



UNIVERSIDAD  
DE GRANADA

# TESIS DOCTORAL

EVALUACIÓN DE LA MORBI-MORTALIDAD DEL  
TRASPLANTE HEPÁTICO UTILIZANDO INJERTOS  
DE DONANTES MAYORES DE OCHENTA AÑOS

Andrea Vílchez Rabelo



**DIRECTORES:**

YILIAM FUNDORA SUÁREZ y JOSÉ JUAN JIMÉNEZ MOLEÓN

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

**Editor:** Universidad de Granada. Tesis Doctorales

**Autor:** Andrea Víchez Rabelo

**ISBN:** 978-84-1306-745-2

**URI:** <http://hdl.handle.net/10481/66376>

*“En resumen, ahora somos víctimas de nuestro propio éxito en el trasplante hepático y deberíamos planificar décadas para los pacientes mayores e incluso los hígados más viejos. Es un momento emocionante para prepararse para el futuro.”*

Karpen SJ. Growing old gracefully: caring for the 90-year-old liver in the 40-year-old transplant recipient. *Hepatology*. 2010 Feb; 51(2) : 364-365.

# ÍNDICE

## CAPÍTULO I - INTRODUCCIÓN

### A EL TRASPLANTE HEPÁTICO

- A1 Historia del trasplante
  - A2 Indicaciones de Trasplante Hepático en adulto
  - A3 Modelos de clasificación del estadio de enfermedad hepática
  - A4 Contraindicaciones absolutas y relativas del trasplante hepático
  - A5 Proceso de trasplante hepático
  - A6 Inmunosupresión en el trasplante hepático
  - A7 Factores pronóstico en la evolución del trasplante hepático
  - A8 Complicaciones en el postrasplante hepático
  - A9 Donante hepático Ideal
  - A10 Donantes hepáticos subóptimos
- ### B PROCESO DE ENVEJECIMIENTO DEL HÍGADO
- B1 Cambios morfológicos hepáticos en el envejecimiento del órgano
  - B2 Cambios morfofémicos y ultraestructurales
  - B3 Cambios en el flujo y volumen hepático
  - B4 Cambios funcionales

## CAPÍTULO II - JUSTIFICACIÓN

### CAPÍTULO III - OBJETIVOS

## CAPÍTULO IV - MATERIAL Y MÉTODOS

### A DISEÑO, PERIODO Y ÁMBITO DE ESTUDIO

### B POBLACIONES DE ESTUDIO Y FUENTES DE INFORMACIÓN

- B1 Población elegible
- B2 Población de estudio
- B3 Fuentes de información

### C VARIABLES DE ESTUDIO

- C1 Variables relacionadas con el receptor
  - C2 Variables relativas al donante
  - C3 Variables relativas al injerto utilizado
  - C4 Variables intraoperatorias
- ### D ANÁLISIS DE DATOS

## CAPÍTULO V - RESULTADOS

### A DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

- A1 Descripción de los donantes
  - A2 Descripción de los receptores
  - A3 Características del injerto
  - A4 Análisis de variables intraoperatorias del trasplante
  - A5 Postoperatorio
  - A6 Inmunosupresión utilizada
- ### B PRONÓSTICO DE LA MUESTRA TOTAL
- B1 Pronóstico de la población trasplantada
  - B2 Pronóstico del injerto
- ### C RESULTADOS DEL TRASPLANTE EN FUNCIÓN DE LA EDAD DEL DONANTE
- C1 El donantes de 80 o más años
  - C2 Pronóstico del receptor en función de la edad del donante
  - C3 Pronóstico del injerto en función de la edad del donante
- ### D FACTORES ASOCIADOS A LA SUPERVIVENCIA DEL RECEPTOR
- ### E PUBLICACIONES DE RESULTADOS PRELIMINARES

## CAPÍTULO VI - DISCUSIÓN

### A METODOLOGÍA DE ESTUDIO

- A1 Población de estudio
- A2 Fuentes de información y calidad de las mismas

### B DISCUSIÓN DE RESULTADOS

- B1 Evolución de los donantes
- B2 La edad del donante como criterio de órgano subóptimo
- B3 Donantes añosos

## CAPÍTULO VII CONCLUSIONES

## CAPÍTULO VIII - REFERENCIAS (BIBLIOGRAFÍA)

### ANEXO I

### ANEXO II

### Frase

### Abreviaturas

### Firma

### Resumen

### Agradecimientos

### Figuras y Tablas

# ÍNDICE DE FIGURAS Y TABLAS

Figura 1: Anatomía del hígado  
 Figura 2: Hepatectomía con técnica piggy-back y creación de shunt porto-cava temporal  
 Figura 3: Reconstrucción vascular  
 Figura 4: Anastomosis portal  
 Figura 5 y 6: Anastomosis arterial. Patch de Carrel  
 Figura 7: Anastomosis colédoco-coledociana  
 Figura 8: Hepático-yeyunostomía  
 Gráfico 1 - Número de trasplantes hepáticos realizados en el HUVN año 2002-2014  
 Gráfico 2: Seguimiento y supervivencia del receptor  
 Gráfico 3: Seguimiento y supervivencia del injerto  
 Gráfico 4: Seguimiento y supervivencia del receptor  
 Gráfico 5: Seguimiento y supervivencia del injerto  
 Gráfico 6: Seguimiento y supervivencia en función de la edad del donante  
 Gráfico 7: Evolución de la edad del donante en el HUVN  
 Gráfico 8: evolución de la edad del donante a nivel nacional. ONT 2019

Tabla 0: Indicaciones de trasplante hepático en el adulto  
 Tabla 1: Criterios del King´s College  
 Tabla 2: Criterios de Clichy  
 Tabla 3: Clasificación UNOS  
 Tabla 4: Clasificación CHLD-PUGH  
 Tabla 5: Clasificación MELD  
 Tabla 6: Contraindicaciones absolutas y relativas del trasplante hepático  
 Tabla 7: Posibles efectos adversos de la inmunosupresión  
 Tabla 8: Donante en asistolia  
 Tabla 9: Características de los donantes  
 Tabla 10: Antecedentes de interés  
 Tabla 11: Estancia en UCI y necesidad de fármacos vasoactivos  
 Tabla 12: Características de los receptores  
 Tabla 13: Causas del trasplante  
 Tabla 14: Priorización del trasplante  
 Tabla 15: Antecedentes de interés  
 Tabla 16. Datos ecográficos  
 Tabla 17: Características Intraoperatorias  
 Tabla 18: Características del postoperatorio y complicaciones médicas  
 Tabla 19: Complicaciones quirúrgicas postrasplante  
 Tabla 20: Inmunosupresión utilizada  
 Tabla 21: Seguimiento y supervivencia del receptor  
 Tabla 22: Seguimiento y supervivencia del injerto  
 Tabla 23: Factores asociados a mortalidad en pacientes con un 1<sup>er</sup> trasplante hepático  
 Tabla 24: Análisis de las variables de interés del Anexo II  
 Tabla 25: Análisis de las complicaciones del Anexo II

# AGRADECIMIENTOS

¿Agradecimientos? En qué pocas palabras debo describir mi enorme gratitud...

Por supuesto, lo esperable...Agradezco mucho este trabajo a mi familia, todos mis compañeros, a mis directores, por supuesto, a mis amigos....Y ya está, así podría acabar, sería lo correcto y lo que sentimentalmente siento.... Pero vamos a intentar ser sincera....

¿En quién piensas cuando a estas alturas de mi trabajo me pongo a leerlo?, ¿Qué imagen se refleja en mi mente?... A riesgo de ser una pedante... En mí, porque, mejor o peor, con sus virtudes y con sus defectos y con sus posibles mejoras, indudablemente....Pienso en mí, porque no me ha sido fácil llegar hasta aquí, he tenido que sortear muchos obstáculos impedimentos (que a fecha de hoy me siguen surgiendo), malas caras, protestas...

Todavía me recuerdo, con cariño, cuando embarazada de mi Guille, tras acostar a mi Elena, bajo de mi casa, en la noche, a realizar mi maravillosa base de datos de donantes, así, toda barrigona , a expensas de dos meses para cumplir; me siento en esa silla incómoda, que no sirve para estar más de 20 minutos, a riesgo de que se necrose la mitad del glúteo, tan sola, en ese despacho del Hospital Virgen de Las Nieves, uno a uno, mis pacientes, a recopilar información en unos folios (que todavía guardo, con cariño y a los que no hace tanto tuve que volver a recurrir)... ¿Y tras ese pensamiento mío en la lúgubre noche hospitalaria, a cual poeta?... Mi Alberto, que no puedo evitar que alrededor de su figura estén bailando mis hijos, y digo bailando,

porque no se quedan quietos, como buenos niños que son, mientras me voy a escribir, o a rellenar base de datos, o a Granada porque tengo alguna cita académica; mientras mi marido me mira con ojos...“A ver cuando acabas ya”, y mis hijos me preguntan “¿Otra vez mamá?, pues yo voy y te ayudo...”y me hacen mis dibujos maravillosos. A ti, mi Alberto, simplemente te quiero.

Siguiente pensamiento egoísta...Yo enfrente de un ordenador del hospital, en un pequeño despacho aislado, donde en verano hace mucho calor y en invierno te mueres de frío, paciente por paciente, mirando una a una nuestras variables, pero no estoy sola, al lado mía y con su pequeño portátil está Andrea, sí, Andrea, que parece que el destino nos unió además de por el nombre y la amistad, por un vínculo más profundo...¡Ay!...Cuántas horas juntas frente a la pantalla, con algún té de por medio, mi Andrea, dos pequeñas almas haciendo nuestro trabajo, indudablemente sin ella no hubiera podido hacerla. ¿En quién pienso cuando pienso en Andrea?, en mi Mireia, mi Sevillana, nuestras patitas y la cabeza fría de nuestro trío en nuestra recogida de datos; porque todo esto es de las tres.

Ahora estoy cansada, llevo muchos días sentada frente a mi ordenador, mi viejo y gran amigo, y con lo de viejo lo digo en el sentido más estricto de la palabra, porque aquí voy con él de la mano, desde que comencé con mis peripecias en el mundo de la investigación. Digo que estoy cansada, porque ya estoy acabando este período de mi vida, que es mi Tesis, sí, así como suena, un período de mi vida, mis 341 trasplantes hepáticos, que han ido conmigo por tres hospitalares, cinco jefes de Cirugía, varios cambios de Gobierno y dos hijos maravillosos.

Ahora vivo en Linares, cuando esta aventura deliciosa de mi vida, la comencé en Granada, aquí he tenido la gran suerte de tener grandes amigos, que me han ayudado en todo lo que he necesitado, las cosas no importantes y las verdaderamente importantes, que son mi familia. Así cuando llego a mi amiga, que me está ayudando a maquetar mi Tesis, con poco tiempo de margen y le digo...“Nada, si es muy poquito, déjalo todo y me ayudas”, y la

pobre me abre un hueco en su agenda y con su mejor cara me dice “te voy a matar, pero yo te ayudo”. A pesar de ser Granadina, he conseguido aquí en Linares algo muy importante, que solo me despierta el corazón cuando pienso en esa ciudad escondida en medio de Jaén.

Siguiente pensamiento egocentrista, mis manos tecleando, mis hojas de papel y mi bolígrafo haciendo tachones, a mi lado mi Yiliam y Moleón.

A Yiliam simplemente la adoro, como persona y como cirujana, ¿Hay más cirujanos de trasplante mejores que ella?, pues yo no conozco ninguno, ni tan dedicado, ni tan humano, que suerte tienen en Barcelona, por poder disfrutar de ella y de sus manos. Yiliam empezó siendo mi adjunta, ahora es mi amiga, para siempre.

Jose, o Moleón, como lo conozco yo, desde que tenía 20 años (y ya sumo 34). Persona maravillosa, gran trabajador, extraordinario pensador, capaz de estar en seis sitios a la vez...Puedo decir lo que diría cualquiera que lo conoce, pero si pienso en él, solamente se viene a mi materia gris una palabra, gracias, de verdad, gracias. Porque yo soy una pequeña mota de polvo estelar en su Universo y me ha ayudado como nadie, desde que era un proyecto de médico, y en lo que vaya surgiendo por mi pequeña mente alocada. Me ha dedicado tiempo de donde no ha tenido, ha creído en mí y si le he decepcionado, lo ha sabido ocultar y corregirme con afecto.

Por último, pienso sin necesidad de mí, en mi madre y en mi padre, y ¿qué tienen que ver ellos con mi Tesis?, la verdad, nada y la verdad, todo, porque como dice esa maravillosa canción: “sin ti no soy nada...”. Todo, para bueno y para malo (que espero sea poquito y corregible), se lo debo a ellos.

Gracias, Andrea

# ABREVIATURAS

AaPO: Arterial alveolus gradiente of oxygen (gradiente alveolo-arterial de oxígeno)
ACV: Accidente cerebro vascular
ADN: Ácido desoxirribonucleico
AGD: Arteria gastroduodenal
AHC: Arteria hepática común
AHP: Arteria hepática propia
AIT: Accidente isquémico transitorio
ALD: Average liver donors (donantes hepáticos promedio)
ALT: Alanina aminotransferasa
ANN: Artificial neural network (red neuronal artificial)
AST: Aspartato aminotransferasa
ATP: Adenosín trifosfato
BAR: Balance of Risk (riesgo del balance)
CD: Cluster of Differentiation (grupo de diferenciación)
CHC: Carcinoma hepatocelular
CIT: Cold ischemia time (tiempo de isquemia fría)
Cm: Centímetros
D-MELD: Donor- Model for End-stage Liver Disease (modelo de donante para enfermedad hepática en etapa terminal)
DAC: Donantes en asistolia controlada
DAMP: Damage associated molecular patterns (patrones moleculares asociados al daño)
DE: Derivación estándar
di: Decilitros
DM: Diabetes mellitus
DRI: Donor risk Index (índice de riesgo de donantes)
ECMO: Extracorporeal Membrane Oxygenation (oxigenación por membrana extracorpórea)
EGF: Epidermal growth factor (factor de crecimiento epidérmico)
ELD: Elderly liver donors (donantes hepáticos de edad avanzada)
FDP: Failure primary dysfunction (fallo de disfunción primaria)
FI <sub>O<sub>2</sub></sub> : Fracción de oxígeno inspirado
FNP: No primary function (no función primaria)
FoxM1B: Forkhead box protein M1
FPI: Poor initial function (función deficiente inicial)
g: Gramo

GGT: Gamma-glutanil transferasa  
 GOT: Glutámico-oxalacético transferasa  
 GPT: Glutámico-Pirúvico transferasa  
 h: Horas  
 HR: Hazard ratio (riesgo relativo temporal)  
 HTA: Hipertensión arterial  
 HTK: Histidine-tryptophan-ketoglutarate (histidina-triptófano-quetoglutarato)  
 HUUVN: Hospital Universitario Virgen de las Nieves  
 I/R: Isquemia -reperfusión  
 IAM: Infarto agudo de miocardio  
 IC: Intervalo de confianza  
 ICAM-1: Interceellular Adhesion Molecule 1 (molécula de adhesión interceular-1)  
 IGL-1: Institut Georges Lopez-1 (Instituto Georges López-1)  
 LDL: Ideal liver donors (donantes hepáticos ideales)  
 IMC: Índice de Masa Corporal  
 IMPDH: Inosina 5 monofosfato deshidrogenasa  
 INE: Instituto Nacional de Estadística  
 INR: Índice normalizado internacional  
 kg: Kilogramos  
 l: Litro  
 LEQ: Lista de espera quirúrgica  
 Ln: Logaritmo natural  
 LPI: Lesión de preservación del injerto  
 LTV: Limitación de tratamiento de soporte vital  
 m: Metros  
 MELD: Model for end-stage liver disease (Modelo para la enfermedad hepática terminal)  
 mEq: Milli equivalentes  
 mg: Miligramos  
 ml: Mililitros  
 mmHG: Milímetros de mercurio  
 mol: Unidad de cantidad de materia  
 Mpap: Presión arterial pulmonar media  
 ms: Milisegundos  
 mTOR: Mammalian target of rapamycin (Diana de rapamicina en células de mamífero)  
 mTORC1: Mammalian target of rapamycin complex 1 (blanco mamífero del complejo 1 de la rapamicina)  
 n: Variable numérica  
 Na: Sodio  
 NASH: Nonalcoholic steatohepatitis (esteatohepatitis no alcohólica)  
 NE: No encontrados  
 NFAT: Nuclear factor of activated T cells (factor nuclear de las células t activadas)  
 NIH: National Institutes of Health (Instituto Nacional de la Salud)  
 NK: Natural killer (asesino natural)  
 NN-CRR: Neural network for Correct Classification Rate (red neuronal para la tasa de clasificación correcta)  
 NN-MS: Neural Network for Minimun Sensitivity (red neuronal para sensibilidad mínima)

n.s.: No estadísticamente significativo  
 OMS: Organización Mundial de la Salud  
 ONT: Organización Nacional de Trasplante  
 OR: Odds ratio  
 PAO<sub>2</sub>: Presión arterial de oxígeno  
 PEEP: Presión espiratoria final positiva  
 PHM: Perfüsión hipotérmica en máquina  
 PNM: Perfüsión normotérmica en máquina  
 PRN: Perfüsión regional normotérmica  
 PVR: Resistencia vascular pulmonar  
 RMN: Resonancia nuclear magnética  
 ROC: Receiver operating characteristic (característica operativa del receptor)  
 SaO<sub>2</sub>: Saturación arterial de oxígeno  
 SICATA: Base de datos de la Coordinación Autonómica de Trasplantes  
 SOFT: Survival Outcomes following liver Transplantation (resultados de supervivencia después del puntejo de trasplante hepático)  
 TAS: Tensión arterial sistólica  
 TAC: Tomografía axial computerizada  
 TCE: Traumatismo craneo encefálico  
 THO: Trasplante hepático ortotópico  
 TIF: Tiempo de isquemia fría  
 µ: Micro  
 U: Unidades  
 UC: Unidad de Cuidados Intensivos  
 UI: Unidades internacionales  
 UNOS: United Networks for Organ Sharing (Redes Unidas para compartir órganos)  
 UW: University of Wisconsin (Universidad de Wisconsin)  
 VCI: Vena cava inferior  
 VHB: Virus de la Hepatitis B  
 VHC: Virus de la Hepatitis C  
 VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana  
 Vs: Versus  
 VSH: Venas suprahepáticas

# RESUMEN

## INTRODUCCIÓN:

A pesar del aumento del número de donantes, se han expandido las indicaciones, por lo que la necesidad ha crecido exponencialmente en el ámbito del trasplante hepático, lo que ha obligado al uso de los llamados donantes subóptimos, donde se encuentran los donantes añosos.

Este hecho sumado al cada vez mayor, aumento de la edad del donante hepático, ha obligado a los distintos autores a plantearse las posibles comorbilidades y mortalidad asociadas. Datos que a fecha de hoy no se pueden esclarecer al 100%, ya que encontramos numerosos trabajos con resultados muy dispares en la literatura.

## HIPÓTESIS Y OBJETIVOS:

### HIPÓTESIS:

Los resultados de trasplante hepático son independientes de la edad del donante.

### OBJETIVOS:

- Objetivo General:
  - Determinar el efecto de la edad del donante, diferenciando entre donantes de 80 y más años y aquellos menores de 80 años, sobre el riesgo de morbilidad y mortalidad en pacientes sometidos a trasplante hepático.
- Objetivos Específicos:
  - Conocer el riesgo de mortalidad en pacientes sometidos a trasplante hepático de donantes de 80 y más años y su comparación con donantes menores de ochenta años.
  - Analizar la asociación entre la edad del donante hepático, mayor y menor de ochenta años, con el riesgo de complicaciones biliares, vasculares, necesidad de retrasplante, etc. En pacientes sometidos a trasplante.
  - Identificar factores pronóstico asociados con la mortalidad y morbilidad postrasplante.

## METODOLOGÍA:

Estudio de cohortes, de pacientes sometidos a trasplante hepático entre 2002-2014 en La Unidad de Trasplante Hepático de referencia para provincias de Jaén y Granada. Resultando un total de 341 trasplantes hepáticos, correspondientes a 321 pacientes. Los datos se han obtenido de la Base de la Coordinación Autonómica de trasplantes (SICATA), así como del Servicio de Documentación del Hospital y de La Unidad de Hepatología del Hospital Universitario Virgen de Las Nieves.

Las variables de estudio han sido: demográficas del receptor (edad, género, lugar de residencia), variables demográficas del donante (edad y género), variables clínicas del receptor (Modelo para la enfermedad hepática terminal (MELD), Índice de Masa Corporal (IMC), *CHILD*, etc), variables clínicas del donante (tipo de donante, IMC, antecedentes de interés...), variables intraoperatorias (síndrome postreperfusion, necesidad de productos sanguíneos, tiempo de isquemia, etc), variables postoperatorias (complicaciones biliares, arteriales, portales, etc).

Variables principales del estudio:

- Tiempo de supervivencia: se consideró el tiempo transcurrido desde la fecha del trasplante hasta la última cita en la Unidad de Hepatología.
- Mortalidad:
- Relacionada con el trasplante.
- No relacionada con el trasplante.

## RESULTADOS:

Según los datos extraídos de nuestro trabajo de Tesis Doctoral, publicados en dos trabajos científicos, encontramos:

- No encontramos diferencias estadísticamente significativas cuando comparamos entre donantes menores de 80 años y mayores o iguales a 80 años en cuanto a: síndrome post-reperfusion, complicaciones biliares, complicaciones portales, complicaciones arteriales, colangiopatía isquémica, necesidad de reintervención quirúrgica en el primer mes, rechazo del injerto, necesidad de retraplante y supervivencia a los seis meses de seguimiento (70,58% (n=12) vs 68,91% (n=215)).
- Cuando dividimos por grupos de edad, según el donante, en cuatro categorías (menor de 60 años, entre 60 y 69 años, entre 70 y 79 y mayor de 80), no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las variables: *CHILD*, MELD, necesidad de hemoderivados intraoperatorios, tiempo en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), síndrome postreperfusion, complicaciones biliares, arteriales, portales, colangiopatía isquémica, necesidad de reintervención quirúrgica en el primer mes posttrasplante, rechazo del injerto, tanto agudo como crónico, necesidad de retraplante y supervivencia a los tres años del trasplante, tanto del injerto (62% en los menores de 60 años, 47% de 60 a 69 años, 65% de 70 a 79 años y 40% en los mayores de 80 años), como del paciente (64% en los menores de 60 años, 48% de 60 a 69 años, 64% de 70 a 79 años y 40% en los mayores de 80 años).
- Con un mayor tiempo de seguimiento, así como un aumento del número de variables estudiadas, al comparar los injertos de menos de 80 años con los de 80 o más años, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las características de los donantes (IMC, género); antecedentes de interés del donante (sodio sérico previo a la extracción, valor de GPT (Glutámico-Pirúvico transferasa) previa, etc) con excepción de la diabetes y la hipertensión arterial, ambas más frecuentes en el grupo más longevo ( $p=0,002$  y  $p$  menor de  $0,001$  respectivamente); tiempo en UCI y necesidad de fármacos vasoactivos de los donantes; características

de los receptores (IMC, tabaquismo, *CHILD*, MELD, etc); antecedentes de interés de los receptores (diabetes mellitus (DM); hipertensión arterial (HTA), síndrome hepatorenal, etc); características intraoperatorias (tiempo quirúrgico, tiempo de isquemia fría, síndrome postreperfusion, etc); complicaciones médicas tras el trasplante (rechazo, diabetes postquirúrgica, a excepción de la hipertensión postoperatoria que fue más frecuente en el grupo de más edad ( $p=0,035$ )); complicaciones biliares; arteriales; portales; retraplante; reintervención quirúrgica al primer mes de la intervención; rechazo, tanto agudo como crónico y supervivencia a los 12 meses, a los dos años y a los 5 años, tanto del injerto (79,1% vs 93,8%; 72,2% vs 75,0%; 63,6% vs 66,7%) como del receptor (79,8% vs 100%; 72,2% vs 80,0%; 63,7% vs 71,1%).

- En el estudio multivariante, se observa una mejor supervivencia del receptor, en donantes jóvenes (menores de 60 años) y mayores (80 o más años); también encontramos que cuanto mayor es la edad del receptor mayor es el riesgo de muerte del mismo con independencia de la edad del injerto; la trombosis arterial y portal también aumentan por sí solas el riesgo de muerte en el paciente, independientemente de la edad del donante, caso muy similar cuando el donante padece diabetes previa a la extracción así como si el receptor es Virus de la Hepatitis C (VHC) positivo, que también disminuyen la supervivencia del receptor.

## CONCLUSIONES:

La edad del injerto, por sí sola no debe ser considerada un criterio de exclusión en el trasplante hepático, debe tomarse en cuenta junto con otros factores. Los donantes octogenarios pueden ser una excelente fuente de injertos hepáticos, ya que no se han hallado diferencias en cuanto a complicaciones ni en supervivencia, cuando se comparan con donantes más jóvenes.

# CAPÍTULO I - INTRODUCCIÓN

El trasplante hepático es el tratamiento de elección de enfermedades hepáticas agudas o crónicas severas e irreversibles, para las cuales no existe un tratamiento alternativo eficaz (1-3). Permitiendo una calidad de vida mejor (3).

## HISTORIA DEL TRASPLANTE

Como pasa habitualmente en la historia de la Medicina, los comienzos del trasplante fueron muy difíciles. En los años 1955 y 1956, Cannon y Goodrich, publicaron los primeros intentos de trasplante hepático en modelos experimentales.

El primer trasplante entre humanos, lo realizó Thomas Starzl en 1963, el receptor fue un niño con el diagnóstico de atresia biliar, pero desafortunadamente el paciente falleció a las pocas horas después del trasplante, debido a problemas hemorrágicos (4).

El Dr. Starzl siguió con sus trabajos y cinco años más tarde del primer trasplante hepático humano, consiguió publicar una serie de pacientes, que tras ser sometidos a trasplante hepático, consiguieron una supervivencia de más de un año tras el mismo (5).

Hasta fines de la década del 70, la supervivencia al primer año del trasplante era tan sólo de un 30%, pero a principios de los años 80, se obtuvo uno de los grandes avances en el trasplante, la ciclosporina, como inmunosupresor, con lo que se consiguió duplicar estas cifras de supervivencia (6).

Otro de los acontecimientos más importantes en la historia del trasplante, ocurrió en 1983, cuando se realizó la primera conferencia de consenso del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (NIH - National Institutes of Health), concluyendo que “el trasplante hepático ya no era un procedimiento experimental y por tanto, merecía una aplicación más amplia en la práctica clínica”(6).

Este hito marcó un antes y un después en el trasplante hepático y dio lugar a la creación de varios centros de trasplante alrededor del mundo.

## El trasplante hepático en Europa: sus causas y resultados

El primer trasplante hepático realizado en Europa data del año 1968 y desde entonces hasta el año 2012 se han registrado un total de 113.627 trasplantes hepáticos en 102.442 pacientes, entre los 153 centros de 29 países Europeos (7).

Según los datos, extraídos por el Registro Europeo de Trasplante (8) , teniendo en cuenta los 29 países estudiados, donde se realizan más de 7.000 trasplantes hepáticos al año, encontramos que la cirrosis es la causa más frecuente de indicación de trasplante hepático (50%), principalmente relacionada con una infección viral (entre el 12% y el 22% por infección del Virus de la Hepatitis C (VHC) y un 5% del Virus de la Hepatitis B (VHB)) o el abuso de alcohol (19%).

Después de la cirrosis, las indicaciones más frecuentes fueron: tumor hepático primario correspondiente al 17%, carcinoma hepatocelular el 15% (las etiologías fueron VHC 43%,

alcohol 27% y VHB 16%), las enfermedades hepáticas colestásicas un 10% (cirrosis biliar primaria 5%, colangitis esclerosante primaria 5% y atresia biliar 4%) y la insuficiencia hepática aguda, a la cual corresponde el 9,1% de las indicaciones (2% relacionadas con virus, 2,4% con drogas, 0,3% por un tóxico que no es droga y un 4,4% de origen desconocido). Las enfermedades metabólicas representan el 6% de las indicaciones de trasplante hepático (Polineuropatía amiloidótica familiar 1%, Enfermedad de Wilson 1% y Déficit de alfa-1-antitripsina 1%). El Síndrome de Budd-Chiari y los tumores benignos hepáticos (especialmente la enfermedad poliquística), representan el 1% de las indicaciones de trasplante hepático. Los tumores hepáticos secundarios (principalmente los neuroendocrinos), representan el 0,5% de los trasplantes hepáticos.

El trasplante hepático está indicado de manera distinta según los grupos de edad. La atresia biliar y las enfermedades metabólicas son más frecuentes en la edad pediátrica, mientras que la cirrosis en etapa terminal y el cáncer son más frecuentes en adultos.

También se ha observado un cambio en las indicaciones con el paso de los años. Mientras que en 1997 el cáncer representaba el 12% de las indicaciones, en la última década se ha duplicado, siendo actualmente más del 24%. Se ha registrado, así mismo, un aumento de las enfermedades metabólicas y de la colangitis esclerosante primaria. Por el contrario, se ha producido una disminución de la cirrosis biliar primaria, la cirrosis por sí sola y de la insuficiencia hepática aguda. La disminución de la cirrosis se debe principalmente a la disminución de la infección por VHC.

La edad del paciente trasplantado ha cambiado con el paso de los años. Ésta es cada vez mayor y actualmente, un tercio de los pacientes trasplantados son mayores de 60 años. Cabe destacar que el trasplante hepático ofrece un beneficio de 10 años adicionales al 40% de los septuagenarios.

Se ha observado una disminución de los injertos dominó y un aumento de las donaciones in vivo y del hígado procedente de bipartición hepática.

En lo referente a la supervivencia, se ha visto que parece mantenerse estable desde el año 2000, mejorando la misma en los casos de cirrosis y en la hepatitis fulminante, pero menor en los casos de cáncer.

La coinfección por VHB y VHC tiene una supervivencia más alta que si se compara con la infección por VHB o VHC (80% en comparación con el 64% y 74% respectivamente).

Desde la adopción del modelo MELD, en la mayoría de los países europeos (años 2006-2007), la proporción de pacientes con una puntuación MELD alta (mayor de 30) en el trasplante casi se ha duplicado. Sin embargo, la supervivencia de estos es menor, especialmente si el MELD es mayor de 40.

En lo referente a las características del donante:

- La mayoría fueron varones (57%).
- El 23% mayores de 60 años, con un aumento gradual del porcentaje de hígados mayores de 70 años (1% en 1993, 10% en 2005 y 20% en 2015). La supervivencia con hígados menores de 55 años fue significativamente mayor en comparación con injertos mayores de 65 años (67% vs 60% a los 5 años).

La supervivencia se vio influenciada por la edad del receptor. En 1980 menos del 5% eran

mayores de 60 años, esta situación ha cambiado y actualmente representan más del 30%.

La supervivencia según los grupos de edad fue:

- 75% entre 18 y 45 años.
- 71% entre 46-60 años.
- 65% en 60-70 años.
- 60% para los mayores de 70 años.

También es cierto, que los injertos añosos se suelen utilizar en receptores con más edad, ya que los receptores septuagenarios recibieron un injerto mayor de 60 años en el 43% de los casos y solamente el 12% de los mismos se correspondió a injertos menores de 30 años.

En lo referente a los tiempos de isquemia, se ha observado que la supervivencia es mayor cuando se reduce al máximo la isquemia fría (la supervivencia a los cinco años fue del 70% si el tiempo de isquemia fue menor de 6 horas, el 67% si éste estaba entre 6-12 horas, 63% si fue de 12-15 horas y del 58% si fue mayor de 15 horas).

Supervivencia:

Entre los años 1995 y 1999, la supervivencia en el primer año tras el trasplante era del 81%. Los resultados han mejorado a lo largo de los años, alcanzando una supervivencia del 86% en el año 2010.

En el primer año ocurren el 46% de las muertes y el 67% de los retrasplantes, siendo el 44% de los retrasplantes en el primer mes postoperatorio y el 59% de las muertes se producen en los seis primeros meses.

