. SEGUIMIENTO DEL INJERTO Y RECEPTOR.

1) Retrasplantes.

A lo largo del periodo de estudio se aprecia un descenso en los retrasplantes llevados a cabo en la serie ($p=0,480$). El momento de realización del mismo se refleja en la tabla 46.

Tabla 46. Necesidad de retrasplante.

Retrasplante	2002-2005 (n=85)	2006-2009 (n=102)	2010-2014 (n=156)
Precoz	-	2 (1,9%)	3 (1,9%)
Tardío	7 (8,2%)	4 (3,9%)	4 (2,5%)

El motivo de los 7 retrasplantes realizados de forma tardía durante el primer periodo de estudio (2002-2005) fue por rechazo crónico en tres casos, colangiopatía isquémica en dos, y por cirrosis biliar secundaria a estenosis biliar y por recidiva de la colangitis esclerosante en los otros casos. En el segundo periodo de estudio (2006-2009), dos pacientes precisaron retrasplante precoz: uno por colangiopatía isquémica y uno por fallo primario del injerto; los 4 retrasplantados tardíos fueron por rechazo crónico en 2 pacientes y por colangiopatía isquémica en otros 2. Durante el último periodo (2010-2014) los restrasplantados precoces lo fueron por trombosis de la arteria hepática, fallo primario del injerto y rechazo agudo. Los tardíos obedecían al desarrollo de un rechazo crónico en un caso y los tres restantes por colangiopatía isquémica.

2) Supervivencia.

La supervivencia de los pacientes incluidos en la serie de estudio se evaluó a fecha de 31 de diciembre de 2016, lo que supone que todos los sujetos incluidos tuvieron un seguimiento mínimo de 24 meses. El porcentaje de éxitos ha sido similar en los tres periodos.

Tabla 47. Estado vital a 31 de diciembre de 2016.

Éxito	2002-2005 (n=85)	2006-2009 (n=102)	2010-2014 (n=156)	P
Si	31 (41,3%)	45 (44,6%)	63 (40,4%)	0,799

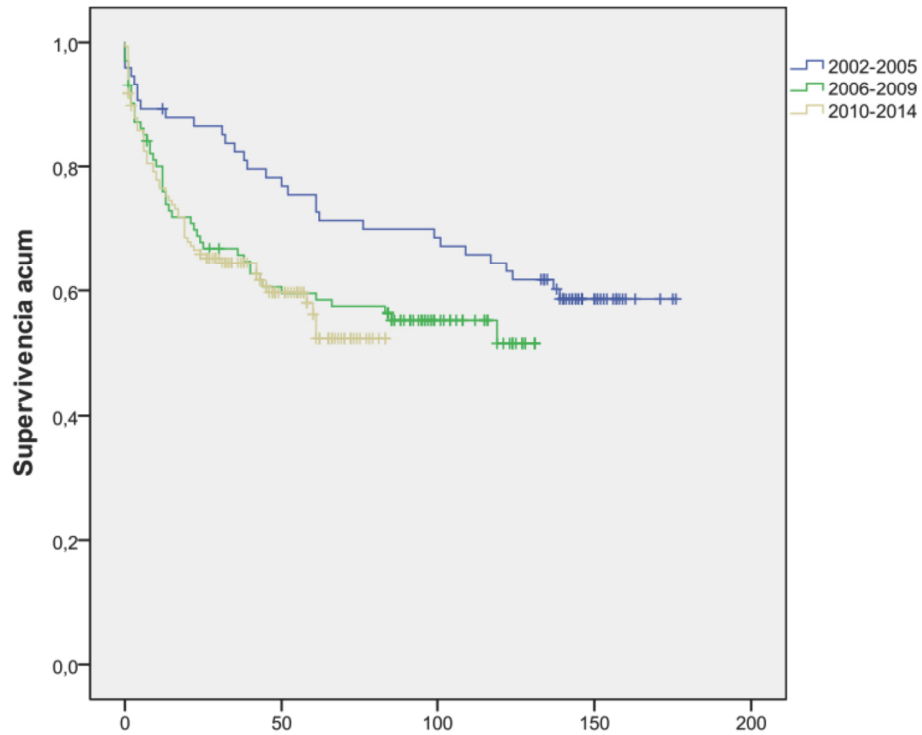
2.1 Supervivencia del injerto:

Tras el análisis de Kaplan Meier y la aplicación del test de log-rank, la supervivencia del injerto a los 6, 12, 24 y 36 meses se resume en la tabla 48 y figura 11. El tiempo medio de supervivencia decrece de manera estadísticamente significativa a lo largo del tiempo en los tres periodos de estudio ($p=0.049$), de $125,41\pm 7,33$ meses (2002-2005), a $81,07\pm 5,71$ meses (2006-2009), y a $53,24\pm 2,89$ meses en el tercer periodo.

Tabla 48. Supervivencia del injerto.

Supervivencia del injerto	2002-2005 (n=85)	2006-2009 (n=102)	2010-2014 (n=156)
6 meses	89,2%	85,1%	82,4%
12 meses	89,2%	76%	76,5%
24 meses	86,4%	69,7%	66%
36 meses	81%	65,8%	64,5%

Figura 11. Supervivencia del injerto (en meses).



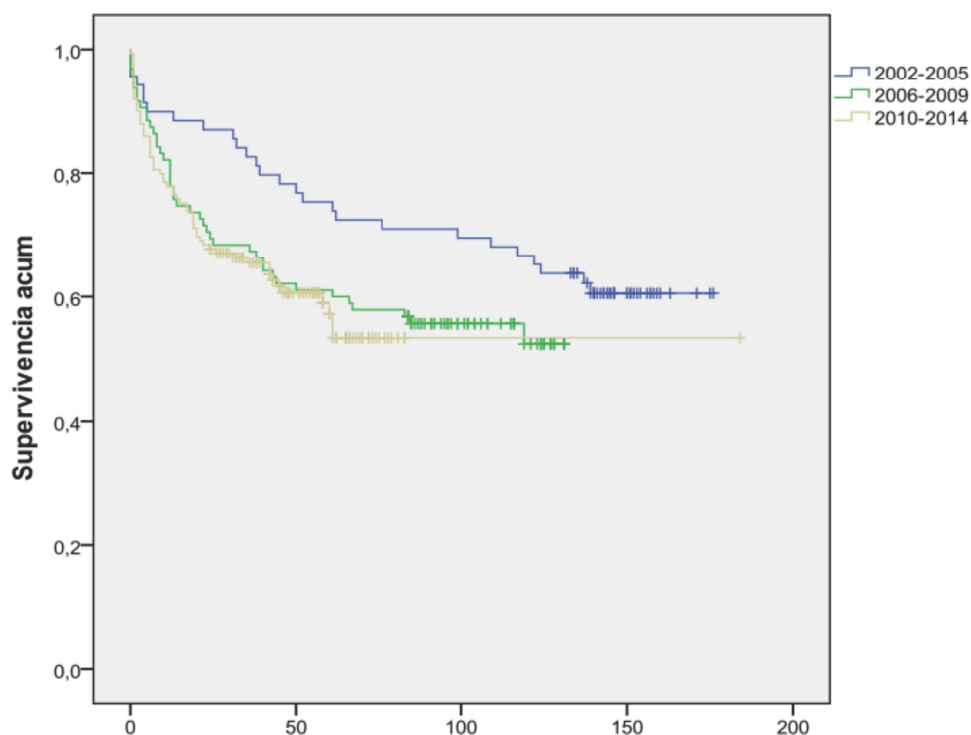
2.2 Supervivencia del receptor:

La supervivencia del receptor a los 6, 12, 24 y 36 meses, fue diferente en los tres periodos de estudio (tabla 49 y figura 12); diferencias que se aproximan a la significación estadística ($p=0.058$). El tiempo medio de supervivencia por periodos fue de $127,55\pm 8,03$ meses (primer periodo), $82,54\pm 5,73$ meses (2006-2009), y de $108,09\pm 4,78$ meses (tercer periodo).

Tabla 49. Supervivencia del receptor.

Supervivencia del receptor	2002-2005 (n=85)	2006-2009 (n=102)	2010-2014 (n=156)
6 meses	89,9%	87,4%	82,6%
12 meses	89,9%	77,9%	77,9%
24 meses	87%	69,5%	67,8%
36 meses	82,6%	67,4%	65,5%

Figura 12. Supervivencia del receptor (en meses).



Con objeto de estudiar las características o predictores que determinaban supervivencias tan diferentes en los tres periodos de estudio se realizó un análisis multivariante incluyendo solamente algunas de las principales variables de estudio; lo que queda reflejado en la tabla 50.

Tabla 50. Análisis multivariante de los factores relacionados con el éxito.

VARIABLE	HAZARD RATIO	IC 95%	P
Periodo 2002-2005			
Periodo 2006-2009	1,77	1,03-3,05	0,039
Periodo 2010-2014	2,06	1,21-3,50	0,007
VHC	1,62	1,12-2,32	0,010
IMC	1,04	0,99-1,08	0,085
Trombosis portal previa			
Grado I	1,04	0,67-1,63	0,851
Grado II	1,31	0,60-2,83	0,499
Retrasplante	1,41	0,19-10,74	0,740
Complicaciones biliares	1,22	0,81-1,84	0,349

3) Causas de éxitus.

Se realizó un análisis comparativo por periodos de las causas de éxitus agrupadas por categorías (Si/No), que se resume en la tabla 51.

Tabla 51. Análisis comparativo de las causas de éxitus.

Causa de éxitus	2002-2005 (n=85) Éxitus: 31	2006-2009 (n=102) Éxitus: 45	2010-2014 (n=156) Éxitus 63	P
Relacionado con la inmunosupresión	9 (29%)	17 (37,8%)	27 (42,9%)	0,316
Relacionado con la cirugía	4 (12,9%)	2 (4,4%)	1 (1,6%)	-
Causas no quirúrgicas	2 (6,5%)	13 (28,9%)	15 (23,7%)	0,072
Secundario a recidiva de la enfermedad	9 (29%)	10 (22,2%)	5 (8%)	0,027
Relacionado con el injerto	4 (12,9%)	3 (6,7%)	8 (12,7%)	0,437

En el primer periodo, el 29% de los pacientes fallecidos fue por causas relacionadas con la inmunosupresión, 37,8% en el segundo y 42,9% en el tercero. Por otra parte, se observa un descenso de las muertes intraoperatorias con los años, pasando del 12,9% en el primer periodo al 1,6% en el tercero. Sin embargo, las muertes por causas médicas se han doblado con los años 6,5% vs 26,7% y 23,7% en 2002-2005 y 2006-2009/2010-2014, respectivamente. (Tabla 52).

La reinfección viral y la recidiva del HCC son las principales causas de éxitus por recidiva de la enfermedad en todos los periodos, aunque se observa un descenso con el tiempo en ambos casos; mientras que la disfunción primaria del injerto y la patología arterial son las causas de muerte predominantes relacionadas con el injerto. En el último periodo han aumentado las causas de etiología biliar.

Tabla 52. Causas de éxitus.

Causa de éxitus		2002-2005 (n=85) Éxitus: 31	2006-2009 (n=102) Éxitus: 45	2010-2014 (n=156) Éxitus 63
Relacionado con la inmunosupresión	Infecciones	3 (9,7%)	10 (22,2%)	14 (22,2%)
	Tumores de novo	6 (19,3%)	6 (13,3%)	10 (15,8%)
	Rechazo agudo	-	-	2 (3,2%)
	Rechazo crónico	-	1 (2,2%)	1 (1,6%)
Relacionado con la cirugía	Intraoperatorio	4 (12,9%)	2 (4,4%)	1 (1,6%)
Causas no quirúrgicas	Causas médicas	2 (6,5%)	12 (26,7%)	15 (23,7%)
	Traumatismos	-	1 (2,2%)	-
Secundario a recidiva de la enfermedad	Reinfección viral	4 (12,9%)	4 (8,9%)	2 (3,2%)
	HCC	4 (12,9%)	5 (11,1%)	2 (3,2%)
	Enolismo	1 (3,2%)	-	1 (1,6%)
	Recidiva enfermedad de base	-	1 (2,2%)	-
Relacionado con el injerto	Causa biliar	-	-	2 (3,2%)
	Causa arterial	1 (3,2%)	2 (4,4%)	5 (8%)
	Causa venosa	1 (3,2%)	-	-
	Disfunción primaria	2 (6,5%)	-	1 (1,6%)
	Disfunción crónica	-	1 (2,2%)	-
Causa desconocida		3 (9,7%)	-	7 (11,1%)

HCC: Hepatocarcinoma.

2. INFLUENCIA DEL IMC DEL RECEPTOR.

Entre los cambios observados en las características demográficas de los pacientes trasplantados de la serie de estudio, entre 2002 a 2014, llama la atención el incremento de la obesidad en la población trasplantada pasando del 24,7% en el primer periodo al 36,5% en el tercero; así como el aumento de obesos tipo II e incorporación a la serie de trasplantados de obesos tipo III en el tercer periodo. Todo ello concuerda con el incremento en la población general del IMC, que ha hecho que la obesidad sea considerada como la epidemia del siglo XXI (108). Ésta circunstancia nos animó a analizar, como primer objetivo, el impacto de la obesidad de los receptores sobre las complicaciones post-trasplante y supervivencia de los mismos, en una submuestra de n=180 pacientes incluidos en la serie (2007-2013), entre los cuales se identificaron 11 con un IMC > 35 kg/m², que fueron comparados con los que presentaban un IMC dentro de la normalidad (20-25 kg/m²) (**Artículo 1:** Complications associated with liver transplantation in recipients with body mass index > 35 kg/m². Would it be a Poor Prognosis Predictive Factor? Trans Proc 2015; 47:2650-2 (109)).

ARTÍCULO 1:

Triguero, J; García, A; Molina, A; San Miguel, C; Notario, P; Villegas, T; Becerra, A; Expósito, M; Muffak, K; Álvarez, MJ and Fundora, Y. Complications Associated with Liver Trasplantation in Recipients with Body Mass Index > 35 kg/m². Would it be a Poor Prognosis Predictive Factor? Trans Proc 2015; 47:2650-2.

Artículo 1:

Complications Associated With Liver Transplantation in Recipients With Body Mass Index >35 kg/m²: Would It Be a Poor Prognosis Predictive Factor?

J. Triguero^{a,*}, A. García^b, A. Molina^a, C. San Miguel^a, P. Notario^a, T. Villegas^a, A. Becerra^a, M. Expósito^b, K. Muffak^a, M.J. Álvarez^a, and Y. Fundora^a

^aGeneral, Digestive Surgery, and Liver Transplantation Department, Virgen de las Nieves University Hospital (University Hospital Centre of Granada), Granada, Spain; and ^bBiostatistical and Epidemiological Support Department, Virgen de las Nieves University Hospital (University Hospital Centre of Granada), Granada, Spain

ABSTRACT

Background. Obesity is a global epidemic that continues to increase in a great number of countries, and it has become a major public health problem in Spain. Unfortunately, the impact of obesity on survival in liver transplantation (LT) recipients is underestimated and controversial. The aim of this study was to determine if obesity is a risk factor for morbidity and mortality after LT.

Methods. In a retrospective cohort study of the records of 180 consecutive patients who had undergone to LT from 2007 to 2013, 11 obese patients with body mass index (BMI) >35 kg/m² were identified. Their data have been compared with recipients with BMI 20–25 kg/m².

Results. There were no differences in demographic data, Child-Pugh score, Model for End-Stage Liver Disease score, or cause of liver failure. BMI >35 kg/m² recipients had a significantly higher rate of portal vein thrombosis before LT, compared with the BMI 20–25 kg/m² group (36.5% vs 13.9%; *P* = .041). There were also no differences in development of post-reperfusion syndrome. The groups were also comparable concerning morbidity rate after LT, stay in the intensive care unit, and global hospital stay. However, the mortality rate was significantly higher in the obese group compared with the nonobese group (72.7% vs 38.9%; *P* = .032).

Conclusions. The results of the study clearly demonstrate higher mortality rates in obese patients undergoing LT; thus, it is fair to consider obesity as a poor prognosis predictive factor concerning mortality rate.

OBESITY is a global epidemic that continues to increase in a great number of countries. Obesity has become a major public health problem in Spain, with an increasing incidence. The last National Health Survey, performed by National Statistic Institute of Spain in 2013, disclosed that 1 in 6 adults was obese, with a prevalence of 17%. In the same way, the rising prevalence of obesity has been translated into a growing number of obese patients with liver disease who are on a waiting list for liver transplantation (LT). On the basis of the increasing prevalence of obesity, nonalcoholic liver disease, a common complication of obesity, is likely to affect more population, with an

increasing number to progress to cirrhosis also end-stage liver disease [1].

Currently, many studies have evaluated the outcomes after elective surgery in obese patients. It is common knowledge that obesity increases the risk of most post-operative complications, such as cardiac and respiratory

events, infections, and wound complications, in addition to overall mortality [2]. Despite these outcomes after general surgical procedures, the impact of obesity on long-term results after LT is unsettled and controversial [3–7]. In addition, a body mass index (BMI) upper limit value at a higher risk for complications and mortality has not yet been established. Most studies have not been comparable with each other because they do not coincide in BMI upper-limit value. On the other hand, few studies have suggested BMI >35 kg/m² as the upper limit value at which complications are more common [2].

Owing to divergent outcomes from studies to date, we describe a retrospective study to evaluate short-term and long-term survival and morbidity in obese patients (BMI >35 kg/m²) undergoing LT compared with normal-weight patients (BMI 20–25 kg/m²).

METHODS

A retrospective cohort study was performed to compare the results into 2 groups of recipients undergoing LT in the *Virgen de las Nieves* University Hospital, from January 2007 to December 2013. The cohort was then divided into 2 groups, based on recipient BMI: the obese recipients group (BMI >35 kg/m²) and the normal-weight recipients group (BMI 20–25 kg/m²). We included recipients with BMI measured before LT and corrected by ascites. We excluded those who had undergone LT with the use of grafts from donors after cardiac death. Preoperative data were sex, age, and BMI. Comorbidity, Child-Pugh score, and Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score were registered to estimate the patient's preoperative status. We also recorded the cause of liver failure and the presence of portal vein thrombosis before LT. Perioperatively, development of post-reperfusion syndrome was registered. Postoperatively, we recorded morbidity such as biliary and vascular complications, ischemic cholangiopathy, graft rejection, and other clinical events, including acute respiratory events (ARE), cytomegalovirus (CMV) infection, and wound infections. We also registered the need of re-operation and liver re-transplantation. Duration of stay in intensive care unit (ICU) and global hospital stay were collected. Mortality and survival were specifically reviewed. Minimum follow-up was 24 months.

Quantitative variables are expressed as medians and ranges. Qualitative variables are expressed as percentages. Bivariate analysis was used to estimate the differences between the 2 groups with the use of the Mann-Whitney rank test for quantitative variables; the Fisher test and χ^2 test were used for qualitative variables. Finally, data for survival were analyzed with the use of a Kaplan-Meier plot and log-rank test. A value of $P < .05$ was considered statistically significant. Data were analyzed with the use of IBM SPSS Statistics 19 software.

RESULTS

During the study period, 180 patients had LT. We included 11 (6.1%) recipients in the obese group and 36 (20%) in the nonobese group. The demographic and preoperative data are shown in Table 1. There were no significant differences in sex, median age, and preoperative Child-Pugh and MELD scores between the groups. Only median BMI was significantly higher in the obese group. Alcoholic cirrhosis

Table 1. Demographic and Preoperative Data and Perioperative and Postoperative Events for Obese Patients and the Nonobese Group

	BMI >35 kg/m ² Group n = 11 (6.1%)	BMI 20–25 kg/m ² Group n = 36 (20%)	P*
Demographic and preoperative data			
Sex			1
Male	9 (81.8%)	28 (77.8%)	
Female	2 (18.2%)	8 (22.2%)	
Age, years	53 (45–64)	54.5 (48.25–63.75)	.543
BMI, kg/m ²	37 (35.1–40.1)	23.9 (22.7–24.75)	>.001
Child-Pugh score	7 (6–9)	8 (6.25–9)	.268
MELD score	15 (14–18)	15 (15–18)	.737
Portal vein thrombosis before LT	4 (36.5%)	5 (13.9%)	.041
Perioperative events			
Post-reperfusion syndrome	2 (18.2%)	8 (22.9%)	1
Postoperative events (morbidity and mortality)			
Vascular complications	3 (27.3%)	12 (33.3%)	1
Biliary complications	2 (18.2%)	7 (19.4%)	1
Ischemic cholangiopathy	2 (18.2%)	3 (8.3%)	.578
Graft rejection	4 (36.4%)	10 (28.6%)	.713
Re-operation rate	4 (36.4%)	10 (28.6%)	.713
Re-transplantation rate	2 (18.2%)	3 (8.3%)	.578
Wound infection	4 (36.4%)	6 (16.7%)	.213
ARE	5 (45.5%)	8 (22.2%)	.246
CMV infection	2 (18.2%)	3 (8.3%)	.578
ICU stay	5 (3–6)	3 (3–5)	.348
Global hospital stay	26 (16–33)	30.5 (16.7–48.5)	.490
Overall mortality	8 (72.7%)	14 (38.9%)	.032

Quantitative data are expressed as median and ranges. Qualitative data are expressed as percentages.

Abbreviations: BMI, body mass index; MELD, Model for End-Stage Liver Disease; LT, liver transplantation; ARE, acute respiratory events; CMV, cytomegalovirus; ICU, intensive care unit.

* $P < .05$ (Mann-Whitney rank test, Fisher test, and χ^2 test) was statistically significant.

was the most common indication for LT in both groups (45.5% in the obese group vs 50.0% in the nonobese group).

Overall outcomes of perioperative and postoperative events are included in Table 1. BMI >35 kg/m² recipients had a significantly higher rate of portal vein thrombosis before LT. We found no statistically significant differences in analysis of vascular (hepatic artery thrombosis or stenosis and portal vein thrombosis or stenosis) and biliary complications in the obese group compared with the nonobese group. Ischemic cholangiopathy, re-transplantation, re-operation rates, and clinical complications were higher in the obese group than in the nonobese group, with no significant differences. The groups were comparable concerning graft rejection rate, ICU stay, and global hospital stay. Finally, the obese group had a significantly higher rate of overall mortality compared with the nonobese group. The main cause of death in BMI >35 kg/m² recipients was associated with complications after LT (hepatic artery and portal vein thrombosis). A Kaplan-Meier plot showed the differences in survival in the 2 groups. There was a

statistically significant difference between the 2 curves, determined by means of a log-rank test.

DISCUSSION

The increasing global prevalence of obesity is ineluctable. The transplant world is progressively being challenged with more obese donors and recipients. The mortality rate among obese LT recipients with elevated BMI has ranged from 0% to 65% [1]. Moreover, it has been controversial whether obese LT recipients have worse outcomes than did normal-weight recipients.

Many multicenters and database review studies have shown that obesity should be a relative contraindication to LT, since they have suggested higher mortality and post-operative complications after LT in the obese group than in the nonobese group. A Denmark study with 20 recipients with BMI >30 kg/m² showed increased postoperative complications and mortality in this group as compared with recipients with BMI <30 kg/m² [4]. In a retrospective cohort review of the United Network for Organ Sharing database from 1988 to 1996, Nair et al. [7] found lower recipient survival associated with LT in patients with obesity. Only few studies found no differences in morbidity and mortality in obese patients compared with control patients. In a retrospective cohort study from 2007 to 2011, Ashish et al. [2] showed that recipient and graft survival was similar between a BMI >40 kg/m² group and a BMI <40 kg/m² group. In a single-center study from the University of Wisconsin, Mattina et al. [4] found similar complication and mortality rates in obese and nonobese recipients.

The results of the present study demonstrate an increased mortality rate in obese patients (BMI >35 kg/m²) operated in our LT program in recent years compared with nonobese control patients (BMI 20–25 kg/m²). These findings are in accordance with some studies published to date. Besides, the higher prevalence of portal vein thrombosis before LT in the obese group should be noted. That fact could be associated with a greater probability of portal vein

thrombosis after LT, which is one of the main causes of death in obese patients undergoing LT. On the other hand, there were no significant differences regarding complications after LT, stay in the ICU, and global hospital stay between both groups in our series. Also, ischemic cholangiopathy, re-transplantation, and re-operation rate were higher in the obese group than in the normal-weight group, with no significant differences but with a slight significance tendency. We may need an increasing number of samples to obtain more reliable outcomes.

In view of the results, we cannot establish that obesity is an absolute contraindication for LT. However, we can conclude that obesity can be a poor prognosis predictive factor concerning mortality rate.

Como segundo objetivo, se estudió de nuevo el impacto de la obesidad de los receptores sobre las complicaciones post-trasplante y la supervivencia de los mismos, en una submuestra de pacientes en la serie (2008-2014), pero esta vez comparando aquellos con un IMC ≥ 35 kg/m² con el resto de los pacientes incluidos (**Artículo 2:** Influence of obesity on liver transplantation outcomes. Trans Proc 2016; 48:2503-5 (110)).

ARTÍCULO 2:

Molina, A; García, A; San Miguel, C; Domínguez, M; Villegas, T; Granero, K; Becerra, A; Expósito, M; Villar del Moral, JM and Fundora, Y. Influence of obesity on liver trasplantation outcomes. Trans Proc 2016; 48:2503-5.

Artículo 2:

Influence of Obesity on Liver Transplantation Outcomes

A. Molina Raya^{a,*}, A. García Navarro^a, C. San Miguel Méndez^a, M. Domínguez Bastante^a, M.T. Villegas Herrera^a, K. Granero^a, A. Becerra Massare^a, J.M. Villar del Moral^a, M. Expósito^b, and Y. Fundora Suárez^a

^aUnit of HBP Surgery and Liver Transplant, Virgen de las Nieves University Complex, Granada, Spain; and ^bResearch Support Unit, Fundación para la Investigación Biosanitaria de Andalucía Oriental, Granada, Spain

ABSTRACT

Objective. The aim of this work was to determine the impact of obesity on the morbidity and mortality of liver transplantation (LT) recipients.

Methods. A single-center, observational-cohort, retrospective study was conducted in patients undergoing LT from January 2008 to December 2014 to compare complications and survival between those with body mass index (BMI) <35 kg/m² and those with BMI ≥35 kg/m².

Results. The study included 170 patients: 162 (95.3%) with BMI <35 kg/m² and 8 (4.7%) with BMI ≥35 kg/m². The groups significantly differed in overall mortality and graft survival: The risk of death was 3.54-fold higher (95% confidence interval, 1.39–9.03) and the mean graft survival was shorter (61 vs 21 mo; *P* = .001) in the group with BMI ≥35 kg/m². The groups did not significantly differ in rates of biliary complications, arterial and portal vein thrombosis, retransplantation or reintervention, intraoperative requirement for blood products, length of intensive care unit stay, or post-reperfusion syndrome or rejection rates.

Conclusions. Although no significant differences were found between these groups in post-transplantation complications, BMI ≥35 kg/m² emerged as a mortality risk factor in these patients.

OBESITY has been declared the new epidemic of the 21st century [1]. In Spain, it affects 15.5% of the adult population aged 25–60 years [2]. It is associated with hypertension, coronary heart disease, and metabolic disorders, among other comorbidities, and has a major impact on health costs [3]. Obesity is increasingly encountered in liver transplantation (LT) patients, potentially complicating their management [4].

Compared with nonobese LT patients, obese LT patients have been reported to have a greater need for intra- and post-operative blood products, to require longer and more difficult surgery, longer hospital and intensive care unit (ICU) stays, and more reinterventions, and to have higher rates of postoperative biliary and arterial or portal vein complications [5].

The objective of the present study was to analyze the impact of obesity on the morbidity and mortality of LT recipients.

METHODS

We conducted a single-center, observational, retrospective study in patients who underwent LT from January 2008 to December 2014

in the Liver Transplant Unit of the Virgen de las Nieves Hospital of Granada, comparing complications and survival outcomes between 2 cohorts established according to their body mass index (BMI). The BMI was calculated as weight (in kg), corrected by the ascites of the patient, divided by height (in m) squared [1]. Based on the weight and height of the patients recorded at their pre-transplantation evaluation, they were stratified into 2 groups: <35 kg/m² or ≥35 kg/m².

Data were gathered on the biliary complication rate, onset of post-transplantation arterial or portal vein thrombosis, length of hospital and ICU stay, need for retransplantation and reinterventions, requirement for intraoperative blood products, onset of post-reperfusion syndrome, graft rejection, graft survival, and patient survival. Patients were followed for ≥6 months.

Biliary complications and arterial and portal vein thrombosis were detected by imaging studies (ultrasound, computerized

tomography, or magnetic resonance) conducted during the patient follow-up, considering those with clinical or analytic repercussions to be significant.

Central tendency and dispersion measures and absolute and relative frequencies were calculated in the statistical analysis. Pearson chi-square or Fisher exact test was used for bivariate analysis of complications and survival data as a function of BMI group. A multivariate model was constructed to identify the variables related to the final status of the patient, with the use of stepwise regression and calculating odds ratios (ORs) and 95% confidence intervals (CIs). Finally, the overall survival of patients and grafts was analyzed with the use of the Kaplan-Meier method and Cox regression to calculate the hazard ratio (HR) with 95% CI, and the log-rank test was used to compare survival between the groups. IBM SPSS Statistics 19.0 software was used for the statistical analysis; $P < .05$ was considered to be significant.

RESULTS

Liver transplantation was performed in 200 patients at our center from January 2008 to December 2014. BMI data were not available for 30 of these, leaving 170 in the final study population: 162 (95.3%) with BMI $<35 \text{ kg/m}^2$ and 8 (4.7%) with BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$. The mean BMI of the whole study population was $27.44 \pm 4.60 \text{ kg/m}^2$. As presented in Table 1, the groups did not significantly differ in any other demographic variable.

Table 2 summarizes the results obtained from the study of morbidity and mortality variables. No statistically significant between-group differences were found in biliary or vascular (arterial or portal vein) complications, retransplantation or reintervention rates, rejection rate, intraoperative blood

Table 1. Comparison of Demographic Variables Between the BMI Groups

Variable	BMI $<35 \text{ kg/m}^2$ (n = 162; 95.3%)	BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ (n = 8; 4.7%)	P Value
Sex			
Female	28 (17.3%)	2 (25%)	.632
Male	134 (82.7%)	6 (75%)	
Age, y	53.43 ± 9.11	54.25 ± 9.11	.825
Child-Pugh score	7.8 ± 1.85	7.38 ± 2.06	.500
Model of End-Stage Liver Disease (MELD) score	15.94 ± 5.35	17.57 ± 6.13	.391
Etiology			
Alcohol	68 (42%)	4 (50%)	
Hepatitis B virus	3 (1.9%)	0 (0%)	
Hepatitis C virus	31 (19.1%)	1 (12.5%)	
Hepatocellular carcinoma	2 (1.2%)	0 (0%)	
Primary biliary cirrhosis	9 (5.6%)	0 (0%)	
Cryptogenic cirrhosis	9 (5.6%)	1 (12.5%)	
Mixed etiology	24 (14.8%)	1 (12.5%)	
Type of transplant			
Complete cadaver	158 (97.5%)	8 (100%)	1
Split	4 (2.5%)	0 (0%)	
Type of donor			
Brain death	149 (92%)	7 (87.5%)	.830
Systole	13 (8%)	1 (2.5%)	

Table 2. Comparison of Morbidity and Mortality Variables Between BMI Groups

Variable	BMI $<35 \text{ kg/m}^2$ (n = 162; 95.3%)	BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ (n = 8; 4.7%)	P Value
Biliary complications	30 (18.5%)	1 (12.5%)	1
Arterial thrombosis	12 (9.3%)	1 (12.5%)	.554
Portal vein thrombosis	15 (9.3%)	1 (12.5%)	.554
Retransplantation	8 (4.96%)	1 (12.5%)	.359
Death	43 (26.5%)	5 (62.5%)	.041
Reintervention	36 (22.2%)	3 (37.5%)	.386
Rejection	37 (22.8%)	3 (37.5%)	.394
Red blood cell concentrates	3.96 ± 2.83	4.14 ± 2.19	.762
Fresh frozen plasma	1126 ± 983.3	750 ± 612.37	.416
Platelet units	1.28 ± 2.05	1.57 ± 0.53	.093
Post-reperfusion syndrome	31 (19.7%)	1 (12.5%)	1
ICU stay	4.45 ± 4.80	4.25 ± 3.10	.906
Hospital stay	33.73 ± 24.71	26.14 ± 7.38	.699

Abbreviation: ICU, intensive care unit.

product requirement, or onset of post-reperfusion syndrome. However, the mortality rate was significantly higher ($P = .041$) in the group with BMI $\geq 35 \text{ kg/m}^2$ (62.5%), with an HR of 3.54 (95% CI, 1.39–9.03).

Results obtained in the multivariate analysis indicated that the variables related to death were BMI (OR, 6.131; 95% CI, 1.25–29.95), post-transplantation portal vein thrombosis (OR, 5.311; 95% CI, 1.707–16.524), the presence of hepatitis C virus (OR, 3.017; 95% CI, 1.39–6.55), and biliary complications (OR, 2.726; 95% CI, 1.109–6.698).

Graft survival analysis by means of the Kaplan-Meier test (Fig 1) revealed a significantly longer ($P = .001$) mean

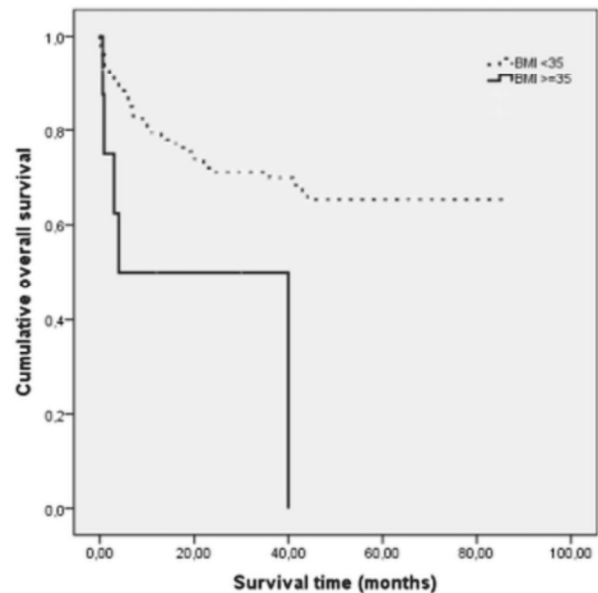


Fig 1. Plot of graft survival functions according to body mass index (BMI, kg/m^2).

survival among the patients with BMI <35 kg/m² (61 mo vs 21 mo).

DISCUSSION

Obesity in LT candidates presents clinicians with an increasingly frequent challenge. There is no consensus in the literature on the association between BMI and morbidity/mortality in transplant patients [5–8], although obesity is considered to be a relative contraindication for LT. Some authors have argued that the association of obesity with negative health outcomes is attributable to the comorbidities of obese patients as much as to obesity per se. Accordingly, one reason for the lack of obesity-related differences observed may be the strict criteria imposed on LT candidates, who are subjected to rigorous controls to minimize comorbidities and thereby optimize outcomes [8].

However, significant differences in survival were reported between different BMI subgroups when stratified according to liver disease etiology [8] and in the present study, in which there was no difference between the BMI groups in the causes of liver disease. Some authors reported higher post-transplantation complication rates in patients with elevated BMI [5], but no significant between-group differences were found in the present study. A BMI of 35 was selected as the cutoff point for group allocation based on evidence of a greater mortality risk in individuals with higher BMI values [5,7].

The main study limitation is its single-center retrospective design, offering level II-2 evidence [9] with the corresponding risk of biases. Nevertheless, these findings support the implementation of measures to promote weight loss in overweight patients seeking LT to reduce mortality and complication rates to levels achieved in normal-weight patients [10].

CONCLUSION

Although patients with BMI ≥ 35 kg/m² undergoing LT at our center showed no significant increase in the rate of post-

transplantation complications compared with those with BMI <35 kg/m², their mortality rate was higher. These findings support calls in the scientific community for the treatment of obesity in LT candidates to optimize the long-term outcomes of this costly procedure [4].

ACKNOWLEDGMENTS

The authors acknowledge the collaboration of the University of Granada in the development of the doctoral thesis project from which this article derives.

A la influencia de la obesidad *“per se”* sobre el desarrollo de fenómenos tromboembólicos hay que sumar el riesgo incrementado de un estado pro-coagulante que supone la agresión de una intervención quirúrgica. Por eso, se estudió la participación de la obesidad en la aparición de trombosis venosas (TVP, TEP o trombosis portal) en los pacientes trasplantados hepáticos. (**Artículo 3:** Influence of body mass index on venous thrombotic complications of liver transplants. Trans Proc 2016; 48:3017-20 (111)).

ARTÍCULO 3:

Molina, A; Vílchez, A; Domínguez, M; García, A; San Miguel, C; R, González and Fundora, Y. Influence of body mass index on venous thrombotic complications of liver transplants. Trans Proc 2016; 48:3017-20.

Artículo 3:

Influence of Body Mass Index on Venous Thrombotic Complications of Liver Transplants

A.R. Molina^{a,*}, A.R. Vílchez^a, M.B. Domínguez^a, A.N. García^a, C.M. San Miguel^a, A.R.R. González^b, and Y.S. Fundora^a

^aUnit of Hepatobiliary-Pancreatic Surgery and Liver Transplantation, Virgen de las Nieves University and Hospital Complex, Granada, Spain; and ^bFIBAO, Granada, Spain

ABSTRACT

Objective. To analyze venous thrombotic complications in transplanted patients as a function of their body mass index (BMI).

Materials and Methods. This single-center, observational retrospective study of individuals undergoing liver transplantation between January 2008 and December 2014 analyzed the frequency of pretransplant portal thrombosis, post-transplant venous complications (early and late portal thrombosis), deep vein thrombosis, pulmonary thromboembolism and the survival outcomes as a function of World Health Organization BMI class.

Results. Liver transplantation was performed in 208 patients during the study period. No statistically significant differences in study variables were found as a function of BMI in bivariate analyses ($P < .05$), and Kaplan-Meier survival analysis results were also nonsignificant.

Conclusion. No differences in the rate of venous thrombotic complications or survival were found as a function of the BMI class of these liver transplant recipients. These findings are in line with previous reports that complication rates are not higher in obese patients and support the proposal that obesity should not be considered a contraindication for liver transplantation based on the risk of venous complications.

OBESITY is an increasingly widespread health problem associated with numerous diseases, including increased insulin resistance, impaired blood pressure regulation, dyslipidemia, diabetes, cardiovascular diseases, cancer, deep vein thrombosis (DVT), pulmonary thromboembolism (PTE), infarction, and brain injuries, among others [1–3]. It has also been reported to increase postoperative complications (respiratory infections, wound complications) and mortality [4–6]. Obesity also acts as a prothrombotic factor, favoring chronic inflammation and altering fibrinolysis regulation [7], and is associated with a higher risk of venous thrombotic complications, especially when combined with other risk factors such as a surgery [8,9].

The objectives of this study were to analyze the frequency of venous thrombotic complications in liver transplant (LT) recipients as a function of their body mass index (BMI) and to determine the influence of BMI on graft and recipient survival.

MATERIALS AND METHODS

This single-center, observational retrospective study included all patients who underwent LT between January 2008 and December 2014 in the Liver Transplant Unit of the Virgen de las Nieves Hospital of Granada. Information was gathered on the presence/onset of pretransplant portal thrombosis, post-transplant venous complications (early and late portal thrombosis), DVT, PTE, and the survival/nonsurvival of the patients. These data were compared as a function of the pretransplantation BMI of the patients, classified in accordance with the World Health Organization as low weight (BMI < 18.49 kg/m²), normal weight (BMI 18.5 to 24.9

Table 1. Results of Bivariate Analyses

	Low Weight (BMI < 19.9), 3 (1.4%)	Normal Weight (BMI 20–24.9), 67 (32.2%)	Overweight (BMI 25–29.9), 65 (31.3%)	Type I Obesity (BMI 30–34.9), 60 (28.8%)	Type II Obesity (BMI > 35), 13 (6.3%)	P
Previous PT	1 (33.3%)	9 (14.3%)	16 (24.6%)	16 (26.6%)	3 (23.1%)	.78
Grade I	1 (33.3%)	7 (11.1%)	13 (20%)	14 (23.3%)	2 (15.4%)	
Grade II	0	2 (3.2%)	3 (4.6%)	2 (3.3%)	1 (7.7%)	
Early post-transplant PT	0	1 (1.5%)	2 (3.1%)	4 (6.7%)	0	.52
Late post-transplant PT	0	2 (3.1%)	2 (3.1%)	1 (1.7%)	0	.94
DVT	0	0	0	0	1 (7.7%)	
PTE	0	1 (1.5%)	0	0	1 (7.7%)	.11
Death	2 (66.7%)	20 (30.3%)	22 (33.8%)	25 (41.7%)	7 (53.8%)	.30
Age (y)	43 ± 19.15	52.51 ± 10.96	53.52 ± 9.15	55.15 ± 7.33	53.15 ± 9.36	
Child-Pugh score	8.33 ± 0.58	7.68 ± 1.61	7.89 ± 1.81	7.57 ± 1.93	7.31 ± 2.12	
MELD score	22.67 ± 4.16	18.08 ± 5.30	18.58 ± 5.27	17.54 ± 3.85	18.38 ± 6.03	
Sex						
Female	1 (33.3%)	17 (25.4%)	8 (12.3%)	6 (10%)	1 (7.7%)	
Male	2 (66.7%)	50 (74.6%)	57 (87.7%)	54 (90%)	12 (92.3%)	
Etiology						
Alcohol	1 (33.3%)	22 (32.8%)	23 (35.4%)	24 (40%)	5 (38.5%)	
Hepatitis B virus		1 (2.5%)		1 (1.7%)		
Hepatitis C virus		9 (13.4%)	11 (16.9%)	7 (11.7%)	1 (7.7%)	
Hepatocellular carcinoma		9 (13.4%)	12 (18.5%)	14 (23.3%)	5 (38.5%)	
Primary biliary cirrhosis	1 (33%)	5 (7.5%)	4 (6.2%)	1 (1.7%)		
Cryptogenic cirrhosis		3 (4.5%)	1 (1.5%)	3 (5%)	1 (7.7%)	
Mixed etiology		6 (9%)	6 (9.2%)	5 (8.3%)		
Others	1 (33%)	12 (16.90%)	8 (12.3%)	5 (8.3%)	1 (7.7%)	
Type of transplant						
Complete cadaver	3 (100%)	64 (95.5%)	64 (98.5%)	60 (100%)	13 (100%)	
Split		3 (4.5%)	1 (1.5%)			
Type of donor						
Brain death	3 (100%)	64 (95.5%)	61 (93.8%)	53 (88.3%)	13 (100%)	
Donors after cardiac death		3 (4.5%)	4 (6.2%)	7 (11.7%)		

Abbreviations: BMI, body mass index; DVT, deep vein thrombosis; MELD, Model for End-stage Liver Disease; PT, portal thrombosis; PTE, pulmonary thromboembolism.

kg/m²), overweight (25 to 29.9 kg/m²), type I obesity (30 to 34.9 kg/m²), or type II obesity (35 to 39.9 kg/m²) [3]. Type III and morbid obesity were not considered due to their lack of representation in our series. The BMI was calculated by dividing the weight (in kg), corrected for ascites, by the square of the height (in meters).

Pretransplant portal thrombosis was defined by pretransplant imaging results and intraoperative findings during the hepatectomy and was classified according to the degree of involvement following the Yerdel classification [10]. Post-transplant thrombosis was considered early when the onset was during the first month and late thereafter. Postoperative follow-up included ultrasound studies on days 1, 7, and 14 postsurgery (more frequently when required).

Patients with suspicion of DVT underwent emergency echo Doppler study of the lower extremities. There was no postoperative echo Doppler screening for DVT. Emergency computed tomography-angiography was performed in patients diagnosed with DVT or showing symptoms suggestive of PTE.

Patient follow-up was conducted until death, retransplantation, or the end of the study period (June 2015). The minimum follow-up period was 6 months.

Central tendency and dispersion measures were calculated for quantitative variables and absolute and relative frequencies for qualitative variables. Quantitative variables are expressed as medians and ranges. Qualitative variables are expressed as percentages. Comparisons were performed with Pearson χ^2 test or, when conditions were not met, Fisher test. The Kaplan-Meier test

was used to study the relationship of BMI with graft and patient survival outcomes. $P < .05$ was considered significant. IBM SPSS Statistics 21 was used for the data analysis.

RESULTS

LT was performed in 208 patients between January 2008 and December 2014. No significant differences in demographic variables were found among the different BMI groups. There were no significant differences between the groups of recipients and donors in sex (always more men), median age, and preoperative Child-Pugh and Model for End-stage Liver Disease (MELD) scores. The most frequent etiology of liver cirrhosis was alcohol consumption in all groups (35.8%) followed by hepatocellular carcinoma (19.3%) and hepatitis C virus (14.2%). The graft was always whole liver except for split-liver transplant in 4 patients. A brain-dead donor was the most frequent type in all groups (93.9% vs 6.1% of donors after cardiac death). The most frequent blood type was A in all groups. No statistically significant differences were found among groups in the surgical technique employed for the transplantation (portal, arterial, biliary reconstruction, portocaval shunt). In recipients, average age was 53.6 ± 9.2 years, BMI was

Table 2. Descriptive Analysis of Rethrombosis

BMI	Pre-LT PT	Post-LT PT	Treatment
26.8	Grade II	Early grade II	Surgical thrombectomy + OAC + antiaggregation
30	Grade II	Early grade II	Surgical thrombectomy
33.8	Grade I	Early grade I	No
33.2	Grade I	Late grade I	OAC + antiaggregation
26	Grade I	Late grade I	OAC
28.4	Grade I	Late grade II	No treatment because of collaterality

Abbreviations: BMI, body mass index; LT, liver transplant; OAC, oral anti-coagulation; PT, portal thrombosis.

$27.4 \pm 4.5 \text{ kg/m}^2$, MELD score was 15.6 ± 5.7 , and CHILD score was 8 ± 1.8 . In donors, average age was 59.5 ± 16.3 years and BMI was $27.6 \pm 3.8 \text{ kg/m}^2$. The results are summarized in Table 1.

No statistically significant differences in venous thrombotic complications were observed among patients with different BMI classes.

Out of the 208 patients in our series, 46 (21.69%) had previous portal thrombosis (type I in 38 cases [17.9%] and type II in 16 [3.8%]), and 6 (13.04%) developed rethrombosis (3 early [6.52%] and 3 late [6.52%]). The individualized treatments are exhibited in Table 2. Multivariate analysis of their relationship with BMI was not possible due to inadequate sample sizes.

The Kaplan-Meier test was not significant in either case ($P = .133$ and $.124$, respectively). The 1-, 3-, and 5-year graft and patient survival rates, respectively, were 67%, 33%, and 33% for low-weight patients; 72%, 65%, and 65% for normal-weight patients; 73%, 66%, and 57% for overweight patients; 57%, 50%, and 50% for type I obesity patients; and 46%, 28%, and 28% for type II obesity patients. However, a lower median survival was observed in patients with BMI > 35 (19 months vs 84 months for the remaining BMI classes).

With respect to the groups with worse survival rates, the causes of death were hepatocarcinoma recurrence ($n = 1$) and peritonitis secondary to intestinal perforation ($n = 1$) in the low-weight group and de novo tumor ($n = 2$), medical causes ($n = 5$) post-transplant hemorrhagic shock ($n = 1$), and hepatocarcinoma recurrence ($n = 1$) in the type II obesity group.

DISCUSSION

Obesity is an increasingly prevalent problem in candidates for LT, but there is no consensus in the literature on their management [11–14]. Above-normal BMI has been associated with a higher risk of DVT [15–17] and other thrombotic events, such as ictus or PTE [18–20]. The pretransplant or post-transplant onset of these thrombotic complications represents a risk factor that can affect outcomes, including survival [21].

In the present sample of patients, no significant relationship was found between BMI and venous

thrombotic complications or survival. This may be attributable to the small sample size of the different BMI groups and the low complication rate; however, numerous studies have also reported that complications were not more frequent in transplanted obese patients, indicating that obesity does not appear to be a risk factor reducing graft or recipient survival [11–14].

Although the impact of obesity on the rate of thrombotic complications and survival is well known in other surgical interventions [1–9], this association was not found in LT, in which the more careful selection of patients [14] may explain the lower complication rate.

CONCLUSION

No differences in venous thrombotic complication rate or survival were found as a function of BMI class, supporting previous reports that obese patients do not have a higher complication index and that obesity should not be considered a contraindication for LT based on the risk of venous complications.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors acknowledge the collaboration of the University of Granada in the development of the doctoral thesis project from which this article derives.

3. INFLUENCIA DEL IMC DEL DONANTE.

Entre los cambios observados en las características demográficas de los pacientes trasplantados de la serie de estudio, también se ha evidenciado un incremento de “donantes con criterios expandidos” (13), entre los que se cuentan aquellos con IMC ≥ 30 kg/m². Se planteó, por tanto, investigar la influencia de la obesidad del donante en las complicaciones aparecidas y la supervivencia a largo plazo de los pacientes trasplantados. (**Artículo 4:** Influence of donor obesity on long-term liver transplantation Outcomes. Trans Proc, 2018. (112)).

ARTÍCULO 4:

Molina, A; Vílchez, A; Domínguez, M and Fundora, Y.
Influence of donor obesity on long-term liver
trasplantation Outcomes. Trans Proc, 2018 (In Press).

Artículo 4:

Influence of Donor Obesity on long-term Liver Transplantation Outcomes

A.Molina Raya, A. Vílchez Rabelo, M. Domínguez Bastante and Y. Fundora Suárez.

Objective: To analyze liver transplantation outcomes according to the body mass index (BMI) of donors.

Methods: A retrospective descriptive study was conducted in patients transplanted at our center between January 2006 and December 2014, comparing outcomes between grafts from obese (BMI \geq 30) and non-obese (BMI $<$ 30) donors. We analyzed the reasons for transplantation, the morbidity-mortality related variables and survival after a minimum follow-up of 24 months. A multivariate logistic model was constructed to predict the mortality. Survival was analyzed with the Kaplan-Meier method, and survival curves were compared using the log-rank test.

Results: The study included 50 obese and 175 non-obese donors. A significant difference between-group was found in the pre-extraction ICU stay of the donors (p=0.006) but not in the post-transplantation complications or survival of the respective recipients (p>0.05). In the multivariate analysis, mortality was significantly associated with the presence of hepatitis C virus (HCV) (p=0.001) in the recipient and with the age of the donor (p=0.043), finding the risk of death to be 2.87-fold higher in patients with *versus* without HCV [95 % CI (1.641-5.043)] and 1.7 % higher with every additional year of donor age [OR 1.017, 95 % CI (1-1.034)].