Las principales causas de mortalidad son:

- La disfunción primaria del injerto, las infecciones y las complicaciones técnicas (bilares y vasculares), que fueron más frecuentes en los seis primeros meses.
- La recidiva tumoral, la recidiva de la enfermedad no tumoral y los tumores de novo fueron más frecuentes después del primer mes. Se está apreciando conforme avanzamos en el tiempo, una disminución de la mortalidad tanto en lo referente a los tumores como a la recidiva, tanto de la enfermedad tumoral como de la no tumoral.

La supervivencia global es del 71% a los 5 años, del 61% a los 10 años y del 41% a los 20 años tras el trasplante.

Retrasplante:

Se ha observado una disminución de la supervivencia entre los pacientes retrasplantados,

La supervivencia a los 5 años tras un segundo trasplante es del 48%, después de un tercer trasplante es del 42% y del 66% para los pacientes trasplantados una sola vez.

La indicación más frecuente de retrasplante fue por disfunción primaria del injerto, complicaciones técnicas (bilíares o vasculares) y por rechazo agudo. Durante la última década se ha observado una disminución de la necesidad de retrasplante por causas tumorales y por recidiva de la enfermedad por causas no tumorales. Se ha producido un aumento de la necesidad de retrasplante por causas de disfunción primaria del injerto, disfunción hepática, complicaciones técnicas y por infecciones.

Se ha detectado una mejor supervivencia en los retrasplantados después del primer mes, frente a los retrasplantados posteriores (50% vs 45% a los 5 años).

El tiempo en lista de espera:

En la década de 1980, el 90% de los pacientes esperaban menos de 3 meses para el trasplante hepático, en 1997 este porcentaje era ya del 70% y algo más del 50% en el año 2000. Este aumento del tiempo en la lista de espera se debe a tres razones principalmente:

- El aumento del número de candidatos a trasplante.
- Escasez de injertos.
- El uso del MELD queda prioridad a los candidatos más enfermos, se ha observado una supervivencia del 70% en los pacientes con MELD más alto que se han trasplantado antes de los tres meses en lista de espera quirúrgica (LEQ).

## El trasplante hepático en España

Cada año se realizan más de 26.000 trasplantes hepáticos a nivel mundial, según las publicaciones presentadas por la Organización Nacional de Trasplante (ONT) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud, de los cuales un 4,5% de los mismos son realizados por los equipos de nuestro país, teniendo en cuenta que la población española es un 0,7% de la población mundial, estos datos ofrecen un balance muy positivo y supone año tras año ser líderes en relación a la donación de órganos y trasplantes, y en nuestro caso, el trasplante hepático (9).

En el año 2019, en España, se realizaron 1.227 trasplantes, una tasa de 26,1 por millón de habitantes (10).

El primer trasplante hepático, que se realizó en España, data del año 1984, realizado en el Hospital de Bellvitge, en Barcelona.

Uno de los trabajos más amplios, basado en un estudio de registro de trasplante en España hasta el año 2012, pertenece a Cuervas-Mons y colaboradores (7). Describieron que el número de trasplantes se ha ido incrementando progresivamente desde el año 1984 hasta el año 2002, manteniéndose con mínimas oscilaciones, alrededor de los 1.000 trasplantes por año. De los 20.288 trasplantes realizados hasta 2012 ha habido una disminución de los donantes menores de 35 años y un aumento de los mayores de 55 años. Se ha registrado un aumento de las causas de muerte en donantes por enfermedad cerebrovascular con el paso de los años (69,1% entre los años 2010-2012 vs 33,6% entre 1984-1994), así como una disminución de las muertes por traumatismo craneoencefálico (18,8% entre 2010-2012

vs 59% entre 1984-1994). La supervivencia global de los 18.568 pacientes trasplantados durante el periodo 1984-2012 fue de 85,1% el primer año del trasplante, 72,6% el quinto año, 62% el décimo año y 45,3% el vigésimo año del trasplante. La supervivencia del injerto, durante los mismos periodos postrasplante, fue de 77,8, 63,5, 52,6 y 36%, respectivamente. Al estratificar la muestra según la edad del donante, encontraron que la supervivencia fue del 83,4 y 62,1% al primer y décimo año, respectivamente, en los trasplantes realizados con donantes de 16- 29 años (n variable numérica) = 2.828), 82,1 y 57,7%, respectivamente, con donantes de 30-39 años (n = 1.821); 79,8 y 46,9%, respectivamente, con donantes de 60-69 años (n = 2.802), y 79,7 y 47%, respectivamente, con donantes mayores de 70 años (n = 2.247). Observaron que la edad del donante mayor de 50 años, la causa de muerte del donante distinta a traumatismo craneoencefálico, la gravedad del paciente antes del trasplante, la serología del receptor positiva para el VHC, la incompatibilidad de grupo ABO, la edad del receptor igual o mayor de 60 años, la etiología de la enfermedad de base, el retrasplante, la isquemia fría mayor de 6 horas (h), el periodo en el que se realizó el trasplante, el número de trasplantes anuales por centro y la utilización de injerto completo fueron variables asociadas a menor supervivencia global y a largo plazo en el análisis univariante y multivariante.

Andalucía históricamente ha superado la media nacional de donación de órganos, encontrándose en el año 2019, con una realización de 215 trasplantes hepáticos, superada únicamente por Madrid, con 216 (10). Dentro de nuestra Comunidad, encontramos en la ciudad de Granada uno de los Centros Nacionales de Trasplante hepático.

El primer trasplante hepático realizado en Granada, por nuestra Unidad, data del año 2002, en una paciente de género femenino, con diagnóstico de cirrosis alcohólica. El trasplante fue todo un éxito, encontrándose a fecha de noviembre de 2019 aún viva, con buen estado de salud e injerto normofuncionante.

En el año 2019, en España, 386 pacientes adultos estaban incluidos en lista de espera de trasplante hepático. Durante ese año se incluyeron otros 1.412 pacientes, teniendo un total de 1.798 en espera de un injerto. Ese año se realizaron 1.227 trasplantes hepáticos, 132 exclusiones, cuando se evaluaron y 47 que murieron antes del trasplante, por lo que al final de año nos encontramos con un déficit de 392 injertos hepáticos (10).

## INDICACIONES DE TRASPLANTE HEPÁTICO EN EL ADULTO (11)

El trasplante hepático está indicado en enfermedades hepáticas progresivas, en las cuales no sean posibles otras medidas terapéuticas y en las que la supervivencia esperada sea inferior a la que conseguiríamos con el trasplante (11).

1. Enfermedad hepática crónica avanzada (cirrosis)	
<b>No colestásica</b>	Cirrosis viral (VHB, VHC) Cirrosis alcohólica Cirrosis autoinmune
<b>Colestásica</b>	Cirrosis biliar primaria Colangitis esclerosante primaria Atresia biliar Síndrome de Alagille Fibrosis quística
2. Enfermedades metabólicas	
<b>Causantes de cirrosis</b>	Déficit de alfa-1-antitripsina Hemocromatosis Enfermedad de Wilson Tirosídemia Esteatohepatitis no alcohólica (NASH)
<b>Sin enfermedad hepática</b>	Polineuropatía amiloidótica familiar Hiperoxaluria Defectos del ciclo de la urea
3. Tumores hepáticos	
Hepatocarcinoma (incluida variante fibrolamelar) Hepatoblastoma Metástasis hepáticas de tumores neuroendocrinos Hemangioma Epiletoma	
4. Fallo hepático fulminante (de cualquier etiología): viral, metabólica, tóxica, vascular	
5. Otras enfermedades:	
Enfermedades vasculares: síndrome de Budd-Chiari y enfermedad veno-oclusiva Poliquistrosis hepática Enfermedad de Caroli Miscelaneas (Hidatidosis hepática, adenomatosis hepática) Retrasplante hepático	

Tabla 0: Indicaciones de trasplante hepático en el adulto

1. Enfermedades hepáticas crónicas
  - No colestásicas: en este grupo encontramos el porcentaje más frecuente, aproximadamente un 60% de todos los trasplantes realizados (2). Este grupo engloba las siguientes patologías: hepatitis crónicas virales, hepatitis autoinmunes y hepatitis alcohólica.
  - Cirrosis secundaria a infección crónica por VHC: el 20% de los pacientes con infección por VHC desarrollarán cirrosis, no es lo mismo si es compensada que descompensada, ya que esta última tiene una supervivencia menor, siendo del 50% a los cinco años (12).
  - Cirrosis secundaria a infección crónica por VHB: sólo un pequeño porcentaje de pacientes desarrollarán una cirrosis a consecuencia de una infección por VHB, al igual que en el caso anterior, la cirrosis compensada presenta una supervivencia mayor que la descompensada.
  - Cirrosis alcohólica: es de las causas más frecuentes hoy en día, fundamentalmente en países desarrollados. La abstinencia alcohólica consigue un gran aumento de la

## EL TRASPLANTE HEPÁTICO

- supervivencia de estos pacientes.
- Hepatitis autoinmune: enfermedad de etiología desconocida que puede evolucionar con el tiempo hacia cirrosis e insuficiencia hepática. Constituye una causa poco frecuente de trasplante hepático ortotópico (THO).
- Colestásicas: constituyen del 5% al 10% de los trasplantes hepáticos, dentro de este grupo encontramos la cirrosis biliar primaria y la colangitis esclerosante primaria.
  - Cirrosis biliar primaria: enfermedad de etiología desconocida, donde se produce una inflamación y destrucción de los conductos biliares intrahepáticos que da lugar a un cuadro de colestasis crónica y puede evolucionar a cirrosis.
  - Colangitis esclerosante primaria: se producen fenómenos inflamatorios y fibróticos del sistema biliar intra y extrahepático, con un cierre del sistema ductal y consecuentemente desencadena una cirrosis biliar.
- 2. Enfermedades metabólicas (13). Las más comunes son:
  - El déficit de alfa-1-antitripsina.
  - Enfermedad de Wilson.
  - Hemocromatosis hereditaria.
  - NASH: causa más frecuente de enfermedad hepática en países occidentales. Esta patología se está convirtiendo en la causa más común de enfermedad hepática crónica en todo el mundo y afecta hasta el 30% de la población. La enfermedad del hígado graso no alcohólico puede provocar esteatohepatitis no alcohólica, fibrosis, cirrosis y carcinoma hepatocelular. La edad, la obesidad, la resistencia a la insulina, la diabetes tipo 2 y la dislipemia son factores de riesgos importantes para desarrollar esteatosis hepática. Hay ciertas enfermedades concomitantes en el paciente con NASH que aumentan el riesgo de muerte, como son las enfermedades cardiovasculares.
- 3. Tumores hepáticos:

Constituyen el 22,5% de las indicaciones de trasplante en adultos, siendo la mayoría de ellos el carcinoma hepatocelular (CHC). Algunos tumores malignos raros, como el hemangiosarcoma hepáticos deben considerarse contraindicaciones absolutas de trasplante hepático, mientras que otros como la telangiectasia hemorrágica hereditaria o el hemangioma endotelialoma epitelioide hepático representan una indicación incluso en presencia de enfermedad extrahepática (7). Los más frecuentes son:

  - Carcinoma hepatocelular: corresponde al tumor hepático maligno más frecuente y se asocia a cirrosis en la mayoría de las ocasiones. Los pacientes con hepatitis crónica por VHC y VHB, así como aquellos que presentan una hemocromatosis, tienen un riesgo más aumentado de hepatocarcinoma que el resto de pacientes (11). Los mejores resultados del trasplante por hepatocarcinoma, se obtienen cuando

se cumplen los “Criterios de Milán” (14) (nódulo único con diámetro menor de 5 centímetros (cm) o hasta tres nódulos con un diámetro máximo de 3 cm cada uno, sin afectación vascular y sin enfermedad extrahepática).

- Colangiocarcinoma: es un tumor maligno raro que se origina en el epitelio de los conductos biliares, distinguiéndose una variedad intrahepática y otra perihiliar (11). El trasplante hepático en estos pacientes representa una opción prometedora si se utiliza en el marco de protocolos estrictos que exigen una adecuada estadificación inicial. En el caso de los tumores perihiliares, la combinación de quimio/radioterapia neoadyuvante y posterior trasplante ha sido publicada por varios grupos. Los resultados siguiendo este esquema son muy prometedores, encontrando supervivencias a los 5 años, sin recidiva de la enfermedad del 65%-70%, de los pacientes con tumores no resecables (15).

- Metástasis hepáticas de tumores neuroendocrinos: estos tumores constituyen un grupo de neoplasias poco frecuentes que aparecen en el páncreas, tracto gastrointestinal y vías respiratorias. El trasplante hepático se ha propuesto como tratamiento para lograr una mejoría sintomática o una prolongación de la supervivencia en pacientes que han agotado otros tratamientos. Los resultados alcanzados en términos de supervivencia han sido muy variables según los distintos trabajos publicados y van del 36 al 75% a los 5 años, pero con supervivencias libres de enfermedad generalmente inferiores al 30% a los 5 años. Las variables con valor pronóstico más desfavorable después del trasplante hepático son: la asociación del trasplante con resecciones supramesocólicas amplias, una expresión de la proteína del gen K167 superior al 10%, una mala diferenciación celular, la localización del tumor primario en el páncreas, la afectación de más del 50% del volumen hepático o la presencia de hepatomegalia (incremento mayor del 20% con respecto al volumen estándar) (16).

4. Fallo hepático fulminante o insuficiencia hepática aguda grave: infrecuente pero de inicio brusco y rápidamente progresivo, más frecuente en pacientes jóvenes, de elevada mortalidad (40% a 80%), principalmente por la presencia de complicaciones (edema cerebral y sepsis) (11). Las causas más frecuentes se asocian con el VHB y con cierta hipersensibilidad a determinados fármacos, como el paracetamol. En la indicación del trasplante urgente se proponen los criterios del *King’s College Hospital* (17) y los criterios de Clichy (18).

Criterios del King’s College	
Enfermedad inducida por paracetamol	PH arterial <7.3 (independiente del grado de encefalopatía) 0 Encefalopatía grado III o IV, y Tiempo de protrombina >100 segundos, y Creatinina sérica >3.4mg/dl (301 µmol/l) Tiempo de protrombina >100 segundos (independiente del grado de encefalopatía)
Todas las demás causas de fallo hepático fulminante	Tres de las siguientes variables (independiente del grado de encefalopatía) • Edad <10 años o >40 años • Etiología: hepatitis no A no B, hepatitis por halotano, reacciones fotosensibilizantes a drogas • Duración de la ictericia antes del comienzo de la encefalopatía >7 días • Tiempo de protrombina >50 segundos • Bilirrubina sérica >18 Miligramos (mg)/decilitros (dl) (308 µmol/l)

Tabla 1: Criterios del King’s College

Criterios de Clichy	
Factor V < 20% y edad < 30 años	
Factor V < 30% y edad > 30 años	

Tabla 2: Criterios de Clichy

5. Otras enfermedades hepáticas, entre las que encontramos:

- Síndrome de Budd-Chiari (trombosis de las venas suprahepáticas): es un trastorno raro, que causa una hipertensión portal y una circulación colateral entre los territorios obstruidos y los territorios venosos contiguos, que puede dar lugar a un fallo hepático.
- Poliquistosis hepática: es un trastorno genético que se caracteriza por la aparición de numerosos quistes hepáticos y que en la mayoría de los casos se describe como una enfermedad poliquística hepática autosómica dominante.
- Enfermedad de Caroli: trastorno congénito poco frecuente que se caracteriza por la presencia de dilatación segmental multifocal de los conductos biliares intrahepáticos. Puede presentarse a cualquier edad y afecta principalmente a mujeres.
- Retrasplante hepático: según el Registro Español, analizado por Cuervas-Mons y colaboradores, se realizaron 1.737 retrasplantes hepáticos desde 1984 hasta el año 2012 (7) en nuestro país. Su frecuencia oscila entre el 3% y el 24% (19), según los distintos centros analizados.

## MODELOS DE CLASIFICACIÓN DEL ESTADIO DE ENFERMEDAD HEPÁTICA PARA PLANTEAR EL TRASPLANTE HEPÁTICO

### UNOS

Esquema utilizado principalmente en Estados Unidos, el inconveniente que tiene para su uso de forma generalizada, es que no es un predictor de supervivencia de forma individualizada (20):

Estadio I	<p>Fallo hepático fulminante con expectativa de vida menor a 7 días.</p> <p>Se incluyen, además:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Distinción primaria del injerto (menos de 7 días posterior al trasplante).</li> <li>• Trombosis aguda de arteria hepática (menos de 7 días posterior al trasplante).</li> <li>• Enfermedad de Wilson aguda descompensada.</li> </ul>
Estadio II-A	<p>Hospitalizado en UCI por fallo hepático crónico con expectativa de vida menor a 7 días, con score <i>Child-Pugh</i> mayor o igual a 10, y al menos uno de los siguientes cuadros clínicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemorragia activa de varices gastroesofágicas no controlable.</li> <li>• Síndrome hepatorenal.</li> <li>• Ascitis y/o hidrotórax hepático refractario.</li> <li>• Estadio 3 o 4 de encefalopatía hepática.</li> </ul>
Estadio II-B	<p>Requiere de cuidado médico permanente, sin necesidad de UCI, con score <i>Child-Pugh</i> mayor o igual a 10, o un score <i>Child-Pugh</i> mayor o igual a 7 y uno de los siguientes cuadros clínicos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemorragia activa de varices gastroesofágicas.</li> <li>• Síndrome hepatorenal.</li> <li>• Peritonitis bacteriana espontánea.</li> <li>• Ascitis y/o hidrotórax hepático refractario.</li> </ul>
Estadio III	<p>Requiere de cuidado médico permanente, con score <i>Child-Pugh</i> mayor o igual a 7 y sin los factores considerados para el estadio II-B.</p>
Estadio VII	<p>Paciente temporalmente inactivo.</p>

Tabla 3: Clasificación UNOS

### Clasificación de CHILD-PUGH

La escala original, fue creada por Child y Turcotte (20) en 1964, modificada más tarde por Pugh (21).

## EL TRASPLANTE HEPÁTICO

	1	2	3
Encefalopatía	Ausente	I-II	III-IV
Ascitis	Ausente	Moderada	Grave
Bilirrubina (mg/dl)	< 2	2-3	> 3
Enfermedad no colestásica	< 4	4-10	> 10
Colestásica crónica	> 3.5	2,8-3,5	< 2,8
Albúmina (gramo(g)/decilitro(dl))	< 4 segundos	4-6 segundos	> 6 segundos
Tiempo protrombina	> 50%	30-50%	< 30%
Índice de Quick	< 1,7	1,7-2,3	> 2,3
INR	INR: índice normalizado internacional - Estadio A: 5-6 puntos, B: 7-9 puntos, C: 10-15 puntos		

Tabla 4: Clasificación CHILD-PUGH

### Clasificación MELD

No se dispone de un modelo general aceptado por todas las unidades de trasplante para gestionar la lista de espera, sin embargo, hay un amplio consenso en la necesidad de priorizar según la gravedad de la enfermedad hepática. En los años recientes se ha difundido un modelo predictivo de mortalidad para los pacientes (MELD) (22).

Predice la mortalidad a corto plazo (3 meses) en pacientes con cirrosis avanzada (23) y utiliza tres variables objetivas de uso clínico diario: bilirrubina total sérica, creatinina sérica y el INR (24).

Clasificación MELD
$MELD = 10 \times (A + B + C + 0,643)$ <p>Los valores de laboratorio menor a 1,0 serán considerados como 1,0 para el cálculo del score MELD. El valor máximo de creatinina sérica será considerada como 4,0 mg/dl.</p> <p>Si el paciente se encuentra en terapia de hemodilísis, el score MELD será calculado con un valor de creatinina sérica de 4,0 mg/dl.</p>
$A = 0,957 \times \ln \text{ creatinina (mg/dl)}$ $B = 0,378 \times \ln \text{ bilirrubina (mg/dl)}$ $C = 1,120 \times \ln \text{ INR}$ <p>In: logaritmo natural</p>

Tabla 5: Clasificación MELD

Es un modelo imperfecto porque no registra la gravedad de algunos grupos de pacientes, pero es objetivo y de fácil obtención. Predice de modo adecuado la mortalidad en lista de espera (22).

La mayor parte de los Centros de Trasplante, calculan y utilizan la puntuación MELD para su control y gestión interna. Se han diseñado estrategias de priorización basadas en la puntuación MELD (22).

Las principales ventajas del sistema MELD son las siguientes (22):

- Se basa en variables seleccionadas por un método estadístico y no empíricamente.

- Las variables son objetivas y difícilmente influenciables por factores externos.
- Cada variable tiene un peso en el modelo según su influencia real en el pronóstico.
- El sistema de puntuación es continuo, lo que ayuda a clasificar a los individuos de forma más precisa en poblaciones grandes.

El sistema MELD también tiene limitaciones. Las variables incluidas en el sistema MELD son teóricamente objetivas, no sujetas a una interpretación subjetiva. Sin embargo, en la práctica clínica, la bilirrubina y la creatinina pueden alterarse por determinados tratamientos (sobre todo por diureticos), sepsis o hemólisis. La elección del INR, en vez de otro parámetro de la coagulación, también es motivo de controversia, ya que este parámetro puede variar de un laboratorio a otro según el tipo de reactivo utilizado. Otro punto importante de conflicto es el referido a las complicaciones de la hipertensión portal, como la ascitis, la peritonitis bacteriana espontánea y la encefalopatía, que predicen mortalidad por sí mismas y son excluidas del sistema MELD. Una limitación importante del sistema MELD es su incapacidad para priorizar adecuadamente los pacientes con función hepática y renal conservadas; los ejemplos más claros de ello son los pacientes con cirrosis hepática compensada y carcinoma hepatocelular. En cambio, el sistema MELD sobrevalora los pacientes con enfermedad renal parenquimatosa (22).

Al igual que lo observado en el trasplante primario, hay una buena correlación entre la puntuación MELD y la mortalidad en lista de espera de trasplante hepático. El sistema MELD tiene una correlación peor con la mortalidad después del trasplante porque en ésta influyen otros factores no presentes en el modelo MELD, como la calidad del injerto, el tiempo de isquemia o la inmunosupresión, entre otros. A pesar de ello, hay bastantes datos que sugieren que el trasplante debería evitarse en pacientes con una puntuación MELD > 25, por la elevada mortalidad con la que se asocia (Supervivencia al 5.º año < 50%). Por otro lado, algunos autores apoyan la inclusión del modelo pronóstico ideado por Rosen y sugirieron evitar el trasplante en los pacientes con una puntuación > 20,5 (22).

Puede predecir la mortalidad de un paciente con cirrosis avanzada, de tal manera que aquellos pacientes trasplantados con puntuación MELD mayor o igual a 15 tienen una supervivencia significativamente mayor a los pacientes sin trasplante y que por el contrario, el trasplante no ofrece beneficios sobre la evolución natural de la enfermedad hepática cuando la puntuación MELD es inferior a 15.

Procesos y/o enfermedades no contempladas por el sistema MELD:

- Síndrome de Budd-Chiari.
- Carcinoma hepatocelular.
- Colangiocarcinoma.
- Fibrosis quística.
- Amiloidosis familiar.
- Síndrome hepatopulmonar.
- Síndrome de Rendu-Osler-Weber.
- Hiperoxaluria primaria.

- Poliquistosis hepática.
- Hipertensión portopulmonar.
- Prurito intratable.
- Colangitis bacteriana recurrente.
- Hemorragia digestiva por hipertensión portal refractaria.
- Síndrome *small for size* posttrasplante hepático.
- Tumores hepáticos infrecuentes.
- Enfermedades metabólicas.

Es un modelo imperfecto porque no registra la gravedad de algunos grupos de pacientes, pero es objetivo y de fácil obtención. Predice de modo adecuado la mortalidad en lista de espera.

### Modelos Específicos

Todos estos modelos, se ven afectados por la aparición de complicaciones, como ascitis, hemorragia por varices de la hipertensión portal, encefalopatía hepática, peritonitis bacteriana espontánea o el síndrome hepatorenal, siendo la peritonitis bacteriana espontánea y el síndrome hepatorenal tipo 1 las complicaciones que se asocian con peor pronóstico (12,25).

Como por ejemplo para la evaluación de la cirrosis biliar primaria, se utiliza un modelo pronóstico específico de la Clínica Mayo.

## CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS Y RELATIVAS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

Existe un consenso general respecto a cuáles son las contraindicaciones absolutas del trasplante hepático, pero no así a las contraindicaciones relativas. Una contraindicación relativa implica un pronóstico subóptimo, y por sí sola no influye en el resultado del trasplante; pero, la suma de varias de ellas pueden comprometer el éxito del trasplante, y constituir entonces una contraindicación absoluta (2,11,26).

Contraindicaciones absolutas y relativas para el trasplante hepático (30)	
	Fallo multiorgánico con 4 o más sistemas de órganos fallando (hígado, riñón, pulmones, circulación, cerebro).
	Edema cerebral más hernia o ausencia de circulación cerebral.
	Fallo circulatorio que requiere 2 vasopresores, ambos con capacidad de respuesta limitada a una escala de dosis adicional.
	Hipertensión pulmonar con: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Presión arterial pulmonar media (mPAP)&gt;50 mmHG.</li> <li>• mPAP 35-50 mmHG con resistencia vascular pulmonar(PVR) elevada&gt;250dyn/s/cm<sup>2</sup> o PVR alto&gt;400 dyn/s/cm<sup>2</sup>.</li> </ul>
<b>Absolutas</b>	Insuficiencia respiratoria grave que requiere un soporte de ventilación máximo (fracción de oxígeno inspirado (FIO <sub>2</sub> ) > o igual a 0,8, presión espiratoria final positiva (PEEP) alta) o en oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO).
	Infecciones en curso con las siguientes características: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bacteriemia/funguemia séptica.</li> <li>• Shock séptico.</li> <li>• Peritonitis bacteriana/fúngica espontánea activa.</li> <li>• Infección fúngica invasiva tisular.</li> </ul>
	Pancreatitis grave/necrotizante en curso.
	Agregación de varias condiciones relativas.
	Mayor soporte de ventilación (FIO <sub>2</sub> > o igual a 0,5).
	Isquemia intestinal.
	Fragilidad severa secundaria a cirugía muscular y desnutrición.
<b>Relativas</b>	Comorbilidades crónicas agudas agregadas

Tabla 6. Contraindicaciones absolutas y relativas del trasplante hepático

En Andalucía existe un consenso, que si un paciente presenta 4 o más factores de riesgo, se desestima para trasplante, enviándose al Comité de Alto Riesgo a nivel regional, para su valoración; además de contar con el asesoramiento del resto de grupos de trasplante, se ofrece la opción de trasplantarse en otro centro.

### PROCESO DE TRASPLANTE HEPÁTICO

- **Tiempos de isquemia.**
  - La lesión por isquemia-reperfusión que se puede producir en el injerto hepático, se divide en cuatro etapas:
    - Preservación en el donante.
    - Preservación en frío.
    - Recalentamiento.
    - Lesión por reperfusión.

- La incidencia y el grado de daño en estas etapas pueden verse afectadas por distintos factores, entre los que encontramos(28,29):
  - Donantes mayores de 60 años.
  - Tiempo prolongado en la UCI.
  - Ingesta de alcohol.
  - Abuso de drogas.
  - Esteatosis hepática.
  - Inestabilidad hemodinámica después de la muerte cerebral.
  - Hipotensión.
  - Altas dosis de drogas vasoactivas.
  - Tiempo de isquemia fría prolongado.
  - Trauma quirúrgico durante la extracción.

Los distintos estudios de isquemia-reperfusión, han demostrado que la gravedad de la lesión después de la reperfusión se correlacionaba directamente con el intervalo de isquemia. Por lo tanto, la restauración del suministro de sangre al órgano en el menor tiempo posible es esencial. Se ha demostrado que incluso una corta duración de 20 minutos de isquemia caliente en el hígado, da como resultado una disminución del diámetro sinusoidal, que se asocia con “taponamiento” de los leucocitos en la reperfusión, así como la obstrucción sinusoidal causada por la inflamación de las células endoteliales (30).

El proceso celular del daño por isquemia-reperfusión se resume de la siguiente manera:

Los primeros eventos en el daño por isquemia-reperfusión, incluyen la activación de células de Kupffer y la producción de radicales libres de oxígeno y citocinas, que causan daño directo o indirecto al endotelio en el sinusoides hepático. Esto resulta en un aumento de la adhesión de plaquetas y leucocitos, así como una pérdida de la permeabilidad vascular que conduce a edema tisular y la degradación del endotelio.

Los productos actúan como DAMP (patrones moleculares asociados al daño), lo que exacerba aún más dicha inflamación.

Se produce una respuesta con la liberación de citoquinas y el reclutamiento de células inflamatorias CD 4+, NK y las células T al hígado después de la reperfusión.

El edema, la congestión microvascular de la agregación de plaquetas y leucocitos, y el efecto directo de las células inflamatorias conducen a la muerte de las células hepáticas sinusoidales y hepatocíticas (30).

- **Soluciones de preservación**

El hígado, una vez extraído del donante, debe ser perfundido con una solución de preservación a 4 °C y colocado en hielo molido en el abdomen del donante para enfriar más rápidamente los injertos (31).

El objetivo de la preservación estática hipotérmica mediante una solución de preservación, será disminuir el metabolismo celular y proteger la estructura de las proteínas mediante una efectiva distribución del frío, permitiendo reducir la muerte celular y una mejor conservación del injerto.

La preservación hipotérmica puede realizarse utilizando diferentes soluciones de preservación con características diferentes; en el caso hepático, las utilizadas, son:

- IGL-1.
- Celsior.
- UW.
- HTK.

Antes de 1990 se usaba principalmente la solución Collins, entre 1990 y el año 2000, casi se usó de forma exclusiva el Wisconsin; posterior al año 2000 se han introducido nuevas soluciones como el HTK, Celsior y el IGL-1.

La supervivencia del injerto a los 5 años, en Europa, para las distintas soluciones, han sido: 74% para Celsior e IGL 1, 72% para UW y del 69% para HTK. La solución de Wisconsin presenta problemas de viscosidad a 4 °C. La solución de HTK, cuya ventaja teórica es la de no llevar coloides, permite un mejor lavado del árbol vascular intrahepático; sin embargo, un estudio retrospectivo realizado con datos de registro de la *United Network for Organ Sharing*, concluyó que el uso de HTK como líquido de preservación se relacionaba con una menor supervivencia en el trasplante hepático de donantes en asistolia, resultado posteriormente confirmado con datos del Registro Europeo de Trasplante Hepático. De más reciente utilización es el IGL-1, con estudios publicados en experimentación animal, que presenta la misma presión oncótica que la solución de Wisconsin, pero menor viscosidad (31).

Actualmente no hay pruebas suficientes para abogar por el uso de cualquier fluido de preservación en particular sobre los demás, ya que no se ha demostrado diferencias en cuanto a la elevación de enzimas hepáticas, pérdida del injerto, complicaciones biliares o supervivencia a un año del injerto (32).

- **Distintos sistemas de preservación del órgano:**

Tras la extracción del hígado, éste se coloca en una bolsa estéril que contiene la misma solución de preservación y ésta, a su vez, se coloca en otra bolsa con hielo molido. De esta forma se puede completar la cirugía de banco para preparar el injerto para su implantación, después del transporte.

Es muy importante, como con cualquier injerto, que durante la cirugía de banco se mantenga una correcta hipotermia del injerto, siendo deseable que éste no supere los 4 °C. Una vez finalizada la preparación del injerto, se cierran las bolsas que lo contienen de forma estanca y se colocan en una nevera de transporte para mantener el proceso de hipotermia en todo

momento. Es importante que la solución de preservación, cuyo punto de congelación se sitúa por debajo de los 0 °C, rodee completamente el injerto para evitar la posibilidad de congelación parcial del mismo (31).

**PRESERVACIÓN EX SITU CON MÁQUINAS DE PERFUSIÓN:** Los eventos que se producen durante el almacenamiento en frío y que provocan el deterioro progresivo del órgano son la depleción de adenosín trifosfato (ATP), la aparición de edema celular, la sobrecarga de calcio mitocondrial y la sobreexpresión de moléculas de adhesión en el endotelio sinusoidal hepático. Por todo lo anterior, el almacenamiento en frío no es el método más adecuado de mantenimiento de injertos de características subóptimas, como pueden ser los injertos procedentes de donantes en asistolia, de donantes añosos o los hígados esteatóticos. En ellos, se produce un mayor riesgo de:

- Fallo primario del injerto, para el cual no existe tratamiento sustitutivo sino el retrasplante inmediato.
- Colangiopatía isquémica, que en la mayoría de los casos requerirá un retrasplante diferido.
- Disfunción primaria, cuyo impacto negativo en los resultados del trasplante a medio y largo plazo está demostrada, es mucho mayor.