Conclusions: A significantly longer pre-extraction ICU stay was observed in obese (BMI \geq 30) *versus* non-obese (BMI \geq 30) donors, but no significant between-group difference was found in the post-transplant complications or survival of the respective recipients. The mortality risk was higher in HCV-positive recipients and in those receiving grafts from older donors.

The rising demand for transplantations and decrease in donations has increased the importance of “extended criteria donors” (ECDs) as a means to extend the organ pool. According to the “German Medical Association”¹, ECDs are defined by: age \geq 65 yrs., body mass index (BMI) \geq 30 kg/m², ICU stay \geq 7 days, histologically confirmed steatohepatitis $>$ 40 %, serum sodium \geq 165 mmol/L, total bilirubin \geq 3 mg/dL or transaminases \geq 150 U/L [1].

Grafts from ECDs have been associated with worse outcomes [2]. It has been reported that the ECD features with greatest influence on post-transplant outcomes are donor age, degree of steatohepatitis, and cold ischemia time, while the effects of donor obesity remain unclear [3-5].

With this background, the objective of this study was to investigate the influence of donor obesity on post-transplantation complications and long-term survival.

MATERIAL AND METHODS

A single-center, observational, and retrospective study was conducted in patients undergoing liver transplantation between January 2006 and December 2014 at the Virgen de las Nieves Hospital of Granada (Spain). Donors were classified as obese (Body Mass Index –BMI– \geq 30 kg/m²) or non-obese (BMI $<$ 30 kg/m²) based on their weight and height measured immediately before graft extraction (BMI=weight [kg]/ height [m²]) [6].

Data were gathered on the age, sex, weight, height, BMI, donor type, medical history of interest, and blood group of donors. The same data were gathered on the recipients as well as the reason for transplantation, CHILD and Model for End-stage Liver Disease (MELD) scores, and history of portal vein thrombosis. The study was approved by the hospital ethics committee.

Bivariate analyses of donor data included the aforementioned variables plus the need for vasoactive drugs, length of ICU stay, serology data, ultrasound findings, and pre-extraction analytical results. Additional recipient variables considered in bivariate analyses were the intraoperative need for

blood products, onset of post-reperfusion syndrome, post-transplantation biliary, arterial, or portal complications, need for re-intervention or re-transplantation, graft rejection, and onset of ischemic cholangiopathy. Survival was compared between recipients of grafts from obese *versus* non-obese donors, and the influence of study variables on recipient mortality was analyzed in both groups.

Follow-up ultrasound studies to detect complications were carried out on days 1, 7, and 14 post-transplantation or more frequently when indicated. The minimum follow up for recipients in this study was 24 months (until death, re-transplantation, or end of study period [December 2016]).

Quantitative variables were expressed as means with standard deviation and qualitative variables as percentages. In bivariate analyses, Pearson’s chi-square and Fisher’s tests were used for qualitative variables and the Student’s t-test or Mann-Whitney U test for quantitative variables. A multivariate logistic regression model to predict mortality was constructed by backward stepwise selection. Survival was analyzed by the Kaplan-Meier method, using the log-rank test to compare survival curves. $p < 0.05$ was considered significant. IBM SPSS Statistics 19 was used for statistical analyses.

RESULTS

Out of 225 patients undergoing liver transplantation between January 2006 and December 2014, 175 received grafts from non-obese donors (BMI $<$ 30 kg/m²) and 50 from obese donors (BMI \geq 30 kg/m²).

Tables 1 and 2 report the findings for donor and recipient variables and the results of comparative analysis as a function of donor BMI.

The only significant between-group difference was in the mean length of Intensive Care Unit (ICU) stay ($p = 0.006$), which was longer for recipients of grafts from obese (5.33 ± 4.15 days) *versus* non-obese (4.24 ± 4.47 days) donors. Borderline significant differences were observed in the presence of high blood pressure in donors (16% of non-obese donors vs. 28% of obese

donors; $p=0.086$) and post-transplantation biliary complications (16% of recipients with grafts from non-obese donors vs. 28% from obese donor; $p=0.086$).

Pre-transplantation biopsies were only conducted in livers from two obese donors and five non-obese donors due to the good macroscopic appearance of the liver in the remaining cases. Moderate steatosis was reported in one of the obese cases; and mild cholestasis, steatosis, and chronic portal vein inflammation in the other. In the five non-obese cases, 50 % steatosis was found in one, but findings were normal in the other four.

Mortality-related variables were analyzed, finding that donor age ($p=0.043$) and Hepatitis C virus (HCV)-positivity of the recipients ($p=0.001$) were significantly associated with mortality. A borderline association with mortality was observed for post-transplantation biliary leak ($p=0.062$) and donor history of cardiovascular disease (0.078). Donor BMI was not associated with mortality ($p=0.631$).

Finally, multivariate analysis including all variables showed that mortality was influenced by HCV-positivity in recipients and by donor age, finding the risk of death to be 2.87-fold higher in recipients with HCV (95 % CI [1.641-5.043]) and 1.7 % higher with each additional year of donor age (OR 1.017 95 % CI [1-1.034]).

The mean recipient survival was 69.83 ± 4.09 months in those with grafts from non-obese donors and 74.45 ± 7.33 months in those with grafts from obese donors, while the mean graft survival was 82.33 ± 5.32 months for those from non-obese donors versus 76.03 ± 7.29 months for those from obese donors. Figures 1 and 2 depict the survival curves obtained for recipients and grafts from obese and non-obese donors, respectively.

Actuarial post-transplant survival rates were 79.2 % at 1 year, 65.5 % at 3 years, and 59.3 % at 5 years in obese donor recipients versus 85.4 % at 1 year, 72.8 % at 3 years, and 62.4 % at 5 years in non-obese donor recipients ($p=0.502$, Log-rank test). Graft survival rates were 77.7 % at 1 year, 64.5 %

at 3 years, and 58.5 % at 5 years in those from non-obese donors versus 81.6 % at 1 year, 71.7 % at 3 years, and 61.4 % at 5 years in those from obese donors ($p=0.440$, Log-rank test).

The main causes of death overall (both groups) were post-transplantation onset of infection (25 cases -29.1 %-), and other medical causes (23 -26.7 %-), followed by the onset of *de novo* tumors (15 -17.4 %-), viral reinfection (7 -8.1 %-), arterial complications (6 -7 %-), and recurrence of liver carcinoma (6 -7 %-).

DISCUSSION

The need to augment the pool of liver donors has led to the increased use of ECDs. One of the characteristics of these donors is a BMI ≥ 30 kg/m², and the influence of this factor was investigated in the present study. Other defining characteristics of ECDs, i.e., age, serum bilirubin and/or sodium levels, and ICU stay, were all below ECD threshold values in this series of obese donors (Table 1).

It has been reported that the degree of histologically demonstrated liver steatosis is a more reliable indicator of graft suitability in comparison to donor BMI, [3-5] which is frequently used as a criterion due to its greater reproducibility and accessibility; however, the BMI is not necessarily related to biopsy findings on the degree of steatosis, and the latter are observer-dependent and non-reproducible [7].

Researchers have associated donor obesity with lack of primary graft function, early primary graft dysfunction, need for early re-transplantation, and higher risk of renal failure [7-10]. In the present study, however, no difference was found in the frequency of arterial or portal vein complications, graft rejection, need for re-transplantation, need for intraoperative blood products, or post-reperfusion syndrome between the recipients of grafts from obese and non-obese donors. Borderline significant between-group differences were observed in biliary complications, which were almost two-fold more frequent in recipients of grafts from obese donors (28 % vs. 16 %), although

within the range of frequencies reported in the literature (up to 30 %) [11]. Based on the present findings, it is not possible to establish whether this higher rate of biliary complications was related to donor obesity *per se*. The only significant difference between these groups was in the length of ICU stay, but the slightly longer mean stay in recipients of grafts from obese donors (5.33 ± 4.15 vs. 4.24 ± 4.470 days) cannot be considered clinically relevant.

Finally, an increased risk of death was observed in HCV-positive recipients, as previously reported [12, 13], which may prove to be a modifiable risk factor with new HCV treatments. We also observed that the risk of death was higher with older donor age in our series, although there have been numerous reports of good outcomes after the transplantation of liver grafts from elderly donors [14].

The lack of significant differences in post-transplantation complications or survival

between the recipients of grafts from obese and non-obese donors is in agreement with previous findings and confirms that the transplantation of liver grafts from donors with $\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ is a safe procedure [7, 15].

CONCLUSIONS

We found no significant differences in survival or post-transplant complications except for a slightly longer ICU stay in recipients of grafts from obese *versus* non-obese donors.

When liver grafts from obese donors are used, the risk of death is higher with older donor age and in HCV-positive recipients.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors acknowledge the collaboration of the University of Granada in the development of the doctoral thesis from which this article derives.

Figure 1. Kaplan Meier survival curve for recipients.

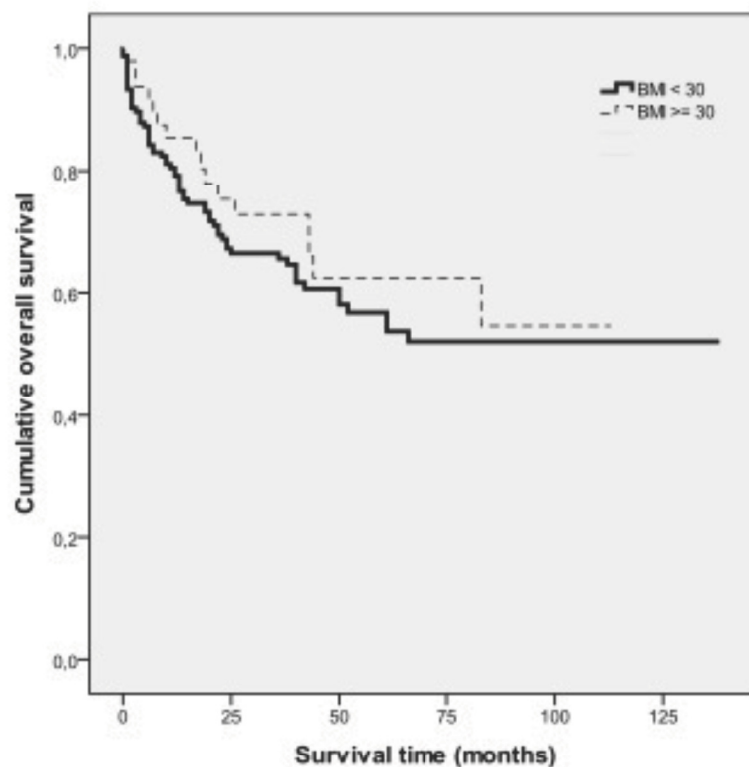


Figure 2. Kaplan-Meier survival curve for grafts.

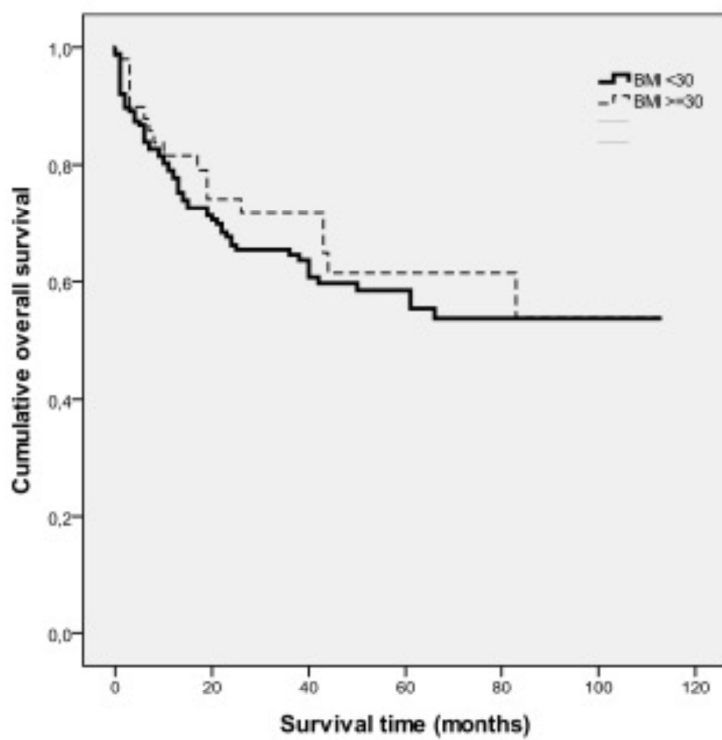


Table 1. Descriptive and comparative analysis of donor variable.

DONORS	NON-OBESE DONORS (BMI <30) n= 175 (77.78 %)	OBESE DONORS (BMI ≥ 30) n= 50 (22.22 %)	p
BMI	26.06 ± 2.80	32.52 ± 2.25	<0.01
Age	57.3 ± 1.27	63.3 ± 2.26	0.025
Age ≤59	89 (50.9 %)	19 (38 %)	0.031
60-69	39 (22.3 %)	7 (14 %)	
70-79	37 (21.1 %)	17 (34 %)	
≥80	10 (5.7 %)	7 (14 %)	
Female	60 (34.5 %)	21 (42 %)	0.419
Male	114 (65.5 %)	29 (58 %)	
Cardiovascular disease	16 (9.1 %)	6 (12 %)	0.590
Diabetes	17 (9.7 %)	3 (6 %)	0.576
High blood pressure	28 (16.0 %)	14 (28.0 %)	0.086
Noradrenalin	74 (44.1 %)	24 (48 %)	1
Dopamine	13 (7.7 %)	2 (4 %)	0.529
Dobutamine	2 (1.2 %)	1 (2 %)	0.544
Bilirubin	1.22 ± 1.55	0.904 ± 0.660	0.814
Sodium	144.48 ± 7.37	143.9 ± 6.30	0.676
HCV-positive	2 (1.2 %)	1 (2 %)	0.544
HBV-positive	30 (18.3 %)	9 (19.6 %)	1
CMV-positive	84 (66.7 %)	22 (61.1 %)	0.675
ICU stay (days)	2.80 ± 3.72	2.09 ± 2.04	0.362
Donor type:			-
Brain death	165 (94.3 %)	47 (94 %)	
Maastrich IIa	6 (3.4 %)	1 (2 %)	
Maastrich IIb	1 (0.6 %)	0 (0 %)	
Maastrich III	3 (1.7 %)	2 (4 %)	
Ultrasound:			-
Not performed	24 (13.8 %)	6 (12.2 %)	
Normal	116 (66.7 %)	33 (67.3 %)	
Moderate steatosis	26 (14.9 %)	8 (16.3 %)	
Cysts	7 (4 %)	2 (4.2 %)	
Steatosis + Cysts	1 /6 %)	0 (0 %)	

Table 2. Descriptive and comparative analysis of recipient variables.

RECIPIENTS	NON-OBESE DONORS (BMI <30) n= 175 (77.78 %)	OBESE DONORS (BMI ≥30) n= 50 (22.22 %)	P
HCV-positive	56 (32.0 %)	16 (32.0 %)	1
Hepatocellular carcinoma	36 (20.6 %)	14 (28.0 %)	0.357
Female	36 (20.6 %)	1 (2.0 %)	0.004
Male	139 (79.4 %)	49 (98.0 %)	
BMI	27,33 +/- 4,45	29,10 +/- 4,49	0,014
Age	53.61 ± 9.22	53.32 ± 7.48	0.513
CHILD	7.53 ± 1.73	8.02 ± 1.76	0.51
MELD	18.33 ± 5.45	18.22 ± 5.25	0.761
Intraoperative blood products:			
Red blood cell concentrates	4.18 ± 3.57	18.22 ± 5.25	0.753
Platelets	2.31 ± 4.15	3.83 ± 6.10	0.115
Fresh plasma	1129.84± 097.42	1133.68±863.6	0.413
Previous portal vein thrombosis	38 (21.7 %)	10 (20.0 %)	0.290
Post-reperfusion syndrome	31 (17.9 %)	8 (16.3 %)	0.963
Complications:			
Biliary	28 (16.0 %)	14 (28.0 %)	0.086
Arterial	24 (13.71 %)	4 (8 %)	
Portal	10 (5.71 %)	4 (8 %)	
Ischemic cholangiopathy	12 (6.9 %)	3 (6.0 %)	1
Acute rejection	48 (27.4 %)	14 (28.0 %)	1
Chronic rejection	4 (2.3 %)	1 (2.0 %)	
Re-transplant	6 (3.4 %)	3 (6.0 %)	0.420
Deep vein thrombosis	0	1 (2 %)	0.222
Pulmonary thromboembolism	1 (0.6 %)	1 (2 %)	0.396
ICU stay	4.24 ± 4.470	5.33 ± 4.150	0.006
Hospital stay	29.84 ± 23.513	30.10 ±21.523	0.779

Capítulo V. Discusión

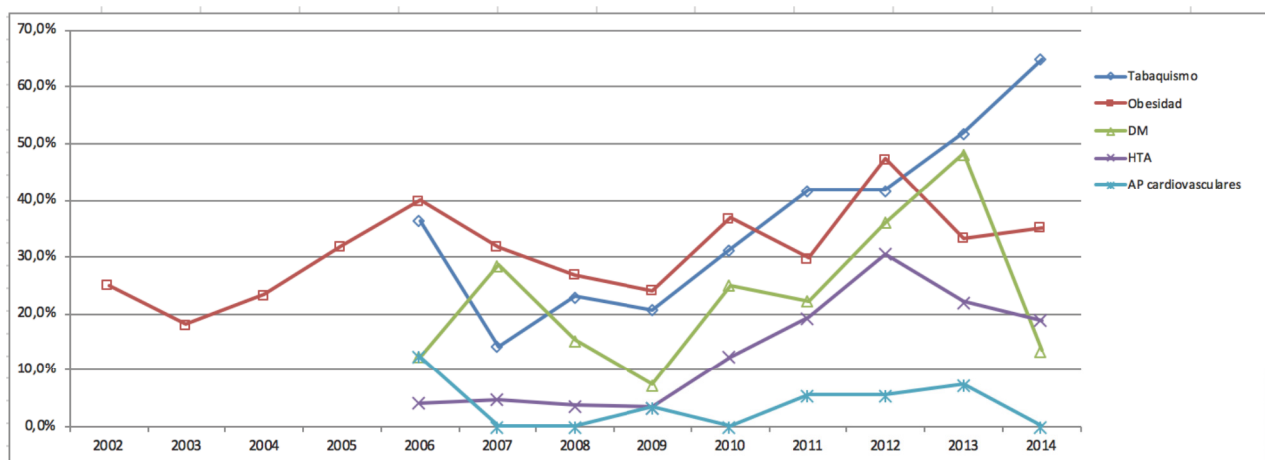
1. ANÁLISIS EVOLUTIVO DE LA COHORTE.

1) Características de los donantes y receptores.

El análisis evolutivo de la cohorte de trasplantados hepáticos en el HUVN, entre 2002 y 2014, ha puesto de manifiesto un cambio importante en las características demográficas de los donantes y receptores del trasplante hepático.

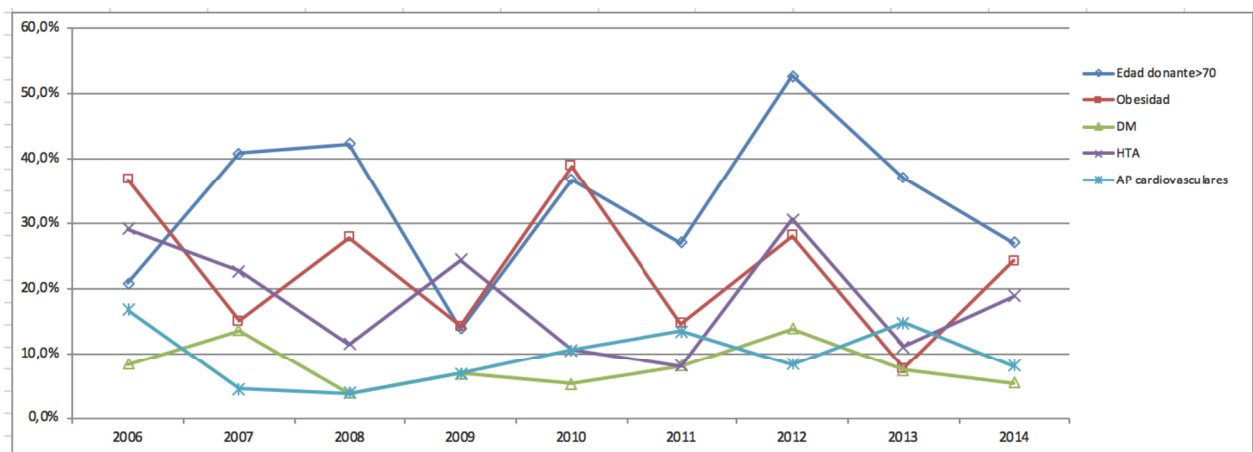
Así, por ejemplo, en los **receptores** de la serie se observa un aumento en el IMC, con una prevalencia de obesidad hasta del 36,5% en el tercer periodo de estudio. De forma paralela apreciamos un incremento de las comorbilidades asociadas a los receptores: con un aumento en las tasas de DM e HTA ($p= 0,018$ y $<0,001$ respectivamente), mayor frecuencia de fumadores ($p<0,001$) e incremento de pacientes trasplantados con síndrome hepato-renal o hepato-pulmonar ($p=0,031$ y $0,022$ respectivamente); así como predominio del sexo masculino ($p=0,03$ para los receptores). El MELD de inclusión en LEA ha permanecido estable, mientras que el CHILD ha disminuido ligeramente con los años ($p=0,001$) (figura 13). La DLPM pre-trasplante no superó el 3,9%, lo que puede explicarse por la alteración en la síntesis de lípidos debida al fallo hepático que presentan los pacientes cirróticos, lo que hace sea difícil que cumplan los criterios diagnósticos pre-trasplante (113).

Figura 13. Evolutivo de las características de los receptores.



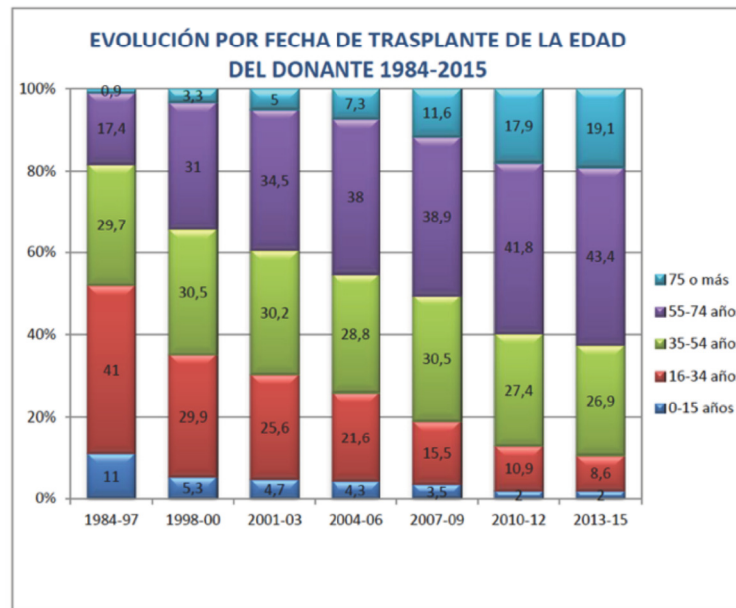
En los **donantes** de la serie, también se ha producido un incremento del IMC medio (con un porcentaje de donantes obesos en torno al 22% en los dos periodos de estudio con datos disponibles), así como un aumento de la edad media ($p=0,005$). Observamos, también, un cambio en la presencia de las comorbilidades (figura 14). El incremento del IMC medio observado entre los donantes no fue tan importante respecto al de los receptores, quizás porque la obesidad se asocia a la aparición de esteatosis hepática, que supone un criterio de invalidez para la donación hepática. Esta característica también se ha visto reflejada en la última memoria de la ONT, donde el 27% de los órganos extraídos fueron rechazados, siendo su causa principal la presencia de un hígado patológico por esteatosis en la mayoría de los casos (9).

Figura 14. Evolutivo de las características de los donantes.



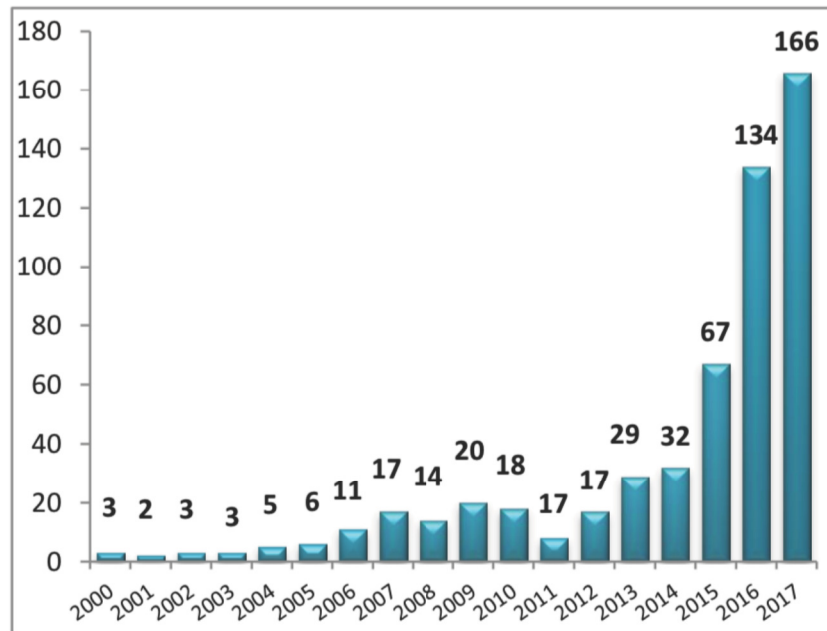
Otro de los cambios observados en las **características demográficas de los donantes y receptores** es el aumento de la edad, evidenciada también a nivel nacional. Así, en el RETH y la Memoria de Trasplante de la ONT de 2017 se aprecia un aumento en la edad de los donantes hepáticos ($p=0,005$) (figura 15), con predominio del sexo masculino (73%) e incremento de los receptores hepáticos mayores de 60 años (que representan casi el 40% del total) (9,26).