La alternativa a la preservación estática en frío es la perfusión extracorpórea del órgano. La esencia de la perfusión extracorpórea es la de proveer al injerto de sustratos metabólicos y oxígeno y eliminar los productos metabólicos. Esto debería ayudar a revertir la lesión existente antes de la extracción, permitiría obtener información de viabilidad y aumentar el tiempo de preservación. La manera específica en la cual los órganos deben ser perfundidos es motivo de controversia. La perfusión extracorpórea en frío es más simple logística y parece ser adecuada para los riñones. Sin embargo, por las especiales características del parénquima hepático, y sobre todo si se utilizan injertos subóptimos, la perfusión normotérmica puede ser más útil.

- La perfusión hipotérmica en máquina (PHM): se basa en el concepto de que, a bajas temperaturas, la producción de energía celular puede ser mantenida con un aporte modesto de oxígeno y una relativa baja perfusión. Durante la PHM, la generación del ATP puede ser utilizada para restaurar la homeostasis celular y prevenir el colapso mitocondrial. La mejora del estado mitocondrial se valora como clave en el beneficio de la PHM ya que las células serán capaces de hacer frente eficazmente a la incrementada oxidación durante la perfusión. En el contexto clínico, se ha comparado la PHM con el almacenamiento en frío de hígados no subóptimos para trasplante. Parece claro que los injertos convencionales toleran bien periodos limitados de preservación fría, sea isquémica u oxigenada. Sin embargo, los injertos subóptimos, que han sufrido un periodo de isquemia caliente antes de la extracción, se comportan de manera muy diferente. Los estudios experimentales que han comparado el almacenamiento en frío y la PHM de hígados procedentes de donantes en asistolia sometidos a largos periodos de isquemia caliente, han demostrado que la PHM reduce las tasas de fallo primario del injerto. Algunos

investigadores han demostrado que la PHM puede proteger hígados gravemente dañados transformando los fallos primarios del injerto en disfunción. El mismo grupo ha realizado un estudio clínico con 8 hígados procedentes de donantes en asistolia controlada (DAC) a los que aplicaba 1-2 horas de PHM después de un periodo inicial de isquemia fría y transporte con buenos resultados clínicos y sin complicaciones biliares después de 8,5 meses de seguimiento. Sin embargo, en dicho estudio la isquemia fría global, incluyendo la PHM, fue muy corta (3,5-5 horas) lo que de por sí ya justificaría los buenos resultados obtenidos. Además, el modo de perfusión fue únicamente a través de la vena porta y a muy baja presión (3 miligramos de mercurio (mmHg)). Teniendo en cuenta que a esa presión es difícil perfundir de forma homogénea todo el parénquima hepático y que la vía biliar se perfunde fundamentalmente a través de la arteria hepática, que dichos resultados clínicos sean atribuibles a la PHM es controvertido (31).

- **Perfusión regional normotérmica:** el objetivo de la perfusión normotérmica en máquina (PNM) es el de simular el medio fisiológico normal del hígado fuera del organismo. Los estudios realizados hasta la fecha son experimentales. Cuando se combina, de forma secuencial, la utilización de perfusión regional normotérmica (PRN) *in situ* en el donante con la PNM tras la extracción, se incrementa de forma significativa la supervivencia postrasplante, al reducirse la tasa de malfunción primaria del injerto en modelos de donación en asistolia con prolongados periodos de isquemia caliente. Parece que, mientras que la PRN puede iniciar el proceso de recarga energética y reparación celular, la PNM proporciona las condiciones fisiológicas y los sustratos necesarios para la continuada mejora del injerto durante la preservación *ex situ* (31).

## A

- **Técnica quirúrgica:**

Tras la extracción hepática del donante, se prepara el injerto para su posterior implante en el paciente receptor, realizando la preparación del mismo previamente.

Posteriormente se realiza el implante del órgano, mediante las anastomosis entre la vía biliar y los elementos vasculares.

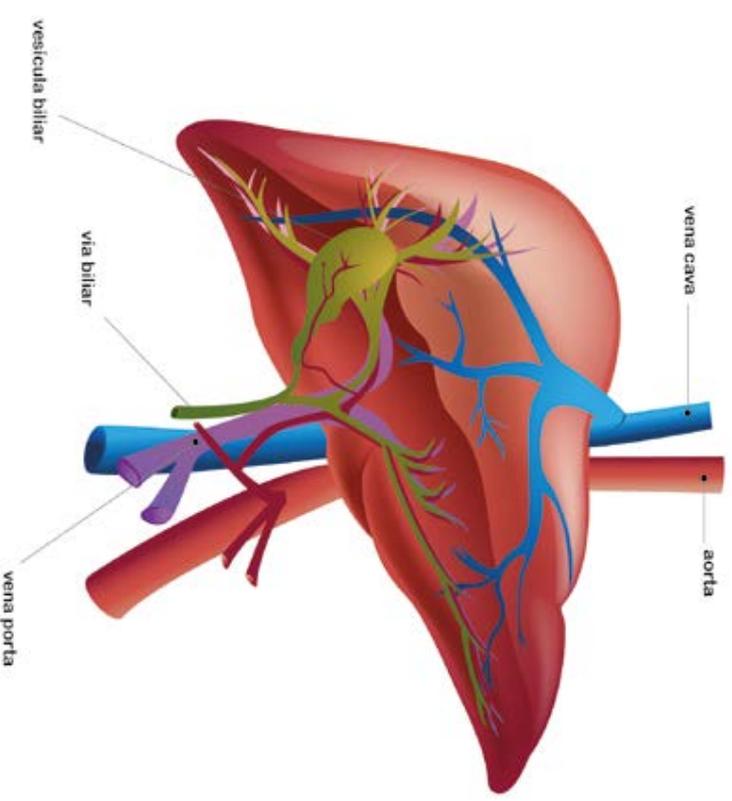


Figura 1: Anatomía del hígado

© Andrea Vilchez Rabelo

Ya en el quirófano, en el paciente receptor, se procede en primer lugar a la hepatectomía, donde se ocluye tanto la arteria hepática, como la vía biliar, la vena cava y la vena porta.

Durante este proceso, desde el año 1989, la mayoría de los centros, realizan la técnica de *Piggy-back*, que permite preservar la vena cava inferior, mejorando así la hemodinamia del paciente de forma intraoperatoria (33).

Algunos Centros de Trasplante, utilizan el *bypass* veno-veno fémoro-axilar, por ejemplo en pacientes con poliquistosis hepática, que la hepatomegalia dificulta la hepatectomía.

También durante la hepatectomía, se realiza un *shunt* porto-cava temporal, que permite el drenaje venoso esplácnico durante el procedimiento, disminuyendo la hemorragia intraoperatoria y el riesgo de disfunción renal postoperatoria.

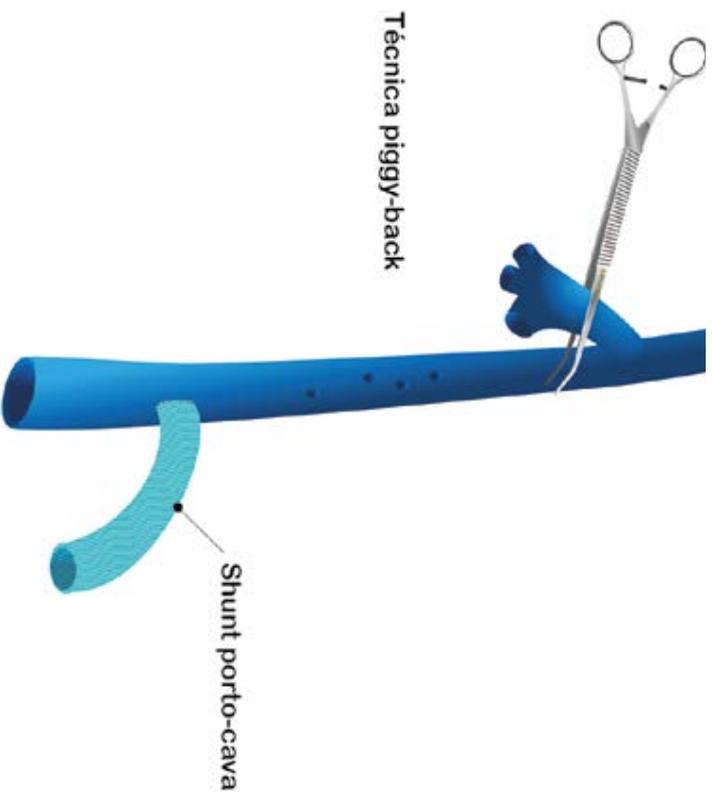


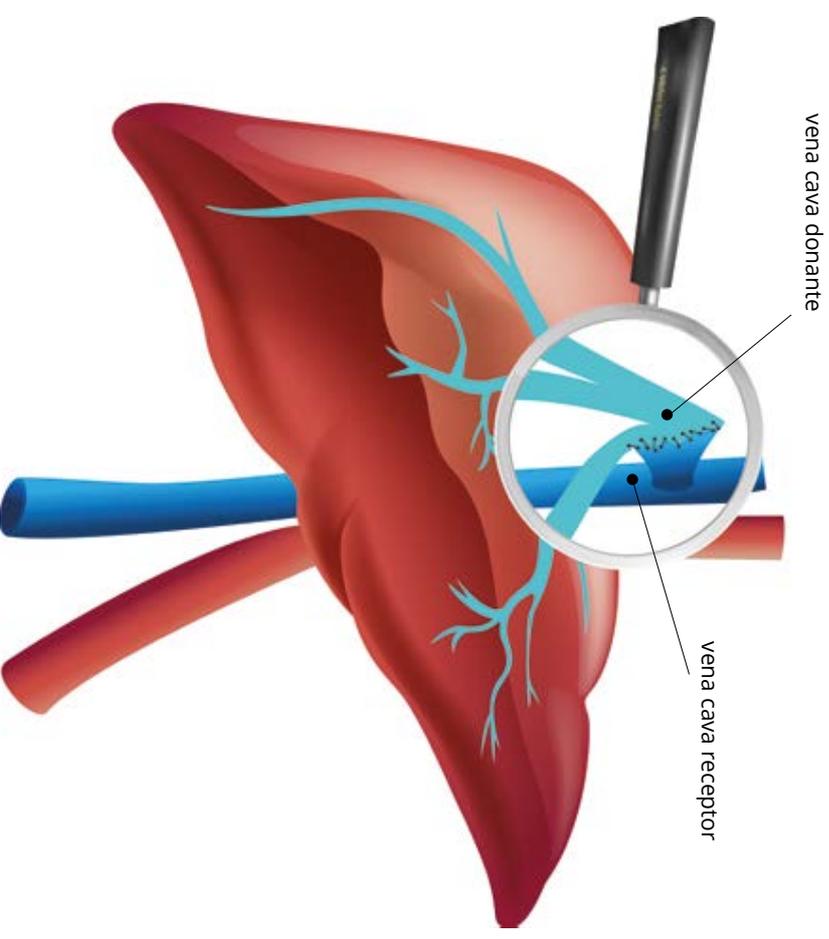
Figura 2: Hepatectomía con técnica *piggy-back* y creación de *shunt* porto-cava temporal

© Andrea Vilchez Rabelo

La siguiente fase del trasplante, consiste en la “colocación” del injerto, lavado a través de la vena porta, en el receptor, de forma ortotópica.

## A EL TRASPLANTE HEPÁTICO

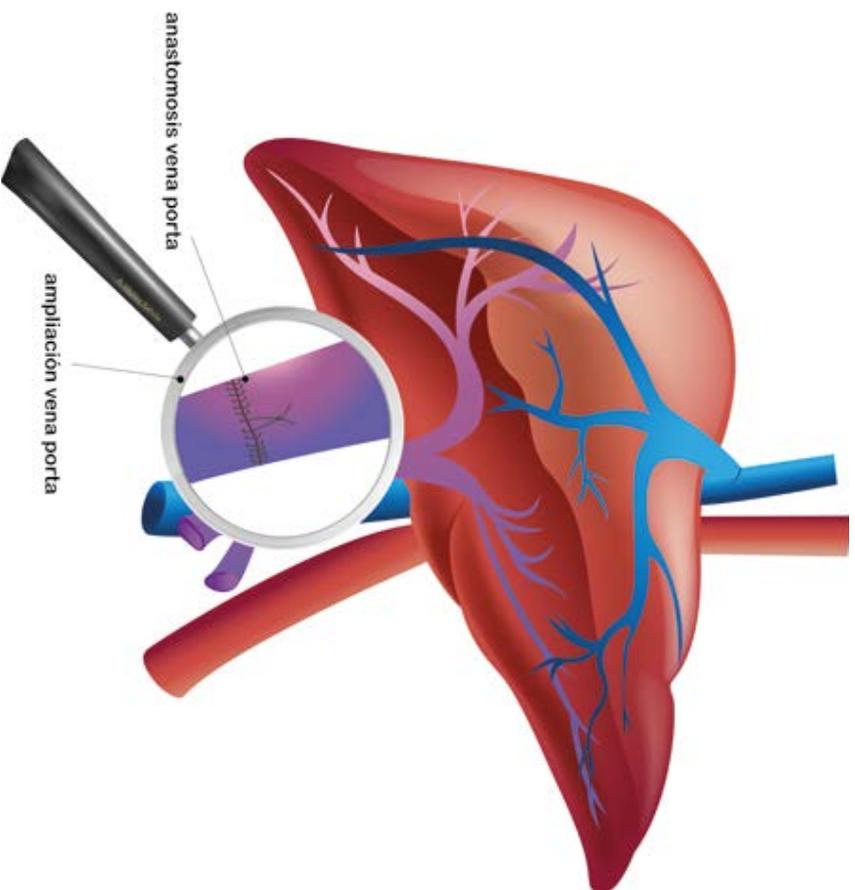
Se comienza por la reconstrucción vascular de la vena cava y suprahepáticas mediante una anastomosis término-lateral con dos suturas continuas (cara anterior y posterior) de sutura no reabsorbible de larga duración de 3/0. Durante este proceso, en nuestro centro se realiza el lavado intraoperatorio del 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. Otros grupos, realizan este lavado antes de su colocación en el receptor o mediante sangre a través de la vena cava inferior del hígado del donante.



© Andrea Vilchez Rabelo

Figura 3: Reconstrucción vascular

Posteriormente se realiza la anastomosis de la vena porta, tras seccionar el *shunt* portocava temporal (si éste se había realizado anteriormente) y retirar el sistema de lavado; dicha anastomosis es realizada de forma término-terminal continua con una sutura no reabsorbible de larga duración de 5/0 con factor de crecimiento (*growth factor*), que evita la estenosis de la anastomosis, haciendo que se adapte el calibre de la vena.

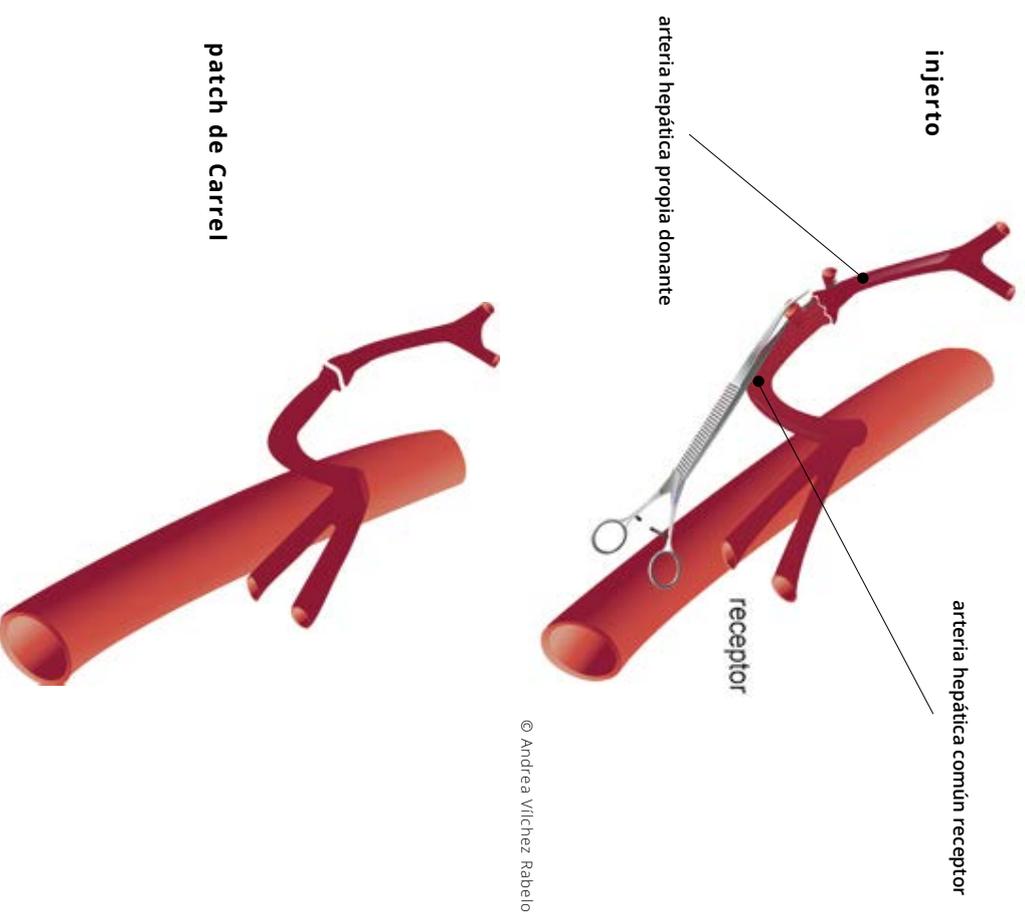


© Andrea Vilchez Rabelo

Figura 4: Anastomosis portal

Una vez finalizada la anastomosis concluye la fase anhepática del implante y se produce la reperusión mediante la reinstauración del flujo venoso, realizando en primer lugar la retirada del *clamp* de la vena cava y posteriormente la apertura de la vena porta. Se trata de una fase compleja, que puede condicionar alteraciones hemodinámicas en el receptor (síndrome postreperusión).

Posteriormente se procede a la realización de la anastomosis de la arteria hepática, la reconstrucción depende de las variantes arteriales, siendo la más frecuente la unión entre un parche (*patch*) de la arteria hepática común (AHC), en su unión con la arteria gastroduodenal (AGD), término-terminal mediante una sutura continua de material no reabsorbible de 6/0.

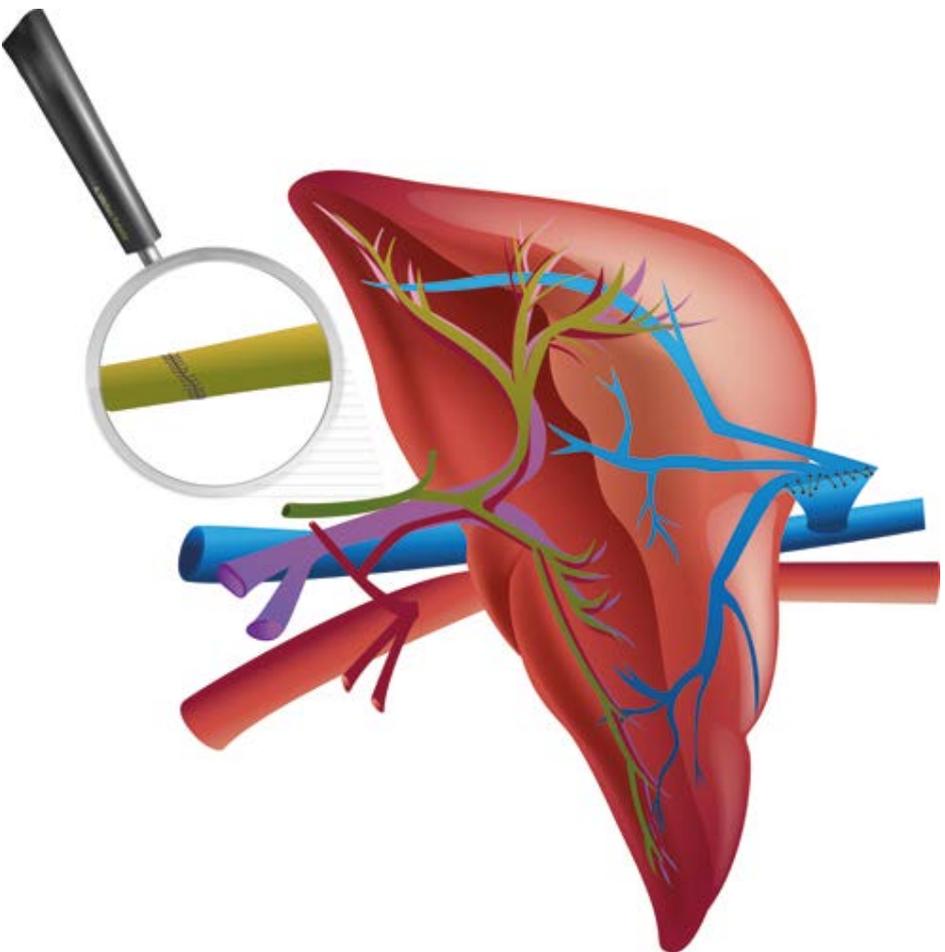


© Andrea Vilchez Rabelo

Figura 5 y 6: Anastomosis arterial. Patch de Carrel

© Andrea Vilchez Rabelo

Se procede a la realización de la anastomosis de la de la vía biliar, que se realiza mediante anastomosis colédoco-coledociana, previa colecistectomía, de forma término-terminal continua o mediante puntos sueltos con sutura no reabsorbible de larga duración de 5/0 o 6/0.



© Andrea Vilchez Rabelo

Figura 7: Anastomosis colédoco-coledociana

La hepático-yeyunostomía, se recomienda cuando la enfermedad de base es una colangitis esclerosante primaria o una cirrosis de origen biliar y en algunos casos de retrasplante, o si existe discordancia de calibre entre la vía biliar del donante y del receptor.

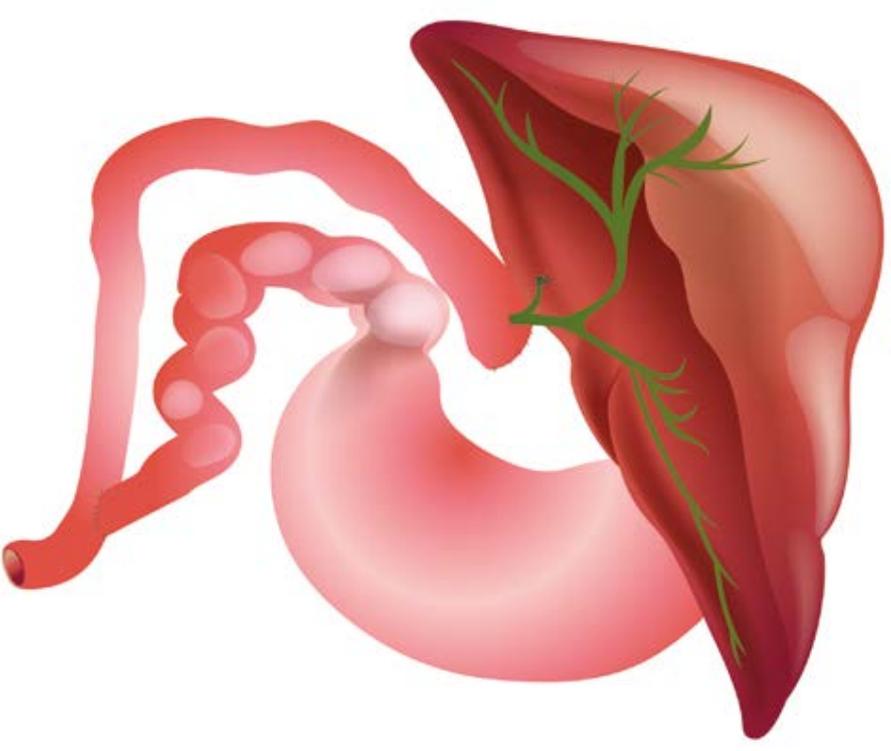


Figura 8: Hepático-yeyunostomía

Como parte del trasplante hepático, se administra inmunosupresión (que suprime la inmunidad del huésped) para prevenir los rechazos de injertos que resultan de la respuesta inmunitaria del cuerpo contra órganos o tejidos trasplantados de una persona diferente, cuyos antígenos de tejido no son compatibles con los del receptor (34).

Los inmunosupresores son una medicación necesaria para el buen funcionamiento del órgano tras el trasplante hepático, sin la cual no sería posible la supervivencia del órgano y del paciente, aunque tienen efectos secundarios y algunos de ellos adversos.

La evolución de las diferentes estrategias de tratamiento ha sido compleja, desde la utilización de esteroides y azatioprina en los años 50, hasta el diseño de moléculas humanizadas que bloquean específicamente los receptores de la superficie celular.

La combinación de medicamentos utilizada en los primeros meses después del trasplante (régimen inmunosupresor de inducción) a menudo difiere del tratamiento de mantenimiento. Lo que sí sabemos a fecha actual, es que no está claro qué régimen inmunosupresor después del trasplante es el mejor (34).

Immunosupresores utilizados en el trasplante hepático:

- Inhibidores de la síntesis de interleucina-2 (inhibidores de calcineurina):
  - Ciclosporina.
  - Tacrólimus.
- Agentes que bloquean la señal intracelular de proliferación (inhibidores Diana de rapamicina en células de mamífero (mTOR)):
  - Sirolimus.
  - Everólimus.
- Agentes antimetabólicos:
  - Azatioprina.
- Inhibidores de la síntesis de nucleótidos (purinas):
  - Micofenolato mofetil.
- Anticuerpos antilinfocitarios (T o B):
  - Policlonales: Globulina antitimocito equina/ Globulina antitimocito de conejo.
  - Monoclonales: Anti-CD3 murino/ Anti-CD52 humanizado/ Anti-CD20.
- Anticuerpos monoclonales contra receptor de Interleucina-2:
  - Anti-CD25 quimérico Basiliximab.

- Anti-CD 25 humanizado Daclizumab.
- Corticoesteroides:
  - Prednisona, Prednisolona.
  - Metilprednisolona.

La ciclosporina inhibe la calcineurina, a un complejo de fosfatasa dependiente de calcio / calmodulina que su vez inhibe la entrada del NFAT (núcleo del factor nuclear de las células T activadas), un paso esencial en la activación de las células T citotóxicas. El micofenolato mofetil y el ácido micofenólico inhiben la inosina-5'-monofosfato deshidrogenasa (IMPDH), una importante enzima necesaria para la síntesis de nucleótidos de guanosina, que a su vez es necesaria para el crecimiento de los linfocitos B y linfocitos T. El Sirolimus y el Everólimus inhiben la actividad mTORC1 (diana de los mamíferos del complejo de rapamicina-1), que desempeña un papel clave en la proliferación de células T en respuesta a la interleucina-2. Los corticosteroides inhiben el metabolismo del ácido araquidónico, la presentación de antígenos por las células dendríticas y la activación de los linfocitos dependientes de interleucina-1. La timoglobulina, la globulina antitimocítica y el alemtuzumab son anticuerpos contra los linfocitos. El basiliximab y el daclizumab son anticuerpos contra la interleucina-2 y, por lo tanto, suprimen la proliferación de células T (34).

Estos medicamentos pueden usarse solos (generalmente inhibidores de la calcineurina o antimetabólicos) o pueden usarse en combinación. El propósito principal de estas combinaciones es disminuir los efectos adversos de los fármacos individuales al reducir la dosis y suprimir la inmunidad mediante múltiples mecanismos.

Uno de los trabajos más completos y recientes encontrados en la literatura es el de Rodríguez-Perálvarez, *et al*, en el que realizaron un metaanálisis de los distintos ensayos con inmunosupresores tras el trasplante hepático, donde incluyeron un total de 26 ensayos (3.842 participantes) en la revisión y 23 trabajos (3.693 participantes) se incluyeron en uno o más resultados en la revisión. La gran mayoría de los participantes se sometieron a un trasplante primario de hígado. Los estudios incluyeron principalmente participantes sometidos a trasplante primario de hígado de diversas etiologías. El seguimiento en los pacientes varió de 3 a 144 meses. La inmunosupresión de mantenimiento más común utilizada como control fue tacrólimus, salvo que la afectación renal, los tumores de novo o la neurotoxicidad, no lo permitiera. No hubo diferencias en la mortalidad o pérdida del injerto en el seguimiento máximo entre los diferentes regímenes inmunosupresores de mantenimiento. No hubo diferencias en la proporción de personas con eventos adversos graves, insuficiencia renal o rechazo, entre los diferentes regímenes inmunosupresores (34).

Entre los factores de riesgo para el fracaso del injerto a corto y largo plazo con el tratamiento inmunosupresor, encontramos los problemas relacionados con la falta de adherencia, la inmunosupresión subóptima por diferentes causas, la toxicidad, los efectos adversos relacionados con la inmunosupresión y alta variabilidad intrapaciente a la exposición inmunosupresora (35).

TOXICIDAD	Ciclosporina	Tacrolimus	Sirrolimus Everolimus	Micofenolato Mofetil	Azatioprina	Esteroides
Nefrotoxicidad	++	++	-	-	-	-
Hipertensión	++	+/+	-	-	-	+++
Hiperlipemia	++	+	+++	-	-	++/+++
Diabetes	+	++	-	-	-	++/+++
Neurotoxicidad	+	+	-	-	-	-
Gastrointestinal	+	++	-	++/+++	++	+
Hiperplasia gingival	++	-	-	-	-	-
Hirsutismo	++	-	-	-	-	+
Alopecia	-	+	-	-	+	-
Acné	+	-	-	-	-	++
Osteoporosis	++	+	-	-	-	+++

-: No produce efecto; +: Produce efecto de forma leve; ++: Produce efecto de forma moderada; +++: Produce efecto de forma elevada

Tabla 7: Posibles efectos adversos de la inmunosupresión

## FACTORES PRONÓSTICO EN LA EVOLUCIÓN DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

- Relacionados con el donante:
  - Edad > 60 años.
  - Género femenino.
- Relacionados con la intervención quirúrgica:
  - Duración de la intervención.
  - Uso de drogas vasoactivas.
  - Duración de los tiempos de isquemia, fundamentalmente la caliente.
  - Cantidad de fluidos perfundidos.
  - Polltrastusión de hemoderivados.
- Relacionados con el receptor:
  - Estadio UNOS 1 o 2.
  - Estadio C de *Child-Pugh*.
  - MELD >35.
  - Obesidad.
  - Presencia de diabetes, HTA, hiperlipidemias.
  - Encefalopatía grado IV.
  - Creatinina sérica elevada.

- Necesidad de soporte ventilatorio previo.
- Relacionados con la etiología de la enfermedad:
    - Fallo hepático fulminante.
    - Carcinoma hepatocelular.
    - Carga viral elevada en VHC.
  - Relacionados con el postoperatorio:
    - Presencia de disfunción primaria del injerto.
    - Fracaso multiorgánico.
    - Soporte ventilatorio prolongado.
    - Complicaciones infecciosas.
    - Disfunción renal.
    - Tratamiento inmunosupresor.
    - Estancia prolongada en UCI.

## COMPLICACIONES EN EL POSTRASPLANTE HEPÁTICO

Algunos autores señalan que menos del 20% de los pacientes trasplantados no presentan complicaciones inmediatas y completan una estancia media en las Unidades de Reanimación de 1,7 días; en el resto de los pacientes, aparecen complicaciones que provocan la inestabilidad de uno o varios de los sistemas orgánicos, con una estancia media de 5,6 días en las Unidades de Reanimación y una mortalidad global del 9,6% en el postoperatorio inmediato (36).

Las principales complicaciones en el postoperatorio inmediato están relacionadas con problemas quirúrgicos, infecciones, problemas del injerto y alteraciones sistémicas.