Figura 15. Evolución de la edad de los donantes hepáticos de 1984 a 2015. ONT (26).



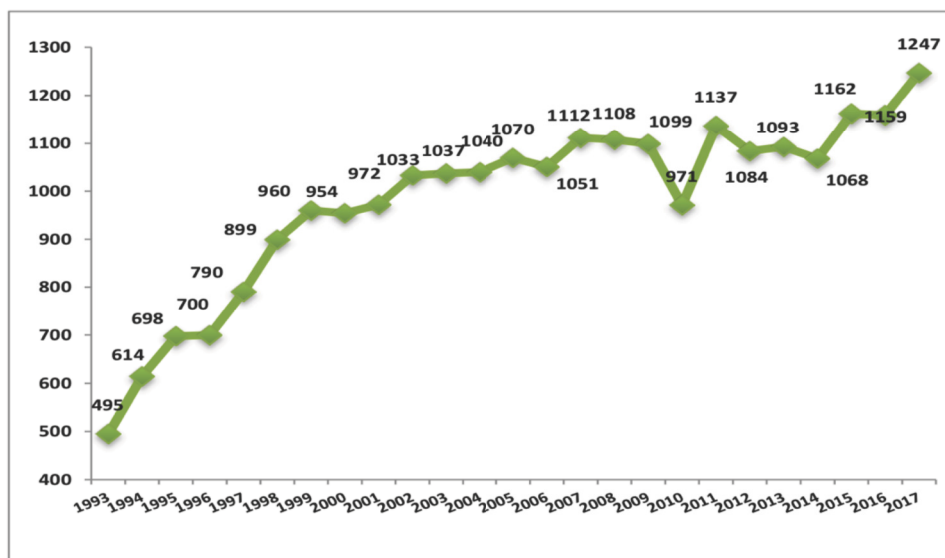
El cambio en el “perfil de donante” es evidente; inicialmente se trataba un donante cadáver más joven, como consecuencia de accidentes de tráfico y en fechas más recientes encontramos donantes más añosos fallecidos por ACV (siendo el 66,7% de los donantes de 2017 por dicha causa) (9). Además, la necesidad de incrementar el pool de donantes, manifestado en la última memoria de la ONT, ha hecho prosperar el uso de “donantes no convencionales”, que suponen un 17,86%, constituyendo los donantes procedentes de asistolia el aumento más importante (9) (figura 16). El HUVN incorporó la donación en asistolia el año 2011, lo que supuso un cambio en el tipo de donante en el tercer periodo ($p=0,013$).

Figura 16. Evolución de la donación en asistolia. ONT (9).



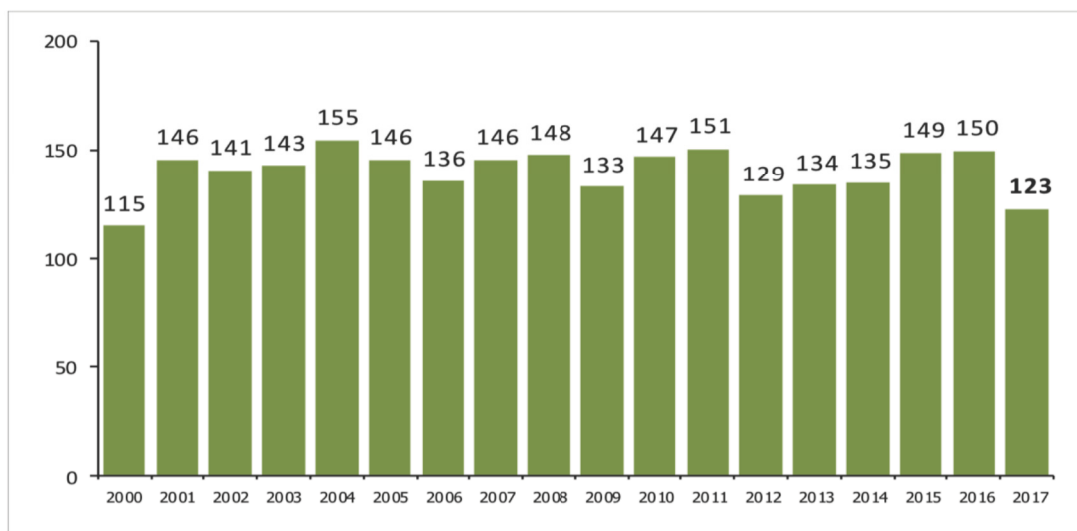
El aumento de las indicaciones de trasplante hepático, sumado a la progresiva seguridad del procedimiento, tiene como consecuencia un incremento en la actividad trasplantadora a nivel global, con un desajuste entre la oferta y demanda de órganos (114) (figura 17).

Figura 17. Actividad del trasplante hepático en España de 1993 a 2017. ONT (9).



Dicho incremento de la actividad trasplantadora, unida a la disminución del número de donantes óptimos, condiciona anualmente un descenso de órganos viables para toda la población incluida en lista de espera. Todo ello hace que el **tiempo medio en lista de espera activa** se incremente, de forma similar a lo observado en la serie a lo largo de los años, con un tiempo medio máximo de 151 días para el periodo de 2010 a 2014 ($p=0,001$) (figura 18). Según la ONT, el tiempo medio de permanencia en lista para los trasplantados durante el año 2017 fue de 123 días (9). Paralelamente, y como consecuencia de dicha carencia de órganos, se produce un aumento de la mortalidad en lista de espera. Así, en el año 2017, entre los 1920 pacientes incluidos en LEA a nivel nacional, se produjeron 58 fallecimientos (3,02%) (9).

Figura 18. Permanencia en lista de espera (días) de 2000 a 2017. ONT. (9)



2) Complicaciones post-operatorias.

En la serie de estudio se ha observado una disminución en los **tiempos operatorios** ($p<0,001$) que, asociada a la mayor experiencia técnica del equipo, reportaría ventajas a los pacientes al descender su exposición a la agresión que supone la cirugía, con todo lo que ello conlleva en términos de morbi-mortalidad. En el HUVN se realizó en todos los receptores la técnica de Piggy-Back para la hepatectomía, lo que permite un mejor manejo hemodinámico de los pacientes (14). Quizás por ambos motivos, la cantidad de

hemoderivados requeridos intraoperatoriamente ha disminuido, pese a la mayor dificultad técnica de las intervenciones al seleccionar pacientes con más comorbilidades. Encontramos diferencias significativas en todos ellos, con un descenso en las cantidades requeridas con el tiempo ($p < 0,001$ para los requerimientos de CH, PFC o concentrados de protrombina y $p = 0,039$ para las UTPs). Dicho descenso también ha sido observado en otras series, donde la mayor experiencia del equipo quirúrgico determina su necesidad (115). La importancia de este hecho reside en la asociación descrita entre la supervivencia y los requerimientos intraoperatorios de hemoderivados, sabiendo que existe una fuerte relación con la mortalidad en pacientes politrasfundidos (116,117).

Con la mayor experiencia del equipo quirúrgico y el descenso en los tiempos operatorios, se ha producido una disminución en la realización del **shunt porto-cava temporal** ($p < 0,001$) durante los trasplantes. Además, ha sido posible gracias al perfeccionamiento de la política de distribución y priorización de órganos en nuestra comunidad, que permite minimizar los tiempos de isquemia.

En el análisis de la serie, también se ha observado un incremento del **síndrome post-reperfusión** ($p = 0,03$) del 5,9% en el primer periodo al 19,2% en el tercero. Consideramos que dicho aumento podría ser multifactorial: uso más extendido de donantes marginales (más añosos, donantes en asistolia...), mayor edad y comorbilidades del receptor, tiempos de isquemia, tiempos operatorios, realización de shunt porto-cava, etc. (118).

La presencia **trombosis portal previa** es muy frecuente en pacientes con cirrosis avanzada y supone un factor de riesgo para la aparición de trombosis portal post-trasplante. Su presencia se asocia al tabaquismo, obesidad, cirrosis y alteraciones metabólicas o genéticas entre otros factores; su incidencia varía entre el 2 y el 26% según las series (119). En nuestro estudio, la frecuencia observada varió ligeramente a lo largo del tiempo (33,3% vs. 20,6% vs. 23,7%; $p = 0,407$).

Análogamente, las **trombosis portales** aparecidas en el **post-operatorio** fueron similares en todas las etapas (8,3% vs. 3,9% vs. 5,1%). Al realizar un análisis de la tasa de re-trombosis portal encontramos que entre los pacientes con trombosis portal post-trasplante, el 57% del primer periodo ya presentaba trombosis previa, y el 50% en el segundo y tercero. El estado de desregulación de la coagulación que se produce en el trasplante, sumado a la agresión quirúrgica (que es un factor protrombótico conocido) y la presencia de otros factores de riesgo (como puede ser la obesidad) podrían favorecer la aparición de una nueva trombosis portal en estos pacientes (16).

Hemos observado gran variabilidad en el tipo de **reconstrucción arterial** realizada, con predominio en todos los periodos de la anastomosis del tronco celíaco del donante a la arteria hepática común del receptor ($p < 0,001$). Ha disminuido la presencia de **variantes arteriales** de los donantes (34,7% vs. 29,4% vs. 19,2%; $p = 0,026$). El porcentaje de **trombosis arterial post-trasplante** se incrementó con los años (5,9% vs. 7,8% vs. 15,4%). Se conoce la relación de la trombosis de la arteria hepática con factores técnicos, la edad del donante, la presencia de un flujo arterial turbulento, rechazo, realización de quimioembolizaciones arteriales pre-trasplante y otros factores (como la obesidad, DM o HTA) (16,120). Al estudiar dichos factores en nuestra población, observamos un incremento de la presencia de DM e HTA, así como una mayor edad media de los donantes en el último periodo (todos los cuales pueden favorecer la arterioesclerosis). También destaca que 1 de cada 4 pacientes con trombosis arterial tenía variantes arteriales que condicionaron una reconstrucción quirúrgica más compleja.

La introducción en el HUVN durante 2017 de la flujometría intraoperatoria (que mide el volumen de sangre – en mililitros por minuto- que circula por un vaso sanguíneo) podría ayudar a mejorar los resultados, al conseguir identificar “anastomosis de riesgo”, permitiendo instaurar medidas profilácticas (como el uso de antiagregación y/o anticoagulación) y prevenir, así, la aparición de complicaciones vasculares, o facilitar su diagnóstico más temprano.

Las **complicaciones biliares post-trasplante** han descendido con el tiempo (30,6% vs. 16,7% vs. 19,9%; $p=0,05$). Destaca un descenso en la **fuga biliar** (12,9% vs. 2,9% vs. 3,2%; $p=0,054$) cuyo mayor porcentaje en los primeros pacientes trasplantados podría relacionarse con realización de forma sistemática de anastomosis biliares con tutor intraluminal (tipo Kher) al inicio de la serie. Esta técnica solo se utilizó posteriormente cuando existían diferencias de calibre o dudas sobre la viabilidad de la anastomosis por dificultad técnica en su confección. Por otro lado, la presencia de **estenosis biliar anastomótica post-trasplante** (tanto precoz como tardía) permaneció similar en todas las etapas. En los casos en los que se realizó tratamiento conservador de las complicaciones biliares fue porque no presentaron repercusión clínica ni alteración analítica; se trata de un diagnóstico radiológico debido a la alta sensibilidad de las pruebas actuales que pueden identificar como estenosis discordancias de calibre en la anastomosis realizada. El porcentaje de complicaciones radiológicas en la serie de estudio fue del 18,18% en el segundo periodo y 15,38% en el tercero.

La **colangiopatía isquémica** ha presentado un ligero incremento con los años, especialmente en el tercer periodo (3,5% vs. 5,9% vs. 8,3%; $p=0,435$). Éste hecho podría estar en relación con la incorporación al programa de donación en asistolia desde el año 2011; siendo el 21,43% de las colangiopatías observadas en el periodo 2010-2014 por asistolia.

La mayoría de los pacientes trasplantados no precisaron **reintervenciones**. Se observa también un descenso a lo largo de los años de las reintervenciones tras el primer mes ($p<0,001$), siendo la eventroplastia/hernioplastia la principal indicación. La mejora de la técnica quirúrgica y experiencia del equipo trasplantador podrían justificar estos resultados.

También se aprecia un descenso en los **retrasplantes** realizados de forma tardía (8,2% vs. 3,9% vs. 2,5%). La mayoría de los retrasplantes fueron tardíos (15 de los 20

retrasplantes realizados), destacando como causas más importantes para el retrasplante tardío: la colangiopatía isquémica (en 7 pacientes) y el rechazo crónico (en 5).

Las tasas de **rechazo agudo y crónico** fueron similares en todos los periodos.

Se observa un ligero aumento de las **complicaciones médicas** como el TEP que ha pasado del 1,2% al 2,6%, las complicaciones cardiovasculares, del 2,9% al 3,8%, la DM post-trasplante, del 34,3% al 44,2% y la HTA post-trasplante, del 43,1% al 53,8%. Estas complicaciones suelen aparecer a largo plazo, por encima de los 10 años de seguimiento, por lo que, en el análisis futuro de la serie, tras un mayor tiempo de seguimiento de la población, podrían modificarse estos resultados. El aumento reseñado podría estar relacionado con las comorbilidades ya presentes pre-trasplante en los pacientes de estudio. Se ha descrito que cuando asociado al trasplante aparecen tres o más de los factores definitorios del síndrome metabólico (HTA, DM, DLPM y obesidad) se incrementa hasta un 50% el riesgo de sufrir daño cardiológico (113,121). Por tanto, es importante optimizar estas comorbilidades pre-trasplante para poder así mejorar los resultados post-trasplante.

Asimismo, se ha evidenciado un incremento de la DM respecto al pre-trasplante, duplicando prácticamente su tasa (del 14,7% al 34,3% en el segundo periodo y del 27,6% al 44,2% en el tercero). También ha aumentado el porcentaje de diabéticos que precisaban de insulina para el control de las glucemias en la serie de estudio, del 66,6% pre-trasplante al 80% post-trasplante de 2006-2009 y del 51,16% al 75,3% de 2010 a 2014 ($p=0,408$). Estos datos nos reflejan un perfil de pacientes más graves y frágiles, con un mayor riesgo de complicaciones asociadas a dicha patología como nefropatía, neuropatía, afectación vascular, etc. Así, de una forma más evidente, también se aprecia un crecimiento de la HTA en la segunda etapa (del 3,9% pre-trasplante al 43,1% post-trasplante) y en la tercera etapa (del 21,2% al 53,8%). Algunas series estiman la prevalencia de DM pre-trasplante en torno al 15% y 30-40% post-trasplante (113). Respecto a la HTA, la evidencia científica

indica entre el 15% pre-trasplante y el 60-70% post-trasplante (113). Para la DLPM se describe un 15% pre-trasplante y un 50-70% post-trasplante (113).

La serie de estudio de esta Tesis Doctoral parte de una población pre-trasplante con mayor prevalencia de DM e HTA respecto a lo descrito en la literatura (hasta el 27,6% de pacientes diabéticos en el tercer periodo y 21,2% de hipertensos), lo que justificaría unos peores resultados pos-trasplante en términos de morbi-mortalidad. Por ejemplo, se ha relacionado la intolerancia a la glucosa *de novo* en el post-trasplante con la presencia de rechazo agudo/crónico o trombosis de la arteria hepática, entre otros (113).

Debemos considerar también los efectos adversos de la inmunosupresión administrada a los pacientes trasplantados, que puede generar resistencia a la insulina y diabetes asociada a la toma de corticoides; e hiperglucemia en pacientes en tratamiento con ciclosporina y tacrolimus, así como HTA (por aumento de la vasoconstricción renal) o dislipemia (por ocupación/saturación de los receptores de la LDL) (113). De los pacientes diabéticos post-trasplante, aproximadamente el 60% tomaban corticoides de inducción y el 60% tacrolimus. De los pacientes con HTA, en torno al 6% estaban en tratamiento con corticoides de inicio y el 48% con tacrolimus.

En la serie, el **tratamiento inmunosupresor** se individualizó según las características del paciente, ajustando la dosis de inmunosupresión según los niveles plasmáticos del fármaco, peso del paciente o desarrollo de complicaciones (como rechazo o insuficiencia renal). En el análisis observamos un cambio en la pauta de inmunosupresión utilizada en el post-trasplante, con un descenso en el uso de la ciclosporina de inicio y mantenimiento ($p=0,028$ y $0,046$, respectivamente) a favor de otros inhibidores de la calcineurina como el tacrolimus ($p=0,021$ de inicio). Ha crecido el uso de anti-CD20 de inicio en casos de insuficiencia renal en el post-trasplante inmediato ($p=0,049$), asociado posiblemente al incremento del uso de tacrolimus que produce toxicidad renal. Como inmunosupresión de mantenimiento, la combinación de tacrolimus y micofenolato ha sido la más utilizada. Destaca la introducción creciente de everolimus

como inmunosupresor de mantenimiento ($p=0,005$) en pacientes con insuficiencia renal post-trasplante.

Por otra parte, la **estancia media hospitalaria** ha crecido ligeramente con los años (21 días *vs.* 17 *vs.* 27,5; $p<0,001$), probablemente asociado al aumento de las comorbilidades de nuestros pacientes y al incremento en la aparición de algunas complicaciones post-trasplante observadas. Algunos estudios señalan que la obesidad, el MELD y la DM pre-trasplante son los factores predictores más importantes de un elevado riesgo de complicaciones en el post-operatorio, lo cual tiene como consecuencia un incremento en la estancia hospitalaria (121,122).

3) Supervivencia y causas de éxitus.

El **análisis de la supervivencia** mediante los test de Kaplan Meier y de log-rank mostró un descenso en la supervivencia del injerto durante el segundo y tercer periodo ($p=0,049$), y lo hace de forma especialmente evidente a los 12 meses post-trasplante. De forma similar ocurre en la supervivencia del receptor ($p=0,058$). La literatura científica describe de forma generalizada una tasa más elevada de mortalidad en los tres primeros meses post-trasplante, en relación a la disfunción primaria del injerto, complicaciones técnicas e infecciones. A partir del primer año, el *éxitus* suele producirse por recurrencia de la enfermedad hepática, rechazo crónico o complicaciones tardías relacionadas con la inmunosupresión (26,123). El análisis multivariante realizado en la serie de estudio, mostró un mayor riesgo de éxitus según el periodo en el que se realizó en trasplante (HR 1,77 [IC 95% 1,03-3,05]; $p=0,039$ para el segundo periodo comparado con el primero y HR 2,06 [IC 95% 1,21-3,5]; $p=0,007$ para el tercer periodo comparado con el primero). Otras variables relacionadas con un mayor riesgo de *éxitus* fueron la presencia de VHC (HR 1,62 [IC 95% 1,12-2,32]; $p=0,010$), el IMC del receptor (HR 1,04 [IC 95% 0,99-1,08]; $p=0,085$), la gravedad de la trombosis portal previa (HR 1,04 [IC 95% 0,67-1,63]; $p=0,851$ para la grado I y HR 1,31 [IC 95% 0,60-2,83]; $p=0,499$ para la grado II), la necesidad de retrasplante (HR 1,41 [IC 95% 0,19-10,74]; $p=0,740$) o la aparición de complicaciones biliares (HR 1,22 [IC

95% 0,81-1,84]; $p=0,349$). La mayor gravedad de los trasplantados hepáticos de la serie, con mayor número de comorbilidades y la peor calidad de los donantes hepáticos (más añosos) podría justificar también la menor supervivencia encontrada en los distintos periodos de la serie de estudio. No fue posible la confirmación de esta hipótesis mediante el análisis estadístico por los datos faltantes del primer periodo de la serie. En ésta línea, algunos estudios previos han descrito una menor supervivencia en pacientes con DM, HTA e insuficiencia renal crónica (113,124,125). También que la presencia de síndrome metabólico o de alguna de sus patologías definitorias – HTA, DM, DLP y obesidad- son factores predictores de morbi-mortalidad post-trasplante y empeoran el pronóstico (113,121,126).

Una vez superada la barrera de la supervivencia post-trasplante a corto plazo por la mayor experiencia en el proceso, los pacientes presentan problemas crónicos derivados de los efectos adversos de la inmunosupresión y de las comorbilidades que tienen (123). Por otro lado, la presencia previa al trasplante de ascitis refractaria, encefalopatía hepática aguda, síndrome hepato-renal o hepato-pulmonar, sangrado por varices esofágicas o presencia de VHC, son factores que clásicamente se han descrito como relacionados con una menor supervivencia (9,26). Al analizar estas variables de interés en la serie vemos como el porcentaje de pacientes con VHC en las distintas etapas es similar (38,8% vs. 33,3% vs. 30,1%; $p=0,392$), con un incremento del síndrome hepato-renal (1% vs. 7,1%; $p=0,031$) y hepato-pulmonar (2% vs. 9%; $p=0,022$), de la ascitis refractaria (2,35% vs. 13,72% vs. 8,33%), la encefalopatía recurrente (1,17% vs. 0,98% vs. 7,69%) y la hemorragia digestiva recidivante (0 vs. 1,96% vs. 2,56%). Estas peores condiciones pre-trasplante de nuestros receptores han influido, sin duda, en los resultados observados.

Respecto a las **causas de éxitus** de los pacientes estudiados, las relacionadas con el tratamiento inmunosupresor fueron las predominantes en todos los periodos (29% vs. 37,8% vs. 42,9%; $p=0,316$). Han descendido de forma drástica las muertes intraoperatorias del 12,9% en el primer periodo al 1,6% en el tercero, lo que podría deberse al aumento de conocimiento y experiencia del equipo de quirófano (cirujanos, anestesistas y enfermería).

Por el contrario, se han visto incrementadas las muertes por causas médicas (del 6,5% al 23,7%, del primer al tercer periodo), posiblemente por el incremento de las comorbilidades de los pacientes.

También han descendido los *éxitus* por recidiva de la enfermedad de base ($p=0,027$) del 29% al 8%. En el caso de la reinfección viral el cambio fue del 12,9% *vs* 8,9% *vs* 3,2% en los distintos periodos. Hasta hace unos años la reinfección por el VHC en el post-trasplante era casi universal (evidenciando histológicamente signos indirectos de afectación hepática por el virus hasta en el 45% de los pacientes entre los 3 y 20 meses post-trasplante), lo que condicionaba una hepatitis crónica hasta en el 25% de los casos, conduciendo finalmente a la pérdida del injerto (127,128). Las nuevas terapias con Antivirales de Acción Directa (AAD) introducidas desde el año 2013 están produciendo un cambio en la evolución natural de este proceso (129), ya que en los pacientes con respuesta al tratamiento en los que se consigue curación del VHC se ha observado una disminución del riesgo de desarrollo de HCC, con regresión de la fibrosis hepática (en algunos incluso resolución de la cirrosis), contribuyendo a una disminución en la morbi-mortalidad (8).

También se observó dicho descenso en el caso del HCC del 12,9% al 11,1% y 3,2%, respectivamente; la mejora en la sensibilidad diagnóstica de las pruebas de imagen pre-trasplante (que nos permiten seleccionar a pacientes con HCC que no superen los criterios de Milan con mayor certeza), así como el uso de terapias puente para infraestadificar el HCC justificarían estos resultados.

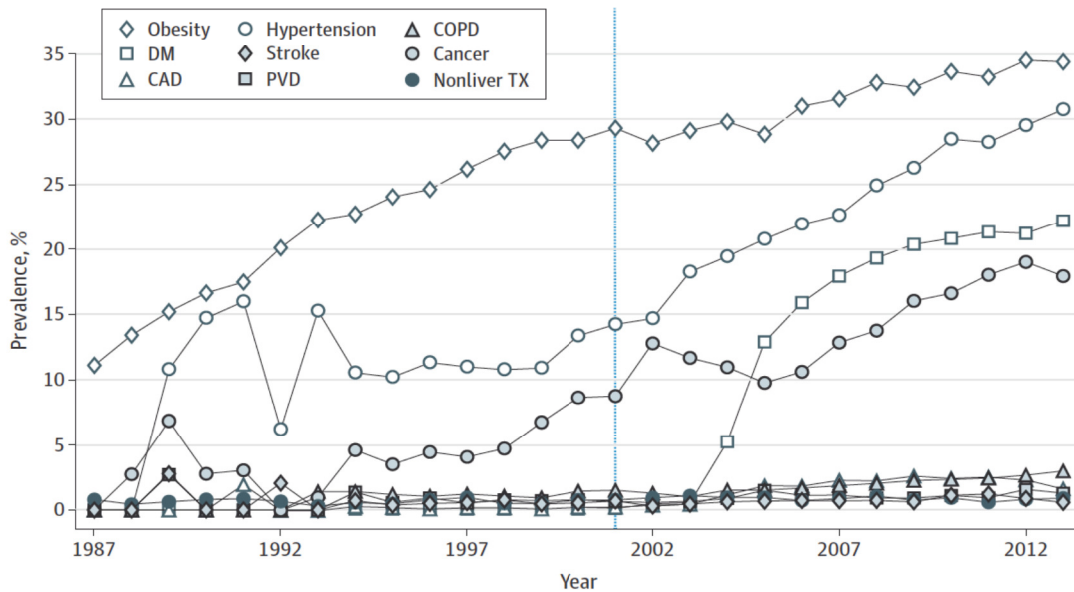
2. INFLUENCIA DEL IMC DEL RECEPTOR.

1) Prevalencia de la obesidad en los receptores hepáticos e importancia de su valoración preoperatoria.

Los pacientes obesos suponen un desafío creciente en la práctica clínica por su ascendente prevalencia. Uno de los cambios observados en la serie de pacientes estudiados, ha sido el **aumento del IMC a lo largo del tiempo** en los receptores trasplantados, lo que está en consonancia con el incremento del sobrepeso y la obesidad en la población mundial (2). Así de los 343 pacientes estudiados, el 31,77% presentan obesidad; tipo I en el 27,4% (94/343), tipo II en el 3,79% (13) y tipo III en el 0,58%. Éstas cifras nos sitúan en un rango superior al último informe de la OMS (30), donde el 23,3% [17,8 – 29,1%] de la población adulta (mayor de 18 años) tenía obesidad en el año 2014; y son más acordes a lo descrito en Estados Unidos, donde la tasa de obesidad en la población trasplantada es superior al 30% entre 2007 y 2013 (130).

Hemos asistido últimamente a un empeoramiento del estado basal de los candidatos a TH, con un incremento de sus comorbilidades asociado tanto al envejecimiento de la población como al incremento del IMC de los pacientes incluidos en lista de espera (130). (Figura 19). Así, la media del IMC de los pacientes sometidos a TH en los EEUU ha sufrido un incremento progresivo con los años, pasando de ser de 25,67 kg/m² en el periodo de 1987-1993 a 28,05 kg/m² en los años 2007-2013. También se ha observado como la proporción de obesos candidatos a TH se ha visto incrementada del 18,15% al 33,09% en el mismo periodo de tiempo (130).

Figura 19. Prevalencia de comorbilidades en receptores adultos de TH con el paso de los años (130).



CAD: enfermedad arterial coronaria; COPD: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; PVD: enfermedad vascular periférica; TX: Trasplante.

El aumento de la prevalencia de obesidad en la población trasplantada hepática, por encima de la población general, podría deberse a una sobreestimación del peso en estos pacientes por la ascitis que presentan. Así, Leonard y cols. indican que entre un 11-20% de los pacientes con sobrepeso se podrían reclasificar con un IMC menor al ajustar el peso por la ascitis (82). En la serie de estudio del HUVN, los receptores fueron valorados por la unidad de nutrición del hospital y se **ajustó su peso por el grado de ascitis**. Este ha sido el peso utilizado para el cálculo final de IMC en este trabajo. Caso especial suponen los pacientes con ascitis refractaria, donde el volumen de líquido intraabdominal puede superar los 6-7 litros, haciendo que la estimación del peso pueda no ser real. Entre los pacientes obesos incluidos en este estudio, únicamente 6 (6,38%) pacientes obesos (tipo I) presentaban ascitis refractaria.

2) Complicaciones post-operatorias y mortalidad.

Es conocida la asociación de la obesidad a patologías como la HTA, DM, DLPM, cáncer, TVP o TEP, entre otras muchas (37,43,121,130–132). Los pacientes con sobrepeso y/o obesidad sometidos a una intervención quirúrgica también tienen una mayor probabilidad de complicaciones post-operatorias. El trasplante hepático, sin embargo, supone un caso particular, ya que aún no existe consenso en la literatura científica sobre la influencia real de la obesidad en los resultados post-trasplante y tampoco se ha podido establecer el punto de corte de IMC a partir del cual aumenta de manera significativa la morbi-mortalidad de los pacientes trasplantados (54,67,68,70,72,133,134).

Los resultados contradictorios publicados hasta la fecha en la literatura científica podrían justificarse por los cambios sufridos en la población trasplantada hepática durante los últimos años, lo que hace que dependiendo de la fecha del estudio la prevalencia de la obesidad haya cambiado, obteniéndose conclusiones distintas. Del mismo modo, los avances en la medicina (tanto en el diagnóstico precoz como en el tratamiento de las comorbilidades, manejo de complicaciones aparecidas o mejora de la técnica quirúrgica) también han influido en los diferentes resultados publicados en términos de morbi-mortalidad a lo largo del tiempo.

Otra posible explicación para esta variabilidad de los resultados, podría encontrarse en el hecho de que no existe unanimidad en los valores de corte o estudio de IMC considerados en las diferentes publicaciones, ni homogeneidad en la forma de evaluar los resultados (qué complicaciones se miden, cuando, cómo se evalúan, supervivencia del injerto y paciente, puntos de corte para medir la supervivencia), o en la realización de los análisis estadísticos empleados para analizar los datos obtenidos (tipos de análisis estadísticos empleados, control de posibles variables que puedan actuar como factores de confusión, tamaños muestrales muy variados) (69).

Además de todo esto, hay que tener en cuenta que en muchos centros se aplican restricciones para la entrada en lista de espera en pacientes con elevado IMC (considerando el $\text{IMC} \geq 40$ como una contraindicación y en algunos incluso un $\text{IMC} \geq 35$, si está asociado ciertas comorbilidades) (135), por el miedo a presentar más complicaciones y a una menor supervivencia (136).

La obesidad está considerada hoy en día como una contraindicación relativa para el TH, y se incluye como uno de los criterios de selección de los candidatos a trasplante hepático (55), quienes son sometidos a controles rigurosos para minimizar las comorbilidades y así optimizar los resultados de este complejo proceso. Sin embargo, se desconoce si la asociación encontrada entre obesidad y resultados adversos del trasplante sería atribuible a la obesidad “*per se*” o a las comorbilidades de los pacientes obesos (72).

Algunos estudios observan una mayor tasa de “no función primaria” del injerto con mayor mortalidad inmediata, al año y los dos años post-trasplante en pacientes con $\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$ (66,67). Sin embargo, otros, como el realizado por Singhal y cols. del año 2014 (69), sobre trasplantados hepáticos con $\text{IMC} < 40$ vs. $\geq 40 \text{ kg/m}^2$ no encontraron diferencias en la supervivencia del injerto y receptor entre los dos grupos. Sí observaron que los pacientes obesos con $\text{IMC} \geq 40 \text{ kg/m}^2$ tenían mayor estancia hospitalaria y precisaron con más frecuencia rehabilitación al alta.

LaMattina observó por su parte en una cohorte de 813 TH, entre 1997 y 2008, mayores tiempos operatorios, con más necesidad de hemoderivados intraoperatorios y en las primeras 48 horas post-trasplante, mayores tasas de complicaciones técnicas intraoperatorias (embolismo aéreo, sangrado, daño o malposición de la arteria hepática...), una mayor estancia en UCI, con más complicaciones infecciosas, de la herida quirúrgica y biliares que precisaron reintervención entre los pacientes obesos (68). También evidenciaron una mayor frecuencia de TVP en los pacientes obesos tipo III. Respecto a la supervivencia, los autores describen un descenso de la supervivencia del injerto (HR 1,62, IC 95% 1,02-2,65, $p=0,04$) y del receptor (HR1,82; IC 95% 1,09-3,01; $p=0,02$) en los pacientes

con obesidad tipo II. A pesar de todo, en el análisis multivariante la obesidad no mostró ser un factor de riesgo independiente para la supervivencia del injerto o del receptor; en cambio si lo fueron los injertos de asistolia, los de donantes añosos, la diabetes del receptor y el MELD en el momento del trasplante (68). En un estudio más reciente publicado en 2015 en una serie con 785 trasplantados divididos por las categorías de IMC de la OMS, los autores no encontraron diferencias en los tiempos operatorios, requerimientos de hemoderivados, tiempos de isquemia (fría o caliente), estancia hospitalaria y de UCI, sangrado en el post-operatorio, necesidad de reintervención, trombosis de la arteria hepática o la vena porta, complicaciones biliares o infecciones (137). Sin embargo, la supervivencia a largo plazo (5 y 7 años) si fue significativamente menor para el injerto y el receptor en los pacientes con $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ (137).

Nair y cols. en una revisión de la United Network for Organ Sharing (UNOS) de EEUU entre 1988 y 1996 describieron una menor supervivencia de los trasplantados con obesidad tipo II y III (67). Sin embargo, en otro estudio de Leonard et al. usando los datos del National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases de EEUU obtuvieron excelentes resultados en los pacientes obesos tipo II y III al corregir el IMC por la ascitis (82).

Nair y cols. también analizaron la influencia de factores de mal pronóstico conocidos en las intervenciones de TH como la obesidad, diabetes, insuficiencia renal, enfermedad cardiovascular o cirugía previa y describieron una mayor estancia en UCI y hospitalaria en los pacientes obesos con $IMC \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ($p=0,05$) en comparación con los pacientes con $IMC \leq 30 \text{ kg/m}^2$ (138). A pesar de todo, los pacientes con múltiples factores de riesgo predictivos de peores resultados post-operatorios fueron trasplantados de forma satisfactoria con resultados de morbi-mortalidad comparables a los pacientes de bajo riesgo. Otro estudio similar realizado en Nueva Zelanda en una cohorte de 202 trasplantados hepáticos analizó el efecto sinérgico de obesidad y sus comorbilidades (diabetes, hipertensión y enfermedad cardiovascular). La obesidad fue un factor de riesgo independiente para la aparición de eventos durante el post-operatorio (CR -Count Ratio-

=1,03; $p<0,001$), así como la diabetes (CR=1,4; $p<0,001$). Cuando ambas se analizaron de manera conjunta, el riesgo se incrementaba (CR=1,75; $p<0,001$); también con una mayor estancia hospitalaria (5,81 días; $p<0,01$). No obstante, ni la obesidad ni sus comorbilidades afectaron a la supervivencia del injerto o del paciente (121).

Hakeem y cols., por su parte, en un estudio de Reino Unido sobre una cohorte de 1325 pacientes trasplantados, al divididos según las categorías del IMC de la OMS, no encontraron diferencias en la supervivencia del injerto ni en la supervivencia global de los pacientes, pero sí una mayor estancia hospitalaria y en UCI, en los pacientes con sobrepeso y obesidad (70).

Otro estudio realizado por un grupo Danés, encontró una mayor tasa de mortalidad en los pacientes trasplantados con $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (66).

Por último, un meta-análisis realizado en 2015 por Saab y cols. (72) no encontró diferencias en la mortalidad entre el grupo control y los pacientes obesos (RR=0,97; IC 95% 0,82-1,13; $p=0,66$). Tampoco cuando se realizó el análisis por subgrupos de IMC, ajustando por ascitis o por severidad de la enfermedad hepática. Sin embargo, los pacientes obesos mostraron una peor supervivencia cuando la causa de enfermedad hepática era la misma (RR=0,69; IC 95% 0,52-0,92; $p=0,01$). Según este meta-análisis la obesidad en “*per se*” no tendría impacto en la supervivencia (72).

La evidencia científica refleja un amplio rango de tasa de mortalidad entre los trasplantados hepáticos con un IMC elevado, que oscila entre el 0% y el 65% (72). Así, por ejemplo, diversos estudios han mostrado diferencias significativas en la supervivencia entre diferentes subgrupos de IMC cuando se estratifican según la etiología de la enfermedad hepática (6,72,114,139), y aunque el punto de corte a partir de cual se produce dicho efecto no ha sido aún esclarecido, parece existir un incremento en el riesgo a presentar complicaciones a partir de un IMC de 35 kg/m^2 (67,68). Quizás por ello existe

prácticamente unanimidad en los grupos trasplantadores respecto a considerar incluso como contraindicación para el trasplante un IMC superior a 40 kg/m² (72,121).

En la población de estudio incluida en esta tesis doctoral los pacientes con IMC ≥ 35 kg/m² mostraron una tasa de mortalidad significativamente más alta (62.5%) ($p < 0.041$), que el grupo con IMC < 35 kg/m², con un HR de 3.54 (IC 95%: 1.39-9.03) (110). Los resultados del análisis multivariante indicaron que las variables relacionadas con esta mortalidad eran el IMC (OR: 6,131 [IC 95%: 1,25-29,95]; $p=0,025$), la trombosis de la vena porta post-trasplante (OR: 5,311 [IC 95%, 1,707-16,524]; $p=0,004$), la infección por virus de la hepatitis C (OR: 3,017 [IC 95%: 1,39-6,55]; $p=0,005$) y las complicaciones biliares (OR: 2,726 [IC95%: 1,109-6,698]; $p=0,029$). Además, el análisis de Kaplan-Meier reveló una supervivencia media significativamente mayor entre los pacientes con IMC < 35 kg/m² (61 meses frente a 21 meses) ($p < 0,001$). No obstante, no se encontraron mayores tasas de complicaciones post-trasplante (ni en las biliares o vasculares: arterial o de la vena porta), tasas de retrasplante o de reintervención, tasa de rechazo, requerimientos intraoperatorios de productos sanguíneos o de síndrome pos-reperusión en los pacientes obesos (IMC ≥ 35 kg/m²) en comparación con los pacientes con IMC < 35 kg/m². Tampoco se encontraron diferencias en las causas de enfermedad hepática, gravedad de la enfermedad (CHILD y MELD), edad o sexo entre los dos grupos de IMC establecidos.

Por esta razón, quisimos explorar otras categorías de IMC en la población de estudio y su relación con las tasas de mortalidad y complicaciones, comparando en esta ocasión los pacientes que presentaban IMC > 35 kg/m² con los pacientes con un IMC dentro de la normalidad (IMC: 20-25 kg/m²) (109). Los resultados encontrados mostraron, de nuevo, un aumento en la tasa de mortalidad en los pacientes trasplantados obesos (72,7% vs. 38,9%; $p=0,032$). La principal causa de muerte entre los obesos se asoció con complicaciones de la arteria hepática y trombosis de la vena porta. En esta ocasión, los pacientes obesos presentaron una mayor tasa de colangiopatía isquémica, necesidad de re-trasplante y tasa de re-intervención respecto al grupo de peso normal, aunque las diferencias encontradas no alcanzaron la significación estadística; así como una tasa

significativamente mayor de trombosis de la vena porta antes del trasplante (36,5% vs. 13,9%; $p=0,041$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el análisis de las complicaciones vasculares (estenosis y trombosis de la arteria hepática y de la vena porta) o de las complicaciones biliares en el grupo de obesos en comparación con el grupo de peso normal. Por otra parte, cuando comparamos los pacientes con obesidad ($IMC > 35 \text{ kg/m}^2$) con los de peso dentro de la normalidad ($IMC: 20-25 \text{ kg/m}^2$), tampoco encontramos diferencias significativas con respecto a otras complicaciones después del TH, como el tiempo de permanencia en la UCI, o el tiempo de estancia hospitalaria global.

Los hallazgos de nuestro estudio revelaron una mayor tasa de trombosis portal pre-trasplante en pacientes con $IMC > 35 \text{ kg/m}^2$ (109), que podría relacionarse con la aparición de trombosis portal en el post-trasplante, condicionando la supervivencia del injerto. Este hallazgo motivó el estudio de las **complicaciones trombóticas** en la serie estratificando a la población según los grupos para el IMC establecidos por la OMS (111).

Es conocido que la obesidad actúa como un factor pro-trombótico, favoreciendo la inflamación crónica y alterando el proceso de regulación de la fibrinólisis (36,140,141); además se asocia con un mayor riesgo de complicaciones venosas trombóticas. Éste hecho puede verse agravado por la agresión que supone una intervención quirúrgica, que favorece un estado de hipercoagulabilidad. Los efectos sinérgicos de ambos factores han sido ya ampliamente estudiados en numerosas publicaciones (72,119,120,141,142). Está descrito que un incremento del IMC sobre los valores normales se asocia con un mayor riesgo de TVP (72,142), así como con otros eventos trombóticos como ACV o TEP (119,120,141). No obstante, en el caso concreto del trasplante hepático no existen resultados precisos al respecto. El desarrollo estas complicaciones trombóticas en pacientes en estudio pre-trasplante o trasplantados supone un factor de riesgo que puede influir sobre los resultados de este proceso afectando a la supervivencia (141).

En el análisis de estos factores en la serie de estudio no encontramos relación significativa entre la presencia de complicaciones trombóticas venosas (pre y post-

trasplante) y el IMC de los pacientes; así como tampoco influencia en la supervivencia cuando se clasificó a la población por los grupos de IMC establecidos por la OMS (111). Sin embargo, a pesar de no alcanzar la significación estadística, la presencia de trombosis portal previa y post-trasplante, de TVP y TEP fue más frecuente en los grupos de sobrepeso y obesidad.

3) Análisis de la supervivencia y causas de éxitus.

Respecto a la supervivencia post-trasplante también continúa la controversia respecto a las diferencias observadas entre los obesos y pacientes normopeso (66,67,69,70,72). Como ya se ha mencionado anteriormente, los resultados de esta Tesis Doctoral, evidencian una menor supervivencia en los pacientes con $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$ (109–111).

En la literatura se han atribuido las diferencias encontradas en la supervivencia a un posible sesgo respecto a la presencia de una distribución no homogénea del VHC entre las poblaciones de obesos y no obesos, lo que se ha relacionado con una mayor mortalidad (67,72); no es nuestro caso, donde presenta una distribución homogénea (19,1% de los pacientes con $IMC < 35 \text{ kg/m}^2$ vs el 12,5% en aquellos con $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$).

Se han descrito diferencias significativas en la supervivencia de los pacientes de los distintos subgrupos de IMC cuando se estratifica en función de la etiología de la enfermedad hepática (72). Aunque en la serie de estudio no hemos encontrado diferencias en los grupos de IMC por la causa que motivó el TH, sí observamos en el análisis multivariante que la presencia de VHC supone un factor de riesgo de mortalidad con una OR de 3,017 (IC 95% [1,39-6,55]; $p=0,005$). Está descrito que la infección por el genotipo 1 del VHC puede alterar el metabolismo de la glucosa y favorecer el desarrollo de obesidad (143); la presencia de ésta comorbilidad asociada a la infección crónica por el VHC, podría condicionar una mayor progresión de la fibrosis y reducir la tasa de curación de la enfermedad según algunas publicaciones científicas (128,144,145).

Otro factor que podría influir en la tasa de supervivencia post-trasplante es el estado de gravedad del paciente incluido en LEA que se establece mediante los valores del CHILD y MELD. En la serie de estudio, no hemos encontrado ninguna diferencia en su distribución en los distintos análisis realizados, incluidos en las publicaciones obtenidas.

Los cambios en los valores de supervivencia observada en los distintos análisis realizados podrían explicarse también por la presencia de sesgos: “sesgo de obesidad”, por el cual los pacientes obesos trasplantados son más seleccionados y siguen controles más rigurosos de sus comorbilidades, por lo que su mortalidad es menor; y/o el “sesgo del tiempo”, por el que los pacientes tienen tiempos de seguimiento diferentes según las cohortes de estudio, así los cambios sufridos en el proceso del trasplante hepático con los años podrían explicar las diferencias observadas en las series publicadas (72).

A pesar de que la obesidad pudiera implicar un potencial riesgo en la morbi-mortalidad en los trasplantados hepáticos, se ha evidenciado que el trasplante en estos enfermos implica un beneficio en su supervivencia en todas las clases de obesidad respecto a los pacientes que son incluidos en LEA pero que finalmente no se trasplantan (68,146).

3. INFLUENCIA DEL IMC DEL DONANTE.

El trasplante hepático debe hacer frente al desafío que supone el incremento progresivo de la prevalencia de obesidad, tanto entre los receptores como entre los donantes. Por otro lado, el incremento en las indicaciones de TH ha puesto de manifiesto una escasez de donantes que hace necesario incrementar la cantidad de órganos óptimos que puedan cubrir las demandas actuales de la población. Por ello, se ha incrementado el uso de “donantes con criterios expandidos” (DCE) (13), entre los que se cuentan aquellos con $IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$.

En la serie de estudio de esta Tesis Doctoral se refleja la necesidad generalizada del uso de donantes marginales ante el incremento del tiempo en lista de espera con los años, fruto de una mayor demanda de pacientes trasplantables con un descenso de los donantes óptimos.

Se han realizado numerosos estudios para identificar la influencia de las características del donante en los resultados del TH tras el uso de DCE, siendo la edad la más estudiada de todas ellas. Es conocido que la edad junto con el grado de esteatohepatitis del injerto y el tiempo de isquemia fría son los parámetros más relevantes que determinan los resultados en el post-trasplante (6,74,75). Sin embargo, la influencia de la obesidad del donante en las complicaciones y supervivencia tras el TH aún no ha sido completamente esclarecida.

Diferentes estudios han asociado la obesidad del donante (determinada mediante el IMC pre-extracción) con la “no función primaria del injerto”, con disfunción temprana del injerto, con necesidad de un re-trasplante y con un mayor riesgo de insuficiencia renal (73,147–149). Sin embargo, otros estudios indican que el grado de esteatosis hepática demostrada histológicamente sería un indicador más fiable para valorar la adecuación del injerto en comparación con el IMC del donante (6,73–75).

El principal problema relacionado con el uso de donantes obesos radica en la frecuente asociación entre obesidad y esteatosis hepática, que puede condicionar la aparición de daños por isquemia-reperusión con mayor frecuencia, derivando en un alto porcentaje de casos en la “no función primaria” del injerto (150). En éste sentido, la microesteatosis parece ser mejor tolerada que la macroesteatosis (151).

La necesidad de conocer el peso de donante y receptor para adecuar el órgano al paciente más acertado, hace que se use de forma general el IMC como criterio de DCE. No obstante, el grado de esteatosis confirmada en la biopsia hepática supone el indicador más apropiado para evaluar la calidad del órgano y no el IMC de manera aislada (79,151,152), por lo que se recomienda la realización de biopsias pre-extracción que ayuden a valorar de forma adecuada el órgano (152). Además, cabe destacar que no siempre existe una buena correlación entre el IMC del paciente y la esteatosis hepática hallada en el estudio histológico (73); y que la esteatosis es también una variable dependiente del observador y, en muchas ocasiones, poco reproducible (73).

Existen ocasiones en las que no es posible realizar una biopsia pre-extracción que nos ayude a evaluar la esteatosis del órgano antes de dar su validez, por ello Cucchetti y cols. en su estudio intentaron encontrar factores predictores de esteatosis hepática, hallando una asociación significativa con la edad del donante, el IMC elevado, los hallazgos ecográficos, la presencia de DM tipo 2, el consumo de alcohol del donante y la elevación de transaminasas. La presencia combinada de estos factores podría identificar una esteatosis > 30% de forma adecuada con un área bajo la curva de 0,86 (IC 95%; 0,81-0,91) (153).

En este trabajo de Tesis Doctoral investigamos, también, la relación del IMC del donante con la supervivencia y las complicaciones postoperatorias del paciente trasplantado, comparando en esta ocasión los injertos de donantes obesos (n= 50; IMC \geq 30 kg/m²) con los injertos sin obesidad (n= 175, IMC < 30 kg/m²) en la serie de estudio (112). En nuestro análisis, no se encontraron tampoco diferencias en la frecuencia de

complicaciones post-operatorias, ni en las complicaciones arteriales o de la vena porta, rechazo del injerto, necesidad de retrasplante, necesidad de hemoderivados intraoperatorios o síndrome post-reperusión entre los receptores de injertos de obesos y no obesos. La única diferencia significativa entre grupos fue en la duración media de la estancia en la UCI ($p = 0,006$), que fue más larga para los receptores de injertos de obesos ($5,33 \pm 4,15$ días) respecto a los receptores de donantes no obesos ($4,24 \pm 4,47$ días). Aunque fue una diferencia estadísticamente significativa, no parece clínicamente relevante; además, las causas que justificaron dicha diferencia no han sido identificadas en este estudio.

Se observaron también diferencias en la presencia de complicaciones biliares post-trasplante, que fueron casi dos veces más frecuentes en los receptores de injertos de donantes obesos (16% de los receptores con injertos de donantes no obesos frente a 28% del donante obeso, aunque dentro del rango de frecuencias reportadas en la literatura (hasta 30%) (20) y sin alcanzar la significación estadística ($p=0,086$). Si ésta mayor tasa de complicaciones biliares se encuentra relacionada con la obesidad del donante “per se” es algo que no hemos conseguido esclarecer en nuestro análisis; aunque una revisión de LaMattina señala que podrían aparecer un mayor número de complicaciones biliares en pacientes obesos por alteración en la microcirculación de la vía biliar en estos pacientes (68).

Por otro lado, la presencia HTA en los donantes obesos también fue superior a la observada en los no obesos (16% vs. 28%; $p=0,086$).

Los resultados obtenidos mostraron que el IMC del donante no se asociaba con la mortalidad ($p = 0,631$). La supervivencia media del receptor en la serie de estudio fue 69.83 ± 4.09 meses en aquellos con injertos de donantes no obesos y 74.45 ± 7.33 meses en aquellos con injertos de donantes obesos, mientras que la supervivencia media del injerto fue de 82.33 ± 5.32 meses para aquellos de donantes no obesos frente a 76.03 ± 7.29 meses para aquellos de donantes obesos. El análisis multivariante mostró que la mortalidad se

veía principalmente influenciada por la infección por VHC en los receptores y por la edad del donante, encontrando que el riesgo de muerte era 2,87 veces mayor en los receptores con VHC (IC 95%:1,641-5,043; $p = 0,001$) y 1,7% más alto con cada año adicional de edad del donante (OR: 1,017 [IC 95%: 1-1.034]; $p = 0,043$). La mayor mortalidad asociada al VHC positivo ya ha sido comentada previamente. Respecto a la edad, aunque existen artículos que refieren buenos resultados en el TH con el uso de donantes añosos, hemos observado como se comporta como factor de riesgo de mortalidad en nuestra serie.