- Complicaciones quirúrgicas:
  - Hemorragia: es la complicación más frecuente, encontramos una incidencia que oscila entre el 7%-15% (37).
  - Complicaciones arteriales: Su incidencia oscila entre un 2% y 15%, y se puede dividir a su vez en: trombosis, estenosis y pseudoaneurisma de la arteria hepática (37).
  - Complicaciones portales: en general son muy poco frecuentes, encontramos una incidencia menor del 3% (38).

- Complicaciones venosas: Las complicaciones relacionadas con las anastomosis de la vena cava inferior son muy poco frecuentes (menor del 2%) (38).

- Complicaciones biliares: Son el "Talón de Aquiles" del trasplante hepático, su incidencia ronda el 30% (37).

## 2. Complicaciones infecciosas:

- Una de las principales causas de morbilidad y mortalidad. Las más graves y difíciles de tratar son las relacionadas con los organismos multiresistentes y las fúngicas.

## 3. Complicaciones relacionadas con el injerto:

- Disfunción primaria del injerto: los factores que influyen en la disfunción primaria del injerto son (29):
  - Mayor edad.
  - Isquemia prolongada.
  - Hipotensión.
  - Apoyo inotrópico.
  - Esteatosis.
  - Muerte a corazón parado.

La disfunción primaria del injerto fue definida por primera vez en el año 1993, la cual se estableció por los siguientes parámetros, si estos ocurren entre el segundo y séptimo día tras el trasplante (39):

- Aspartato aminotransferasa (AST) > de 2000 unidades internacionales (U)/litro(I).
- Tiempo de Protrombina superior a 16 s.
- Niveles de amoniaco superiores a 50 µmol/l.
- La producción de bilis es menor de 100 mililitros(ml)/declitros(dl).

Actualmente, se distinguen dos formas de disfunción primaria (FDP) del hígado: no función primaria (FNP) y función deficiente inicial (FPI). La aparición tanto de la FPI como de la FNP da lugar a una mayor tasa de fracaso del injerto, tasa de retrasplante y mortalidad del paciente en los primeros tres meses después del trasplante. Los análisis univariados de los factores del donante y del receptor y su influencia en el FDP demostraron que la hospitalización del donante > 3 días, la edad del donante > 49 años, los tiempos de isquemia prolongados (> 18 h), los cambios de esteatosis en la biopsia hepática del donante, los injertos tipo *split* o reducidos, la edad del receptor más joven y la insuficiencia renal antes de la donación, afectaron significativamente la incidencia de la FPI y la FNP. El análisis multivariante de los posibles factores de riesgo mostró que los injertos reducidos, la esteatosis en la biopsia hepática del

donante, la edad más avanzada del donante, la insuficiencia renal, y los tiempos prolongados de isquemia fría se asociaron de forma independiente con una mayor incidencia de FPI y FNP. La incidencia oscila entre el 2% y 23%, constituyendo una causa importante de retrasplante hepático (10% a 30% de todas las causas de retrasplante) y de mortalidad tras el trasplante (5% a 30%) (40,41).

- Rechazo agudo: es el más frecuente, con una incidencia entre el 25%-70%. Se produce con más frecuencia entre la cuarta y la sexta semana tras el trasplante (42).

- Rechazo crónico: lesión inmunológica, habitualmente iniciada a partir de un rechazo agudo grave o persistente, que progresa hasta la necrosis del epitelio biliar y, finalmente, a la destrucción del conducto biliar interlobulillar, y una arteriopatía obliterante. Actualmente su incidencia es inferior al 5% (43).

## 4. Complicaciones sistémicas:

- Neurológicas: entre el 30%-60%, potencialmente graves, con una mortalidad cercana al 50%. La mayoría suelen estar relacionadas con algunos de los siguientes factores: complicaciones vasculares cerebrales, toxicidad de los fármacos inmunosupresores, e infecciones oportunistas secundarias a la inmunosupresión (44).

- Renales: son relativamente frecuentes, ya que prácticamente todos los pacientes trasplantados sufren algún deterioro de la función renal en mayor o menor medida, por lo que su incidencia oscila entre el 20%-95% (45).

- Respiratorias: las segundas en frecuencia, tras las renales. El derrame pleural es la más frecuente, aunque también podemos encontrar edema pulmonar entre el 22%-47% de los pacientes y la hipertensión pulmonar asociada a hipertensión portal, que está presente entre el 3%-5% (46,47).

- Cardiovasculares: suelen estar relacionadas con patología cardiovascular previa. Podemos encontrar dentro de este grupo, entre otras: la miocardiopatía dilatada, arritmias, la cardiopatía isquémica, toxicidad por inmunosupresores y descompensación de una cardiopatía previa.

- Hipertensión arterial: suele ser debida al uso de inmunosupresores, su incidencia se encuentra entre el 30%-85% (48).

- Diabetes mellitus: su origen es multifactorial. Encontramos como factores de riesgo: DM previa al trasplante, la obesidad, el tratamiento con esteroides y el tratamiento con inhibidores de la calcineurina (49).

- Dislipemia: su origen también es multifactorial, siendo los factores más importantes: el efecto de los diferentes fármacos inmunosupresores, el hábito alimentario, el sobrepeso, la obesidad, la DM, los factores genéticos y el estado y/o función del injerto (50).

- Obesidad: con una incidencia entre el 15% y el 40%, aunque suele descender esta

incidencia tras el primer año postrasplante. Su origen también es multifactorial, e incluye factores genéticos; la edad, la reducción de la actividad física, el hábito alimentario, el hecho de ser obeso antes del trasplante, la aparición de DM postrasplante y los efectos adversos de fármacos inmunosupresores (51,52).

- Complicaciones óseas: caracterizado por una pérdida de masa ósea, fundamentalmente asociado al uso de inmunosupresores.
- Tumores: suelen aumentar su incidencia conforme aumentan los años tras el trasplante, fundamentalmente debido al aumento de la edad y al uso de los inmunosupresores. Pueden ser consecuencia de la recidiva de cánceres previos al trasplante, o bien ser tumores *de novo*, definidos como aquellos que aparecen después del trasplante. La incidencia de estos tumores de novo es muy variable. Los más frecuentes son: los linfomas, el cáncer de piel no melanocítico, el sarcoma de Kaposi, los tumores de cabeza y cuello y los tumores de colon (53).

## 5. Recidiva de la enfermedad:

- VHC: en los pacientes no tratados o resistentes con antivirales de acción directa se detecta el virus en sangre antes del trasplante. Esta recidiva de la hepatitis puede seguir dos caminos, siendo la más frecuente la hepatitis crónica, o la forma de presentación menos frecuente que es la hepatitis colestásica fibrosante (54).
- VHB: con una evolución más agresiva que en los pacientes no trasplantados, los factores de riesgo descritos para la recidiva de la hepatitis B son: existencia de niveles elevados de viremia antes del THO y la reinfección por el VHB mutante *precore* (55).
- Alcohólica: implica la ingesta alcohólica de nuevo por parte del paciente trasplantado, con todas las consecuencias que ello implica.
- Autoinmune: implica la reaparición en el injerto de la misma enfermedad por la cual se indicó el trasplante hepático.
- Cirrosis biliar primaria.
- Colangitis esclerosante primaria.
- Cirrosis por esteatohepatitis no alcohólica (NASH).

## DONANTE HEPÁTICO IDEAL

Lo que se entiende actualmente por donante hepático ideal, son aquellos que cumplen las siguientes condiciones (56):

- Menores de 40 años.
- Accidente traumático como causa de muerte.
- Muerte cerebral.
- Estabilidad hemodinámica en el momento de la muerte.

- Ausencia de esteatosis.
- Ausencia de hepatopatía crónica.
- Ausencia de enfermedad.

Aunque cada vez se cumple menos esta condición, ya que por fortuna han ido disminuyendo los accidentes de tráfico, gracias a una mayor concienciación por parte de la población del uso de los dispositivos de seguridad. Según el Registro Español de Donantes Hepáticos, durante el año 2000 la tasa de donantes entre 16 y 34 años fue del 35,5%, mientras que en el año 2018 esta cifra descendió hasta el 9,3% (57).

## DONANTES HEPÁTICOS SUBÓPTIMOS

Nos encontramos ante el problema de un déficit de órganos, para una lista que cada vez es mayor. Para intentar paliar este problema, son muchos los grupos que han desarrollado estrategias para aumentar el *pool* de donantes. Esto ha posibilitado la utilización de los injertos hepáticos, definidos como subóptimos.

Desde hace tiempo se viene intentando definir lo que se conoce como donante marginal o subóptimo, encontramos a lo largo de la literatura distintas definiciones, lo que sí parece, es que hay un determinado número de variables que influyen y parecen predisponer aparentemente en una menor tasa de supervivencia del injerto y una mayor mortalidad del receptor hepático, estas variables son (29,56,58):

- Edad del donante.
- Raza del donante.
- Género del donante, fundamentalmente la no concordancia entre donante y receptor.
- Peso del donante.
- ABO.
- Causa de la muerte cerebral del donante.
- Tiempo de estancia hospitalaria del donante previa.
- Si el donante padecía insuficiencia pulmonar.
- Uso de drogas vasoactivas.
- Muerte por paro cardíaco.
- Alteraciones bioquímicas sanguíneas como bilirrubina, enzimas hepáticas, pruebas de coagulación, etc.

- Esteatosis del injerto.
- Hipernatremia.
- Serologías positivas para VHB y VHC.
- Tiempo de isquemia fría prolongado.

Se encuentran algunos trabajos que intenta clasificar los donantes subóptimos, algunos de los cuales han creado *scores*, como el trabajo de Cameron AM, *et al*, donde establecen las distintas variables como subóptimas (59):

- Edad del donante mayor de 55 años.
- Estancia hospitalaria del donante mayor de 5 días.
- Tiempo de isquemia fría mayor de 10 horas.
- Tiempo de isquemia caliente mayor de 40 minutos.

Otros trabajos proponen como donante subóptimo, aquel que reúne dos o más de los siguientes criterios (29,56,60-63):

- Edad  $\geq 60$  años.
- Causa de muerte encefálica no traumática o accidente cerebrovascular no relacionado con patología vascular preexistente (aneurismas, malformaciones arteriovenosas, etc.).
- Hipernatremia  $\geq 160$  Mili equivalentes (mEq)/Litros (l).
- Presencia de esteatosis leve.
- Tiempo de isquemia total  $> 12$  horas.
- Presentar parada cardíaca antes de la muerte cerebral.
- Estancia en UCI  $\geq 5$  días.
- Necesidad de más de 2 drogas vasopresoras.
- GOT  $\geq 400$ .
- Bilirrubina total  $\geq 2$ .
- Presencia de hipotensión de 60 mmhg sostenida por más de una hora.

Encontramos que la edad del donante, fue la primera que se usó como criterio expandido aceptado en el uso de los donantes "no ideales" (64-69).

El uso de donantes de edad avanzada varía entre los registros de trasplante. En los Estados Unidos, menos del 15% de los donantes de trasplante de hígado tienen más de 65 años, mientras que el Registro Europeo de trasplantes informó que hasta diciembre de 2015, el 30% de los donantes tenía más de 60 años y aproximadamente un 15% más de 70 años (8). En España, el aumento en la edad de los donantes ha sido aún mayor y actualmente más

del 50% de los donantes de órganos tienen más de 61 años y prácticamente el 10% son mayores de 80 años (8).

Con respecto a la edad del receptor, también se ha visto un aumento progresivo en los últimos años, tanto en Estados Unidos como en Europa. La proporción de receptores de trasplante hepático de 65 años o más aumentó del 9% en 2002 al 20% en 2017 en los Estados Unidos. En Europa, ha habido un aumento del 16% en el número de receptores de trasplante hepático de 65 años o más entre 2012 y 2016 (70).

En España, entre 1996 y 2012, se realizaron un total de 328 trasplantes hepáticos con injertos mayores de 80 años, con una prevalencia del VHC del 22% en los receptores. El primer trasplante de más de 80 años realizado en España fue en 1996. Añadir que se realizaron 159 trasplantes utilizando injertos octogenarios en 2010 y 328 en 2012, con una edad media de 82 años (entre 81 y 89). En esta serie nacional, los resultados de supervivencia del injerto de donantes  $>80$  años a 1 y 3 años fueron 79,6% y 66,2%, respectivamente (71).

Se entiende por envejecimiento hepático aquel que produce una disminución normal y progresiva de las funciones hepáticas, que de forma acumulativa, disminuye la capacidad de los hepatocitos para responder a estímulos intrínsecos y extrínsecos. Estos cambios, que son funcionales, afectan a la capacidad excretora y metabólica hepática, por lo tanto pueden tener relevancia clínica (72).

Este envejecimiento fisiológico, puede contribuir a reducir la capacidad de regeneración hepática, reducir la supervivencia después del trasplante hepático y aumentar la susceptibilidad a ciertas enfermedades hepáticas.

A pesar de varios cambios morfológicos y funcionales que se han descrito en el envejecimiento del hígado, los estudios más relevantes no identifican un déficit significativo relacionado con la edad en la función hepática en humanos.

Una de las características hepáticas que hacen a este órgano único, es su capacidad regenerativa, pero se ha observado que con la edad, ésta disminuye, lo que explica en parte la recuperación deteriorada después de una lesión viral y tóxica grave en los ancianos. Aunque no hay enfermedades hepáticas específicas para los ancianos, su presentación, curso clínico y manejo puede ser diferente, a pesar de ser la misma enfermedad, con respecto a los individuos jóvenes (73).

## **CAMBIOS MORFOLÓGICOS HEPÁTICOS EN EL ENVEJECIMIENTO DEL ÓRGANO**

El hígado añoso sufre atrofia, lo que lo hace más pequeño y de color más oscuro, con un engrosamiento de la cápsula de Glisson (74,75).

Se produce una disminución del peso hepático conforme aumentan los años. En una persona sana de unos 50 años, su hígado representa el 2,5% de su peso total, mientras que con 90 años este porcentaje es del 1,6% (72, 76). Se puede apreciar una disminución del volumen hepático del 20 al 40%, conforme aumenta la edad, dato más marcado en mujeres (70).

Desde el punto de vista microscópico, una de las consecuencias que se produce es la acumulación de lipofuscina, una proteína altamente oxidada y reticulada, insoluble y que no se puede degradar, por lo tanto su acumulación en forma de agregados, se han encontrado en varios tipos de células de distintos órganos, como el corazón, cerebro, hígado, riñón, dermis, etc, aumentando su número conforme aumenta el número de años de vida de dicho órgano. Estos agregados están asociados con la vida útil de una sola célula postmitótica y, en consecuencia, de todo el organismo. La formación de lipofuscina parece depender de la tasa de daño oxidativo a las proteínas, la funcionalidad de los sistemas de reparación mitocondrial, el sistema proteasomal y la funcionalidad y efectividad de los lisosomas (77).

Se produce una disminución en la capacidad glucogénica del hígado con la edad y un aumento de acumulación de lípidos, lo cual promueve la lipotoxicidad y más esteatosis en los hígados más envejecidos (78-80).

Se han descrito una reducción en la actividad del citocromo p450 hepático y una mayor producción de citocinas proinflamatorias (81).

El proceso de envejecimiento está impulsado globalmente por una estimulación y respuesta desequilibradas del sistema inmune. Los monocitos / macrófagos, las células NK, las células T reguladoras y las células B periféricas tienen funciones disminuidas y las células dendríticas envejecidas muestran un defecto en la presentación del antígeno y la activación de las células T (70).

## CAMBIOS MORFOMÉTRICOS Y ULTRAESTRUCTURALES

A los investigadores estos aspectos les sugieren que el hígado puede estar actuando de una forma hiperfuncionante, como intentando paliar la disminución del número de células absolutas (76).

Trabajos como el de Le Couteur (82), que analizaron los procesos del envejecimiento hepático, hablan del engrosamiento y la defenestración del hígado de las células endoteliales sinusoidales, la deposición esporádica de colágeno en la lámina basal en el espacio extracelular de Disse, y un mayor número de células estrelladas engordadas y no engordadas con grasa. Además, refieren que hay una regulación endotelial del factor de Von Willebrand y la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1) con expresión reducida de caveolina-1. Estos cambios se denominan pseudocapilarización relacionada con la edad. Los efectos de la vejez en las células de Kupffer son inconsistentes, pero es probable que la capacidad de respuesta disminuya. Se reduce la perfusión sinusoidal, lo que perjudica el aclaramiento hepático de sustratos altamente extraídos. El aclaramiento sanguíneo de una variedad de macromoléculas de desecho se realiza en células endoteliales sinusoidales del hígado (LSEC). Estudios previos indicaron que el envejecimiento no tuvo efecto, o redujeron la capacidad endocítica de las LSEC. Sin embargo, un estudio reciente en ratones mostró una reducción de la endocitosis en la región pericentral de los lóbulos del hígado. La reducción de la endocitosis puede aumentar la exposición sistémica a macromoléculas de desechos potencialmente dañinos, como los productos finales de glicación avanzada. La pérdida de fenestraciones conduce a una transferencia deficiente de lipoproteínas de la sangre a los hepatocitos. Esto proporciona un mecanismo para el aclaramiento de los restos de quílomicrones e hiperlipidemia posprandial asociada con la vejez. Dada la amplia gama de sustratos metabolizados por el hígado, los cambios relacionados con la edad en el sinusoides hepático y la microcirculación tienen importantes implicaciones sistémicas para el envejecimiento y las enfermedades relacionadas con la edad.

Watanabe (83) estudió las alteraciones relacionadas con la edad en el tamaño de los hepatocitos humanos (formas mononucleares y binucleadas), entre otros hallazgos, observó que el volumen del ácido desoxirribonucleico (ADN) nuclear aumentó en proporción al tamaño nuclear, este aumento se produjo en un patrón grupal que refleja la poliploidización nuclear. El tamaño de la célula aumentó en proporción al tamaño nuclear. La incidencia de células binucleadas en la periferia lobulillar fue de aproximadamente 4 a 6% en la tercera década, y aumentó ligeramente con la edad hasta 5 a 7% en la décima década y la incidencia de células binucleadas en el hígado a diferentes edades siguió un patrón

# B PROCESO DE ENVEJECIMIENTO DEL HÍGADO

similar al observado en las células mononucleares, cuya clase de ploidia era la mitad de la suma de las clases de ploidia de los dos núcleos de la célula binucleada.

Encontramos algunos trabajos muy interesantes, donde se estudió la senescencia celular, por una parte tenemos la replicativa, donde encontramos el trabajo de Aikata (84) que midieron la disminución de los telómeros de las células hepáticas, que se producen tanto en enfermedades inflamatorias crónicas hepáticas como en el proceso de envejecimiento fisiológico del órgano, donde observaron una tasa de reducción de los telómeros de 120 pb por año. Y por otra parte, tenemos la senescencia prematura, inducida por estrés oxidativo o daño en el ADN. Se ha observado una disminución del número de mitocondrias, aunque de forma compensatoria, éstas adquieren un mayor tamaño (85) y un aumento de los hepatocitos, lo que supone un aumento de la poliploidía, considerada esta última como un marcador de senescencia celular, así como una respuesta al estrés que limita la proliferación de células dañadas (70).

## CAMBIOS EN EL FLUJO Y VOLUMEN HEPÁTICO

A los 25 años comienza una tasa de disminución del volumen hepático del 0,3-1,5% por año (85), encontrando que entre los 30 y los 100 años, se aprecia una disminución del 30% (73,75,85). En cuanto al flujo sanguíneo se aprecia una disminución entre los 25 y los 65 años de entre el 40-45% menos (86).

Se observó una correlación negativa significativa entre la edad y el volumen hepático y el flujo sanguíneo hepático aparente, ya sea expresado en términos absolutos o por unidad de peso corporal. De manera similar, se observó una correlación negativa significativa entre el flujo sanguíneo hepático aparente por unidad de volumen de hígado (perfusión hepática) y la edad. La reducción en el volumen hepático, el flujo sanguíneo hepático aparente y la perfusión que se producen con el envejecimiento hepático, condiciona ciertas deficiencias hepáticas, por ejemplo en la depuración de determinados fármacos (75).

Algunos estudios, han demostrado algo que ya es ampliamente conocido, en lo referente al aparato arterial hepático, donde se aprecia una “enfermedad arterioesclerótica generalizada” conforme aumentamos de edad, con aparición en mayor frecuencia de enfermedad obstructiva a nivel del tronco celiaco, arterias mesentéricas y renales, o a nivel de la arteria hepática, aumentando su incidencia conforme aumenta la edad, algunas de estas lesiones pueden repararse de forma quirúrgica, mientras que otras no (87-89).

## CAMBIOS FUNCIONALES

Se produce una disminución de la síntesis de proteínas, siendo un 37% menor si se comparan hígados de 20-23 años con hígados de 69-91 años, así como una disminución de la síntesis de factores de la coagulación (76).

Se encuentra que también con la edad, se produce una disminución de la secreción de ácidos biliares (70).

Con respecto a estas afirmaciones encontramos algunos de los trabajos más interesantes, como el de Wingerd y colaboradores (90), que estudiaron las concentraciones de proteínas en fracciones electroforéticas (albúmina y alfa 1, alfa2, beta y gamma-globulinas) de suero de 9.547 mujeres blancas para determinar sus relaciones con la edad, el peso, el tabaquismo y otros factores. Comprobaron que la concentración de albúmina y por lo tanto de las proteínas, disminuye con la edad y aumenta la concentración de globulina beta. También asociaron la disminución de las proteínas con el aumento de peso, el tabaco y el alcohol, entre otros.

También cabe mencionar el trabajo de Shepherd (91), que realizaron estudios paralelos en humanos y en ratas para confirmar el aumento de la sensibilidad a la warfarina en la vejez. Encontraron que la respuesta anticoagulante a la warfarina fue mayor en los grupos de ancianos, a pesar de que, en el caso del estudio de pacientes, a los sujetos ancianos se les administró una dosis más pequeña relacionada con el peso. En las mismas concentraciones plasmáticas de warfarina, hubo una mayor inhibición de la síntesis del factor de coagulación dependiente de la vitamina K en los ancianos. Aunque no encontraron diferencias en la tasa de degradación del factor de coagulación en los dos grupos de edad y no hubo diferencias apreciables en la farmacocinética de warfarina.

Otros trabajos han encontrado normalización de las enzimas hepáticas y la bilirrubina, en los injertos añosos, a los tres meses del trasplante; mientras que los valores de albúmina sérica y de trombotasitina parcial activada, estaban dentro de parámetros normales a la semana del trasplante (92).

Se ha observado un aumento de la susceptibilidad a la fibrosis hepática, sea cual sea la causa, con la edad. Se produce un mayor reclutamiento de células inflamatorias orientadas hacia la activación alternativa de macrófagos de tipo M2, lo que en parte es responsable de esta mayor susceptibilidad. Al aumentar la producción de citocinas inflamatorias, la disminución de la autofagia en las células fagocíticas contribuye a esta predisposición (93,94).

Los estudios sugieren que el envejecimiento compromete la capacidad regenerativa del hígado, tanto en la velocidad como en la restauración del volumen original del órgano. Hay información sobre qué mecanismos celulares y moleculares que regulan la regeneración hepática se ven afectados por el envejecimiento (95).

Los cambios en la sensibilidad hepática a los factores de crecimiento, por ejemplo, el factor de crecimiento epidérmico (EGF), parecen influir en la regeneración en animales añosos. Los estudios han demostrado (95):

- Una disminución del 60% en la unión de EGF a las membranas plasmáticas de hepatocitos.
- Expresión reducida del receptor de EGF de alta afinidad hepática.
- Un bloqueo entre las fases G1 y S del ciclo celular en ratas viejas que siguen una estimulación de EGF.

Estudios recientes sugieren que la reducción de la fosforilación y la dimerización del receptor de EGF, son responsables los pasos críticos en la activación de la vía de la quinasa regulada por señal extracelular y la posterior proliferación celular (95).

Otros estudios han demostrado que el envejecimiento afecta la regulación al alza de un factor

de transcripción de FoxM1B (Forkhead box protein M1), que es esencial para la regeneración hepática estimulada por la hormona de crecimiento en ratones hepatotomizados (95).

El envejecimiento parece comprometer la regeneración hepática al influir en varias vías, cuyo resultado es una reducción en la velocidad de regeneración, pero no en la capacidad de restaurar el órgano a su volumen original (95).

Lo que sí es cierto es que estos cambios producen una disminución de la capacidad hepática para responder a un estado patológico hepático o si hay necesidad de aumento de la demanda del mismo en sus funciones (76,96).

En un estudio realizado en ratas, se observó que el envejecimiento no aumenta la susceptibilidad a la lesión por hipoxia-reoxigenación en el hígado, por lo cual es planteable, la utilización de hígados añosos para el hombre (97).

# CAPÍTULO II - JUSTIFICACIÓN

España siempre ha sido pionera en el desarrollo de los trasplantes. Y Andalucía, históricamente ha superado la media nacional de donación de órganos.

A pesar del aumento del número de donantes, se han expandido la indicaciones, por lo que la necesidad ha crecido exponencialmente en el ámbito del trasplante hepático .

Para intentar paliar este problema, son muchos los grupos que han desarrollado estrategias para aumentar el *pool* de donantes. Esto ha posibilitado la utilización de los injertos hepáticos, definidos como subóptimos, dentro de los cuales encontramos los llamados “injertos añosos”.

Numerosos estudios han publicado en los últimos veinte años resultados muy controvertidos en la utilización de donantes añosos. Teniendo en cuenta que cada vez se va aumentando más la edad de los donantes, habría que valorar el impacto real de la edad del donante en el trasplante hepático, con idea de poder mejorar nuestros resultados en la Comunidad Científica.

# CAPÍTULO III - OBJETIVOS

## OBJETIVO GENERAL

Determinar el efecto de la edad del donante, diferenciando entre donantes de 80 y más años y aquellos donantes menores de 80 años, sobre el riesgo de morbilidad y mortalidad en pacientes sometidos a trasplante hepático.

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Conocer el riesgo de mortalidad en pacientes sometidos a trasplante hepático de donantes de 80 y más años y su comparación con donantes menores de ochenta años.
2. Analizar la asociación entre la edad del donante hepático, mayor y menor de 80 años, con el riesgo de complicaciones a corto y largo plazo, incluida la necesidad de retransplante.
3. Identificar factores pronóstico asociados con la mortalidad y morbilidad postrasplante.

# CAPÍTULO IV - MATERIAL Y MÉTODOS

## Diseño

Estudio de cohortes.

## Periodo y ámbito de estudio

Pacientes sometidos a trasplante hepático entre 2002-2014 en la Unidad de Trasplante Hepático de referencia para las provincias de Granada y Jaén. Según los datos del Instituto Nacional de Estadística (INE), en el año 2018, la población total de la provincia de Granada fue de 912.075 y 638.099 en la provincia de Jaén, lo que supone un total de 1.550.174 habitantes. El primer trasplante fue realizado en el año 2002 por nuestra Unidad.

## **POBLACIÓN ELEGIBLE**

Pacientes que cumplan los siguientes criterios de selección:

1. Sujeto trasplantado en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada.
2. Trasplantes hepáticos realizados entre los años 2002 y 2014.
3. Seguimiento postrasplante en la Unidad de Hepatología del Hospital Virgen de las Nieves.

## **POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Desde el año 2002 hasta el año 2014, se han realizado 341 trasplantes. El seguimiento, para este estudio, se realizó hasta el 16 de Diciembre de 2016.

## **FUENTES DE INFORMACIÓN**

Los datos de los donantes y receptores, se han obtenido de la Base de Datos de la Coordinación Autonómica de trasplantes (SICATA). Además se ha trabajado con la historia clínica del paciente trasplantado, gracias a la colaboración del Servicio de Documentación y la Unidad de Hepatología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves.

## VARIABLES RELACIONADAS CON EL RECEPTOR

- Género: masculino o femenino.
- Edad.
- Peso: medido en kilogramos.
- Talla: medida en metros.
- Los datos de “peso” y “talla” se obtuvieron del informe preoperatorio, realizado por el Servicio de Anestesia y Reanimación del Hospital Universitario Virgen de las Nieves.
- IMC. Se obtuvo mediante la fórmula de la Organización Mundial de la Salud (OMS): peso (kilogramos(kg)), corregido por la ascitis del paciente, dividido entre la talla (metros (m)) al cuadrado.
- Grupo sanguíneo: A, B, 0 o AB.
- Causa del trasplante. Se han considerado las siguientes causas:
  - Cirrosis alcohólica.
  - Cirrosis por virus de la hepatitis B.
  - Cirrosis por virus de la hepatitis C.
  - Hepatocarcinoma.
  - Fallo hepático fulminante.
  - Etiología mixta (virus y alcohol).
  - Otras (cirrosis biliar primaria, poliquistosis, criptogenética, colangitis esclerosante primaria y otras).
- MELD. Se utilizaron los dos valores MELD, el real y el de la inclusión en la lista de espera. Se emplean tres variables objetivas de uso clínico diario: bilirrubina total sérica, creatinina sérica y el índice normalizado internacional (INR). A continuación se recoge la puntuación de cada parámetro en función de sus características:

Clasificación MELD	
$A = 0,957 \times \ln$ creatinina (mg/dl)	<b>MELD = 10 x (A + B + C + 0,643)</b>
$B = 0,378 \times \ln$ bilirrubina (mg/dl)	
$C = 1,120 \times \ln$ INR	
In: logaritmo natural	

Modificación del sistema MELD según la UNOS

Los valores de laboratorio menor a 1,0 serán considerados como 1,0 para el cálculo del score MELD. El valor máximo de creatinina sérica será considerada como 4,0 mg/dl. Si el paciente se encuentra en terapia de hemodíalisis, el score MELD será calculado con un valor de creatinina sérica de 4,0 mg/dl.

Tabla 5: Clasificación MELD

- Clasificación de *Child-Pugh*: variable cuantitativa cuyo valor mínimo es 5 y máximo 15. Se obtiene a partir de 5 parámetros:

- Presencia o no de encefalopatía, y grado de la misma en el caso que esté presente.
- Presencia o no de ascitis, así como grado de la misma.
- Niveles de bilirrubina, diferenciando en función de la existencia de enfermedad colestásica crónica o no.
- Niveles de albúmina.
- Parámetros de coagulación.

En la tabla 4 se recoge la puntuación de cada parámetro en función de sus características. El índice resulta de la suma de los valores obtenidos para cada parámetro

	1	2	3
<b>Encefalopatía</b>	Ausente	I-II	III-IV
<b>Ascitis</b>	Ausente	Moderada	Grave
<b>Bilirrubina (mg/dl)</b> <b>Enfermedad no colestásica</b> <b>Colestásica crónica</b>	< 2 < 4	2-3 4-10	> 3 > 10
<b>Albúmina (g/dl)</b>	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8
<b>Tiempo protrombina</b> <b>Índice de Quick</b> <b>INR</b>	< 4 segundos > 50% < 1,7	4-6 segundos 30-50% 1,7-2,3	> 6 segundos < 30% > 2,3

INR: índice normalizado internacional - Estadio A: 5-6 puntos, B: 7-9 puntos, C: 10-15 puntos

Tabla 4: Clasificación *CHILD-PUGH*

- Hábito tabáquico: se ha diferenciando entre paciente fumador, exfumador y pacientes que nunca habían fumado.