La ausencia de diferencias encontradas en la serie de estudio (tanto en la aparición de complicaciones post-trasplante como en la supervivencia de los receptores) concuerda con lo publicado en la literatura hasta la fecha, y nos permite afirmar que pueden usarse con seguridad los injertos procedentes de donantes con IMC mayor de 30 kg/m² (73,77) teniendo en consideración el grado de esteatosis del injerto como factor limitante más importante. Poder establecer el límite de IMC máximo que permita trasplantar órganos en condiciones óptimas y con buenos resultados en el post-trasplante, será de gran ayuda en el futuro, dada la necesidad creciente de utilizar órganos de donantes marginales. En cualquier caso, los resultados de la biopsia pre-extracción siempre proporcionarán una gran ayuda en caso de duda o ante donantes límite.

4. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

La principal limitación del estudio es su diseño unicéntrico y retrospectivo, que ofrece únicamente una evidencia de nivel II-2 (154) con el correspondiente riesgo de sesgos. De hecho, no ha sido posible contar con información para todas las variables incluidas, existiendo algunos datos perdidos a lo largo del tiempo, y por ello el valor de la “n” para algunas variables varía respecto al total de pacientes incluidos. Además el tiempo de seguimiento realizado para la totalidad de la serie ha podido ser insuficiente para la observación de algunos eventos estudiados (155,156). El tamaño muestral también ha podido ser un factor limitante a la hora de estudiar la aparición de los efectos (156), ya que, por ejemplo, no ha permitido realizar algunos análisis estadísticos de tipo multivariante. Del mismo modo, para algunas variables no se pudo obtener el nivel de significación estadística, al no cumplirse las condiciones de aplicabilidad de los test.

Por último, hay que destacar que la información de la serie se terminó de recoger hace 4 años, por lo que para algunas variables se podrían haber producido cambios o evolución que repercutieran en los resultados obtenidos.

5. ALTERNATIVAS ACTUALES, LÍMITES Y PERSPECTIVAS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO EN OBESOS.

A la luz de los resultados en la población de estudio, no podemos establecer que la obesidad sea una contraindicación absoluta para el trasplante hepático. Sin embargo, si podemos afirmar que la obesidad es un factor de mal pronóstico, especialmente con respecto a la tasa de mortalidad, que es prevenible. Estos hallazgos apoyan la llamada a la comunidad científica sobre la recomendación del tratamiento de la obesidad en los candidatos a TH para optimizar así sus resultados a largo plazo, tanto en morbi-mortalidad como en costes sanitarios (66,67,134). Es por ello que se están desarrollando múltiples estrategias para el manejo antes, durante y después del TH que nos permitan

disminuir el IMC de los receptores, influyendo en los resultados a largo plazo del trasplante.

La intervención sobre el IMC pre-trasplante debería considerarse de forma generalizada; aplicando en primer lugar medidas dietéticas y de cambio en el estilo de vida que ayuden a la pérdida de peso, favorezcan la corrección del estado de desnutrición habitual en los pacientes cirróticos y mejoren patologías asociadas a la obesidad como la HTA o la DM. Sin embargo, se ha observado una baja efectividad cuando se aplican estas terapias de forma aislada (157).

La cirugía bariátrica (CB) ha demostrado ser el único tratamiento efectivo para la obesidad mórbida, consiguiendo una pérdida de peso significativa y una disminución de las comorbilidades asociadas a la obesidad (28,134).

En algunos centros, se ha considerado la **intervención quirúrgica sobre la obesidad previamente a la realización del TH** basados en la experiencia de los resultados de la CB en pacientes cirróticos. Rebibo et al. en una publicación de 2014 (158), analizan una cohorte de pacientes cirróticos (13) y no cirróticos (13) sometidos a gastrectomía vertical. Consiguen tiempos operatorios similares (75 vs. 80 minutos; $p=0,59$), con tasas de complicaciones en el post-operatorio comparables (7,7% vs. 7,7%; $p=1$), pero con una tasa de complicaciones mayores (0% vs. 7,7%; $p=0,22$) y de fístula gástrica (0% vs. 3,8%; $p=0,47$) ligeramente superiores en los cirróticos. No evidenciaron complicaciones relacionadas con la cirrosis, por lo que recomiendan con seguridad la realización del procedimiento en pacientes cirróticos CHILD A, consiguiendo una adecuada pérdida de peso en el post-operatorio. Otros estudios, como el de Shimizu y cols. (159) o Cazzo y cols. (160), mostraron resultados similares.

Se considera que la cirugía en pacientes cirróticos que implique anestesia general (excepto la del propio TH) implica un riesgo considerable de muerte y descompensación de cirrosis hepática en un rango entre el 8,3 y el 25% (161); considerándose la enfermedad hepática avanzada y la hipertensión portal severa como contraindicaciones para la cirugía

electiva en este tipo de pacientes (162). Por lo que la selección de los pacientes candidatos a ser sometidos a CB pre-trasplante debe ser muy cuidadosa.

La realización de **CB simultáneamente al TH** implica mayores tiempos quirúrgicos, con mayor estancia hospitalaria asociada a un incremento en las complicaciones post-operatorias; aunque la mortalidad no se ha mostrado superior (134,157,163). Además, implica la necesidad de contar con el apoyo de cirujanos expertos en la realización de dicho procedimiento que estén disponibles para la realizarlo en el mismo momento del TH.

Se ha reportado una mejora de la función hepática tras la cirugía bariátrica en cinco estudios (134). Uno de ellos analizó dicha mejora con la realización de biopsias hepáticas tras la intervención, evidenciando una disminución de la esteatosis hepática (164). Lassailly y cols (165) también evidenciaron una desaparición de la esteato-hepatitis no alcohólica (NASH) en aproximadamente el 85% de los pacientes obesos intervenidos de CB.

Por otro lado, también se ha descrito el desarrollo de obesidad y síndrome metabólico *de novo* y en pacientes trasplantados hasta en un tercio de los casos (166), lo que apoyaría la realización de la CB tras el TH.

Los resultados publicados parecen indicar que **cuando la CB se realizó en el post-trasplante** el procedimiento fue más seguro, con una menor tasa de complicaciones y mortalidad; aunque con una mayor dificultad técnica secundaria a la realización previa de una intervención y a la necesidad de cirugía vía abierta en un alto porcentaje de casos (134,157,163).

En una revisión sistemática de Lazzati de 2015 (134) en la que se analizó la repercusión sobre la morbi-mortalidad del procedimiento de la cirugía bariátrica en el contexto del TH, recogieron 26 cirugías pre-trasplante, de forma concomitante al TH en 8 casos y en el post-trasplante en 23 pacientes. El procedimiento más común fue la gastrectomía vertical (44/56) con un abordaje laparoscópico en el 62,5% de los casos. No

se evidenciaron fallecimientos en el post-operatorio inmediato (30 días); 6 pacientes fallecieron al año de la intervención (3 trasplantados y otros 3 en espera para TH). El 12% de los pacientes precisaron al menos una re-intervención tras la cirugía bariátrica. Sin embargo, aunque encuentra tasas de morbi-mortalidad superiores al procedimiento realizado en la población sin enfermedad hepática, dichas diferencias no alcanzaron la significación estadística. Por otro lado, la efectividad del procedimiento respecto a la pérdida de peso, resultó comparable a los resultados obtenidos en la población general.

Otra revisión sistemática de 2017 (163), estudia el papel de la cirugía bariátrica en el trasplante de órganos sólidos abdominales (riñón e hígado). En el trasplante de riñón, la cirugía bariátrica parece ser un procedimiento seguro (independientemente del momento en el que se realice) y que garantiza la buena función del injerto; siendo la gastrectomía vertical el procedimiento preferido frente al by-pass, que asocia una mayor morbi-mortalidad. En cambio, los resultados en el caso del TH parecen menos claros. Aunque con independencia del tipo de procedimiento y momento de realización, todos los pacientes experimentaron una pérdida de peso adecuada.

En conclusión, consideramos que la intervención sobre el IMC de los receptores del TH resulta de especial interés a la luz de los resultados obtenidos en esta Tesis Doctoral, que indican una mayor mortalidad en pacientes trasplantados con $IMC \geq 35$ kg/m².

La gastrectomía vertical (con abordaje laparoscópico si es posible) sería la técnica de elección: al ser un procedimiento más rápido y sencillo, con una menor morbi-mortalidad, que no altera la anatomía de la vía biliar (facilitando el acceso a la misma durante el trasplante o en re-intervenciones posteriores si fuera necesario y también por vía endoscópica) y ser una técnica restrictiva que no asocia malabsorción (que podría alterar la absorción del tratamiento inmunosupresor administrado).

El momento de realización de la CB parece no estar tan claro, pero podríamos recomendarlo, en líneas generales, en el pre-trasplante en: pacientes con enfermedad hepática estable, con MELD y CHILD bajos (para evitar la descompensación de la cirrosis

con desarrollo de encefalopatía o ascitis) y sin una hipertensión portal severa (que pueda condicionar un sangrado grave intraoperatorio durante la cirugía bariátrica). Aunque la pérdida de peso pueda no ser suficiente previamente al TH cuando el procedimiento se realiza antes, se ha observado una mejora en las comorbilidades asociadas a la obesidad, lo que podría suponer un beneficio.

En el resto de pacientes, el procedimiento podría ser llevado a cabo en el post-trasplante con mayor seguridad teniendo en cuenta que el abordaje sería abierto en un elevado porcentaje de casos, con la dificultad técnica que ello conlleva. Probablemente el momento de elección no sería en el post-operatorio inmediato (donde las altas dosis de inmunosupresores iniciales y el estado de malnutrición podrían condicionar peores resultados post-operatorios), sino tras conseguir una función del injerto adecuada con niveles de inmunosupresión estables y sin complicaciones propias del TH asociadas.

En cualquiera de los casos, sería recomendable realizar un seguimiento estrecho de la obesidad y sus comorbilidades durante todas las etapas de este proceso (pre y post-trasplante) con un manejo multidisciplinar que cuente con el apoyo de unidades de Nutrición y Dietética especializadas que garanticen una pérdida de peso óptima y ayuden a corregir el estado de desnutrición que presentan algunos pacientes; valoración por la unidad de Psiquiatría, para ayudar en el tratamiento de trastornos de ansiedad o depresión que con frecuencia asocian los obesos, así como seguimiento por una unidad de Fisioterapia y Rehabilitación que elaboren un programa de ejercicios adecuado y adaptado a estos sujetos.

Capítulo VI. Conclusiones

PRIMERA: Las características de los trasplantados hepáticos del HUVN han cambiado a lo largo de los años, siendo cada vez los pacientes más añosos, con una mayor proporción de obesos y con un mayor número de comorbilidades asociadas (DM, HTA o tabaquismo). Las características de los donantes hepáticos también se han visto modificadas en el mismo sentido. A lo largo de los años se ha producido también una disminución en la oferta de donantes óptimos, lo que ha hecho aumentar el tiempo en lista de espera. No obstante, el conocimiento y la seguridad adquirida con la experiencia de los años han permitido menores tiempos operatorios, con menos requerimientos intraoperatorios de hemoderivados y una tasa similar de complicaciones en el post-operatorio pese a al incremento de las comorbilidades médicas de los receptores.

SEGUNDA: Aunque los pacientes con IMC ≥ 35 kg/m² trasplantados en el HUVN no mostraron diferencias estadísticamente significativas en las complicaciones post-trasplante observadas en comparación con los que tenían un IMC < 35 kg/m² ni con los que tenían un IMC entre 20-25 kg/m², su tasa de mortalidad fue superior. Los resultados del análisis multivariante indicaron que las variables relacionadas con esta mortalidad eran, además del IMC, la infección por VHC, la trombosis de la vena porta post-trasplante y las complicaciones biliares. A la luz de estos resultados, no podemos establecer que la obesidad tipo II (IMC ≥ 35 kg/m²) sea una contraindicación absoluta para el trasplante hepático. Sin embargo, podemos afirmar que supone un factor de mal pronóstico prevenible, especialmente con respecto a la tasa de mortalidad.

TERCERA: En los trasplantados hepáticos con injertos procedentes de donantes con IMC ≥ 30 kg/m² de la serie de estudio, no se encontraron diferencias significativas en la supervivencia ni en las complicaciones post-trasplante, respecto a los trasplantados con injertos de donantes no obesos. El tiempo de estancia en UCI fue ligeramente superior, sin embargo, no se puede considerar este hecho clínicamente relevante. También presentaron el doble de complicaciones biliares, aunque sin alcanzar la significación estadística. La supervivencia de los trasplantados hepáticos con injertos de donantes obesos disminuye con la edad del donante o si el receptor es VHC positivo.

FIRST: The characteristics of hepatic recipients at the HUVN have changed over the years, with an increasing number of elderly patients, a higher percentage of obese individuals, and a larger number of those with associated comorbidities (diabetes, arterial hypertension, or smoking). The characteristics of liver donors have changed in a parallel manner, and there has been a decline in the supply of optimal donors, increasing the waiting list time. However, improvements in knowledge and safety have led to shorter operative times and reduced the intraoperative requirement for blood products, allowing a similar rate of post-operative complications to be maintained despite increases in the medical comorbidities of recipients.

SECOND: Patients with BMI ≥ 35 kg/m² transplanted at our study showed no statistically significant differences in post-transplant complications in comparison to those with BMI < 35 kg/m² or 20-25 kg/m²; however, their mortality rate was higher. According to the multivariate analysis results, this mortality was related to HCV infection, post-transplant portal vein thrombosis, and biliary complications as well as to the BMI. According to these results, we cannot conclude that type II obesity (BMI ≥ 35 kg/m²) is an absolute contraindication for liver transplantation. However, we can affirm that it is a preventable factor for a poor prognosis, especially with respect to the mortality risk.

THIRD: We found no statistically significant differences in survival or post-transplant complications between patients receiving grafts from donors with BMI ≥ 30 kg/m² and those receiving grafts from non-obese donors, except for a slightly longer ICU stay in the former that cannot be considered clinically relevant. Biliary complications were two-fold higher in recipients of grafts from obese donors, but the difference did not reach statistical significance. The mortality risk for recipients of grafts from obese donors increases with higher age of donor or HCV-positivity of recipient.

Capítulo VII. Bibliografía

1. Cannon JA. Brief report. *Transplant Bull.* 1956;3:7.
2. Song ATW, Avelino-Silva VI, Pecora RAA, et al. Liver transplantation: fifty years of experience. *World J Gastroenterol.* 2014;20(18):5363–74.
3. Murray JE, Tilney NL, Wilson RE. Renal transplantation: a twenty-five year experience. *Ann Surg.* 1976; 184: 565-73.
4. Charlton MR. Improving long-term outcomes after liver transplantation. *Clinics in Liver Disease.* 2014; 18: 714-30.
5. Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, et al. Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg* 1968; 168(3):392-415.
6. Busuttil RW, Farmer DG, Yersiz H, et al. Analysis of long-term outcomes of 3200 liver transplantations over two decades: a single-center experience. *Ann Surg.* 2005; 241(6): 905-16.
7. NIH Consensus Development Conference Statement. Liver Transplantation. June 20–23, 1983. *Hepatology.* 1984;4(suppl):107–9.
8. Fayek SA, Quintini C, Chavin KD, et al.. The current state of liver transplantation in the United States. *Am J Transplant.* 2016;16:3093–104.
9. ONT: Organización Nacional de Trasplantes. Memoria de actividad de trasplante hepático de la ONT 2017. www.ont.es/infesp/Paginas/memorias.aspx
10. Farkas S, Hackl C, Schlitt HJ. Overview of the indications and contraindications for liver transplantation. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2014;4(5):1–13.
11. Martin P, Dimartini A, Feng S, et al. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology.* 2014;59(3):1144–65.
12. Caballero F, Matesanz R. Capítulo 3. Evaluación clínica y selección de los donantes de órganos en muerte encefálica. *Manual de Donación y Trasplante de Órganos Humanos.* 2016.
13. Schrem H, Reichert B, Frühauf N, et al. Extended donor criteria defined by the German Medical Association: study on the usefulness as prognostic model for early outcome after liver transplantation. *Der Chir.* 2012; 83(11):980–8.
14. Moreno-Gonzalez E, Meneu-Diaz JG, Fundora Y, et al. Advantages of the Piggy Back technique on intraoperative transfusion, fluid consumption, and vasoactive drugs requirements in liver transplantation: A comparative study. *Transplant Proc.* 2003;35(5):1918–9.
15. Bekker J, Ploem S, De Jong KP. Early hepatic artery thrombosis after liver transplantation: A systematic review of the incidence, outcome and risk factors. *Am J Transplant.* 2009;9(4):746–57.
16. Feltracco P, Barbieri S, Cillo U, et al.. Perioperative thrombotic complications in liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2015;21(26):8004–13.
17. Piardi T, Lhuairé M, Bruno O, Memeo R, Pessaux P, Kianmanesh R, et al. Vascular complications following liver transplantation: A literature review of advances in 2015. *World J Hepatol.* 2016;8(1):36–57.

18. Duffy JP, Hong JC, Farmer DG, et al. Vascular complications of orthotopic liver transplantation: Experience in More than 4,200 Patients. *J Am Coll Surg*. 2009;208(5):896–903.
19. Rajani R, Björnsson E, Bergquist A, et al. The epidemiology and clinical features of portal vein thrombosis: a multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(9):1154–62.
20. Seehofer D, Eurich D, Veltzke-Schlieker W, et al. Biliary complications after liver transplantation: old problems and new challenges. *Am J Transplant*. 2013;13:253–65.
21. Memeo R, Piardi T, Sangiuolo F, et al. Management of biliary complications after liver transplantation. *World J Hepatol*. 2015;7(29):2890–5.
22. Burtlett AS, Rumudus R, Furness S, et al. The Natural History of Acute Rejection Without Biochemical Graft Dysfunction in Orthotopic Liver Transplantation: A Systematic Review. *Liver*. 2002;8(12):1147–53.
23. Neil DAH, Hubscher SG. Histologic and biochemical changes during the evolution of chronic rejection of liver allografts. *Hepatology*. 2002;35(3):639–51.
24. Otero E, Bermúdez M, Varo E. Capítulo 16: Complicaciones infecciosas en el postrasplante. En: *Guía de Trasplantes de Órganos Abdominales*. Valdivieso A, editor. Madrid: Arán; 2016. pp. 209–17.
25. García Bernardo C, González-Pinto Arrillaga I. Capítulo 17: Complicaciones hepáticas no infecciosas en el postrasplante inmediato. Insuficiencia renal aguda, ascitis, enfermedad de injerto contra huésped. En: *Guía de Trasplantes de Órganos Abdominales*. Valdivieso A, editor. Madrid; 2016. pp. 228–38.
26. ONT: Organización Nacional de Trasplantes. Sociedad Española de Trasplante Hepático. Registro Español de Trasplante Hepático. Memoria de resultados 2015. www.ont.es/infesp/Registros/
27. WHO: World Health Organization. Obesity : Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Tech Rep Ser. 2000. www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/
28. Rubio MA, Salas-Salvadó J, Barbany M, et al. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Rev Española Obes*. 2007;7–48.
29. Keys A, Fidanza F, Karvonen MJ, et al. Indices of relative weight and obesity. *Int J Epidemiol*. 2014;43(3):655–65.
30. WHO: World Health Organization. Global database on Body Mass Index. WHO. 2014. www.who.int/nutrition/databases/bmi/en/
31. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Encuesta Nacional. 2013. www.msbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/home.htm
32. Aranceta J, Pérez C, Alberdi G, et al. Prevalencia de obesidad general y obesidad abdominal en la población adulta española (25-64 años) 2014 – 2015 : estudio ENPE. *Rev Española Cardiol*. 2016;69(6):579–87.
33. Bray GA. Medical consequences of obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(6):2583–9.

34. Kornblith L, Howard B, Kunitake R, et al. Obesity and clotting: BMI independently contributes to hypercoagulability after injury. *J Trauma Acute Care Surg.* 2015;78(1):30–8.
35. Blokhin IO, Steven RL. Mechanisms of thrombosis in obesity. *Curr Opin Hematol.* 2013;20(5):437–44.
36. Yang G, Staercke C, Hooper WC. The effects of obesity on venous thromboembolism : A review. *Open J Prev Med.* 2012;2(4):499–509.
37. Tchernof A, Després J. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev.* 2013;93(1):359–404.
38. Nejat EJ, Polotsky AJ, Pal L. Predictors of chronic disease at midlife and beyond - the health risks of obesity. *Maturitas.* 2010;65(2):106–11.
39. Abdelaal M, Le Roux CW, Docherty NG. Morbidity and mortality associated with obesity. *Ann Transl Med.* 2017;5(7):161–161.
40. Divella R, De Luca R, Abbate I, , et al. Obesity and cancer: the role of adipose tissue and adipo-cytokines-induced chronic inflammation. *J Cancer.* 2016;7(15):2346–59.
41. Bernard-Krief. Estudio prospectivo Delphi. Costes sociales y económicos de la obesidad y sus patologías asociadas. Madrid; 1999.
42. Choban PS, Flancbaum L. The impact of obesity on surgical outcomes: a review. *J Am Coll Surg.* 1997;185(6):593–603.
43. Choban PS, Heckler R, Burge JC, et al. Increased incidence of nosocomial infections in obese surgical patients. *Am Surg.* 1995; 61(11):1001–5.
44. Fox GS, Whalley DG, Bevan DR. Anaesthesia for the morbidly obese: experience with 110 patients. 1981;53:811–6.
45. Forrest JB, Rehder K, Cahalan M, et al. Multicenter study of general anaesthesia. *Anesthesiology.* 1992;76:3–15.
46. Cantürk Z, Cantürk NZ, Cetinarslan B, et al. Nosocomial infections and obesity in surgical patients. *Obes Res.* 2003;11(6):769–75.
47. Wallace, G, Judge A, Prieto-Alhambra D, et al. The effect of body mass index on the risk of post-operative complications during the 6 months following total hip replacement or total knee replacement surgery. *Osteoarthritis Cartil.* 2014;22(7):918–27.
48. Patel NM, Manish, SD. Medical complications of obesity and optimization of the obese patient for colorectal surgery. *Clin Colon Rectal Surg.* 2011;24(4):211–21.
49. Herrera FA, Yanagawa J, Johnson A, et al. The Prevalence of obesity and postoperative complications in a veterans affairs medical center general surgery population. *Am Surg.* 2007;73(10):1009–12.
50. Mullen JT, Moorman DW, Davenport DL. The obesity paradox: body mass index and outcomes in patients undergoing nonbariatric general surgery. *Ann Surg.* 2009;250(1):166–72.
51. Merkow RP, Bilimoria KY, McCarter MD, et al. Effect of body mass index on short-term outcomes after colectomy for cancer. *J Am Coll Surg.* 2009;208(1):53–61.
52. Dindo D, Muller MK, Weber M, et al. Obesity in general elective surgery. *Lancet.* 2003;361(9374):2032–5.

53. Lafranca JA, IJermans JN, Betjes MG, et al. Body mass index and outcome in renal transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2015;13(1):111.
54. Sood A, Hakim DN, Hakim NS. Consequences of recipient obesity on postoperative outcomes in a renal transplant: A systematic review and meta-analysis. *Exp Clin Transplant.* 2016;2:121–8.
55. Ahmadi SF, Zahmatkesh G, Streja E, et al. Body mass index and mortality in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol.* 2014;40(4):315–24.
56. Upala S, Panichsillapakit T, Wijarnpreecha K, et al. Underweight and obesity increase the risk of mortality after lung transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Transpl Int.* 2016;29(3):285–96.
57. Macha M, Molina EJ, Franco M, et al. Pre-transplant obesity in heart transplantation: are there predictors of worse outcomes? *Scand Cardiovasc J.* 2009;43(5):304–10.
58. Weiss ES, Allen JG, Russell SD, et al. Impact of recipient body mass index on organ allocation and mortality in orthotopic heart transplantation. *J Hear Lung Transplant.* 2009;28(11):1150–7.
59. Weber DJ, Hashmi ZA, Gracon ASA, et al. Recipient body mass index and age interact to impact survival after heart transplantation. *Clin Transplant.* 2014;28(11):1279–86.
60. Russo MJ, Hong KN, Davies RR, et al. The effect of body mass index on survival following heart transplantation. *Ann Surg.* 2010;251(1):144–52.
61. Benoît N, Niclauss N, Jannot A, et al. Impact of recipient body mass index on short-term and long-term survival of pancreatic grafts. *Transplantation.* 2015;99(1):94–9.
62. Hanish SI, Petersen RP, Collins BH, et al. Obesity predicts increased overall complications following pancreas transplantation. *Transplant Proc.* 2005;37(8):3564–6.
63. Laurence JM, Marquez MA, Bazerbachi F, et al. Optimizing pancreas transplantation outcomes in obese recipients. *Transplantation.* 2015;99(6):1282–7.
64. Killackey MT. Transplantation in obese patient. *Mt Sinai J Med.* 2012;79(3):388–96.
65. Beckmann S, Ivanovic N, Drent G, et al. Weight gain, overweight and obesity in solid organ transplantation: a study protocol for a systematic literature review. *Syst Rev.* 2015;4(2):1–8.
66. Hillingsø JG, Wettergren A, Hyoudo M, et al. Obesity increases mortality in liver transplantation - The Danish experience. *Transpl Int.* 2005;18(11):1231–5.
67. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Obesity and its effect on survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation in the United States. *Hepatology.* 2002;35(1):105–9.
68. LaMattina JC, Foley DP, Fernandez LA, et al. Complications associated with liver transplantation in the obese recipient. *Clin Transplant.* 2012;26(6):910–8.
69. Singhal A, Wilson GC, Wima K, et al. Impact of recipient morbid obesity on outcomes after liver transplantation. *Transpl Int.* 2015;28(2):148–55.

70. Hakeem AR, Cockbain AJ, Raza SS, et al. Increased morbidity in overweight and obese liver transplant recipients: a single-center experience of 1325 patients from the United Kingdom. *Liver Transplantation*. 2013. 19:551–62.
71. Ayloo S, Hurton S, Cwinn M, et al. Impact of body mass index on outcomes of 48281 patients undergoing first time cadaveric liver transplantation. *World J Transplant*. 2016;6(2):356–69.
72. Saab S, Lalezari D, Pruthi P, et al. The impact of obesity on patient survival in liver transplant recipients: a meta-analysis. *Liver Int*. 2015;35(1):164–70.
73. Andert A, Becker N, Ulmer F, et al. Liver transplantation and donor body mass index >30: use or refuse? *Ann Transplant*. 2016;21:185–93.
74. Nickkholgh A, Weitz J, Encke J, et al. Utilization of extended donor criteria in liver transplantation: a comprehensive review of the literature. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(Suppl 8):viii29–viii36.
75. Tector AJ, Mangus RS, Chestovich P, et al. Use of Extended criteria livers decreases wait time for liver transplantation without adversely impacting posttransplant survival. *Ann Surg*. 2006 Sep;244(3):439–50.
76. Moss J, Lapointe-Rudow D, Renz JF, Kinkhabwala M, Dove LM, Gaglio PJ, et al. Select utilization of obese donors in living donor liver transplantation: Implications for the donor pool. *Am J Transplant*. 2005;5:2974–81.
77. Knaak M, Goldaracena N, Doyle A, et al. Donor BMI >30 is not a contraindication for live liver donation. *Am J Transplant*. 2016;754–60.
78. Rothbaum E, Rhee S, Glidden D, et al. An evaluation of the impact of donor BMI on survival and post-transplant obesity in pediatric liver transplant recipients. *Liver Transplant*. 2012;18(8):930–9.
79. Freeman RB. Deceased donor risk factors influencing liver transplant outcome. *Transpl Int* 2013;26(5):463–70. 3
80. Hoyer DP, Paul A, Gallinat A, et al. Donor information based prediction of early allograft dysfunction and outcome in liver transplantation. *Liver Int*. 2015;35(1):156–63.
81. Yoo HY, Molmenti E, Thyluvath P. The effect of donor body mass index on primary graft nonfunction, retransplantation rate and early graft and patient survival after liver transplantation. *Liver Transplant*. 2003;9(1):72–8.
82. Leonard J, Heimbach JK, Malinchoc M, et al. The impact of obesity on long-term outcomes in liver transplant recipients - Results of the NIDDK Liver Transplant Database. *Am J Transplant*. 2008;8(3):667–72.
83. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33(2):464–70.
84. Kamath PS, Kim WR. The Model for End-stage Liver Disease (MELD). *Hepatology*. 2007;45(3):797–805.
85. Freeman RB, Gish RGA, Harper A, et al. Model for End-stage Liver Disease (MELD) exception guidelines: results and recommendations from the MELD exception study group and conference (MESSAGE) for the approval of patients who need liver transplantation with diseases not considered by the standard. *Liver Transplant*. 2006;12(3):S128–36.

86. Christensen E, Schlichting P, Faurtholdt L, et al. Prognostic value of Child-Turcotte criteria in medically treated cirrhosis. *Hepatology*. 1984;4(3):430–5.
87. WHO: World Health Organization. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. 2006. www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2006/en/index.html
88. Association AD. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2010;33(Suppl. 1):S62–9.
89. Angeli P, Gines P. Hepatorenal syndrome, MELD score and liver transplantation: An evolving issue with relevant implications for clinical practice. *J Hepatol*. 2012;57(5):1135–40.
90. Ospina J RJ. Síndrome hepatorenal : fisiopatología , diagnóstico y manejo. *Rev Col Gastroenterol*. 2016;146–53. f
91. Safdar Z, Bartolome S, Sussman N. Portopulmonary Hypertension: an update. *liver transplant*. 2012;18:881–91.
92. 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 (9):1873–81.
93. Abradelo de Usera M, Blasi Ibáñez A, Fundora Suárez Y, et al. Protocolo nacional de donación y trasplante hepático en donación en asistolia controlada. *Organ Nac Traspl*. 2015;1–51.
94. Acedos M, Torres C, González D, et al. Donación en asistolia en España: situación actual y recomendaciones. Documento de Consenso Nacional 2012. *Organ Nac Traspl*. 2012;1–204.
95. Sibulesky L, Li M, Hansen RN, et al. Impact of cold ischemia time on outcomes of liver transplantation: a single center experience. *Ann Transplant*. 2016;21:145–51.
96. Campos Hernández JP, Márquez López FJ, Ruiz García J, et al. Capítulo 50. Trasplante renal. Selección del donante y el receptor. *Trasplante renal y patología vasculorrenal*. Libro del residente de urología. 2015.
97. Aggarwal S, Kang Y, Freeman J, et al. Is there a post-reperfusion syndrome? *Transplant Proc*. 1989;21(3):3497–9.
98. Paugam-Burtz C, Kavafyan J, Merckx P, et al. Postreperfusion syndrome during liver transplantation for cirrhosis: outcome and predictors. *Liver Transplant*. 2009;15(5):522–9.
99. Brunt EM, Janney CG, Di Bisceglie AM, et al. Nonalcoholic steatohepatitis: A proposal for grading and staging the histological lesions. *Am J Gastroenterol*. 1999;94(9):2467–74.
100. Rajani R, Björnsson E, Bergquist A, et al. Portal vein thrombosis and liver transplant survival benefit. *World J Hepatol*. 2015;7(29):2281–4.
101. Kawahara T, Kin T, Kashkoush S, et al. Portal vein thrombosis is a potentially preventable complication in clinical islet transplantation. *Am J Transplant*. 2011;11(12):2700–7.
102. Germani G, Rodriguez-Castro K, Russo FP, et al. Markers of acute rejection and graft acceptance in liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2015;21(4):1061–8.

103. O'Leary JG, Cai J, Freeman R, et al. Proposed diagnostic criteria for chronic antibody-mediated rejection in liver allografts. *Am J Transplant.* 2016;16(2):603–14.
104. Demetris AJ, Batts KP, Dhillon AP, et al. Banff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus document. *Hepatology.* 1997;25(3):658–63.
105. Shi R, Liu T, Liu Z, et al. Clinical Analysis of Classification and Prognosis of Ischemia-Type Biliary Lesions After Liver Transplantation. *Ann Transplant.* 2018;23:190–6.
106. Porrett, PM, Hsu J, Shaced A. Late Surgical Complications Following Liver Transplantation. *Liver Transplant.* 2009;15(3):S12–8.
107. Freeman A, Pendleton R, Rondina M. Prevention of venous thromboembolism in obesity. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010;8(12):1711–21
108. Aranceta-Bartrina J, Serra-Majem L, Foz-Sala M, et al. Prevalencia de obesidad en España. *Med Clin.* 2005;125(12):460–6.
109. Triguero J, García A, Molina A, et al. Complications associated with liver transplantation in recipients with body mass index >35 kg/m²: would it be a poor prognosis predictive factor? *Trans Proc.* 2015; 47:2650-2.
110. Molina Raya A, García Navarro A, San Miguel Méndez C, et al. Influence of obesity on liver transplantation outcomes. *Transplant Proc.* 2016; 48:2503-5.
111. Molina A, Vílchez A, Domínguez M, et al. Influence of body mass index on venous thrombotic complications of liver transplants. *Transplant Proc.* 2016 Nov;48(9):3017–20.
112. Molina Raya A, Vílchez Rabelo A, Domínguez Bastante M, et al. Influence of donor obesity on long-term liver transplantation outcomes. *Transplant Proc.* 2018;(In Press).
113. Watt KDS, Charlton MR. Metabolic syndrome and liver transplantation: a review and guide to management. *J Hepatol.* 2010;53(1):199–206.
114. Annual Data Report of the US Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) and the Scientific Registry of Transplant Recipients (SRTR). *Am J Transplant.* 2013;(13):8–10.
115. Donohue CI, Mallett SV. Reducing transfusion requirements in liver transplantation. *World J Transplant.* 2015;5(4):165–82.
116. Cywinski JB, Alster JM, Miller C, et al. Prediction of intraoperative transfusion requirements during orthotopic liver transplantation and the influence on postoperative patient survival. *Anesth Analg.* 2014;118(2):428–37.
117. Reichert B, Kaltenborn A, Becker T, et al. Massive blood transfusion after the first cut in liver transplantation predicts renal outcome and survival. *Langenbeck's Arch Surg.* 2014;399(4):429–40.
118. Siniscalchi A, Gamberini L, Laici C, et al. Post reperfusion syndrome during liver transplantation: from pathophysiology to therapy and preventive strategies. *World J Gastroenterol.* 2016;22(4):1551–69.
119. Ayala R, Grande S, Bustelos R, Ribera C, et al. Obesity is an independent risk factor for pre-transplant portal vein thrombosis in liver recipients. *BMC Gastroenterol.* 2012;12:114.

120. Ayala R, Martínez-López J, Cedena T, et al. Recipient and donor thrombophilia and the risk of portal venous thrombosis and hepatic artery thrombosis in liver recipients. *BMC Gastroenterol.* 2011;11(1):130.
121. Dare AJ, Plank LD, Phillips ARJ, et al. Additive effect of pretransplant obesity, diabetes and cardiovascular risk factors on outcomes after liver transplantation. *Liver Transplant.* 2014;20:281–90.
122. Tovikkai C, Charman SC, Praseedom RK, et al. Time spent in hospital after liver transplantation: effects of primary liver disease and comorbidity. *World J Transplant* 2016;6(4):743–50.
123. Dawwas MF, Gimson AE, Lewsey JD, et al. Survival after liver transplantation in the United Kingdom and Ireland compared with the United States. *Gut.* 2007;56(11):1606–13.
124. Samuelson AL, Lee M, Kamal A, Keeffe EB, et al. Diabetes mellitus increases the risk of mortality following liver transplantation independent of MELD score. *Dig Dis Sci.* 2010;55(7):2089–94.
125. Wray C, Scovotti JC, Tobis J, et al. Liver transplantation outcomes in patients with angiographically proven coronary artery disease: a multi-institutional study. *Am J Transplant.* 2013;13(1):184–91.
126. Adams LA, Arauz O, Angus PW, et al. Additive impact of pre-liver transplant metabolic factors on survival post-liver transplant. *J Gastroenterol Hepatol.* 2016;31(5):1016–24.
127. Starzl TE, Demetris AJ, Van Thiel D. Medical progress: liver transplantation. *N Engl J Med.* 1989;321:109–29.
128. Howell J, Angus P, Gow P. Hepatitis C recurrence: the Achilles heel of liver transplantation. *Transpl Infect Dis.* 2014;16(1):1–16.
129. Vivancos MJ, Moreno A, Quereda C. Tratamiento del virus de la hepatitis C con antivirales de acción directa: aspectos prácticos y situación actual. *Rev Clínica Española.* 2018;218(1):29–37.
130. Stepanova M, Wai H, Saab S, et al. The portrait of an adult liver transplant recipient in the United States from 1987 to 2013. *JAMA Intern Med.* 2014;174(8):1407–9.
131. Schelbert KB. Comorbidities of obesity. *Prim Care.* 2009;36(2):271–85.
132. Schaeffer DF, Yoshida EM, Buczkowski AK, et al. Surgical morbidity in severely obese liver transplant recipients - a single canadian centre experience. *Ann Hepatol.* 2009;8(1):38–40.
133. Braunfeld MY, Chan S, Pregler J, Neelakanta G, et al. Liver transplantation in the morbidly obese. *J Clin Anesth.* 1996;8(7):585–90.
134. Lazzati A, Iannelli A, Schneck A, et al. Bariatric surgery and liver transplantation: a systematic review a new frontier for bariatric surgery. *Obes Surg.* 2015;25(1):134–42.
135. Singhal A, Wilson GC, Wima K, et al. Impact of recipient morbid obesity on outcomes after liver transplantation. *Transpl Int.* 2015;28(2):148–55.
136. Wilson GC, Quillin RC, Wima K, et al. Is liver transplantation safe and effective in elderly (≥ 70 years) recipients? A case-controlled analysis. *HPB (Oxford).* 2014;16(12):1088–94.

137. Conzen KD, Vachharajani N, Collins KM, et al. Morbid obesity in liver transplant recipients adversely affects longterm graft and patient survival in a single-institution analysis. *HPB (Oxford)*. 2015;17:251–7.
138. Nair S, Vanatta JM, Arteh J, et al.. Effects of obesity, diabetes and prior abdominal surgery on resource utilization in liver transplantation: a single-center study. *Liver Transpl*. 2009;15(11):1519–24.
139. Kim WR, Lake JR, Smith JM, et al. Annual Data Report: Liver. *Am J Transplant*. 2017;
140. Blokhin IO, Lentz SR. Mechanisms of thrombosis in obesity. *Curr Opin Hematol*. 2013 Sep;20(5):437–44.
141. Stein PD, Beemath A, Olson RE. Obesity as a risk factor in venous thromboembolism. *Am J Med*. 2005;118(9):978–80.
142. Eichinger S, Hron G, Bialonczyk C, et al. Overweight, obesity and the risk of recurrent venous thromboembolism. *Arch Intern Med*. 2008;168(15):1678–83.
143. Tsuzura H, Genda T, Sato S, et al. Association of visceral obesity with high viral load and histological findings in elderly patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *Intern Med*. 2013;52(15):1665–73.
144. Charlton MR, Pockros PJ, Harrison SA. Impact of obesity on treatment of chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2006;43(6):1177–86.
145. Chen W, Wong T, Tomlinson G, et al. Prevalence and predictors of obesity among individuals with positive hepatitis C antibody in a tertiary referral clinic. *J Hepatol*. 2008.49(5):711–7.
146. Pelletier SJ, Schaubel DE, Wei G, et al. Effect of body mass index on the survival benefit of liver transplantation. *Liver Transplant*. 2007;13:1678–83.
147. López-Navidad A, Caballero F. Extended criteria for organ acceptance. Strategies for achieving organ safety and for increasing organ pool. *Clin Transplant*. 2003 ;17(4):308–24.
148. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transplant*. 2010;16(8):943–9.
149. Bzeizi KI, Jalan R, Plevris JN, et al. Primary graft dysfunction after liver transplantation: from pathogenesis to prevention. *Liver Transpl Surg*. 1997;3(2):137–48.
150. Killackey M, Zhang R, Sparks, K, et al. Challenges of Abdominal Organ Trasplant in Obesity. *Southern Med J*. 2010;103(6):532–8.
151. Frongillo F, Avolio AW, Nure E, et al. Quantification of degree of steatosis in extended criteria donor grafts with standardized histologic techniques: implications for graft survival. *Transplant Proc*. 2009;41(4):1268–72.
152. Rey JW, Wirges U, Dienes HP, et al. Hepatic steatosis in organ donors: disparity between surgery and histology? *Transplant Proc*. 2009;41(6):2557–60.
153. Cucchetti A, Vivarelli M, Ravaioli M, et al. Assessment of donor steatosis in liver transplantation: Is it possible without liver biopsy? *Clin Transplant*. 2009;23(4):519–24.

154. Jovel AJ, Navarro-Rubio M. Evidence of scientific evidence. *Med Clin.* 1995;105(704-743).
155. Manterola C, Otzen T. Los Sesgos en Investigación Clínica Bias in Clinical Research. *Int J Morphol.* 2015;33(3):1156-64.
156. Bottaro J. Diseño de los estudios de investigación. Debilidades y fortalezas. *Hematología.* 2014;18(1):74-83.
157. Ayloo, S, Armstrong, J, Hurton S, et al. Obesity and liver transplantation. *World J Transplant.* 2015;5(3):95-101.
158. Rebibo L, Gerin O, Verhaeghe P, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy in patients with NASH-related cirrhosis: A case-matched study. *Surg Obes Relat Dis.* 2014;10(3):405-10.
159. Shimizu H, Phuong V, Maia M, et al. Bariatric surgery in patients with liver cirrhosis. *Surg Obes Relat Dis.* 2013;9(1):1-6.
160. Cazzo E, Gestic MA, Utrini MP, et al. Bariatric surgery in individuals with liver cirrhosis: a narrative review. *Rev Assoc Med Bras.* 2017;63(2):190-4.
161. Millwala F, Nguyen GC, Thuluvath PJ. Outcomes of patients with cirrhosis undergoing non-hepatic surgery: Risk assessment and management. *World J Gastroenterol.* 2007;13(30):4056-63.
162. Jan A, Narwaria M, Mahawar KK. A Systematic review of bariatric surgery in patients with liver cirrhosis. *Obes Surg.* 2015;25(8):1518-26.
163. Dziodzio T, Biebl M, Öllinger R, et al. The role of bariatric surgery in abdominal organ transplantation—the next big challenge? *Obes Surg.* 2017;27(10):2696-706.
164. Duchini A, Brunson ME. Roux-en-Y gastric bypass for recurrent nonalcoholic steatohepatitis in liver transplant recipients with morbid obesity. *Transplantation.* 2001;72(1):156-9.
165. Lassailly G, Caiazzo R, Buob D, et al. Bariatric surgery reduces features of nonalcoholic steatohepatitis in morbidly obese patients. *Gastroenterology.* 2015;149(2):379-88.
166. Richards J, Gunson B, Johnson J, et al. Weight gain and obesity after liver transplantation. *Transpl Int.* 2005;18(4):461-6.

Anexos

*Anexo 1: Aprobación del comité de ética del Hospital Universitario Virgen de las Nieves.***JUNTA DE ANDALUCÍA**
CONSEJERÍA DE IGUALDAD, SALUD Y POLÍTICAS SOCIALES
 Dirección General de Calidad, Investigación, Desarrollo e Innovación
 Comité Coordinador de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía
DICTAMEN ÚNICO EN LA COMUNIDAD AUTÓNOMA DE ANDALUCÍA

D/D*: Juan Morales Arcas como secretario/a del CEI de Granada

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado la propuesta de (No hay promotor/a asociado/a) para realizar el estudio de investigación titulado:

TÍTULO DEL ESTUDIO: Influencia del Índice de Masa Corporal en los resultados a largo plazo del Trasplante Hepático (INFLUENCIA DEL IMC EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO)

Protocolo, Versión: 1

HIP, Versión: 1

CI, Versión:

Y que considera que:

Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y se ajusta a los principios éticos aplicables a este tipo de estudios.

La capacidad del/de la investigador/a y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Están justificados los riesgos y molestias previsibles para los participantes.

Que los aspectos económicos involucrados en el proyecto, no interfieren con respecto a los postulados éticos.

Y que este Comité considera, que dicho estudio puede ser realizado en los Centros de la Comunidad Autónoma de Andalucía que se relacionan, para lo cual corresponde a la Dirección del Centro correspondiente determinar si la capacidad y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Lo que firmo en GRANADA a 28/03/2017

D/D*. Juan Morales Arcas, como Secretario/a del CEI de Granada



Código Seguro De Verificación:	9f26929318933cb7164169978ccc2be23290c379	Fecha	28/03/2017
Normativa	Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.		
Firmado Por	Juan Morales Arcas		
Url De Verificación	https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaleetica/xhtml/ayuda/verificafirmaDocumento.iface/code/9f26929318933cb7164169978ccc2be23290c379	Página	1/2



CERTIFICA

Que este Comité ha ponderado y evaluado en sesión celebrada el 27/03/2017 y recogida en acta 3/2017 la propuesta del/de la Promotor/a (No hay promotor/a asociado/a), para realizar el estudio de investigación titulado:

TÍTULO DEL ESTUDIO: Influencia del Índice de Masa Corporal en los resultados a largo plazo del Trasplante Hepático ,
(INFLUENCIA DEL IMC EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO)
Protocolo, Versión: 1
HIP, Versión: 1
CI, Versión:

Que a dicha sesión asistieron los siguientes integrantes del Comité:

Presidente/a

D/D^a. Fidel Fernández Quesada

Vicepresidente/a

D/D^a. Francisco Manuel Luque Martínez

Secretario/a

D/D^a. Juan Morales Arcas

Vocales

D/D^a. FRANCISCO LUIS MANZANO MANZANO

D/D^a. Jesús Martínez Tapias

D/D^a. José Expósito Hernández

D/D^a. Juan Ramón Delgado Pérez

D/D^a. Berta Gorlat Sánchez

D/D^a. José Darío Sánchez López

D/D^a. José Uberos Fernández

D/D^a. Enrique Lopez Cordoba

D/D^a. MARIA ESPERANZA DEL POZO GAVILAN

D/D^a. ESTHER OCETE HITA

D/D^a. Joaquina Martínez Galán

D/D^a. María José García Sánchez

D/D^a. AURORA BUENO CAVANILLAS

D/D^a. MARIA MERCEDES RODRIGUEZ MORALES

D/D^a. Paloma Muñoz de Rueda

D/D^a. Manuel Gálvez Ibáñez

D/D^a. Esther Espinola García

D/D^a. MARÍA DEL PILAR GONZÁLEZ CARRIÓN

D/D^a. JUAN ROMERO COTELO

D/D^a. Juan de Dios Luna del Castillo

D/D^a. Pilar Guijosa Campos

D/D^a. José Luis Martín Ruiz

Que dicho Comité, está constituido y actúa de acuerdo con la normativa vigente y las directrices de la Conferencia Internacional de Buena Práctica Clínica.