- Tiempo en lista de espera: variable medida en días.
- Diabetes (98): la diabetes es una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente o cuando el organismo no utiliza eficazmente la insulina que produce, se divide en tipo 1 y tipo 2. Se ha recogido si el paciente era diabético o no en el momento de entrar en lista de espera, así como la necesidad o no de insulina. Cuando a lo largo del seguimiento en la historia clínica se recogió el diagnóstico de diabetes o se instauró tratamiento con insulina y/o antidiabéticos orales en pacientes no diabéticos en el momento del trasplante, se consideró como caso nuevo de diabetes.
- Hipertensión arterial (99): la hipertensión, también conocida como tensión arterial alta o elevada, es un trastorno en el que los vasos sanguíneos tienen una tensión persistentemente alta, lo que puede dañarlos. Se consideró hipertensión arterial cuando la tensión fue mayor de 140/90 mmHg o se instauró tratamiento para su control.
- Dislipemia (100): consiste en la presencia de niveles altos de lípidos (colesterol, triglicéridos o ambos). Se consideró la presencia de hipercolesterolemia cuando el colesterol total fue mayor de 220 mg/dl o se instauró tratamiento para su control, así mismo, se consideró hipertriglicidemia cuando los triglicéridos totales fueron mayores de 150 mg/dl o se instauró tratamiento para su control.
- Enfermedad cardiovascular (101): Son un grupo de desórdenes del corazón y de los vasos sanguíneos, entre los que se incluyen: la cardiopatía coronaria, las enfermedades cerebrovasculares, las arteriopatías periféricas, la cardiopatía reumática y las cardiopatías congénitas.
- Enfermedad respiratoria (102): afectan a las vías respiratorias, incluidas las vías nasales, los bronquios y los pulmones. Se incluyeron las enfermedades crónicas como el asma y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
- Síndrome hepatorenal (103): se trata de una insuficiencia renal, principalmente de tipo funcional y no relacionada con lesiones significativas en la anatomía o histología renal. Su substrato etiológico consiste en una importante vasoconstricción del sistema arterial renal. Se divide a su vez en dos grupos:
  - Tipo I: produce un fallo renal rápido y progresivo. Los niveles de creatinina se elevan > 2,5 mg/dl en menos de dos semanas. Es de peor pronóstico que el tipo II.
  - Tipo II: produce una disfunción moderada renal. Los niveles de creatinina se mantienen en torno a 1,5-2,5 mg/l.

- Síndrome hepatopulmonar (104,105): los criterios diagnósticos de la Sociedad Respiratoria Europea para el síndrome hepatopulmonar incluyen la triada de enfermedad hepática, aumento del gradiente de oxígeno alveolar-arterial (aire ambiente PaO<sub>2</sub> (presión arterial de oxígeno) < 70 mmHg o gradiente alveolo-arterial de oxígeno (AaPO<sub>2</sub>) ≥ 20 mmHg supino) y dilataciones vasculares intrapulmonares,

como lo demuestra la ecocardiografía de contraste positivo. La prevalencia es de 15 a 30% en varios estudios según la población y los criterios utilizados para el diagnóstico. Complicación poco frecuente de la cirrosis hepática, con un mal pronóstico: se acompaña de paso de burbujas en las cámaras cardíacas, que se puede evidenciar en la ecocardiografía. Mejora tras el trasplante hepático y se puede dividir a su vez en tres grupos, según el grado de hipoxemia: leve (saturación de oxígeno > 80%); moderada (saturación de oxígeno entre 60% y 80%); grave (saturación de oxígeno < 60%). Fue descrito por primera vez por Fluckiger, Kennedy y Knudson.

- Antecedentes personales:
  - Hematológicos (alteraciones congénitas de factores de coagulación, Policitemia Vera...).
  - Nefrológicos (insuficiencia renal crónica, quistes renales...).
  - Neurológicos: accidentes cerebro vasculares (ACV), accidente isquémico transitorio (AIT)...
  - Endocrinológicos (hipotiroidismo, hipertiroidismo...).
- Presencia de trombosis portal previa: ésta puede ser diagnosticada previamente, mediante pruebas de imagen (Ecografía Doppler y Angio-TC) y de forma intraoperatoria, durante la hepatectomía.

## VARIABLES RELATIVAS AL DONANTE

- Género: masculino o femenino.
- Edad: se recoge la edad del donante en años. A partir de la variable edad del donante se ha diferenciado entre donantes de edad igual o mayor a 80 años y menores de 80 años.
- Peso: medido en kilogramos.
- Talla: medida en metros.
- IMC: se obtuvo mediante la fórmula de la OMS: peso (kg), dividido entre la talla al cuadrado (m<sup>2</sup>).
- Antecedentes cardiovasculares: infarto agudo de miocardio, eventos coronarios previos, necesidad de colocación de stents vasculares, etc.
- Hipertensión arterial.
- Diabetes.
- Tipo de donante:
  - Muerte encefálica.
  - Donante en asistolia (106):

### Donación en asistolia no controlada

- Fallecido fuera del hospital (Tipo I): incluye víctimas de una muerte súbita, traumática o no, acontecida fuera del hospital que, por razones obvias, no son resucitadas
- Resucitación infructuosa (Tipo II): incluye pacientes que sufren una parada cardíaca y son sometidos a maniobras de reanimación que resultan no exitosas. En esta categoría se diferencian dos subcategorías:
  - "Extrahospitalaria": la parada cardíaca ocurre en el ámbito extrahospitalario y es atendida por el servicio de emergencias extrahospitalario, quien trasladada al paciente al hospital con maniobras de cardio-compresión y soporte ventilatorio.
  - "Intrahospitalaria": la parada cardíaca ocurre en el ámbito intrahospitalario, siendo presenciada por el personal sanitario, con inicio inmediato de maniobras de reanimación.

### Donación en asistolia controlada

- A la espera del paro cardíaco: incluye pacientes a los que se aplica limitación del tratamiento de soporte vital (incluye la retirada de cualquier tipo de asistencia ventricular o circulatoria (incluyendo ECMO)) tras el acuerdo entre el equipo sanitario y éste con los familiares o representantes del enfermo.
- Paro cardíaco en muerte encefálica: incluye pacientes que sufren una parada cardíaca mientras se establece el diagnóstico de muerte encefálica o después de haber establecido dicho diagnóstico, pero antes de que sean llevados a quirófano. Primero se trata de restablecer la actividad cardíaca pero, cuando no se consigue, puede modificarse el proceso de donación en asistolia.

Tabla 8: Donante en asistolia

- Serologías: VHB, VHC, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y citomegalovirus. Se consideró VHB positivo, aquellos con el core positivo y al VHC positivo, aquellos positivos para los anticuerpos, pero sin patología estructural hepática.
- Tiempo del donante en UCI preextracción: en horas.
- Necesidad y dosis de drogas vasoactivas durante su estancia en UCI: noradrenalina, dopamina y dobutamina.
- Glutámico-pirúvico transferasa (GPT): extraída en UCI, previa al trasplante.
- Sodio (Na): valor sérico en mEq/l, extraído en UCI, previo al trasplante.

## VARIABLES RELATIVAS AL INJERTO UTILIZADO

- Ecografía preextracción, se informaron como: normal, con esteatosis o con presencia de quistes hepáticos.
- Tipo de injerto: completo o split.

- Información del grado de esteatosis en la biopsia preextracción, considerándola como: normal (sin esteatosis), esteatosis leve (entre el 6-32%), moderada (33-66%) y grave (>66%).

## VARIABLES INTRAOPERATORIAS

- Tiempo quirúrgico: medido en minutos.
- Tiempo de isquemia total, fría y caliente:
  - Donante en muerte cerebral:
    - Isquemia caliente: es el tiempo que transcurre desde que se extrae el hígado de la solución de preservación hasta su reperusión.
    - Isquemia fría: es el tiempo que transcurre desde que el órgano es preservado en un estado hipotérmico hasta su trasplante en el paciente receptor.
  - Donante en asistolia:

Tiempos en la donación en asistolia no controlada (106) :

- Tiempo de parada: tiempo desde el momento del inicio de la parada cardiopulmonar fijado por testigos presenciales hasta el inicio de maniobras de reanimación cardiopulmonar (RCP) realizadas por un Servicio de Emergencias.
- Tiempo de RCP: tiempo desde el inicio de las maniobras de RCP avanzada hasta el inicio de las maniobras de preservación (con doble balón o circulación extracorpórea). Tiene un componente extra y otro intrahospitalario.
- Tiempo de isquemia caliente: suma del tiempo de parada y del tiempo de RCP.
- Tiempo de preservación: tiempo desde el inicio de las maniobras de preservación (perfusión *In situ* o circulación extracorpórea) hasta el inicio de la extracción.
- Tiempo de isquemia fría: tiempo que transcurre desde el inicio de la perfusión fría hasta la cirugía del trasplante.

Tiempos en la donación en asistolia controlada:

- Tiempo de isquemia caliente total: tiempo que transcurre desde la limitación de tratamiento de soporte vital (LTSV) hasta el inicio de las maniobras de preservación.
- Tiempo de isquemia caliente verdadera o funcional: tiempo que transcurre desde el comienzo de una hipoperfusión significativa hasta el inicio de las maniobras de preservación. Se define como hipoperfusión significativa la determinada por una saturación arterial de oxígeno (SatO<sub>2</sub>) por pulsioximetría  $\leq 80\%$  y/o una tensión arterial sistólica (TAS) medias  $\leq 60$  mmHg, determinada por monitorización arterial invasiva. A la hora de contabilizar el tiempo de hipoperfusión significativa, ha de tenerse en cuenta el primer episodio de estas características.

## VARIABLES DE ESTUDIO

- Tiempo de preservación: tiempo desde el inicio de las maniobras de preservación (perfusión *in situ* o circulación extracorpórea) hasta el inicio de la extracción.
- Tiempo de isquemia fría: tiempo que transcurre desde el inicio de la perfusión fría hasta la cirugía del trasplante.

Tipo de anastomosis realizadas: la técnica quirúrgica del trasplante hepático, se encuentra totalmente estandarizada:

- Anastomosis porto-cava temporal (realizada durante el proceso de la hepatectomía): Si o No.
- Reconstrucción de las venas hepáticas: siendo la anastomosis del confluente de venas suprahepáticas (VSH) con estoma único a vena cava inferior (VCI). Las otras variables son: VSH media-izquierda del receptor a VCI del donante, VSH media-derecha del receptor a VCI donante o cava-cava latero-lateral.
- Reconstrucción portal: término-terminal con o sin *growth factor*.
- Reconstrucción arterial: variable, según las variantes anatómicas, tanto del receptor como del donante, las más frecuentes son: AHC de donante y receptor (con parche gastroduodenal); tronco celíaco del donante (fundamentalmente cuando hay una hepática izquierda rama de la gástrica izquierda o hepática derecha, rama de la mesentérica superior que se reconstruye a la arteria esplénica) y AHC (con parche) del receptor; arteria hepática propia (AHP) de donante y receptor; AHC del donante (con parche) y AHP del receptor.

### patch de Carrel (parche gastroduodenal)



© Andrea Vilchez Rabelo

Figura 6: Patch de Carrel

- Reconstrucción biliar: plástica de la unión císticoy conducto hepático del donante y colédoco del receptor, hepático del donante y colédoco del receptor (con o sin tubo de Kher) o hepaticoyenostomía. Hepático del donante con colédoco del receptor.
- Necesidad de hemoderivados durante la intervención: número de concentrados de hemafés, unidades de plaquetas, mililitros de plasma fresco y necesidad o no de complejo protrombínico.
- Síndrome postreperusión: producido durante la revascularización del injerto, por las toxinas expulsadas al torrente sanguíneo, las cuales producen un fracaso cardiovascular, este síndrome se caracteriza por una disminución de la TAS media un 30%.

### Variables del postoperatorio

En la Unidad de Trasplantes del Hospital Universitario Virgen de las Nieves se realizan controles ecográficos los días 1, 7 y 14 postrasplante de forma rutinaria, independientemente de la necesidad o no de realización de más pruebas según la evolución del paciente.

- Estancia hospitalaria: medida en días.
- Estancia en UCI: medida en días.
- Presencia de complicaciones biliares: se diferenciaron dos categorías, fuga biliar o estenosis biliar.
  - Fuga biliar: es la salida de líquido biliar, generalmente se produce en la zona debajo de la anastomosis. Se dividieron en precoces, si ocurrieron en el primer mes postrasplante, o tardías, si ocurrieron posteriormente.
  - Estenosis biliar: es la estrechez de la anastomosis biliar. Su sospecha suele ser clínica pero el diagnóstico se hace mediante pruebas de imagen (ecografía, tomografía axial computerizada y resonancia nuclear magnética).
- Complicaciones arteriales: se dividieron en trombosis o estenosis, subdividiéndose a su vez en precoces, si ocurrieron en el primer mes postrasplante o tardías.
  - Trombosis arterial: se trata de la complicación arterial más frecuente. Puede aparecer tanto en la zona de la anastomosis como en cualquier otra parte del árbol arterial. Para su diagnóstico se utilizan pruebas de imagen (ecografía, tomografía axial computerizada y resonancia nuclear magnética).
  - Estenosis arterial: lo más frecuente es que se produzca en la anastomosis, aunque también se puede registrar en la arteria del donante o la del receptor. Su diagnóstico se realiza mediante pruebas de imagen radiológicas, siendo la *eco-doppler* la prueba *gold standar*. Su diagnóstico se basa en la exploración ecográfica en un índice de resistencia  $>0,5$  mm/sg, unido a un tiempo de aceleración sistólica mayor de 10 milisegundos (ms), se confirma posteriormente mediante tomografía axial computerizada (TAC), resonancia nuclear magnética (RMN) o arteriografía (en casos seleccionados) (107-109).

- Complicaciones portales: se dividieron, como en el caso anterior, en trombosis o estenosis. Las complicaciones portales se subdividieron a su vez en precoces, si ocurrieron en el primer mes postrasplante, o tardías:
  - Trombosis portal: su diagnóstico se realizó mediante pruebas de imagen, siendo la eco-doppler y la angio-TAC las pruebas más sensibles.
  - Estenosis portal: es la más frecuente de las dos, su diagnóstico se basa en pruebas de imagen, donde se aprecia una disminución de la velocidad del flujo, puede ir asociada a turbulencias a nivel de la anastomosis.
- Reintervención: se recogieron aquellas que se produjeron en el primer mes postrasplante.
- Desarrollo de rechazo: diferenciando entre agudo o crónico:
  - Rechazo agudo o celular: se diferenciaban tres tipos de rechazo agudo según su anatomía patológica: leve, moderado o grave, según la clasificación de Banff (110).
  - Rechazo crónico o ductopénico: se desarrolla a partir del tercer mes postrasplante, aunque se desconocen los mecanismos inmunes implicados, se relaciona tanto con la inmunidad citotóxica como humoral. Su diagnóstico fue por sospecha clínica, con la biopsia como prueba confirmatoria.
- También se registró el tipo de tratamiento administrado ante la aparición de rechazo: conservador, médico (aumento de la inmunosupresión con o sin bolos de corticosteroides) y retraspante.
- Colangiopatía isquémica: producida por la isquemia de pequeñas arterias distales, o por una trombosis directa de la arteria hepática. Se diferenció entre precoz (en los primeros 6 meses postrasplante) o tardía (a partir de los 6 meses postrasplante). Su diagnóstico se realiza mediante pruebas de imagen radiológicas (eco, TAC o RMN). El tratamiento se individualizó según la repercusión clínica y los hallazgos radiológicos.
- Retrasplante: se dividió entre precoz o tardío, según su aparición, en el primer mes postrasplante o posteriormente.
- Inmunosupresión utilizada: tanto inicial (en el primer mes) como de mantenimiento (a partir del año). Se recogieron también los datos relacionados con la toxicidad, en caso de producirse.
- Diabetes mellitus: tal y como se ha comentado, se ha recogido el diagnóstico de diabetes postrasplante, así como la necesidad o no de insulina.
- Hipertensión arterial.
- Dislipemia.
- Seguimiento y supervivencia del receptor y del injerto: El periodo de seguimiento se

define, dependiendo del caso, como el periodo transcurrido entre el momento del trasplante y la fecha de fracaso hepático y retrasplante, la muerte del receptor o, si el receptor está vivo, el periodo transcurrido hasta el 16 de diciembre de 2016. Su cálculo se ha realizado simplemente restando las fechas de interés y expresando la diferencia en meses.

- Se ha diferenciado entre supervivencia del injerto y supervivencia del receptor, considerando de esta forma la posibilidad de más de un trasplante por receptor en el caso de fracaso del injerto.
  - Para el caso de la supervivencia del injerto, la finalización del seguimiento puede deberse a cualquiera de las siguientes circunstancias: 1) Paciente que llega al 16 de diciembre de 2016 sin problemas en su injerto; 2) Necesidad de retrasplante. Finalizando el seguimiento en el momento del nuevo trasplante; 3) Mortalidad del receptor; y 4) Fecha de la última visita postrasplante en pacientes que se hayan perdido.
  - Para analizar la supervivencia del receptor, el tiempo de supervivencia viene definido por: 1) Paciente que llega al 16 de diciembre de 2016 sin problemas en su injerto; 2) Mortalidad del receptor; y 3) Fecha de la última visita postrasplante en pacientes que se hayan perdido. En el caso del receptor, se registró la fecha y causa de la muerte, diferenciando entre muerte intraoperatoria, enfermedad de base o relacionada con la cirugía (por complicaciones arteriales, portales o biliares), causas traumáticas, médicas (eventos cardiovasculares, respiratorios, etc.), relacionadas con la inmunosupresión (infecciones, rechazo o tumores de novo) o fallo del injerto.

Análisis descriptivo. Para variables cualitativas se calculó su frecuencia absoluta y relativa. Para variables cuantitativas se calcularon medidas de posición central y dispersión: media y desviación estándar para variables paramétricas, y mediana y rangos intercuantílicos para variables no paramétricas; así como valor mínimo y máximo con independencia del tipo de variable cuantitativa.

Se calculó la tasa de incidencia y su intervalo de confianza al 95%, así como el riesgo de mortalidad al año, dos años y cinco años postrasplante en receptores de donantes menores de 80 años y de 80 y más años.

Para analizar la asociación entre la edad del donante hepático y el riesgo de mortalidad, se utilizaron modelos de regresión de COX, previo cálculo de curvas de supervivencia de Kaplan-Meier. Para la identificación de potenciales factores de confusión en los modelos de regresión, se utilizaron criterios estadísticos ( $p < 0,20$  en un análisis crudo) y epidemiológicos. Se consideraron variables confusoras, aquellas que modificaban en más de un 10% la variable principal. Un análisis semejante se hizo para las complicaciones de interés.

# CAPÍTULO V - RESULTADOS

Desde el año 2002, hasta finales del 2014, se han realizado 341 trasplantes hepáticos en el Servicio de Cirugía General del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, de Granada. Un total de 321 pacientes han sido trasplantados, necesitando 20 de ellos un retrasplante, a continuación en el Gráfico 1 se representan el número de trasplantes hepáticos realizados en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves, según cada año.

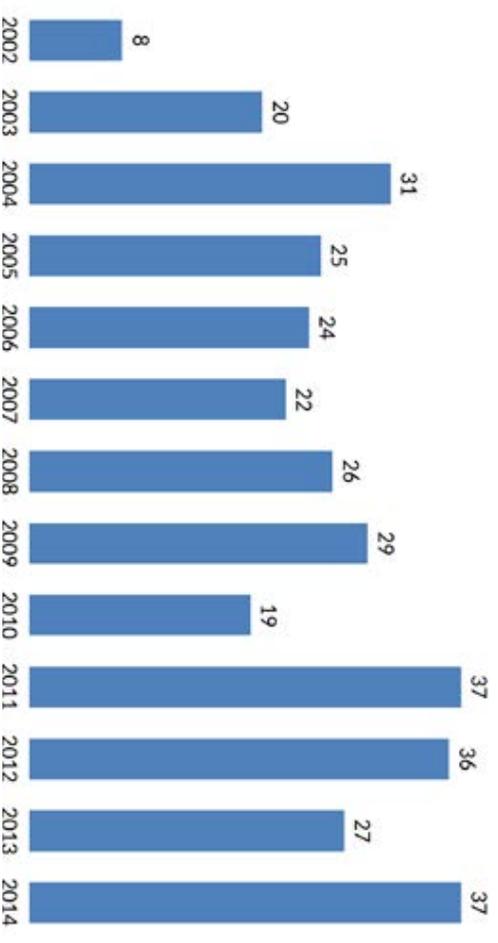


Gráfico 1 - Número de trasplantes hepáticos realizados en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves (HUVVN) año 2002-2014

## DESCRIPCIÓN DE LOS DONANTES

### Características del donante

La mayoría de los donantes fueron varones (65,2%), con una edad media de 56,4 años (derivación estándar (DE) 18,1) y un IMC medio de 27,5 (DE 3,8), la mayoría de los pacientes se encontraban con sobrepeso (59,0%).

La edad del donante, se desconocía en dos de los pacientes, por lo que los valores analizados según los grupos de edad, fueron realizados sobre una base de 339 pacientes, 322 menores de 80 años y 17 de 80 y más años.

En la tabla 9, se muestran las características de los donantes más importantes.

	N=341	<80 años N=322	>=80 años N=17	P
<b>Género</b>				
Varón	221 (65,2%)	210 (65,2)	10 (58,8)	n.s.
Mujer	118 (34,8%)	111 (34,8)	7 (41,2)	
NE	2	1		
<b>Edad (años)</b>				
Media (DE)	56,4 (DE 18,1)	55,0 (DE 17,5)	82,2 (DE 1,3)	<0,001
Mediana	59	57,5	82	
(Mín-Máx)	(15-85)	(15-79)	(80-85)	
NE	2			
<b>Peso (Kg.)</b>				
Media (DE)	77,2 (DE 18,1)	76,8 (DE 13,1)	81,8 (DE 11,0)	n.s.
Mediana	78	78	80	
(Mín-Máx)	(33-120)	(33-120)	(63-110)	
NE	96	94		
<b>Talla (cm.)</b>				
Media (DE)	167,7 (DE 9,5)	167,8 (DE 9,2)	166,6 (DE 12,2)	n.s.
Mediana	170	170	160	
(Mín-Máx)	(140-190)	(140-188)	(150-190)	
NE	113	111		
<b>IMC (kg/m²)</b>				
Media (DE)	27,5 (DE 3,8)	27,3 (DE 3,8)	29,6 (DE 3,5)	n.s.
Mediana	27,7	27,5	29,3	
NE	114	114		
<18,5	4 (1,8%)	4 (1,9%)		
18,5-<25	39 (11,2%)	38 (11,8%)	1 (5,9%)	
25-<30	134 (39,0%)	125 (39,5%)	9 (52,9%)	
30-<35	39 (11,2%)	34 (10,6%)	5 (29,4%)	
≥35	11 (3,2%)	9 (2,8%)	2 (11,8%)	

n.s. no estadísticamente significativo (p>0,05)  
NE no encontrado

Tabla 9. Características de los donantes

El 96,2% (n=328) de los donantes fueron por muerte encefálica: en 7 (2%) asistolia IIa, en un paciente (0,3%) la donación fue una asistolia tipo IIb y en 5 (1,5%) asistolia tipo III.

Entre los antecedentes de interés, la hipertensión arterial es la más frecuente, tanto en la muestra general (14,1%), como en los distintos grupos de edad (11,8% vs 58,8%), siendo mucho más frecuente en los donantes de 80 años o más.

La diabetes fue también significativamente superior en el grupo más longevo con respecto a los donantes más jóvenes (5,0% vs 29,4%).

La media del valor GPT, fue de 35,2 (DE 29,6) en la muestra total, valores más elevados encontramos en el grupo más joven (36,1 (DE 30,4) vs 22,9 (1,5)) y el valor medio del sodio en la muestra total, fue de 144,5 (DE 7,5), valores similares a los que se encuentran cuando se estratifican por edad, menores de 80 años y 80 y más años (144,7 (DE 7,5) vs 141,6 (DE 6,1)).

	N=341	<80 años N=322	>=80 años N=17	P
<b>Cardiopatía</b>				
SI	25 (9,7%)	24 (9,9%)	1 (5,9%)	n.s.
NO	234 (90,3%)	218 (90,1%)	16 (94,1%)	
NE	82	80		
<b>Hipertensión arterial</b>				
SI	48 (14,1%)	38 (11,8%)	10 (58,8%)	<0,001
NO	292 (85,9%)	284 (88,2%)	7 (41,2%)	
NE	1			
<b>Diabetes</b>				
SI	21 (6,2%)	16 (5,0%)	5 (29,4%)	0,002
NO	319 (93,8%)	306 (95,5%)	12 (70,6%)	
NE	1			
<b>Serologías VHB (core+)</b>				
SI	44 (13,7%)	40 (13,2%)	4 (23,5%)	n.s.
NO	276 (86,3%)	262 (86,8%)	13 (76,5%)	
NE	21	20		
<b>VHC (antiVHC)</b>				
SI	4 (1,2%)	4 (1,2%)	1 (100%)	n.s.
NO	318 (98,8%)	300 (98,8%)		
NE	19	18		
<b>citomegalovirus (IgG)</b>				
SI	121 (64,7%)	111 (63,8%)	10 (76,9%)	n.s.
NO	66 (35,3%)	63 (36,2%)	3 (23,1%)	
NE	154	148	4	
<b>GPT (U/l)</b>				
Media(DE)	35,2 (DE 29,6)	36,1 (DE 30,4)	22,9 (DE 1,5)	n.s.
Mediana	26	26	22	
(Mín-Máx)	(2-166)	(2-166)	(7-49)	
NE	100	98		
<b>Sodio (meq/l)</b>				
Media(DE)	144,5 (DE 7,5)	144,7 (DE 7,5)	141,6 (DE 6,1)	n.s.
Mediana	144	145	141	
(Mín-Máx)	(127-179)	(127-179)	(134-158)	
NE	134	129	3	

n.s. no estadísticamente significativo (P>0,05)  
NE no encontrado

Tabla 10. Antecedentes de interés

### Estancia en UCI y necesidad de fármacos vasoactivos

La mediana de tiempo en UCI preextracción, fue de 30 horas, con una media de 60 horas (DE 77,5).

A continuación se detallan dichos parámetros, junto con el uso de fármacos vasopresores, donde la noradrenalina, fue la más utilizada, tanto en la muestra total como entre los distintos grupos de edad (32,8% en la muestra total y 32,9% vs 33,3%).

	N=341	<80 años N=322	>=80 años N=17	P
<b>Tiempo UCI (horas)</b>				
Mediana (DE)	62,6 (DE 78,1)	64,6 (DE 80,2)	32,4 (DE 14,5)	n.s.
Mediana (Min-Max)	35 (8-720)	36 (8-720)	24 (8-60)	
NE	123	118	5	
<b>Noradrenalina (microgr/Kg/min)</b>				
SI	112 (32,8%)	106 (32,9%)	6 (33,3%)	n.s.
No	229 (69,5%)	216 (67,1%)	12 (66,7%)	
<b>Dosis media (DE)</b>	0,78 (DE 3,1)	0,50 (DE 1,2)	5,12 (DE 12,2)	
Mediana (Min-Max)	0,20 (0,01-30,00)	0,20 (0,01-8,00)	0,16 (0,10-30,00)	
<b>Dopamina (microgr/Kg/min)</b>				
SI	18 (7,2%)	16 (6,9%)	2 (11,8%)	
No	232 (92,8%)	217 (93,1%)	15 (88,2%)	n.s.
NE	91	89		
<b>Dosis media (DE)</b>	6,0 (DE 5,0)	5,8 (DE 5,4)	7,0 (DE 1,4)	
Mediana (Min-Max)	5,5 (0,9-20,0)	4,5 (0,9-20,0)	7,0 (6,0-8,0)	
<b>Dobutamina (microgr/Kg/min)</b>				
SI	5 (2,0%)	5 (2,1%)	0 (0,0%)	
No	245 (98,0%)	229 (97,9%)	17 (100%)	n.s.
NE	91	89		
<b>Dosis media (DE)</b>	8,3 (DE 8,9)	8,3 (DE 8,9)		
Mediana (Min-Max)	6,5 (0,1-20,0)	6,5 (0,1-20,0)		

n.s.: no estadísticamente significativo (P>0,05)  
NE no encontrado

Tabla 11: Estancia en UCI y necesidad de fármacos vasoactivos

## DESCRIPCIÓN DE LOS RECEPTORES

### Características de los receptores

La mayoría de los receptores han sido varones, siendo un total de 268 (78,4%), frente a 73 (21,4%), que fueron mujeres. Con una edad media global de 53,4 años (DE 9,1). Sólo un 27,8% de los pacientes, se encontraba con normopeso, mientras que la mayoría de los receptores presentaron exceso de peso (sobrepeso 38,4% y obesidad 33,2%). La mayoría de los pacientes (62,4%), eran no fumadores y un 19,5%, continuaron fumando tras el trasplante.

A continuación, en la tabla 12, se describen las características más importantes de los receptores en función de la edad del donante.

	Primer trasplante N=321	Primer trasplante N=304 <80 años	Primer trasplante N=15 >=80 años	P	Retrasplante N=20
<b>Género</b>					
Varón	249 (77,6%)	236 (77,1%)	13 (86,7%)	n.s.	19 (95,0%)
Mujer	72 (22,4%)	70 (22,9%)	2 (13,3%)		1 (5,0%)
<b>Edad (años)</b>					
Media (DE)	53,4 (DE 9,1)	53,5 (DE 8,9)	51,0 (DE 9,6)	n.s.	48,5 (DE 11,3)
Mediana (Min-Max)	54 (20-70)	54 (20-70)	54 (36-63)		53 (23-66)
<b>Peso (Kg)</b>					
Media (DE)	76,6 (DE 14,2)	76,2 (DE 14,1)	83,3 (DE 13,7)	n.s.	77,4 (DE 17,6)
Mediana (Min-Max)	75,5 (42-130)	75,0 (42-130)	87,0 (62-110)		76,0 (55-126)
NE	1	1			
<b>Talla (cm)</b>					
Media (DE)	167 (DE 0,85)	167 (DE 0,85)	1,69 (DE 0,75)	n.s.	168 (DE 0,86)
Mediana (Min-Max)	167 (138-192)	167 (138-192)	1,70 (1,54-1,80)		1,69 (1,53-1,84)
NE	1	1			
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>					
Media (DE)	27,4 (DE 4,2)	27,4 (DE 4,2)	29,1 (DE 4,5)	n.s.	27,4 (DE 6,4)
Mediana (Min-Max)	27,0 (16,3-41,0)	26,9 (16,3-41,0)	30,0 (22,2-37,2)		24,6 (18-43,6)
NE	1	1			
<18,5	2 (0,6%)	2 (0,7%)			1 (5,0%)
18,5-25	89 (27,8%)	86 (28,2%)	3 (20,0%)		7 (35,0%)
25-30	123 (38,4%)	119 (39,0%)	4 (26,7%)		6 (30,0%)
30-35	93 (29,1%)	86 (28,2%)	7 (46,7%)		3 (15,0%)
≥35	13 (4,1%)	12 (3,9%)	1 (6,6%)		3 (15,0%)
<b>Hábito tabáquico</b>					
No fumador	141 (62,4%)	134 (63,5%)	7 (46,6%)	n.s.	6 (46,2%)
Fumador	41 (18,1%)	37 (17,5%)	4 (26,7%)		5 (38,5%)
Extensor	44 (19,5%)	40 (19,0%)	4 (26,7%)		2 (15,3%)
NE	95	95			7 (35%)
<b>Trombosis portal previa</b>					
SI	79 (25,3%)	76 (25,6%)	3 (20,0%)	n.s.	4 (20%)
Parcial	63 (79,7%)	61 (80,3%)	2 (66,7%)		4 (100,0%)
Extensa	16 (20,3%)	15 (19,7%)	1 (33,3%)		0 (0,0%)
NO	233 (74,7%)	221 (74,4%)	12 (80,0%)		16 (80,0%)
NE	9	9			

n.s.: no estadísticamente significativo (P>0,05)  
NE no encontrado

Tabla 12: Características de los receptores

La mayoría de los trasplantes se realizaron por cirrosis hepática de causa enólica, con un total de 114 pacientes (33,4%), seguido a continuación de los pacientes con hepatocarcinoma, 65 pacientes (19,1%), el resto de las causas se describen en la tabla 13.

Causa trasplante	N	%
Alcohólica	114	33,4%
Hepatocarcinoma	65	19,1%
VHC	46	13,5%
Mixta	25	7,3%
Retrasplante	20	5,9%
Criptogénica	16	4,7%
Cirrosis biliar primaria	12	3,6%
VHB	8	2,3%
Fallo hepático fulminante	8	2,3%
Poliquistosis hepática	4	1,2%
Otras	23	6,7%

Tabla 13: Causas del trasplante

### Priorización del trasplante

Con un tiempo en lista de espera medio de 147 días (DE 161,3) y una mediana de 96, analizamos las características de los criterios de inclusión en lista de espera quirúrgica, que se detallan a continuación. Donde encontramos unos valores medios MELD, tanto reales como ponderados, muy similares entre los distintos grupos (15,5 (DE 5,8) vs 14,9 (DE 5,6) en el real) y (19,1 (DE 5,2) vs 18,8 (DE 5,1) en la inclusión en lista de espera).

A continuación, en la tabla 14, se detallan las características más importantes en la priorización del trasplante.

	N=341	<80 años N=322	>=80 años N=17	P
Valor MELD real				
Media (DE)	15,6 (DE 5,9)	15,5 (DE 5,8)	14,9 (DE 5,6)	n.s.
Mediana (Min-Máx)	15 (6-43)	15 (6-43)	14 (8-30)	
NE	25	22	1	
Valor MELD ponderado				
Media (DE)	19,2 (DE 5,3)	19,1 (DE 5,2)	18,8 (DE 5,1)	n.s.
Mediana (Min-Máx)	18 (15-45)	18 (15-45)	16 (15-30)	
NE	23	23		
Clasificación Child-Pugh				
Media (DE)	8,0 (DE 1,8)	8,0 (DE 1,8)	7,5 (DE 1,7)	n.s.
Mediana (Min-Máx)	8 (5-15)	8 (5-15)	7 (5-11)	
NE	26	24		

n.s.: no estadísticamente significativo (P>0,05)

NE no encontrado

Tabla 14: Priorización del trasplante

### Antecedentes de interés

Dentro de este grupo, encontramos que los antecedentes nefrológicos, son los más frecuentes en nuestra muestra (54,4%), ligeramente superiores en los receptores de donantes 80 y más años (52,9% vs 68,8%). La diabetes fue el segundo antecedente en frecuencia (23,4%), de los pacientes que eran diabéticos el 53,3%, requerían insulina. En la tabla 15 se recogen los antecedentes más importantes.

	N=341	<80 años N=322	>=80 años N=17	P
Antecedentes Nefrológicos				
SI	122 (54,4%)	111 (52,9%)	11 (68,8%)	n.s.
NO	104 (45,6%)	99 (47,1%)	5 (31,2%)	
NE	115	112	1	
Diabetes				
SI	60 (23,4%)	55 (22,9%)	5 (29,4%)	n.s.
NO	197 (76,6%)	185 (77,1%)	12 (70,6%)	
NE	84	82		
Antecedentes Endocrinológicos				
SI	51 (22,8%)	47 (22,6%)	4 (25,0%)	n.s.
NO	173 (77,2%)	161 (77,4%)	12 (75,0%)	
NE	117	114	1	
Antecedentes Cardiovasculares				
SI	50 (22,3%)	46 (22,1%)	4 (25,0%)	n.s.
NO	174 (77,7%)	162 (77,9%)	12 (75,0%)	
NE	117	114	1	
Enfermedad respiratoria				
SI	43 (17,1%)	39 (16,6%)	4 (23,5%)	n.s.
NO	209 (82,9%)	196 (83,4%)	13 (76,5%)	
NE	89	87		
Hipertensión arterial				
SI	37 (14,4%)	33 (13,8%)	4 (23,5%)	n.s.
NO	220 (85,6%)	207 (86,2%)	13 (76,5%)	
NE	84	82		
Antecedentes Hematológicos				
SI	17 (7,6%)	17 (8,2%)	0 (0,0%)	n.s.
NO	211 (92,4%)	191 (91,8%)	16 (100%)	
NE	113	114	1	
Antecedentes Neurológicos				
SI	15 (6,6%)	14 (6,6%)	1 (6,3%)	n.s.
NO	213 (93,4%)	198 (93,4%)	15 (93,7%)	
NE	113	110	1	
Síndrome Hepatopulmonar				
SI	16 (6,4%)	15 (6,4%)	1 (5,9%)	n.s.
NO	236 (93,6%)	220 (93,6%)	16 (94,1%)	
NE	89	87		
Síndrome Hepatorrenal				
SI	12 (4,8%)	11 (4,7%)	1 (5,9%)	n.s.
NO	240 (95,2%)	224 (95,3%)	16 (94,1%)	
NE	89	87		
Dislipemia				
SI	9 (3,6%)	9 (3,8%)	0 (0,0%)	n.s.
NO	242 (96,4%)	226 (96,2%)	17 (100%)	
NE	90	87		
Enfermedad cardiovascular				
SI	10 (3,4%)	9 (3,8%)	1 (5,9%)	n.s.
NO	242 (96,6%)	226 (96,2%)	16 (94,1%)	
NE	89	87		

n.s.: no estadísticamente significativo (P>0,05) - NE no encontrado

Tabla 15: Antecedentes de interés

## CARACTERÍSTICAS DEL INJERTO

Con respecto al tipo de injerto utilizado, encontramos que en su amplia mayoría, correspondió a un injerto completo, siendo un total de 336 (98,5%) y únicamente 5 injertos (1,5%), correspondieron a trasplantes de bipartición (*split*).

Se realizó ecografía en 257 sujetos, se sabe que la mayoría de ellos, un 78,4%, fue normal y en el 16,5% existía una esteatosis moderada, aunque solamente se confirmó en tres de los pacientes mediante biopsia.

A continuación, en la tabla 16, se detallan los resultados obtenidos

Ecografía	Frecuencia	%
SI	218	63,9%
Normal	171	78,4%
Esteatosis moderada	36	15,5%
Quistes	10	4,6%
Esteatosis y quistes	1	0,5%
NE	123	36,1%

Tabla 16. Datos ecográficos

## ANÁLISIS DE VARIABLES INTRAOPERATORIAS DEL TRASPLANTE

El tiempo quirúrgico medio fue de 389,6 minutos (DE 102,9), con un tiempo de isquemia fría medio de 259,8 minutos (DE 60,9). Para el tiempo de isquemia fría la media fue similar en trasplantes de donantes menor de 80 años y trasplantes de donantes de 80 y más años, 258,8 (DE 61,6) vs 269,3 (DE 57,3) respectivamente ( $p>0,05$ ).

Dentro de los productos sanguíneos utilizados durante el trasplante, los concentrados de hemáties han sido los más utilizados (89,0%). El síndrome postreperusión ocurrió en el 16,7% de los pacientes, donde se observó una mayor proporción en los donantes menores de 80 años, con respecto a los mayores de 80, sin llegar a la significación estadística (17,1% vs 5,9%).

En la tabla 17, de detallan las características intraoperatorias más relevantes.

# A

## DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

	N=341	<80 años N=222	>=80 años N=117	P
<b>Tiempo quirúrgico (minutos)</b> Media (DE) Mediana (Min-Máx) NE	389,6 (DE 102,9) 362,5 (210-1310) 111	390,1 (DE 105,2) 373,5 (210-1310) 108	383,1 (DE 66,6) 360 (300-540) 1	n.s.
<b>Tiempo isquemia fría (minutos)</b> Media (DE) Mediana (Min-Máx) NE	259,8 (DE 60,9) 255 (140-390) 273	258,8 (DE 61,6) 260 (140-390) 261	269,3 (DE 57,3) 245 (210-355) 10	n.s.
<b>Concentrado de hemáties (unidades)</b> No SI Dosis media (DE) Mediana (Min-Máx) NE	32(11,0%) 260 (89,0%) 5,3 (DE 3,5) 4 Mediana (1-24) 49	30 (10,9%) 244 (89,1%) 5,3 (DE 3,5) 4 Mediana (1-24) 48	2 (1,18%) 15 (88,2%) 4,1 (DE 1,8) 4 Mediana (2-8)	n.s.
<b>Plasma fresco (ml.)</b> No SI Dosis media (DE) Mediana (Min-Máx) NE	48 (14,1%) 242 (83,4%) 1,550,3 (DE 961,6) 1,100 (100-5,600) 51	43 (15,9%) 228 (84,1%) 1,571,6 (DE 979,9) 1,170 (100-6,600) 51	5 (29,4%) 12 (70,6%) 1,108,3 (DE 345,0) 1,000 (600-2,000)	n.s.
<b>Complejo protrombínico (UI/kg)</b> No SI Dosis media (DE) Mediana (Min-Máx) NE	246 (85,1%) 43 (14,9%) 1,918,6 (DE 2,763,6) 1,200 (100-18,000) 52	221 (85,2%) 40 (14,8%) 1,987,5 (DE 2,854,6) 1,200 (100-18,000) 51	14 (82,4%) 3 (17,6%) 1,000 (DE 346,4) 1,200 (600-1,200)	n.s.
<b>Unidades de plaquetas (UI)</b> No SI Dosis media (DE) Mediana (Min-Máx) NE	98 (33,8%) 192 (66,2%) 7,0 (DE 8,5) 3 (1-50) 51	91 (33,5%) 181 (66,5%) 7,1 (DE 8,6) 3 (1-50) 50	7 (41,2%) 10 (58,8%) 4,5 (DE 6,1) 2 (1-20)	n.s.
<b>Síndrome Postreperusión</b> SI No NE	55 (16,7%) 274 (83,3%) 12 (3,6%)	53 (17,1%) 257 (82,9%) 12 (3,7%)	1 (5,9%) 16 (94,1%)	n.s.

n.s. no estadísticamente significativo (P>0,05)

NE no encontrado

Tabla 17. Características intraoperatorias

## POSTOPERATORIO

### Complicaciones médicas postrasplante

La estancia media hospitalaria fue de 28,6 días (DE 21,4), siendo ésta superior en el grupo de los donantes de 80 y más años, (28,4 (DE 21,3) vs 33,4 (DE 24,1)).

Tras el trasplante, encontramos que la insuficiencia renal fue la complicación más frecuente, presente en 122 pacientes de la muestra global (53,7%), datos muy similares, cuando comparamos ambas muestras por separado, aunque sin alcanzar la significación

estadística (53,9% vs 58,8%).

La hipertensión arterial, ocurrió en el 51,8% de los pacientes, hallando una significación estadística cuando comparamos ambos grupos, siendo ésta más frecuente en el grupo de donantes de 80 o más años (50,0% vs 76,6%).

La diabetes postrasplante, estuvo presente en 112 pacientes, de ellos, 85, precisaron insulina (75,9%).

El rechazo estuvo presente en 90 pacientes (27,2%), datos muy similares cuando comparamos entre los distintos grupos de edad del donante (27,2% vs 23,5%).

En la tabla 18 se describen las características del postoperatorio y las complicaciones médicas más importantes.

	N=341	<80 años N=322	>=80 años N=17	P
<b>Estancia hospitalaria total (días)</b>				
Media (DE)	28,6 (DE 21,4)	28,4 (DE 21,3)	33,4 (DE 24,1)	n.s.
Mediana	22	21,5	27	
(Min-Máx.)	(1-166)	(1-166)	(8-104)	
NE	10	10		
<b>Estancia UCI (días)</b>				
Media (DE)	4,8 (DE 7,0)	4,7 (DE 7,0)	6,6 (DE 7,9)	n.s.
Mediana	3	3	4	
(Min-Máx.)	(1-99)	(1-99)	(2-36)	
NE	61	61		
<b>Problemas nefrológicos</b>				
Insuficiencia renal postoperatoria	122 (53,7%)	112 (53,9%)	10 (58,8%)	n.s.
NE	114 (33,4%)	114 (35,4%)		
<b>Diabetes postoperatoria</b>				
Diabetes postoperatoria	112 (43,1%)	103 (42,4%)	9 (52,9%)	n.s.
NE	81	79		
<b>Hipertensión postoperatoria</b>				
Hipertensión postoperatoria	133 (51,8%)	120 (50,0%)	13 (76,5%)	0,035
NE	84	82		
<b>Dislipemia postoperatoria</b>				
Dislipemia postoperatoria	55 (22,4%)	54 (23,6%)	1 (5,9%)	n.s.
NE	95	93		
<b>Rechazo</b>				
Sin rechazo	241 (72,8%)	228 (72,8%)	13 (76,5%)	
Agudo	85 (25,7%)	81 (25,9%)	4 (23,5%)	
Crónico	10 (3,0%)	9 (2,9%)	1 (5,9%)	n.s.
Agudo y crónico	5 (1,5%)	5 (1,6%)	0 (0,0%)	
NE	10	9		

Tabla 18: Características del postoperatorio y complicaciones médicas  
n.s. no estadísticamente significativo (P>0,05) - NE no encontrado

### Complicaciones quirúrgicas postrasplante

Dentro de las complicaciones quirúrgicas, encontramos que las biliares fueron las más frecuentes (23,2%), siendo relativamente superiores en el grupo de mayor edad (23,3% vs 23,5%), pero sin alcanzar la significación estadística. Por el contrario, las complicaciones arteriales, fueron menores en el grupo más añoso, con respecto al más joven, de hecho, no obtuvimos ninguna complicación arterial en el grupo de 80 o más años (12,7% vs 0,0%).

Las reintervenciones quirúrgicas en el primer mes, fueron necesarias en 60 pacientes en total (18,0%), siendo el hemoperitoneo la causa más frecuente (50%), datos superiores en el grupo más longevo (17,2% vs 35,3%).



El retrasplante, fue necesario en el 5,9% de los sujetos, cifras superiores en el grupo de 80 o más años (11,8%) en comparación con el 5,6% en los menores de 80 años sin significación estadística.

A continuación en la tabla 19 se detallan las complicaciones quirúrgicas postrasplante estudiadas.

	% N=341	<80 años N=322	>=80 años N=17	P
<b>Complicaciones biliares</b>				
No	262 (76,8%)	247 (76,7%)	13 (76,5%)	
SI	79 (23,2%)	75 (23,3%)	4 (23,5%)	
Estenosis	60 (75,9%)	56 (80,0%)	4 (100%)	n.s.
Precoz	16 (26,7%)	14 (25,0%)	2 (50,0%)	
Tardía	44 (73,3%)	42 (75,0%)	2 (50,0%)	
Fuga	19 (24,1%)	19 (20,0%)	0 (0,0%)	
<b>Complicaciones arteriales</b>				
No	300 (88,0%)	281 (87,3%)	17 (100%)	
SI	41 (12,0%)	41 (12,7%)	0 (0,0%)	
Trombosis	37 (90,2%)	37 (92,5%)		
Precoz	17 (45,9%)	17 (45,9%)		
Tardía	20 (54,1%)	20 (54,1%)		
Estenosis	4 (9,8%)	4 (7,5%)		
Precoz	4 (100%)	4 (100%)		
Tardía	0 (0,0%)	0 (0,0%)		
<b>Complicaciones portales</b>				
No	317 (93,0%)	299 (92,9%)	15 (88,2%)	
SI	24 (7,0%)	22 (7,1%)	2 (11,8%)	
Trombosis	20 (83,3%)	19 (86,4%)	1 (50,0%)	n.s.
Precoz	10 (50,0%)	9 (47,4%)	1 (100%)	
Tardía	10 (50,0%)	10 (52,6%)	0 (0%)	
Estenosis	4 (16,7%)	3 (13,6%)	1 (50,0%)	
Precoz	4 (100%)	3 (100%)	1 (100%)	
Tardía	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
<b>Colangiopatía isquémica</b>				
No	22 (6,5%)	22 (6,8%)	0 (0,0%)	n.s.
SI	319 (93,5%)	300 (93,2%)	17 (100,0%)	
<b>Reintervención quirúrgica (1 mes)</b>				
No	273 (82,0%)	260 (82,8%)	11 (64,7%)	
SI	60 (18,0%)	54 (17,2%)	6 (35,3%)	
Hemoperitoneo	30 (50%)	25 (46,3%)	5 (83,3%)	n.s.
Trombosis arterial aguda	8 (13,3%)	8 (14,8%)	0 (0,0%)	
Trombosis portal aguda	2 (3,3%)	2 (3,7%)	0 (0,0%)	
Evisceración	4 (6,7%)	4 (7,4%)	0 (0,0%)	
Otras	16 (26,7%)	15 (27,8%)	1 (16,7%)	
NE	8	8		
<b>Retrasplante</b>				
No	321 (94,1%)	304 (94,4%)	15 (88,2%)	
SI	20 (5,9%)	18 (5,6%)	2 (11,8%)	
Colangiopatía isquémica	7 (35,0%)	7 (38,8%)	0 (0,0%)	n.s.
Rechazo crónico	6 (30,0%)	5 (27,8%)	1 (50,0%)	
Rechazo agudo	1 (5,0%)	1 (5,6%)	0 (0,0%)	
Fallo primario del injerto	2 (10,0%)	1 (5,6%)	1 (50,0%)	
Trombosis precoz arterial	1 (5,0%)	1 (5,6%)	0 (0,0%)	
Otras causas*	3 (15,0%)	3 (16,5%)	0 (0,0%)	

\*Otras causas: crosis biliar secundaria, colangitis esclerosante

Tabla 19: Complicaciones quirúrgicas postrasplante

n.s. no estadísticamente significativo (P>0,05) NE no encontrado

## INMUNOSUPRESIÓN UTILIZADA

Se analizó según los fármacos utilizados en la inducción y el mantenimiento: tacrólimus, micofenolato, ciclosporina, corticoides, antiCD20, everólimus y rapamicina.

Se estudió también la toxicidad debida a su utilización, en 227 de los que tenemos constancia, en el 70,0%, hubo algún tipo de toxicidad.

A continuación, en la tabla 20, se detallan los distintos fármacos utilizados.

Imunosupresor	SI	NO	NE
Tacrólimus	210 (85,0%)	37 (15,0%)	94 (27,6%)
Micofenolato	157 (62,6%)	94 (37,4%)	90 (26,4%)
Ciclosporina	22 (8,8%)	227 (91,2%)	92 (27,0%)
Corticoides	165 (66,8%)	82 (33,2%)	95 (27,9%)
AntiCD20	59 (23,8%)	189 (76,2%)	93 (27,3%)
Everólimus	66 (29,9%)	155 (70,1%)	120 (35,2%)
Rapamicina	31 (14,0%)	190 (86,0%)	120 (35,2%)

NE no encontrado

Tabla 20: Inmunosupresión utilizada

## PRONÓSTICO DE LA POBLACIÓN TRASPLANTADA

Para el análisis de la supervivencia del receptor, se ha considerado solamente, el resultado del primer trasplante. De los 321 pacientes trasplantados, en 10 de ellos se desconoce el tiempo de seguimiento, a consecuencia de dejar de asistir a las visitas programadas, tras el trasplante hepático, en las consultas del Hospital Universitario Virgen de Las Nieves.

Respecto al seguimiento entre receptores de injertos procedentes de un donante mayor de ochenta años, éste no supera los diez años, debido a que el empleo de los donantes de 80 y más años, no se introdujo hasta el año 2006.

Del total de sujetos seguidos, después del primer trasplante, 129 (41,5%) fallecieron, entre el periodo transcurrido entre Mayo de 2002 y Diciembre de 2014. El tiempo de seguimiento ha sido muy variable en función del sujeto y momento de realización del trasplante. El primer trasplante se realizó en Abril de 2002, la supervivencia a los doce meses es de 80,7% con intervalo de confianza (IC) al 95% (75,9-84,7). A los dos años, la supervivencia es del 72% IC 95% (66,7-76,7) y a los cinco años del 63,2%, con IC 95% entre 57,4-68,4.

En la tabla 21 se recogen los datos de supervivencia detallados, y en el gráfico 2 se muestra la curva de supervivencia a lo largo del tiempo.

Tiempo de seguimiento	Total	Exitus	Supervivencia	IC 95%
0-12 meses	311	60	0,81	0,76-0,85
≤2 años	251	27	0,72	0,67-0,77
≤3 años	224	8	0,69	0,64-0,74
≤4 años	193	13	0,64	0,59-0,70
≤5 años	165	3	0,63	0,57-0,68
≤6 años	140	7	0,60	0,54-0,65
≤7 años	115	2	0,59	0,53-0,64
≤8 años	102	1	0,58	0,52-0,64
≤9 años	83	1	0,57	0,51-0,63
≤10 años	71	3	0,55	0,48-0,61
≤11 años	60	2	0,53	0,46-0,59
≤12 años	44	2	0,50	0,42-0,57
≤13 años	26	0	0,50	0,42-0,57
≤14 años	11	0	0,50	0,42-0,57
≤15 años	3	0	0,50	0,42-0,57

Tabla 21: Seguimiento y supervivencia del receptor

el 72% IC 95% (66,7-76,5) y a los cinco años del 62,8% con IC 95% (57,1-67,9).

En la tabla 22 se recogen los datos de supervivencia detallados, y en el gráfico 3 se muestra la curva de supervivencia a lo largo del tiempo.

Tempo de seguimiento	Total	Exitus	Supervivencia	IC 95%
0-12 meses	331	65	0,80	0,75-0,84
<2 años	261	27	0,72	0,67-0,76
<3 años	234	8	0,69	0,64-0,74
<4 años	203	14	0,64	0,59-0,69
<5 años	174	4	0,63	0,57-0,68
<6 años	148	8	0,59	0,53-0,65
<7 años	122	2	0,58	0,52-0,64
<8 años	109	1	0,58	0,52-0,63
<9 años	89	2	0,56	0,50-0,62
<10 años	76	3	0,54	0,47-0,60
<11 años	65	2	0,52	0,45-0,58
<12 años	47	2	0,49	0,42-0,56
<13 años	29	0	0,49	0,42-0,56
<14 años	12	0	0,49	0,42-0,56
<15 años	3	0	0,49	0,42-0,56

Tabla 22: Seguimiento y supervivencia del injerto

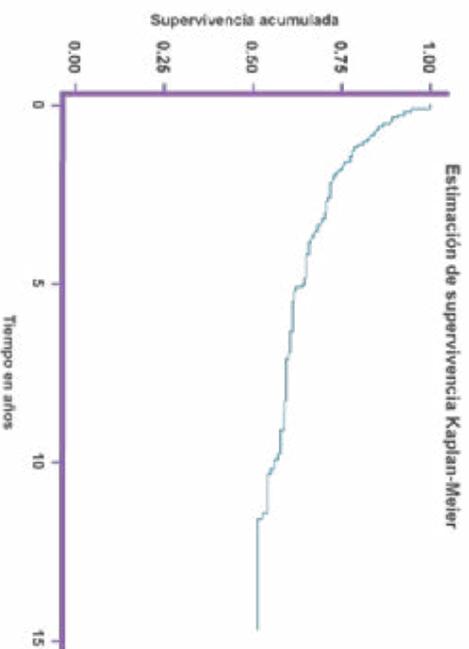


Gráfico 2: Seguimiento y supervivencia del receptor

De los 311 sujetos estudiados, las causas de mortalidad fueron:

- 6 pacientes de forma intraoperatoria (1,9%).
- 30 sujetos (9,6%) por causas médicas (infarto agudo de miocardio (IAM), ACV...).
- 10 pacientes por problemas relacionados con el injerto (3,2%).
- 27 por recidiva de su enfermedad de base (8,8%).
- 1 por causas traumáticas (0,3%).
- 55 debido al uso de la inmunosupresión (17,7%). Dentro de este grupo, las causas fueron (Infecciones, 30 (54,5%); tumores de novo, 21 (38,3%); rechazo agudo, 2 (3,6%) y rechazo crónico, 2 (3,6%).

## PRONÓSTICO DEL INJERTO

Fue posible obtener información acerca del seguimiento en 331 de los trasplantes realizados. Para diez injertos, correspondientes a diez receptores, no se ha obtenido información acerca de su seguimiento, como se ha comentado previamente.

El tiempo medio de seguimiento, en el caso de los injertos, fue de 5,02 años (DE 4,2), siendo el periodo total de seguimiento, de nuestra cohorte, de 15 años.

La supervivencia a los doce meses fue de 80,2% con IC al 95% entre 75,5-84,1; a los dos años

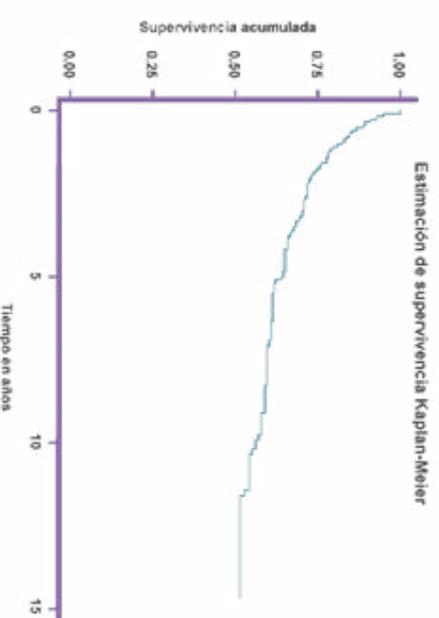


Gráfico 3: Seguimiento y supervivencia del injerto

## EL DONANTE DE 80 O MÁS AÑOS

La frecuencia de injertos de donantes de 80 o más años fue del 5,0% (17 donantes).

La supervivencia es superior tanto en el receptor como en el injerto, en el grupo más longevo, encontrando, que la supervivencia del receptor, en el grupo de donantes de 80 o más años, es del 100% a los 12 meses, frente al 79,8% de los donantes menores de 80 años. Las diferencias en la supervivencia a los dos años son menores que en los primeros 12 meses, aunque continua siendo mayor en el grupo de los donantes mayores o iguales a 80 años, el 80% vs 72,2% en receptores con un donante menor de 80 años. A los cinco años, todavía se aprecian diferencias, a favor del grupo de 80 y más años, el 71,1% en comparación con el 63,7% de los donantes menores de 80 años, aunque estas diferencias tienden a acentuarse menos conforme pasan los años.

## PRONÓSTICO DEL RECEPTOR EN FUNCIÓN DE LA EDAD DEL DONANTE

En el caso del primer trasplante, la supervivencia en nuestra población de estudio, siempre fue mayor, como hemos comentado previamente, en receptores de donantes mayores o iguales a 80 años, aunque no se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p=0,413$ ). Datos que exponemos a continuación en el gráfico 4.

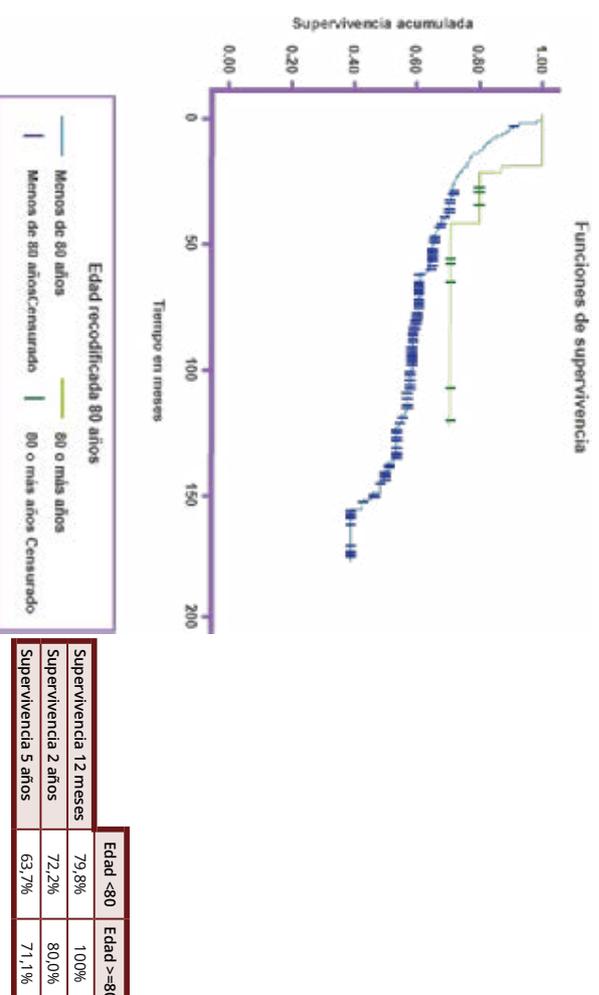


Gráfico 4: Seguimiento y supervivencia del receptor

## PRONÓSTICO DEL INJERTO EN FUNCIÓN DE LA EDAD DEL DONANTE

En el gráfico 5 se muestra la supervivencia del injerto en función de la edad del donante. La supervivencia a los 12 meses es mayor en el grupo de injertos procedentes de un donante de 80 o más años, 93,8% vs 79,1%. Estas diferencias van disminuyendo con el tiempo desde el trasplante e igualándose prácticamente a los 5 años (66,7% en injertos de donantes de 80 o más años vs 63,6% en injertos de donantes menores de 80 años). A pesar de las diferencias observadas en la supervivencia a lo largo del tiempo, no se alcanzó la significación estadística en la comparación de ambas curvas ( $p=0,615$ ).

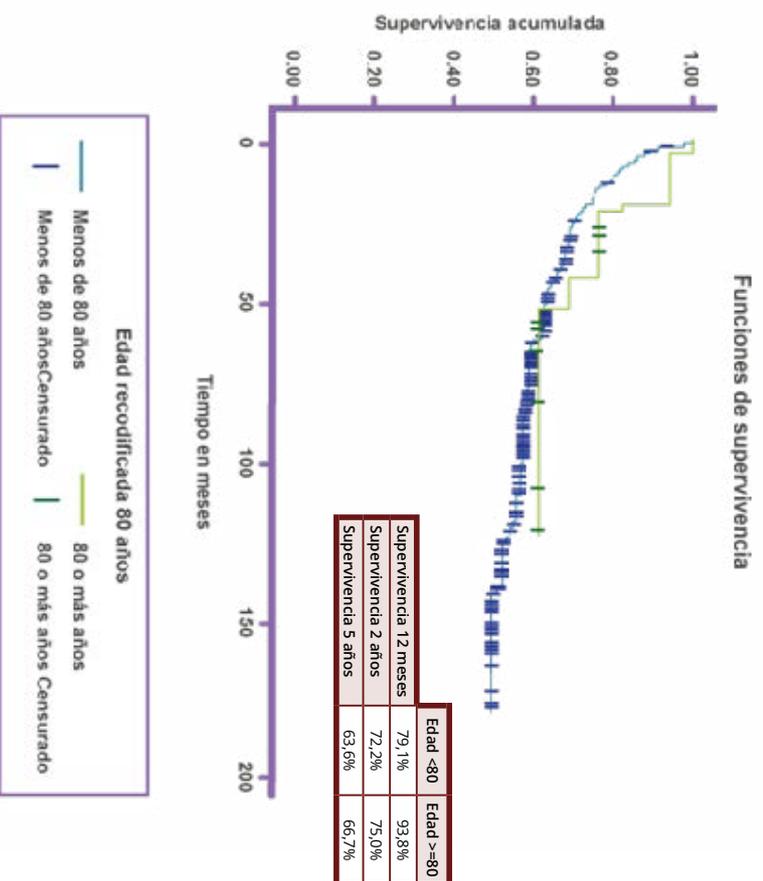


Gráfico 5: Seguimiento y supervivencia del injerto

1 0 4

## FACTORES ASOCIADOS A LA SUPERVIVENCIA DEL RECEPTOR

Para la edad del donante, no se observa una relación con el riesgo de mortalidad, cuando se considera de forma continua. Sin embargo la relación observada entre la mortalidad del receptor y la edad del donante no es lineal, la mejor supervivencia se consigue para donantes jóvenes (menores de 60 años) y mayores o iguales a 80 años. Así, recibir un injerto de un donante entre 60 y 69 años, incrementa el riesgo de mortalidad en comparación a donantes menores de 60 años, independientemente del valor de otras variables (riesgo relativo temporal (HR) 2,14 IC95% 1,24-3,70  $p=0,006$ ). Para donantes de 70-79 años, observamos un aumento también del riesgo de mortalidad del receptor (HR 1,20 IC95% 0,66-2,14  $p=0,561$ ). Este riesgo termina desapareciendo en donantes mayores o iguales a 80 años en comparación con los menores de 60 años (HR 0,71 IC95% 0,23-2,25  $p=0,566$ ), datos recogidos en la tabla 23 y en el gráfico 6.