Lo que firmo en GRANADA a 28/03/2017

Código Seguro De Verificación:	9f26929318933cb7164169978ccc2be23290c379	Fecha	28/03/2017
Normativa	Este documento incorpora firma electrónica reconocida de acuerdo a la Ley 59/2003, de 19 de diciembre, de firma electrónica.		
Firmado Por	Juan Morales Arcas		
Url De Verificación	https://www.juntadeandalucia.es/salud/portaldeestica/xhtml/ayuda/verificaxFirmaDocumento.iface/code/9f26929318933cb7164169978ccc2be23290c379	Página	2/2





Andrea Molina Raya

Generado desde: Editor CVN de FECYT

Fecha del documento: 28/10/2018

v 1.4.0

26930165bf03112429a5bdeef628d4f3

Este fichero electrónico (PDF) contiene incrustada la tecnología CVN (CVN-XML). La tecnología CVN de este fichero permite exportar e importar los datos curriculares desde y hacia cualquier base de datos compatible. Listado de Bases de Datos adaptadas disponible en <http://cvn.fecyt.es/>





26930165bf03112429a5bdeef628d4f3

Andrea Molina Raya

Apellidos: **Molina Raya**
 Nombre: **Andrea**
 DNI: **76440164D**
 Fecha de nacimiento: **10/12/1989**
 Sexo: **Mujer**
 Teléfono fijo: **647996532**
 Correo electrónico: **andreamolinaraya@gmail.com**

Situación profesional actual

Entidad empleadora: Hospital Universitario Virgen de las Nieves

Cargos y actividades desempeñados con anterioridad

	Entidad empleadora	Categoría profesional	Fecha de inicio
	Hospital HLA Inmaculada	Alumna Interna	01/09/2010

Entidad empleadora: Hospital HLA Inmaculada
Categoría profesional: Alumna Interna
Fecha de inicio-fin: 01/09/2010 - 30/06/2013



CURRÍCULUM VITAE NORMALIZADO

26930165bf03112429a5bdeef628d4f3

Formación académica recibida

Titulación universitaria

Estudios de 1º y 2º ciclo, y antiguos ciclos (Licenciados, Diplomados, Ingenieros Superiores, Ingenieros Técnicos, Arquitectos)

1 Titulación universitaria: Máster

Nombre del título: Máster en Avances en Radiología Diagnóstica y Terapéutica y Medicina Física

Entidad de titulación: Universidad de Granada **Tipo de entidad:** Universidad

Fecha de titulación: 2015

2 Nombre del título: Licenciado en Medicina y Cirugía

Entidad de titulación: Universidad de Granada **Tipo de entidad:** Universidad

Fecha de titulación: 2013

Doctorados

Programa de doctorado: Programa Oficial de Doctorado en Medicina Clínica y Salud Pública

Entidad de titulación: Universidad de Granada **Tipo de entidad:** Universidad

Fecha de titulación: 2018

Conocimiento de idiomas

Idioma	Comprensión auditiva	Comprensión de lectura	Interacción oral	Expresión oral	Expresión escrita
Francés	A1	A1	A1	A1	A1
Inglés	B2	B2	B2	B2	B2



Experiencia científica y tecnológica

Actividad científica o tecnológica

Proyectos de I+D+i financiados en convocatorias competitivas de Administraciones o entidades públicas y privadas

Nombre del proyecto: Ensayo Clínico de Fase III de TheraSphere intraarterial para el tratamiento de pacientes con carcinoma hepatocelular (CHC) no resecable
Entidad de realización: Chiltern International Spain S.A. (CRO)
Fecha de inicio: 2016

Actividades científicas y tecnológicas

Producción científica

Publicaciones, documentos científicos y técnicos

- 1 Andrea Molina Raya; Andrea Vilchez Rabelo; Mireia Domínguez Bastante; Yiliam Fundora Suárez. Influence of donor obesity on long-term liver transplantation outcomes. Transplantation Proceedings. Elsevier, 30/06/2018.
Tipo de producción: Artículo científico **Tipo de soporte:** Revista
Autor de correspondencia: Si
- 2 Mireia Domínguez Bastante; Andrea Molina Raya; Andrea Vilchez Rabelo; Jesús Villar del Moral; Manuela Expósito Ruiz; Yiliam Fundora Suárez. Analysis os ischemic chilangiopathy after treatment of arterial thrombosis in liver transplantation in our series. Transplantation Proceedings. 50 - 2, pp. 628 - 630. Elsevier, 01/03/2018.
Tipo de producción: Artículo científico **Tipo de soporte:** Revista
Autor de correspondencia: No
- 3 Selene Martínez González; Andrea Molina Raya; Antonio Becerra Massare; Karim Muffak Granero; Trinidad Villegas Herrera; Jesús Villar del Moral; Yiliam Fundora Suárez. LIVER TRASPLANTATION IN RECIPIENTS WITH HIGH MODEL FOR END-STAGE LIVER DISEASE SCORE. Transplantation Proceedings. 50 - 2, pp. 595 - 597. Elsevier, 01/03/2018.
Tipo de producción: Artículo científico **Tipo de soporte:** Revista
Autor de correspondencia: No
- 4 Mónica Mogollón González; Pilar Notario Fernández; Mireia Domínguez Bastante; Andrea Molina Raya; Mario Serradilla Martín; Nuria Muñoz Pérez; Juan Ignacio Arcelus Martínez; Jesús Villar del Moral; José Antonio Jiménez Ríos. The CaPTHUS score as predictor of multiglandular primar y hyperparathyroidism in a European population. Langenbecks Arch Surg. 401 - 7, pp. 937 - 942. 01/11/2016.
Tipo de producción: Artículo científico **Tipo de soporte:** Revista
Autor de correspondencia: No



26930165bf03112429a5bdeef628d4f3

- 5** Andrea Molina Raya; Ana García Navarro; Carlos San Miguel Méndez; Mireia Domínguez Bastante; Trinidad Villegas Herrera; Karim Muffak Granero; Antonio Becerra Massare; Jesús Villar del Moral; Manuela Expósito Ruíz; Yiliam Fundora Suárez. Influence of Obesity on Liver Transplantation Outcomes. *Transplantation Proceedings*. 48 - 7, pp. 2503 - 2505. Elsevier, 01/09/2016.
Tipo de producción: Artículo científico **Tipo de soporte:** Revista
Autor de correspondencia: Si
- 6** Andrea Molina Raya; Andrea Vilchez Rabelo; Mireia Domínguez Bastante; Ana García Navarro; Carlos San Miguel Méndez; Rocío González; Yiliam Fundora Suárez. Influence of body mass index on venous thrombotic complications of liver transplants. *Transplantation Proceedings*. 48 - 9, pp. 3017 - 3020. Elsevier, 2016.
Tipo de producción: Artículo científico **Tipo de soporte:** Revista
Autor de correspondencia: Si
- 7** Andrea Vilchez Rabelo; Mireia Domínguez Bastante; Andrea Molina Raya; Amanda Rocío González Ramírez; Jesús Villar del Moral; Yiliam Fundora Suárez. Liver transplantation results by donor age. *Transplantation Proceedings*. 48 - 9, pp. 2994 - 2996. Elsevier, 2016.
Tipo de producción: Artículo científico **Tipo de soporte:** Revista
Autor de correspondencia: No
- 8** Jenifer Triguero Cabrera; Ana García Navarro; Andrea Molina Raya; Carlos San Miguel Méndez; Pilar Notario Fernández; Trinidad Villegas Herrera; Antonio Becerra Massare; Manuela Expósito Ruíz; Karim Muffak Granero; María Jesús Álvarez Martín; Yiliam Fundora Suárez. Complications Associated with Liver Transplantation in Recipients with Body Mass Index >35kg/m2. Would it be a poor prognosis predictive factor?. *Transplantation Proceedings*. 47 - 9, pp. 2650 - 2652. Elsevier, 2015.
Tipo de producción: Artículo científico **Tipo de soporte:** Revista
Autor de correspondencia: No
- 9** Andrea Vilchez Rabelo; María Jesús Álvarez Martín; Carlos San Miguel Méndez; Trinidad Villegas Herrera; Karim Muffak Granero; Antonio Becerra Massare; Mireia Domínguez Bastante; Andrea Molina Raya; Manuela Expósito Ruíz; Yiliam Fundora Suárez. Liver Transplantation Outcomes using grafts for donors older than the age of 80 years. *Transplantation Proceedings*. 47 - 9, pp. 2645 - 2646. Elsevier, 2015.
Tipo de producción: Artículo científico **Tipo de soporte:** Revista
Autor de correspondencia: No

Trabajos presentados en congresos nacionales o internacionales

- 1** **Título del trabajo:** ¿INFLUYE LA OBESIDAD DEL DONANTE EN LOS RESULTADOS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO?
Nombre del congreso: XXVI Congreso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático
Ciudad de celebración: Valencia, España
Fecha de celebración: 29/11/2017
Fecha de finalización: 01/12/2017
- 2** **Título del trabajo:** ¿INFLUYE LA OBESIDAD DEL DONANTE EN LOS RESULTADOS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO?
Nombre del congreso: XXVI Congreso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático
Ciudad de celebración: Valencia, España
Fecha de celebración: 29/11/2017
Fecha de finalización: 01/12/2017





26930165bf03112429a5bdeef628d4f3

- 3 Título del trabajo:** ANÁLISIS DE DONANTES HEPÁTICOS SEGÚN SU EDAD
Nombre del congreso: XXI Reunión Nacional de Cirugía
Ciudad de celebración: Málaga, España
Fecha de celebración: 18/10/2017
Fecha de finalización: 20/10/2017
- 4 Título del trabajo:** EMBOLIZACIÓN SELECTIVA DE PSEUDOANEURISMA POSTQUIRÚRGICO DE LA ARTERIA HEPÁTICA
Nombre del congreso: XXI Reunión Nacional de Cirugía
Ciudad de celebración: Málaga, España
Fecha de celebración: 18/10/2017
Fecha de finalización: 20/10/2017
- 5 Título del trabajo:** ENFISEMA SUBCUTÁNEO SECUNDARIO A PERFORACIÓN POR CPRE
Nombre del congreso: XXI Reunión Nacional de Cirugía
Ciudad de celebración: Málaga, España
Fecha de celebración: 18/10/2017
Fecha de finalización: 20/10/2017
- 6 Título del trabajo:** PSEUDOTUMOR INFLAMATORIO HEPÁTICO EN LA INFANCIA
Nombre del congreso: XXI Reunión Nacional de Cirugía
Ciudad de celebración: Málaga, España
Fecha de celebración: 18/10/2017
Fecha de finalización: 20/10/2017
- 7 Título del trabajo:** TROMBOSIS MESENTÉRICA A PESAR DE ANTICOAGULACIÓN EN PACIENTE CON TROMBOFILIA
Nombre del congreso: XXI Reunión Nacional de Cirugía
Ciudad de celebración: Málaga, España
Fecha de celebración: 18/10/2017
Fecha de finalización: 20/10/2017
- 8 Título del trabajo:** COMPLICATIONS ASSOCIATED WITH LIVER TRASPLANTATION IN RECIPIENTS WITH BODY MASS INDEX $\geq 30\text{KG/M}^2$.
Nombre del congreso: XXVIII Congress of the European Society for Organ Trasplantation
Autor de correspondencia: Si
Ciudad de celebración: Barcelona, España
Fecha de celebración: 24/09/2017
Fecha de finalización: 27/09/2017
Andrea Molina Raya; Andrea Vílchez Rabelo; Mireia Domínguez Bastante; Manuela Expósito Ruiz; Jesús Villar del Moral; Yiliam Fundora Suárez.
- 9 Título del trabajo:** EVALUATION OF ARTERIAL THROMBOSIS IN LIVER TRASPLANTATION TROUGH DEVELOPMENT OF ISCHEMIC CHOLANGIOPATHY
Nombre del congreso: XXVIII Congress of the European Society for Organ Trasplantation
Ciudad de celebración: Barcelona, España
Fecha de celebración: 24/09/2017
Fecha de finalización: 27/09/2017
Mireia Domínguez Bastante; Andrea Molina Raya; Andrea Vílchez Rabelo; Manuela Expósito Ruiz; Jesús Villar del Moral; Yiliam Fundora Suárez.





26930165bf03112429a5bdeef628d4f3

- 10 Título del trabajo:** HEPATIC TRASPLANT FROM DONORS AGED 80 YEARS AND OLDER
Nombre del congreso: XXVIII Congress of the European Society for Organ Trasplantation
Ciudad de celebración: Barcelona, España
Fecha de celebración: 24/09/2017
Fecha de finalización: 27/09/2017
 Andrea Vilchez Rabelo; Andrea Molina Raya; Mireia Domínguez Bastante; Manuela Expósito Ruiz; Jesús Villar del Moral; Yiliam Fundora Suárez.
- 11 Título del trabajo:** LIVER GRAFTS FROM DONATION AFTER CARDIAC DEATH IN OBESE RECIPIENTS
Nombre del congreso: XXVIII Congress of the European Society for Organ Trasplantation
Autor de correspondencia: Si
Ciudad de celebración: Barcelona, España
Fecha de celebración: 24/09/2017
Fecha de finalización: 27/09/2017
 Yiliam Fundora Suárez; Andrea Molina Raya; Mireia Domínguez Bastante; Andrea Vilchez Rabelo; Manuela Expósito Ruiz; Jesús Villar del Moral.
- 12 Título del trabajo:** SURVIVAL ANALYSIS OF VASCULAR COMPLICATIONS IN LIVER TRASPLANTATION: HEPATIC ARTERY THROMBOSIS VERSUS PORTAL THROMBOSIS
Nombre del congreso: XXVIII Congress of the European Society for Organ Trasplantation
Ciudad de celebración: Barcelona, España
Fecha de celebración: 24/09/2017
Fecha de finalización: 27/09/2017
 Mireia Domínguez Bastante; Andrea Vilchez Rabelo; Andrea Molina Raya; Manuela Expósito Ruiz; Jesús Villar del Moral; Yiliam Fundora Suárez.
- 13 Título del trabajo:** HERNIA DIAFRAGMÁTICA INCARCERADA
Nombre del congreso: XVI Congreso de la Asociación Andaluza de Cirujanos
Ciudad de celebración: Torremolinos, España
Fecha de celebración: 21/06/2017
Fecha de finalización: 23/06/2017
- 14 Título del trabajo:** SHOCK SÉPTICO SECUNDARIO A PERFORACIÓN DE RECTO POR ENEMA
Nombre del congreso: XVI Congreso de la Asociación Andaluza de Cirujanos
Ciudad de celebración: Torremolinos, España
Fecha de celebración: 21/06/2017
Fecha de finalización: 23/06/2017
- 15 Título del trabajo:** SÍNDROME DEL LIGAMENTO ARCUATO
Nombre del congreso: XVI Congreso de la Asociación Andaluza de Cirujanos
Ciudad de celebración: Torremolinos, España
Fecha de celebración: 21/06/2017
Fecha de finalización: 23/06/2017
- 16 Título del trabajo:** TUMOR MIOFIBROBLÁSTICO INFLAMATORIO HEPÁTICO EN LA INFANCIA
Nombre del congreso: XVI Congreso de la Asociación Andaluza de Cirujanos
Ciudad de celebración: Torremolinos, España
Fecha de celebración: 21/06/2017
Fecha de finalización: 23/06/2017





26930165bf03112429a5bdeef628d4f3

- 17 Título del trabajo:** ANÁLISIS DE LA COLANGIOPATÍA ISQUÉMICA TRAS EL TRATAMIENTO DE LA TROMBOSIS ARTERIAL EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO
Nombre del congreso: X Congreso de la Asociación Andaluza de Trasplante de Órganos y Tejidos
Ciudad de celebración: Málaga, España
Fecha de celebración: 04/06/2017
Fecha de finalización: 06/06/2017
- 18 Título del trabajo:** CONCORDANCIA ENTRE ECOGRAFÍA Y ANATOMÍA PATOLÓGICA EN DONANTES HEPÁTICOS NO CONVENCIONALES
Nombre del congreso: X Congreso de la Asociación Andaluza de Trasplante de Órganos y Tejidos
Ciudad de celebración: Málaga, España
Fecha de celebración: 04/06/2017
Fecha de finalización: 06/06/2017
- 19 Título del trabajo:** FACTORES QUE INFLUYEN EN LA MORBI-MORTALIDAD DE LOS OBESOS TRASPLANTADOS
Nombre del congreso: X Congreso de la Asociación Andaluza de Trasplante de Órganos y Tejidos
Ciudad de celebración: Málaga, España
Fecha de celebración: 04/06/2017
Fecha de finalización: 06/06/2017
- 20 Título del trabajo:** INFLUENCIA DE LA OBESIDAD DEL DONANTE EN LOS RESULTADOS A LARGO PLAZO DEL TRASPLANTE HEPÁTICO
Nombre del congreso: X Congreso de la Asociación Andaluza de Trasplante de Órganos y Tejidos
Ciudad de celebración: Málaga, España
Fecha de celebración: 04/06/2017
Fecha de finalización: 06/06/2017
- 21 Título del trabajo:** TRASPLANTE HEPÁTICO EN PACIENTES CON MELD ELEVADO
Nombre del congreso: X Congreso de la Asociación Andaluza de Trasplante de Órganos y Tejidos
Fecha de celebración: 04/06/2017
Fecha de finalización: 06/06/2017
- 22 Título del trabajo:** COMPLICACIONES VENOSAS TROMBÓTICAS EN LOS PACIENTES TRASPLANTADOS HEPÁTICOS OBESOS
Nombre del congreso: XXXI Congreso Nacional de Cirugía
Ciudad de celebración: Madrid, España
Fecha de celebración: 07/10/2016
Fecha de finalización: 10/10/2016
- 23 Título del trabajo:** LIPOSARCOMA RETROPERITONEAL MÚLTIPLE
Nombre del congreso: XXXI Congreso Nacional de Cirugía
Ciudad de celebración: Madrid, España
Fecha de celebración: 07/10/2016
Fecha de finalización: 10/10/2016
- 24 Título del trabajo:** PERFORACIÓN DE DIVERTÍCULO DUODENAL POST-CPRE
Nombre del congreso: XXXI Congreso Nacional de Cirugía
Ciudad de celebración: Madrid, España
Fecha de celebración: 07/10/2016
Fecha de finalización: 10/10/2016





26930165bf03112429a5bdeef628d4f3

- 25 Título del trabajo:** ROTURA HEPÁTICA POST-CPRE
Nombre del congreso: XXXI Congreso Nacional de Cirugía
Ciudad de celebración: Madrid, España
Fecha de celebración: 07/10/2016
Fecha de finalización: 10/10/2016
- 26 Título del trabajo:** DONATION AFTER CARDIAC DEATH WITH REGIONAL NORMOTHERMIC PERFUSION
Nombre del congreso: XXVI European Organ Donation Congress
Ciudad de celebración: Barcelona, España
Fecha de celebración: 28/09/2016
Fecha de finalización: 29/09/2016
- 27 Título del trabajo:** IS DONOR AGE A CONTRAINDICATION FOR LIVER TRASPLANTATION?
Nombre del congreso: XXVI European Organ Donation Congress
Ciudad de celebración: Barcelona, España
Fecha de celebración: 28/09/2016
Fecha de finalización: 29/09/2016
- 28 Título del trabajo:** SPLIT LIVER AS A LIVER TRASPLANTATION PROGRAM FOR LOW WEIGHT RECIPIENTS
Nombre del congreso: XXVI European Organ Donation Congress
Ciudad de celebración: Barcelona, España
Fecha de celebración: 28/09/2016
Fecha de finalización: 29/09/2016
- 29 Título del trabajo:** Disfunción del esfínter de Oddi tratada mediante hepaticoyeyunostomía
Nombre del congreso: XV congreso de la Asociación Andaluza de Cirujanos
Ciudad de celebración: Baeza, España
Fecha de celebración: 06/2016
Fecha de finalización: 06/2016
- 30 Título del trabajo:** Hernia diafragmática secundaria a cirugía torácica
Nombre del congreso: XV congreso de la Asociación Andaluza de Cirujanos
Ciudad de celebración: Baeza, España
Fecha de celebración: 06/2016
Fecha de finalización: 06/2016
- 31 Título del trabajo:** Laparoscopia exploradora como estudio de la respetabilidad en adenocarcinoma de páncreas
Nombre del congreso: XV congreso de la Asociación Andaluza de Cirujanos
Ciudad de celebración: Baeza, España
Fecha de celebración: 06/2016
Fecha de finalización: 06/2016
- 32 Título del trabajo:** Lavado laparoscópico en abdomen agudo por debut severo de enfermedad de Crohn
Nombre del congreso: XV congreso de la Asociación Andaluza de Cirujanos
Ciudad de celebración: Baeza, España
Fecha de celebración: 06/2016
Fecha de finalización: 06/2006





26930165bf03112429a5bdeef628d4f3

- 33 Título del trabajo:** Metástasis umbilical de neoplasia intraabdominal
Nombre del congreso: XV congreso de la Asociación Andaluza de Cirujanos
Ciudad de celebración: Baeza, España
Fecha de celebración: 06/2016
Fecha de finalización: 06/2016
- 34 Título del trabajo:** Obstrucción intestinal por Bezóar
Nombre del congreso: V congreso de la Asociación Andaluza de Cirujanos
Ciudad de celebración: Baeza, España
Fecha de celebración: 06/2016
Fecha de finalización: 06/2016
- 35 Título del trabajo:** Paraganglioma incidental en paciente con HTA de difícil control
Nombre del congreso: XV congreso de la Asociación Andaluza de Cirujanos
Ciudad de celebración: Baeza, España
Fecha de celebración: 06/2016
Fecha de finalización: 06/2016
- 36 Título del trabajo:** Protocolo para el cierre de la pared abdominal en la cirugía colorrectal programada
Nombre del congreso: XV congreso de la Asociación Andaluza de Cirujanos
Ciudad de celebración: Baeza, España
Fecha de celebración: 06/2016
Fecha de finalización: 06/2016
- 37 Título del trabajo:** Recidiva de reflujo gastroesofágico tras funduplicatura de Nissen laparoscópica secundaria a esófago corto
Nombre del congreso: XV congreso de la Asociación Andaluza de Cirujanos
Ciudad de celebración: Baeza, España
Fecha de celebración: 06/2016
Fecha de finalización: 06/2016
- 38 Título del trabajo:** Suboclusión intestinal de repetición por hernia diafragmática postraumático
Nombre del congreso: XV congreso de la Asociación Andaluza de Cirujanos
Ciudad de celebración: Baeza, España
Fecha de celebración: 06/2016
Fecha de finalización: 06/2016
- 39 Título del trabajo:** Trombectomía de la arteria mesentérica superior en la isquemia intestinal aguda: abordaje mesentérica o infracólico
Nombre del congreso: XV congreso de la Asociación Andaluza de Cirujanos
Ciudad de celebración: Baeza, España
Fecha de celebración: 06/2016
Fecha de finalización: 06/2016
- 40 Título del trabajo:** Tumorações retroperitoneales múltiples con diagnóstico de liposarcoma
Nombre del congreso: XV congreso de la Asociación Andaluza de Cirujanos
Ciudad de celebración: Baeza, España
Fecha de celebración: 06/2016
Fecha de finalización: 06/2016





26930165bf03112429a5bdeef628d4f3

- 41 Título del trabajo:** Incidencia y tratamiento de las complicaciones arteriales en el trasplante hepático
Nombre del congreso: IV Congreso de la Sociedad Española de Trasplante
Ciudad de celebración: Santander, España
Fecha de celebración: 06/05/2016
Fecha de finalización: 08/05/2016
- 42 Título del trabajo:** Influencia del IMC en las complicaciones venosas post-trasplante
Nombre del congreso: IV Congreso de la Sociedad Española de Trasplante
Ciudad de celebración: Santander, España
Fecha de celebración: 06/05/2016
Fecha de finalización: 08/05/2016
- 43 Título del trabajo:** ¿Influye la edad del donante en los resultados del trasplante hepático?
Nombre del congreso: IV Congreso de la Sociedad Española de Trasplante
Ciudad de celebración: Santander, España
Fecha de celebración: 06/05/2016
Fecha de finalización: 08/05/2016
- 44 Título del trabajo:** Análisis de la utilidad de utilidad d la PET/TAC con 18-FDG en el estudio preoperatorio del carcinoma papilar de tiroides, ¿qué nos indica su captación?
Nombre del congreso: XX Reunión de la Asociación Española de Cirujanos
Ciudad de celebración: Granada, España
Fecha de celebración: 21/10/2015
Fecha de finalización: 23/10/2015
- 45 Título del trabajo:** Influencia de la obesidad de los resultados a largo plazo tras el trasplante hepático.
Nombre del congreso: XX Reunión de la Asociación Española de Cirujanos
Ciudad de celebración: Granada, España
Fecha de celebración: 21/10/2015
Fecha de finalización: 23/10/2015
- 46 Título del trabajo:** nfluencia de la obesidad en los resultados del trasplante hepático.
Nombre del congreso: XXV Congreso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático
Ciudad de celebración: Málaga, España
Fecha de celebración: 07/10/2015
Fecha de finalización: 09/10/2015
- 47 Título del trabajo:** Estenosis de la plastia gástrica secundaria a fibrosis post-radioterapia.
Nombre del congreso: XXIV Reunión Nacional de la ISDE
Ciudad de celebración: Murcia, España
Fecha de celebración: 03/06/2015
Fecha de finalización: 05/06/2015
- 48 Título del trabajo:** Carcinoide gástrico localizado sintomático
Nombre del congreso: XIV congreso de la Asociación Andaluza de Cirujanos
Ciudad de celebración: Torremolinos, España
Fecha de celebración: 06/2015
Fecha de finalización: 06/2015





26930165bf03112429a5bdeef628d4f3

- 49 Título del trabajo:** Complicaciones asociadas al trasplante hepático en pacientes con IMC > 35: ¿Puede tratarse de un predictor de mal pronóstico?
Nombre del congreso: IX Congreso de la Sociedad Andaluza de Trasplante de Órganos y Tejidos
Ciudad de celebración: Córdoba, España
Fecha de celebración: 06/2015
Fecha de finalización: 06/2015
- 50 Título del trabajo:** Divertículo de Meckel y páncreas ectópico
Nombre del congreso: XIV congreso de la Asociación Andaluza de Cirujanos
Ciudad de celebración: Torremolinos, España
Fecha de celebración: 06/2015
Fecha de finalización: 06/2015
- 51 Título del trabajo:** Enfermedad de Canstleman retroperitoneal sintomática.
Nombre del congreso: XIV congreso de la Asociación Andaluza de Cirujanos
Ciudad de celebración: Torremolinos, España
Fecha de celebración: 06/2015
Fecha de finalización: 06/2015
- 52 Título del trabajo:** Isquemia intestinal aguda de origen venoso.
Nombre del congreso: XIV congreso de la Asociación Andaluza de Cirujanos
Ciudad de celebración: Torremolinos, España
Fecha de celebración: 06/2015
Fecha de finalización: 06/2015
- 53 Título del trabajo:** Neumatosis intestinal simulando lesión crónica de adenocarcinoma de sigma.
Nombre del congreso: XIV congreso de la Asociación Andaluza de Cirujanos
Ciudad de celebración: Torremolinos, España
Fecha de celebración: 06/2015
Fecha de finalización: 06/2015
- 54 Título del trabajo:** Perforación estecorácera de colon, una rara e infravalorada entidad
Nombre del congreso: XIV congreso de la Asociación Andaluza de Cirujanos
Ciudad de celebración: Torremolinos, España
Fecha de celebración: 06/2015
Fecha de finalización: 06/2015
- 55 Título del trabajo:** Resultados a largo plazo tras retrasplante hepático.
Nombre del congreso: XIV congreso de la Asociación Andaluza de Cirujanos
Ciudad de celebración: Torremolinos, España
Fecha de celebración: 06/2015
Fecha de finalización: 06/2015
- 56 Título del trabajo:** Teratoma ovárico maduro
Nombre del congreso: XIV congreso de la Asociación Andaluza de Cirujanos
Ciudad de celebración: Torremolinos, España
Fecha de celebración: 06/2015
Fecha de finalización: 06/2015





26930165bf03112429a5bdeef628d4f3

- 57 Título del trabajo:** Trasplante hepático en pacientes con Índice de Masa Corporal (IMC) >35.
Nombre del congreso: XIV congreso de la Asociación Andaluza de Cirujanos
Ciudad de celebración: Torremolinos, España
Fecha de celebración: 06/2015
Fecha de finalización: 06/2015

Otros méritos

Estancias en centros de I+D+i públicos o privados

Entidad de realización: Hospital Queen Elizabeth
Facultad, instituto, centro: Unidad de Cirugía Hepatobiliar y Trasplante Hepático
Ciudad entidad realización: Birmingham, Reino Unido
Fecha de inicio-fin: 01/09/2017 - 30/11/2017 **Duración:** 3 meses
Objetivos de la estancia: Doctorado/a