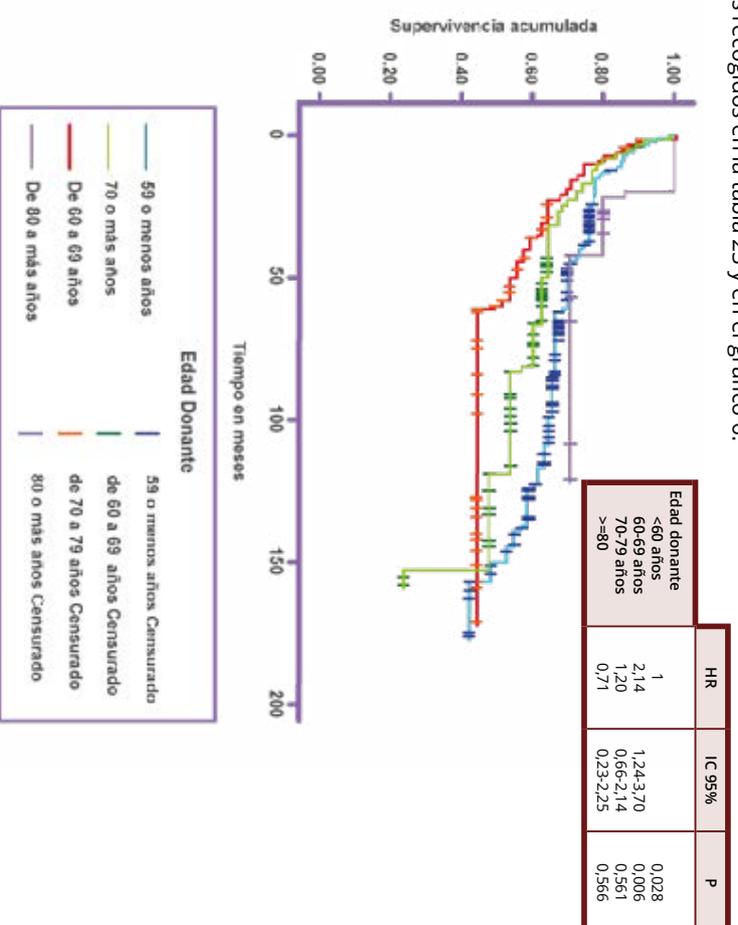


Gráfico 6: Seguimiento y supervivencia en función de la edad del donante

Log-rank:0,135

Se ha encontrado, que independientemente de la edad del donante, no influyen en la supervivencia del receptor otras variables de características del receptor (género y valor

1 0 5

MELD), características del donante (hipertensión, IMC elevado, GPT elevada, estancia en UCI superior a 72 horas, el tiempo mayor o menor de isquemia fría, así como el mayor o menor tiempo quirúrgico, o que precise de fármacos vasoactivos previamente a su extracción); tampoco se ha visto influencia de la supervivencia en distintas complicaciones de la intervención (complicaciones biliares, el síndrome postreperfusión o rechazo, ya sea agudo o crónico).

	HR	IC 95%	P
Edad del donante (<60 años)	1		0,028
60-69 años	2,14	1,24-3,70	0,006
70-79 años	1,20	0,66-2,14	0,561
>=80	0,71	0,23-2,25	0,566
Edad del receptor	1,06	1,03-1,10	0,000
Complicaciones arteriales (trombosis arterial)	2,33	1,11- 4,49	0,025
Complicaciones venosas (trombosis portal precoz)	3,95	1,35-11,58	0,012
Diabetes del donante	2,48	1,15-5,34	0,021
Sodio del donante	0,97	0,94- 1,00	0,084
VHC en el receptor	1,70	1,07-2,71	0,025

ajustada por sodio

Tabla 23: Factores asociados a mortalidad en pacientes con un primer trasplante hepático

Se observó que cuanto mayor es la edad del receptor, más aumenta el riesgo de muerte del mismo (HR 1,06 [1,03-1,10]).

En cuanto a las complicaciones arteriales, observamos que los pacientes con una trombosis arterial, tienen más riesgo de morir que aquellos que no la tienen (HR de 2,23, p de 0,025 con un IC al 95% de 1,11-4,49), independientemente de la edad del donante.

Caso muy similar cuando analizamos las trombosis portales precoces, donde el hecho de padecerla aumenta el riesgo de mortalidad, (HR de 3,95, p de 0,012 con un IC al 95% de 1,35-11,58).

Se ha visto también, que si el receptor es VHC positivo, es un factor de riesgo independiente de la edad del donante, que influye en la supervivencia (HR de 1,70, p de 0,025 con un IC al 95% de 1,07-2,71). Al igual que la diabetes del donante (HR de 2,48, p de 0,021 con un IC al 95% de 1,15-5,34).

Durante la preparación de nuestra Tesis, hemos realizado dos publicaciones con resultados preliminares, mientras se completaba el seguimiento y se cerraba la recogida de información.

## Anexo I

En nuestra publicación del año 2015, realizamos un estudio descriptivo, donde analizamos un total de 329 trasplantes hepáticos, realizados entre los años 2002 y 2014, nuestro periodo de estudio llegó hasta junio de ese último año y dividimos según la edad del donante, en menores o 80 o más años. Encontramos que 17 pacientes recibieron un injerto procedente de un donante de 80 o más años y 312 de un donante menor de 80 años. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en cuanto a altura, género, IMC, valor CHLD, valor MELD, tiempo en UCI, tiempo de hospitalización total, necesidad de hemoderivados intraoperatorios, número de reingresos o tiempo en la lista de espera. En ambos grupos la etiología más frecuente por la que se realizó el trasplante fue la alcohólica y el grupo sanguíneo el 0. En el Anexo I se puede encontrar nuestro trabajo publicado [Rabelo AV, Álvarez MJ, Méndez CSM, Villegas MT, Granero KM, Becerra A, et al. Liver Transplantation Outcomes Using Grfts From Donors Older Than the Age of 80 Years. *Transplant Proc.* 2015 Nov; 47(9):2645-2646.]

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre las variables:

- Síndrome de posperfusión (5,88% [n = 1]) de receptores de donantes >de 80 años vs 14,42% [n = 45] de receptores de donantes <80 años).
- Complicaciones biliares (11,76% [n = 2] vs 16,02% [n = 50]), respectivamente, la estenosis fue la más frecuente en ambos grupos.
- Complicaciones vasculares (11,76% [n = 2] vs 17,62% [n = 55]).
- Complicaciones arteriales: las más frecuentes en los donantes <80 años (14,74% [n = 46]), principalmente la estenosis arterial (56,36% [n = 26]). En los donantes de 80 o más años, no se registró ninguna complicación arterial.
- Las complicaciones portales: se observaron en 9 pacientes (2,88%) de donantes <80 años. Entre los receptores de injertos de donantes de 80 o más años, la trombosis portal solo se informó en 2 (11,76%).
- Colangiopatía isquémica (0% en receptores de donantes de 80 o más años vs 6,09% [n = 19]) en <80 años.
- Necesidad de reintervención quirúrgica (17,64% [n = 3] vs 17,30% [n = 54]) siendo el hemoperitoneo el motivo más frecuente en ambos grupos.
- Rechazo de injerto: (23,52% [n = 4] vs 21,79% [n = 68]), siendo el rechazo agudo el más frecuente en ambos grupos.
- Necesidad de retrasplante (11,76% [n = 2] vs 4,80% [n = 15]).

- Supervivencia a los 6 meses (70,58% [n = 12] vs 68,91% [n = 215]).

Nuestras conclusiones sugirieron que los injertos de donantes octogenarios pueden ser una excelente fuente de trasplantes de hígado. Siempre que se apliquen los criterios apropiados. Las debilidades del estudio incluyen su diseño retrospectivo y restricción a un solo centro. Por otra parte, el número de donantes de 80 o más años era pequeño, atribuibles a los estrictos criterios de elegibilidad.

## Anexo II

Posteriormente, realizamos otra publicación en el año 2016. Se incluyeron los pacientes trasplantados, entre los años 2008 y 2014 en el Hospital Universitario Virgen de las Nieves, un total de 212 sujetos (96 <59 años, 44 en el grupo de 60 a 69 años, 58 en el grupo de 70 a 79 años y 14 > 80). Los grupos fueron homogéneos, en cuanto a: género, edad, altura, tiempo en lista de espera, edad, valor *CHILD*, valor *MELD*, necesidad de productos sanguíneos intraoperatorios, estancia en UCI y la técnica quirúrgica utilizada para el trasplante (reconstrucción portal, arterial, biliar o derivación portocava). En el Anexo II se puede encontrar nuestro trabajo publicado [Rabelo AV, Bastante MD, Raya AM, Méndez CSM, Ramírez ARG, Suárez YM. Liver Transplantation Results by Donor Age. Transplant Proc. 2016 Nov; 48(9):2994-2996.]

	<60 años	60-69 años	70-79 años	>= 80 años	P
<b>Género</b> Varón Mujer	74 (77,1%) 22 (22,9%)	40 (90,9%) 4 (9,1%)	49 (84,5%) 9 (15,5%)	13 (92,9%) 1 (7,1%)	ns
<b>Tiempo en lista de espera, (días)</b>	154,74	177,53	200,19	175,29	ns
<b>Edad media del receptor</b>	54,43	55,14	51,41	51,79	ns
<b>Altura (cm)</b>	168	167	168	171	ns
<b>Clasificación <i>CHILD-Pugh</i> medio</b>	8	8	8	8	ns
<b>Valor <i>MELD</i> medio</b>	18	19	17	18	ns
<b>Concentrado de hemáties medios (unidades)</b>	4,82	4,17	3,95	4,00	ns
<b>Tiempo en UCI (días)</b>	4,10	3,65	4,54	7,07	ns
<b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b>	26,64	28,83	27,08	29,52	ns

Tabla 24: Análisis de las variables de interés del Anexo II

n.s: no estadísticamente significativo (P>0,05)

La etiología más frecuente de la insuficiencia hepática, en todos los grupos, fue la alcohólica. El donante por muerte cerebral, fue también, el tipo de donación más frecuente en los cuatro grupos, así como el injerto completo, encontrando solamente 4 injertos tipo *split*, en donantes menores de 60 años.

No encontramos diferencias significativas en las complicaciones: síndrome postreperfusión, complicaciones arteriales, venosas, biliares, colangiopatía isquémica, reintervención quirúrgica en el primer mes, rechazo agudo y crónico, ni en necesidad de trasplante. Con los datos que detallamos a continuación.

	<60 años	60-69 años	70-79 años	>= 80 años
<b>Síndrome Postreperfusión</b>	24 (25.5%)	10 (22.7%)	12 (21.4%)	1 (7.1%)
<b>Complicaciones arteriales</b>	9 (9.6%)	4 (9.8%)	6 (10.7%)	0 (0.0%)
<b>Complicaciones biliares</b>	10 (10.6%)	7 (17.1%)	13 (23.2%)	2 (14.3%)
<b>Colangiopatía isquémica</b>	11 (11.5%)	0 (0.0%)	4 (6.9%)	0 (0.0%)
<b>Complicaciones venosas</b>	2 (2.0%)	3 (6.8%)	5 (8.6%)	2 (14.3%)
<b>Reintervención quirúrgica (1 mes)</b>	17 (17.7%)	7 (15.9%)	12 (20.7%)	6 (42.9%)
<b>Rechazo agudo</b>	26 (27.1%)	8 (18.2%)	12 (27.0%)	4 (28.6%)
<b>Rechazo crónico</b>	1 (1.0%)	3 (6.8%)	0 (0.0%)	1 (7.1%)
<b>Retrasplante</b>	4 (4.2%)	1 (2.3%)	2 (3.4%)	2 (14.3%)

Tabla 25: Análisis de las complicaciones del Anexo II

Las tasas de supervivencia que publicamos en nuestro trabajo fueron:

- Tasa de supervivencia del paciente a 3 años (log-rank de 0.264):
  - 64% en los <60 años.
  - 48% de 60 a 69 años.
  - 64% de 70 a 79 años.
  - 40% en el grupo de 80 años.
- Tasa de supervivencia del injerto a 3 años (log-rank de 0.295):
  - 62% en los <60 años.
  - 47% de 60 a 69 años.
  - 65% de 70 a 79 años.
  - 40% en el grupo de 80 años.

# CAPÍTULO VI - DISCUSIÓN

## POBLACIÓN DE ESTUDIO

El primer trasplante realizado en Andalucía fue en el año 1989, en el hospital Reina Sofía de Córdoba. Posteriormente se incorporaron los grupos de Sevilla y Málaga. La actividad de trasplante hepático en el Hospital Universitario Virgen de Las Nieves, comenzó en el año 2002.

Nuestra muestra (341 trasplantes hepáticos), está constituida por pacientes remitidos a la Unidad de Trasplante de Granada y representa la población de Jaén y Granada, un total de 1.551.727 habitantes, a finales de 2019, por lo que supone una muestra lo suficientemente grande como para considerar su potencial de extrapolación al resto de Andalucía y España.

Si bien trabajar con 341 trasplantes se pueden considerar como un número suficiente para su análisis en el entorno en el que nos movemos, la potencia de nuestro estudio se ve limitada en función de nuestra variable principal, la edad del donante igual o mayor de 80 años. La introducción del trasplante procedente de donantes de 80 o más años ha sido reciente y su uso aún no está muy extendido, de hecho el 95% de nuestros donantes son menores de 80 años. Esta circunstancia, y con objeto de mejorar nuestra capacidad para identificar asociaciones estadísticamente significativas, nos ha obligado a trabajar en los análisis finales solo con dos grupos de comparación: un grupo de donantes menores de 80 años y un segundo grupo de donantes de 80 o más años, en vez de utilizar diferentes grupos de edad como se hizo en los análisis preliminares publicados en *Transplantation Proceedings*.

El tamaño de muestra tan limitado de donantes de 80 y más años también nos ha impedido evaluar un factor asociado al éxito o fracaso del trasplante, además de la edad del donante, como es la causa de la muerte.

Una alternativa para intentar mejorar el tamaño de muestra habría sido incluir trasplantes realizados a partir de 2014. Sin embargo, esta opción se descartó ya que implicaría disminuir el periodo de seguimiento por debajo de los cinco años para algunos de los casos, dificultando la comparación de los trasplantes realizados en los últimos años con el resto, factor al que habría que añadir la evolución y mejora propia de los tratamientos de soporte.

## FUENTES DE INFORMACIÓN Y CALIDAD DE LAS MISMAS

El paciente al firmar el consentimiento para la realización del trasplante, es informado del procedimiento y de la eventual utilización de datos con fines académicos y para la investigación encaminada a mejorar los resultados.

El proyecto de estudio para la realización de esta tesis fue presentado en el Comité de Ética Provincial y fue aprobada la utilización de las historias clínicas para la extracción de datos. Obtuvimos la información del Sistema Informático del Hospital Virgen de Las Nieves y de las historias originales del Servicio de Digestivo, de la Unidad de Hepatología. Hemos incorporado variables procedentes del Sistema de Información de la Coordinación Autonómica de Trasplantes de Andalucía (SICATA). Este programa entró en vigor el 27 de Septiembre de 2005. Se trata de una base de datos a nivel Autonómico, creada con la idea de determinar las características demográficas y sanitarias de los pacientes, los donantes de órganos y tejidos, además de proporcionar información sobre la enfermedad renal crónica terminal en Andalucía.

Los primeros años, la información recogida es menor y es donde encontramos mayores dificultades y datos perdidos. A partir del año 2006, no hay apenas valores perdidos y por tanto la información es mejor y más completa.

Dentro de todos los valores estudiados, encontramos que el tiempo de isquemia y en concreto el tiempo de isquemia fría, su información es de calidad media, ya que se dispone de muy pocos resultados, porque la mayoría de los tiempos no se recogían al principio de la serie.

La edad del donante, una variante fundamental en el estudio, se recogió en todos los casos, salvo 2 donantes del inicio de la serie, que los datos se perdieron.

Disponemos de la información completa de la mayoría de las variables, lo que indica calidad y veracidad de la información recogida.

El tiempo de seguimiento se conoce en todos los pacientes, salvo en 10 sujetos. Normalmente, suele deberse a que se ha trasladado o vivía en otra provincia por lo que el seguimiento se realizó en otro centro.

## EVOLUCIÓN DE LOS DONANTES

El primer injerto de 80 o más años, se realizó en nuestro hospital en el año 2006 y desde entonces su incidencia ha ido aumentando de forma progresiva, como el resto de injertos de mayor edad, concordante con los datos que obtenemos a nivel nacional.

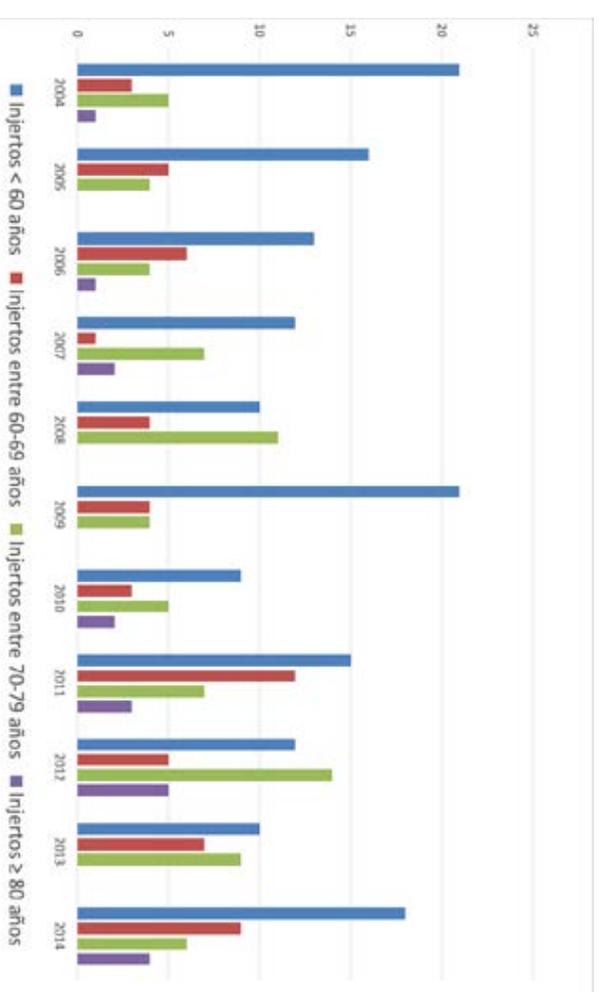


Gráfico 7: Evolución de la edad del donante en el HUVN

Según los datos recogidos por la ONT, se ha observado una disminución de los donantes jóvenes, en contraposición a un aumento de los donantes añosos, así en el año 2009, los injertos menores de 45 años fueron 385 en todo el territorio nacional, mientras que los mayores de 70 años fueron 353, datos que se superponen con los del año 2018, donde los menores de 45 años fueron 270 y los mayores de 70 años de 516 (edad media de 58,6 años, con una mediana de 61), cifra que prácticamente dobla a los donantes más jóvenes (111).

Al analizar las cifras publicadas recientemente por la ONT, podemos considerar que en los últimos 10 años, esta tendencia se ha estabilizado (10).

La edad media de los donantes de hígado, en el año 2019, fue de 58.6±16,7 años (muerte encefálica 59±17, asistolia tipo III 57±12.9, asistolia II 33 años).

El porcentaje de injertos hepáticos utilizados según los grupos de edad, de 30 a 44 años alcanzan cifras del 82,3% mientras que en los mayores de 70 años, se reduce a 62,8%.

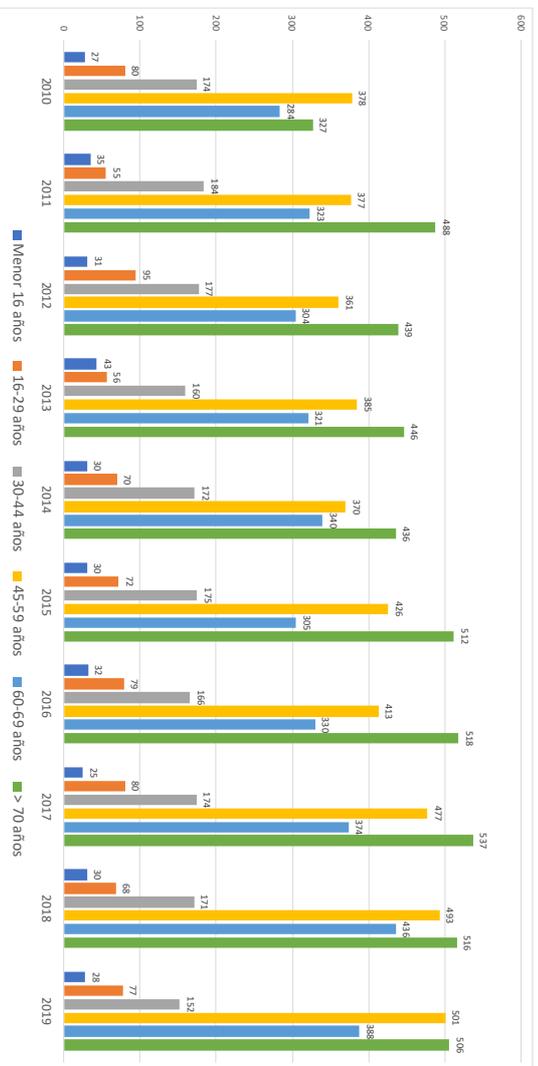


Gráfico 8: evolución de la edad del donante a nivel nacional. ONT 2019

La disminución de los donantes más jóvenes, se ha debido fundamentalmente a la reducción de la mortalidad por traumatismos craneoencefálicos (TCE) por accidentes. Observamos, que a nivel Nacional, en el año 2014, el 71,2% de los trasplantes correspondieron a pacientes cuya muerte se debió a ACV, y solamente el 5,1% fueron por TCE tras accidentes de tráfico. En el año 2018, el 67,5% correspondieron a muertes por ACV y únicamente un 4,15 a los TCE por accidentes de tráfico.

Los donantes en asistolia, han aumentado progresivamente. En el año 2014 fueron el 12,9% de los trasplantes y en el año 2018 el 18,4%. Según los datos del año 2019, publicados por la ONT, representan el 32%. En nuestro centro se inició el programa en el año 2011, junto con los hospitales, Clínic de Barcelona y Doce de Octubre de Madrid, fue pionero en el uso de donantes a corazón parado no controlados con la utilización de la perfusión regional normotérmica (112,113,114).

## LA EDAD DEL DONANTE COMO CRITERIO DE ÓRGANO SUBÓPTIMO

Debido a la escasez de órganos y al desequilibrio constante entre los órganos disponibles y los candidatos para el trasplante hepático, se han diseñado múltiples estrategias para aumentar el número de donantes. La experiencia muestra que existen amplias variaciones

## B DISCUSIÓN DE RESULTADOS

en las definiciones, los criterios de selección y el uso de donantes, de acuerdo con diferentes áreas geográficas y diferentes centros.

Las características de los donantes de órganos han cambiado con el paso del tiempo, actualmente son más añosos, con más afecciones crónicas asociadas, fallecidos a consecuencia de enfermedades cerebrovasculares, con estancias en Cuidados Intensivos más prolongadas y con hígados macroscópicamente peores. A pesar de estas particularidades sociosanitarias, las mejoras en la técnica quirúrgica y los avances médicos en el mantenimiento y el tratamiento inmunosupresor hacen que el trasplante hepático siga siendo un procedimiento con buenos resultados (115).

Existen dos categorías de hígados marginales, hígados que conllevan un alto riesgo de complicaciones técnicas y deterioro de la función (es decir, donantes de edad avanzada, donantes esteatósicos o procedentes de bipartición) e injertos que conllevan un riesgo de transmisión de infección o neoplasia maligna al receptor (es decir, donante con infecciones virales o donantes con neoplasia maligna) (63).

A pesar de los numerosos estudios retrospectivos, el impacto de cada variable del donante en la función del injerto y la supervivencia del receptor todavía está siendo investigado debido a los resultados contradictorios. Algunos autores han indicado resultados comparables con respecto a la función del injerto y la supervivencia del paciente después del trasplante de donantes marginales frente a los injertos estándar, pero la mayoría de los informes apoyan una clara correlación entre la calidad del injerto y los resultados. En realidad, la aceptación y el uso de donantes marginales es diferente en los centros en los que se realiza el trasplante y está determinado, en la mayoría de los casos, por el juicio del cirujano (116).

La edad, es una variable no modificable y de gran impacto en la función del injerto.

La edad de los donantes aumentó progresivamente en las últimas décadas. En 1994, sólo el 20% de los donantes fallecidos tenían 50 años o más. Este porcentaje aumentó >150% en el año 2004. A pesar de que los estudios iniciales sugerían que los donantes (sin factores de riesgo adicionales) tienen resultados similares en comparación con los donantes más jóvenes y por lo tanto la edad no debe ser una contraindicación a la donación hepática. Sin embargo, publicaciones posteriores concluyeron lo contrario (117,118).

Los injertos de edad avanzada son más susceptibles a las lesiones por isquemia/reperfusión debido a la inestabilidad hemodinámica (119). Actualmente se están investigando múltiples métodos para minimizar los efectos de la lesión isquemia-reperfusión (I/R) que permitan el uso de órganos marginales, incluyendo el uso de antiinflamatorios para atenuar la acción de las citoquinas, bloqueo de moléculas de adhesión o estrategias antiapoptóticas, entre otros. Sin embargo, estos estudios no se han realizado en casos de muerte cerebral y se han centrado en hígados esteatósicos o añosos (116).

## B DISCUSIÓN DE RESULTADOS

Se ha demostrado que los hígados de donantes de edad avanzada son más susceptibles a lesiones endoteliales, muestran un metabolismo energético deteriorado y una reducción del flujo sanguíneo (74,75).

Otro problema añadido de los injertos de donantes de edad avanzada, son la aterosclerosis de los vasos arteriales asociada al daño del parénquima, como la esteatosis. La asociación de estos parámetros tiene un impacto negativo en la supervivencia del injerto (120).

Son necesarios modelos de trasplante experimental para evaluar la influencia de estos dos factores, el envejecimiento y la muerte cerebral, por separado o en combinación, y por lo tanto aclarar cómo la muerte cerebral puede afectar a estos injertos hepáticos. De hecho, teniendo en cuenta que los mecanismos responsables del daño por isquemia/reperfusión podrían ser diferentes (o más exacerbados) en hígados más viejos, lo cual determinaría estrategias de optimización diferentes (116).

En 2013, se publicaron las recomendaciones basadas en los resultados del Registro Europeo. El objetivo de este estudio fue analizar el impacto de los factores de riesgo específicos de los donantes, independiente de las características del receptor. En colaboración con *Eurotransplant* y *European Liver Transplant Register*, se analizaron únicamente parámetros específicos de los donantes con la supervivencia a 1 año tras el trasplante de hígado. El análisis de 4.701 donantes entre 2000 y 2005 dieron como resultado el desarrollo de un nomograma para estimar la supervivencia del injerto. Las predicciones se compararon con las del índice de riesgo de donantes (DRI). En el análisis multivariante, el tiempo de isquemia fría (CIT), el sodio elevado, la causa de la muerte del donante, la gammaglutamil transferasa (GGT) y el género de los donantes (femenino) fueron factores estadísticamente significativos en la supervivencia a 3 meses; CIT, GGT, y causa de muerte del donante para la supervivencia a 12 meses. La mediana de DRI de esta población de estudio fue de 1,45 (Q1: 1,17; Q3: 1,67). La relación entre el nomograma y el DRI fue débil (Kappa a 0,23). El nomograma proporcionado puede ser útil en una evaluación rápida de la calidad de los órganos. Sin embargo, este estudio mostró las dificultades para determinar una definición exacta de los donantes de criterios extendidos (121).

Otra reflexión, después de revisar los estudios de registro disponibles, en Estados Unidos y Europa, consideramos que la utilización de injertos procedentes de la donación de vivo o bipartición, se ha desarrollado en los últimos años y probablemente, en el hígado, se ha alcanzado el número esperado en la expansión de donantes (120).

La realidad es que los cirujanos siguen trabajando y confían en aumentar el número de donantes utilizando injertos con criterios expandidos (120).

Uno de los trabajos pioneros fue el de Briceño, del grupo de Córdoba. Estudiaron los donantes en muerte encefálica, y analizaron diferentes variables con el objetivo de definir el efecto acumulativo en los resultados a corto plazo (122):

- Donante mayor de 60 años.
- Estancia en UCI del donante mayor de 4 días.
- Tiempo de isquemia fría mayor de 13 horas.

- Episodios hipotensivos menor de 60 mmHg durante más de una hora.

- Bilirrubina mayor de 2,0 mg/dl.

- Alanina aminotransferasa mayor de 170 unidades(U)/l.

- Aspartato aminotransferasa mayor de 140 U/l.

Todas las variables anteriores son asignadas con un valor de 1 punto cada una

- Uso de Dopamina mayor de 10 microgramos/kg.
- Sodio sérico mayor de 155 mEq/l.

Cada una de estas variables fue asignada con el valor de 2 puntos cada una.

Observaron que los receptores trasplantados con injertos procedentes de donantes, con una puntuación igual o mayor a 3, mostraron una disminución en la supervivencia del injerto y un aumento en la tasa de no función. Por lo que sugerían que el uso de donantes de hígado marginales con más de tres factores de riesgo deben evitarse o rechazarse, debido a la disfunción acumulativa de estos factores.

En 2008 (123), se publica un documento de consenso donde analizan los criterios expandidos de los donantes hepáticos. Uno de los aspectos más importantes, en el debate, fue la falta de consenso al definir los donantes marginales. Realizan una serie de recomendaciones en la selección de los donantes. Cuando hacen referencia al tiempo de isquemia, sugieren que se deben evitar tiempos de isquemia fría mayores de 8 horas en hígados añosos y esteatósicos. La reducción del tiempo de isquemia fría (TIF) se traduce en mejora de los resultados.

La edad avanzada retrasa la capacidad regenerativa y aumenta la gravedad del daño asociado a la recidiva del virus de la hepatitis C. En los últimos años, ha aumentado la edad de los donantes en Estados Unidos y Europa. El riesgo del donante en relación a la edad, aumenta de forma continua aunque no existe límite de edad en los donantes. Se han publicado excelentes resultados en el trasplante de hígado con injertos octogenarios cuando no existen otros factores de riesgo, especialmente en receptores VHC negativo. Paralelamente al desarrollo de índices de riesgo en los receptores, muchos estudios se han centrado en la identificación de factores de riesgo asociados al donante. Los índices propuestos, por los grupos americanos, se han basado en series históricas de donantes en muerte cerebral. La mayoría incluye, la edad, raza, género, talla, causa de muerte, tipo

de injerto o donante, asociado a la distribución regional o nacional así como el TIF (aunque TIF no se puede estimar antes de la cirugía) (123).

En Estados Unidos la mediana de riesgo ha aumentado progresivamente desde finales de 1990. La estimación de riesgo utilizada es de gran ayuda pero no incluye variables como la esteatosis. No ha sido utilizado en Europa ni Asia, en estas zonas la raza o la distribución no son relevantes. Conocer el impacto de cada una de las variables ayuda a optimizar la elección del receptor adecuado. Es relevante que los receptores más enfermos puedan beneficiarse de injertos procedentes de donantes con criterios de alto riesgo (123).

Como factor de riesgo independiente, la edad, se asocia a no función primaria del injerto y mortalidad precoz. Por lo que se ha incorporado en la mayoría de los índices de riesgo del donante, tales como, *the survival outcomes following Liver Transplant score*, *the donor Model for end-stage liver diseases (D-MELD score)* y *the balance of Risk Score* (120).

Un prestigioso grupo europeo, publica en 2012, un estudio con el objetivo de validar la sensibilidad y especificidad de los diferentes índices predictores de resultados posttrasplante, según las características del donante. Incluyeron en la exploración, el índice de riesgo de donante (*Donor Risk Index*), donantes con criterios extendidos (*Extended-Criteria-Donor-Score*) y el índice pronóstico D-MELD. Reconocen las limitaciones del estudio, unicéntrico y retrospectivo, por lo que se aceptaron posibles sesgos de selección. Pero fue realizado en un centro de trasplante con elevada experiencia. Encontraron una sensibilidad y especificidad baja, tanto para valores absolutos como de corte, en cada uno de los índices estudiados, al analizar su influencia en la mortalidad <30 días, la supervivencia de injerto/receptor a los 3 meses y la necesidad de retrasplante <30 días. Al realizar el estudio multivariante, no mostraron influencia, ninguna de las variables en la supervivencia del injerto ni receptor. Por lo que consideran no aplicables estos índices en la práctica clínica, y quizás una de las recomendaciones de mayor importancia fue no tenerlos en cuenta, al informar a los pacientes para su consentimiento de trasplante utilizando órganos con criterios extendidos (124).

Es muy importante informar a los pacientes del eventual uso de donantes con criterios de marginalidad, así como la mortalidad esperada. En un artículo publicado por Rodrigue *et al*/de Boston (125), evaluaron la disposición de los pacientes para aceptar el trasplante de hígado con criterios expandidos con un riesgo aceptable de mortalidad a 1 año. Se pidió a ciento ocho pacientes incluidos en lista de espera, que informaran de su disposición a aceptar injertos con criterios expandidos y el riesgo de mortalidad a 1 año que estaban dispuestos a aceptar. Los pacientes mostraron una disposición significativamente mayor a aceptar criterios de donante estándar versus extendidos ( $p < 0.001$ ), más de un tercio no aceptó este tipo de donantes. En relación con la tasa de mortalidad a 1 año, la mayoría de los pacientes (71%) estaban dispuestos a aceptar un riesgo de mortalidad a 1 año moderada o sustancialmente mayor que el donante convencional. En el análisis multivariante, los pacientes más enfermos y la raza blanca fueron predictores independientes, tanto

## B DISCUSIÓN DE RESULTADOS

de la disposición al uso de donantes marginales como de la aceptación de un riesgo de mortalidad mayor.

El año pasado se publicó un estudio del Registro Nacional Americano. Se incluyeron 4.127 injertos y 3.350 receptores de injertos hepáticos añosos ( $\geq 70$  años), en el periodo de 2003 a 2016. El aumento del número de injertos descartados fue de 11,6% a 15,4% durante este periodo, paralelamente disminuyó la proporción de trasplantes realizados utilizando injertos añosos, de 6 a 3,2% ( $p=0,001$ ). Sin embargo, durante el mismo periodo, la pérdida de injertos y mortalidad de los receptores, disminuyeron en más de la mitad, especialmente entre los receptores de injertos de hígado de donantes mayores (126).

Estos hallazgos revelaron una disminución continua en el uso de injertos de hígado de donantes mayores a pesar de mejorar los resultados en los receptores. Esta tendencia puede sugerir que la comunidad de trasplantes ha mejorado la selección de quienes deben recibir injertos de hígado de donantes añosos, y puede haber espacio para un uso más liberal y amplio de los injertos de hígado de donantes mayores para expandir el *pool* de donantes (126).

Fue relevante la identificación de un fenotipo de receptor ideal, que probablemente no incurra en un riesgo adicional con el uso de un injerto de donante mayor. Los receptores ideales son los que reciben un primer trasplante, mayores de 45 años, con un IMC menor de 35, UNOS >1, tiempo de isquemia fría < 8 horas y una indicación de trasplante de hígado que no sea el virus de la hepatitis C (126).

Otro estudio publicado previamente, en 2007, identificó un perfil de receptor similar. Los autores profundizaron en los resultados utilizando los injertos añosos. Dividió en tres cohortes, añosos mayores de 70 años, 18 a 69 y un subgrupo que denominó ideal de 18 a 39 años. Identificaron un subgrupo de receptores cuyos resultados no se vieron afectados por la edad del donante. En estos pacientes, los resultados con hígados añosos fueron comparables a los resultados con hígados de donantes más jóvenes, incluidos donantes ideales (de 18 a 39 años). La supervivencia del injerto a los 3 años: donantes hepáticos de edad avanzada (ELD) 75%, donantes hepáticos promedio (ALD) 75%, donantes hepáticos ideales (ILD) 77%  $p > 0,1$ ; la supervivencia del receptor a los 3 años fue: donantes hepáticos de edad avanzada (ELD) 81%, ALD 80 %, ILD 81%,  $p > 0,1$  (127).

Un estudio reciente validó este fenotipo de receptor ideal y descubrió que el 28,4% de los injertos de donantes mayores fueron asignados a receptores ideales en 2006, pero esto aumentó a 59,1% en 2013. Estos receptores ideales representan un grupo potencial

para un uso más amplio de los injertos de donantes mayores. La exclusión de un posible donante de órganos no debe basarse solo en la edad, pero la edad del donante debe evaluarse conjuntamente con las características del receptor y siempre que sea posible minimizar el tiempo de isquemia fría, por debajo de 8 horas (128).

Otro estudio basado en el Registro Americano, publicado en 2012 (129), analizó las causas de descartar de hígados y el impacto de la donación en asistolia, en el proceso. En el periodo 2003 a 2010, periodo incluido en la publicación anterior, detecta como principales causas, los donantes añosos, obesos y la donación en asistolia, como factores independientes.

La supervivencia del trasplante depende de la gravedad de la enfermedad hepática, medida por la puntuación MELD. Sin embargo, la calidad del hígado del donante también puede afectar la supervivencia. Utilizando los datos del Registro Americano, se analizaron 28.165 candidatos adultos en lista de espera entre 2001 y 2005, se estimó el beneficio de la supervivencia al combinar la puntuación MELD del receptor con el índice de riesgo del donante (*Donor Risk Index*). Se calcularon las HR ajustadas por covariables para cada receptor comparando la mortalidad tras el trasplante con un posible trasplante posterior usando un órgano con un DRI más bajo. Los órganos con DRI alto se trasplantaron con mayor frecuencia en receptores con MELD inferior y viceversa. En comparación con la espera de un órgano con DRI más bajo, los receptores de la categoría MELD más baja (MELD 6-8) que recibieron órganos con DRI alto, experimentaron una mortalidad significativamente mayor (HR = 3,70; p <0,0005). Todos los receptores con MELD  $\geq$ 20 tuvieron un beneficio de supervivencia significativo del trasplante, independientemente del DRI. El trasplante de órganos con DRI alto es efectivo para candidatos con MELD alto pero no bajo. El emparejamiento de hígados con alto DRI con candidatos con bajo MELD no maximiza el beneficio de supervivencia y puede negar los órganos que salvan vidas a los candidatos con alto MELD que tienen un alto riesgo de muerte sin trasplante (130).

Otro grupo encuentra que ni la edad del donante ni el tiempo de isquemia fría fueron factores de riesgo en la supervivencia del injerto a 5 años, en receptores con MELD bajo, en casos de MELD moderado resultaron factores de riesgo independientes y sólo la isquemia fría en casos de MELD alto. Sin embargo, el aumento de la edad del donante tuvo un efecto negativo en el tiempo de isquemia fría en MELD moderados, siendo el límite de edad de 46 años. Encontraron que la utilización de donantes de más de 46 años con tiempos de isquemia fría mayor de 9 horas, en pacientes con MELD moderados, se asociaron con peores resultados. Por lo que concluyeron que los efectos negativos de tiempos de isquemia fría prolongados se ven limitados a pacientes con MELD moderados que reciben injertos añosos y con MELD altos, independientemente de la edad (131).

Un estudio de UNOS publicado recientemente analizó de forma retrospectiva los trasplantes registrados entre 2002 - 2012. Compararon la supervivencia de injerto y receptor entre 4 cohortes diferenciadas por la edad del donante (<60, 60-69, 70-79 y >80 años). Se realizaron un total de 35.788 trasplantes, la supervivencia de injerto y receptor fue

similar entre los diferentes grupos mayores de 60 años pero discretamente menor cuando se comparó con los menores de 60 años. La regresión multivariante reveló que las tres categorías de receptores de donantes mayores de 60 años se asoció a peores resultados de supervivencia. El índice MELD no modificó esta asociación. Por lo que concluyeron que el uso de donantes mayores de 60 años tiene un impacto negativo en la supervivencia del injerto y el receptor (132).

En nuestro trabajo, hemos realizado un estudio multivariante para determinar las variables independientes relacionadas con una peor supervivencia. Hemos obtenido que la cohorte de donantes de edad comprendida entre 60 y 79 años, la diabetes en el donante, la enfermedad por virus de la hepatitis C, la edad del receptor, las complicaciones vasculares (trombosis arterial y portal precoz) afectan la supervivencia del receptor. No encontramos relación de otras variables, habitualmente relacionadas con una peor supervivencia, como la variable sodio, el valor MELD, GPT elevada, o tiempo de isquemia fría, independientemente de la edad del donante. Probablemente estos hallazgos en nuestra experiencia, podrían explicarse porque los tiempos de isquemia fría máximos fueron de 6 horas y media, tiempo recomendado para minimizar el riesgo por isquemia-reperusión en el injerto. Igualmente los valores medio de sodio sérico y transaminasas, se acercaron a la normalidad. Sólo 9 pacientes de nuestra muestra se trasplantaron con un MELD mayor de 35.

En cuanto a la asignación de los pacientes que recibieron los hígados más longevos, no hemos encontrado diferencias, entre las muestras, cuando comparamos entre injertos menores de 80 años o mayores. La edad media del receptor del grupo más joven fue de 53,5 y de 51 años en los mayores. Tampoco encontramos diferencias en el valor MELD, cuyo valor medio fue de 19,1 en el grupo menor de 80 años vs 18,8 en el otro; o el IMC del receptor, con valores también muy similares (27,4 vs 29, 1).

No podemos terminar este capítulo sin mencionar el artículo publicado por J. Briceño, en 2014 en la revista de Hepatología, donde estudian la aplicabilidad de las redes de inteligencia artificial (ANN) en el emparejamiento donante-receptor en trasplante hepático. Comparan la precisión de ANN con índices validados (MELD, D-MELD, DRI, P-SOFT, resultados de supervivencia después del puntaje de trasplante hepático (SOFT) y riesgo del balance (BAR) de supervivencia del injerto. Se analizaron 64 variables relacionadas con el injerto y con el receptor procedentes de 1.003 trasplantes realizados en 11 centros españoles. Para cada pareja donante-receptor se calcularon estadísticas comunes (modelos de regresión simple y múltiple) y fórmulas de inteligencia artificial para dos modelos de probabilidad no complementarios de supervivencia y pérdida del injerto a los 3 meses: una supervivencia positiva red neuronal para la tasa de clasificación correcta (NN-CCR) y

## B DISCUSIÓN DE RESULTADOS

un modelo de pérdida negativa, red neuronal para sensibilidad mínima (NN-MS). Además, se realizaron curvas ROC (*receiver operating characteristic*) para validar los ANN contra otros índices. Se obtuvieron resultados óptimos para los modelos NN-CCR y NN-MS, con la mejor predicción de probabilidad de supervivencia del injerto (90,79%) y pérdida (71,42%) para cada pareja donante-receptor, mejorando significativamente los resultados de las regresiones múltiples. Las curvas ROC para las predicciones de supervivencia y pérdida del injerto a los 3 meses fueron significativamente más precisas para ANN que para otras puntuaciones NN-CCR (AUROC-ANN = 0,80 vs. -MELD = 0,50; -D-MELD = 0,54; -P-SOFT = 0,54; -SOFT = 0,55; -BAR = 0,67 y -DRI = 0,42) y NN-MS (AUROC-ANN = 0,82 vs. -MELD = 0,41; -D-MELD = 0,47; -P-SOFT = 0,43; -SOFT = 0,57; -BAR = 0,61 y -DRI = 0,48). Las redes de inteligencia artificial se pueden considerar una poderosa herramienta tecnológica en la toma de decisiones en el trasplante de hígado, optimizando los principios de justicia, eficiencia y equidad. Esta puede ser una herramienta útil para predecir los resultados a 3 meses y un área de investigación potencial para futuros modelos de emparejamiento donante-receptor (133).

### DONANTES AÑOSOS

Encontramos una discrepancia en la literatura, en el uso de donantes añosos. Por una parte hay grupos que han encontrado un aumento en la morbi-mortalidad asociada a los injertos añosos en comparación con los donantes jóvenes, con aumento de complicaciones vasculares, biliares, necesidad de reintervención, aumento de rechazo, aumento de la estancia hospitalaria y en UCI (56,65, 117,134-136).

Mientras que, numerosos trabajos han encontrado resultados muy alentadores que avalan la utilización de injertos hepáticos cada vez de más edad, donde debido a los avances de la Medicina y de las técnicas quirúrgicas relacionadas con el trasplante hepático, así como a unos criterios de selección cada vez más restrictivos, se pueden utilizar con garantía (66,67,127,137-143).

#### Donantes mayores de 60 años:

En la década de los noventa, los primeros trabajos que comparan las cohortes de donantes de hígados mayores y menores de 60 años, encuentran una supervivencia significativamente menor del injerto, en el primer y segundo año postrasplante, en los más añosos. Lo atribuyen a una lesión isquémica más grave en el grupo de injertos mayores de 60 años (65,144). Inicialmente se consideraba que los injertos procedentes de donantes añosos eran más colestásicos pero la mayoría funcionaban bien. Al revisar la mortalidad, al excluir

las causas no relacionadas con el trasplante, las diferencias resultaban no significativas (144).

El uso de injertos de donantes de más de 60 años de edad se asoció con un aumento en la tasa de complicaciones relacionadas con el injerto (fallo primario y disfunción, trombosis precoz de la arteria hepática, complicaciones del tracto biliar y recidiva del VHC) (28,117,145-148) y con una calidad de vida deteriorada a pesar de los buenos resultados de supervivencia (135). Encontramos el trabajo de Feng donde la edad mayor de 60 años, fue la causa con potencia más elevada para la pérdida del injerto (56).

Rodríguez González en el año 2002 (138) y Grande en 1997 (149), publican en *Transplantation Proceedings*, estudios comparativos de donantes mayores o menores de 60 años, sin encontrar diferencias significativas en las tasas de supervivencia de injerto y receptor. Un tiempo de isquemia fría de 14 horas duplica la lesión por preservación (149). En nuestra experiencia, al analizar la serie, no hemos encontrado, que el tiempo de isquemia, concretamente, el tiempo de isquemia fría, repercute en la supervivencia del receptor.

Anderson, analizó más de 700 trasplantes hepáticos, que dividió entre mayores y menores de 60 años, no halló diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia tanto del receptor como del injerto entre ambos grupos de edad (68).

Uno de los trabajos más potentes, por el gran número de sujetos incluidos, fue publicado en 2006 en *Lancet* por Burroughs y colaboradores, que analizaron 34.664 trasplantes hepáticos. Los datos fueron extraídos del registro Europeo de Trasplante Hepático. Encontraron la edad del donante mayor de 60 años, un factor de riesgo independiente de mortalidad durante los tres primeros meses postrasplante (136).

Moore y colaboradores, observaron un aumento de las complicaciones usando donantes mayores de 60 años, en comparación con donantes de edad inferior, donde se apreció un efecto acumulativo, cuando se asociaba la edad del donante, con el aumento del tiempo de isquemia fría, así como la necesidad de una cirugía urgente (135).

El grupo de Córdoba publica en el año 2002 (28), los resultados de una revisión de 400 trasplantes de hígado. Estratificaron la lesión de preservación del injerto (LPI) en cuatro niveles: sin daño, leve, moderada y grave. Los resultados que obtuvieron fueron, que cinco variables mostraron una influencia independiente sobre la LPI: uso de drogas inotrópicas a altas dosis, edad del donante (mayor de 60 años), esteatosis macrovesicular moderada a grave, tiempo de isquemia fría y estancia prolongada en una Unidad de Cuidados Intensivos. Por sí solos, cada uno de estos factores, afectaron de forma negativa la supervivencia y se

## B DISCUSIÓN DE RESULTADOS

observó un efecto acumulativo de las variables. Nosotros hemos encontrado en nuestros trabajos, que una estancia en UCI superior a 72 horas, no influye en la supervivencia del paciente.

Uno de los trabajos más interesantes que encontramos en este capítulo, fue el de Cescon M (67), publicado en el año 2003, el cual dividió a los injertos en varios grupos según la edad del donante (<50 años; 50-59 años; 60-69 años; 70-79 años y > o iguales a 80 años), encontrando en sus resultados que los factores que influyen en una menor supervivencia del injerto fueron: la edad entre 60-79 años, receptores VHC positivos, MELD > o igual a 25 y el trasplante urgente. Concluyeron que los injertos de donantes mayores, realizando una biopsia de injerto de rutina, que permite estratificar la esteatosis y estimar un tiempo de isquemia corto, pueden funcionar de manera efectiva, independientemente de la gravedad de la enfermedad hepática del receptor. En nuestra experiencia hemos encontrado que la edad del donante de 60 a 79 años, diabéticos, los receptores VHC y las complicaciones vasculobiliares, aumentan el riesgo de mortalidad del receptor de forma independiente.

Markmann y colaboradores (150), encontraron cinco variables que predecían la supervivencia del injerto después del trasplante primario hepático: la edad del donante, la edad del receptor, el valor sérico del sodio del donante, el valor sérico de la creatinina y la necesidad de ventilación mecánica en el receptor, antes del trasplante. En nuestra serie, coincide en la edad del donante y la edad del receptor, como factores que disminuyen la supervivencia del receptor, también en los resultados preliminares que publicamos, el valor sérico del sodio, al principio coincidía como valor que modificaba la supervivencia, sin embargo observamos en el análisis posterior, que actuaba como variable confusora.

El prestigioso grupo (151), del hospital Clinic de Barcelona, en el año 2003, evaluó 228 injertos, donde encontraron que la edad del donante mayor de 65 años y la presencia de esteatosis se asociaban significativamente con un retraso en la función del injerto y aumento en la mortalidad a los 6 meses. La necesidad de transfusión de más de 10 unidades de glóbulos rojos, se asoció a un aumento en la pérdida de injertos (53%).

Martins y colaboradores (152), estudiaron 100 injertos que dividieron entre mayores y menores de 65 años, no encontraron diferencias significativas en los niveles de transaminasas desde el día 0 al día 6 después del trasplante. Cuando los grupos 1 y 2 se subdividieron en dos sub-grupos según la duración del tiempo de isquemia fría del injerto (<8 h y  $\geq$  8 h), no hubo diferencia estadística en los niveles de transaminasas durante los primeros 7 días. El retraso en la función inicial no resultó significativa entre los grupos. No obtuvieron diferencias en los cambios histológicos en las biopsias posteriores a la reperusión y la tasa de episodios de rechazo agudo en el primer año. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en las supervivencias de pacientes e injertos a 1 año.

### Donantes mayores de 70 años

La tendencia en los primeros años, fundamentalmente en la década de los 90, fue la de catalogar a los injertos mayores de 70 años, como no aptos, pero hay que destacar entre toda la bibliografía de aquellos años, el trabajo de Emre y colaboradores (66), del año 1996, que aunque la muestra fue muy pequeña (36 injertos), observaron que las tasas de supervivencia del injerto y del paciente a los tres meses fueron del 85% y el 91%, respectivamente y las tasas de supervivencia actuarial del injerto y del paciente al año también fueron del 85% y 91% respectivamente, concluyendo, que los hígados de más de 70 años, eran una buena fuente de donantes hepáticos.

El trabajo de Busquets (117) publicado en el año 2001, analiza 21 receptores de donantes mayores de 70 años y encuentra una peor supervivencia de injerto y receptor. En el análisis multivariante solo la edad >70 años se asoció con riesgo elevado de pérdida de injerto y mortalidad.

Sampedro y colaboradores (153), del año 2011, encontraron una duración similar de la estancia en la unidad de cuidados intensivos, los tiempos de isquemia fría y caliente y los requisitos de transfusión intraoperatoria, así como tasas de supervivencia muy similares al año y los cinco años del trasplante, al comparar mayores y menores de 70 años. Sin embargo, el grupo de mayor edad tuvo un tiempo operatorio mayor que el grupo más joven. No hubo diferencias significativas en las tasas de rechazo y retraso entre trasplantes de donantes de 70 o más años y donantes menores de 70 años. No obstante, el uso de hígados de donantes más viejos se asoció con una tasa significativamente mayor de mala función inicial del injerto, un mayor número de reintervenciones, así como una mayor frecuencia de complicaciones biliares y vasculares sin alcanzar significación. Según nuestros resultados publicados en el 2016, nosotros no obtuvimos diferencias significativas, ni en la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos, ni en la necesidad de transfusión, cuando dividimos por grupos de edad (menores de 60 años, 60-69, 70-79 y mayores de 80 años).

El trabajo de Lai Q (154), también publicado en el año 2011 no observaron diferencias entre los grupos con respecto a la función inicial del injerto (<1 semana) pero la trombositis vascular (arterial y venosa), se presentó predominantemente en el subgrupo de más de 70 años. Así mismo, este subgrupo presentó una supervivencia de pacientes a los 5 años del 47,0%, con resultados estadísticamente peores con respecto a los más jóvenes. Al analizar las supervivencias del injerto, los mayores de 70 años tuvieron una tasa de supervivencia a los 5 años del 40,7%, presentando resultados estadísticamente peores con

## B DISCUSIÓN DE RESULTADOS

respecto al resto de los grupos de edad. Según nuestro estudio de 2016, no encontramos diferencias estadísticamente significativas, en cuanto a complicaciones vasculares, pero sí que observamos, que el número de complicaciones arteriales, fue ligeramente superior en el grupo de 70-79 años.

Los resultados a medio y largo plazo de los injertos mayores de 70 años, son cada vez más prometedores según otras publicaciones, como la de Álamo y colaboradores (155), publicada en 2011, donde estudiaron más de 800 trasplantes hepáticos, que dividieron entre menores de 60 años y mayores de 70, donde concluyeron que los hígados septuagenarios pueden ser utilizados de forma segura, pero con una evaluación cuidadosa de los donantes y los receptores.

El grupo de Bilbao, uno de los grupos con mayor experiencia y prestigio del país (139), analiza más de 400 trasplantes hepáticos, obteniendo resultados similares entre injertos mayores y menores de 70 años, en cuanto a complicaciones biliares y vasculares, así como a la supervivencia, solamente destacaron de forma negativa a los donantes de más de 70 años, por un aumento de la colestasis en los primeros días. Mencionar también en el mismo año el trabajo de Borchert y colaboradores (92), más modesto pero con resultados excelentes para los injertos mayores de 70 años.

Posteriormente, destacamos el trabajo de Faber (156), donde analizaron más de 200 injertos, a los que dividieron en distintos grupos de edad, siendo el último los injertos mayores de 70 años, no encontraron diferencias en cuanto a supervivencia ni morbilidades asociadas, salvo un aumento significativo de complicaciones biliares de tipo isquémico, en el grupo añoso. En nuestra publicación del 2016, encontramos resultados similares, al analizar la cohorte de 70 a 79 años, presentó mayor número de complicaciones biliares, pero estas diferencias no fueron significativas al comparar con el resto de grupos.

Los mejores resultados los encontramos conforme avanzamos en el tiempo, como es el caso del trabajo de Mils y colaboradores (157), publicado en 2015, no encontraron diferencias entre injertos mayores y menores de 70 años, en cuanto a supervivencia actuarial a los 5 años, complicaciones biliares, vasculares, estancia en UCI, estancia y mortalidad hospitalaria.

Franco y colaboradores (158), realizaron su trabajo dentro de Andalucía, analizaron los resultados de donantes de 70 años o más ( $n = 211$ ) en cuanto a las tasas de supervivencia del injerto y el receptor, el tipo de trasplante, la edad del donante y D-MELD. En el grupo de donantes de más de 70 años, las supervivencia del paciente y del injerto fueron del 57% y 52%, respectivamente. La tasa de retrasplante se mantuvo por debajo del 10%.

Según el metanálisis de Jiménez Romero (159), encuentran que algunas de sus series estudiadas, no observan diferencias estadísticamente significativas entre los donantes mayores y menores de 70 años en cuanto a la necesidad de retrasplante hepático.

En publicaciones recientes utilizando datos del Registro UNOS, señalan que el riesgo de perder el injerto hepático por trombosis arterial aumenta exponencialmente a partir de los donantes mayores de 50 años, siendo de 61% en los injertos procedentes de donantes mayores de 70 años. La incidencia de infecciones fue similar. En ninguna de las series revisadas aumento el número de retrasplantes. Cuando se usan donantes mayores de 70 años, la supervivencia de los receptores a un año varía entre 66% y 95,4%, a los 3 años entre 57,5% y 90,6%, y a los 5 años entre 46,2% y 84%. Adicionalmente, la supervivencia del injerto a 1 año varía entre el 73,9% y el 92,6%, a 3 años entre el 64,6% y el 89,4%, y a los 5 años entre el 40,7% y el 79%. Debe tenerse en cuenta que algunas series excluyeron los receptores VHC, con la intención de homogeneizar la muestra.

En nuestro estudio de 2016, analizamos también el retrasplante en los diferentes grupos de edad, a pesar de que no hallamos diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos, sí que se observó que la incidencia de retrasplante fue mayor en el grupo de 80 o más años, concretamente, un 14,3%, siendo inferior al 5% en los otros tres grupos.

Uno de los trabajos más relevantes fue publicado por Jiménez Romero (160), del Hospital Doce de Octubre, en el año 2013. Analizaron 351 injertos hepáticos, que dividieron en 3 grupos según su edad (menores de 60 años, entre 60 y 69 años y mayores de 70). No obtuvieron diferencias significativas en cuanto a supervivencia del injerto y del receptor, incluido el grupo de receptores VHC positivo.

Este mismo grupo (159) publica una revisión sistemática de los resultados utilizando injertos añosos. Encuentran en 6 series de receptores de donantes mayores de 70 años una incidencia entre 2,7 a 8% de no función primaria del injerto mientras que otras 4 series no encuentran ningún caso. La mayoría de las series encuentran una incidencia aumentada de colestasis no relacionada con el rechazo en los receptores añosos. Los parámetros de síntesis (albúmina sérica, tiempo parcial de tromboplastina) se normalizaron una semana después del trasplante, mientras que las pruebas de función hepática (alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y la bilirrubina) mostraron valores normales a los tres meses. Obtuvieron valores séricos de glutámico-oxalacético transferasa (GOT), GPT, GGT y bilirrubina, (día 30) similares en los receptores de donantes menores y mayores de 70 años. Además, la tasa de protrombina y los niveles de albúmina sérica fueron significativamente más bajos el día 30 después del trasplante, en los receptores de donantes mayores de 70 años. Estos hallazgos se atribuyeron a una disminución en la síntesis de proteínas y factores de coagulación relacionados al envejecimiento del hígado. La estancia en UCI (4-7 días) y hospitalaria (20-25 días) no varió entre los grupos. No se encontraron diferencias en las complicaciones biliares y arteriales, aunque en las series

## B DISCUSIÓN DE RESULTADOS

más recientes se encuentran de forma significativa, un mayor número complicaciones biliares tipo isquémicas cuando se utilizan donantes mayores de 70 años.

El metaanálisis publicado por Dasari *et al* del grupo de Birmingham (161), en 2017, hace una revisión de los resultados del trasplante, al comparar los donantes menores y mayores de 70 años. El objetivo principal se centró en la supervivencia de injerto y receptor a 1, 3 y 5 años. Respecto a la supervivencia del injerto, 7 estudios publicaron los resultados a un año, sin encontrar diferencias significativas. A 3 y 5 años, la supervivencia del injerto fue superior en el grupo que recibió un injerto >70 años. La supervivencia del receptor se comportó de forma similar. No encontraron diferencias en relación a complicaciones biliares, vasculares o relacionadas con la función del injerto.

El grupo Alemán de Darius y colaboradores (162), realizaron un trabajo muy interesante donde compararon los donantes mayores de los menores de 70 años. A diferencia de los injertos de donantes de menos de 70 años, los injertos de personas mayores no tenían factores de riesgo adicionales (esteatosis, sodio alto o inestabilidad hemodinámica). Ambos grupos fueron comparables para los tiempos de isquemia fría y caliente. No se observaron diferencias en las transaminasas máximas posteriores al trasplante, la incidencia de la disfunción primaria, la trombosis de la arteria hepática, las estenosis biliares o las tasas de retrasplante entre los grupos. La supervivencia de pacientes de ambos grupos fue muy similar. Establecieron que la supervivencia a corto y mediano plazo con donantes mayores de 70 años puede ser excelente siempre que haya una selección adecuada de donantes y receptores.

En nuestra experiencia publicada en 2016 encontramos una supervivencia para el receptor a los 3 años: 64% en los <60 años; 48% de 60 a 69 años; 64% de 70 a 79 años y del 40% en el grupo de 80 años. La supervivencia para el injerto fue: 62% en los <60 años; 47% de 60 a 69 años; 65% de 70 a 79 años y del 40% en el grupo de 80 años.

La trombosis de la arteria hepática es la complicación vascular más frecuente después del trasplante hepático, según la literatura se encuentra su incidencia entre el 2-5%. En nuestra serie encontramos una incidencia del 10,9%, siendo una variable independiente que disminuye la supervivencia del receptor.

Uno de los grandes trabajos realizados al respecto, es del año 2009, escrito por Stewart *et al* (147), donde analizaron más de 1.200 injertos, que se perdieron a causa de una trombosis de la arteria hepática. Establecieron que el riesgo de pérdida del injerto hepático, por trombosis de la arteria hepática, aumenta de forma progresiva con cada década del donante, a partir de los 50 años de edad, por lo tanto en los injertos mayores de 70 años, se encuentra un 61% más de riesgo de pérdida de injerto, en caso de producirse una trombosis de la arteria hepática. Un análisis separado de los factores de riesgo para la pérdida temprana del injerto por trombosis de la arteria hepática (<0 = 90 días) y la pérdida tardía del injerto por el mismo motivo (> 90 días) encontró que la edad de los donantes

mayores se asoció con una mayor pérdida tardía del injerto.

Concluimos este capítulo, mencionando que nuestros resultados son muy similares a los publicados por Alamo, Gastaca, Jiménez Romero o Mills, ya que no obtuvimos diferencias significativas en cuanto a complicaciones vasculares, biliares, necesidad de hemoderivados, estancia en UCI, estancia hospitalaria o supervivencia, aunque hay que añadir, que cuando profundizamos en el riesgo de mortalidad en función de la edad del donante, a pesar de no obtener diferencias significativas, si que se observa que la supervivencia disminuye, entre 60 y 79 años.

### Donantes mayores de 80 años

El primer caso exitoso que encontramos en la literatura con el uso de donantes octogenarios, fue el de Wall, publicado en Lancet en 1993 (163).

En la literatura, especialmente en la década de los 90, pocos estudios analizaron únicamente los resultados de los injertos de octogenarios. En los últimos años se han desarrollado diferentes estrategias para optimizar la utilización de injertos procedentes de donantes añosos.

Algunos grupos fueron pioneros en el trasplante de hígados añosos con buenos resultados. Jiménez Romero (74) del grupo de trasplante del Hospital Doce de Octubre, de Madrid, publicó en 1999 un estudio donde analizaron cuatro injertos de donantes mayores de 80 años, entre noviembre de 1996 hasta mayo de 1998, donde la evolución postrasplante y el seguimiento transcurrieron sin incidencias.

En nuestra experiencia al analizar las características de los donantes, no hemos encontrado diferencias en cuanto a peso, talla e IMC, así como en tiempo en UCI, valores de sodio sérico, de transaminasas o necesidad de fármacos vasoactivos, entre las cohortes. Datos que han sido estudiados por otros autores como Cescon (141) y Nardo (164), los cuales no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la duración de la estancia en la UCI, IMC > 35 kg / m<sup>2</sup>, uso de epinefrina, prevalencia de esteatosis, bilirrubina total, pruebas de función hepática, sodio sérico, episodios hipotensivos o uso de vasopresores entre los dos grupos.

Sin embargo hemos encontrado de forma significativa, un mayor número de donantes hipertensos y diabéticos en el grupo más longevo (58,8% vs 11,8% y 29,4% vs 5,0%

## B DISCUSIÓN DE RESULTADOS

respectivamente), sin repercutir en los resultados. Ha sido publicado recientemente por el grupo de Birmingham, un metaanálisis, con un total de 39.034 trasplantes extraídos de 12 estudios, donde mencionan, que el hecho de padecer diabetes mellitus el donante, aumenta el riesgo de complicaciones biliares y por consiguiente una disminución de la supervivencia del injerto.

Muchos estudios rechazan el uso de donantes octogenarios con macrosteatosis mayor del 30% (74,140,141,162,165,166). Por lo que la mayoría de los grupos recomiendan el uso de la biopsia hepática en todos los donantes mayores de 80 años, en la toma de decisiones de la utilidad del injerto (141,165-167). En nuestro caso, tenemos muchos valores perdidos, en cuanto a la biopsia del hígado, de hecho, en los primeros años del trasplante no se realizaba, ya que el peso del diagnóstico recaía fundamentalmente en los hallazgos macroscópicos durante la extracción hepática y solamente si había duda se realizaba dicha biopsia. Nosotros realizamos ecografía en 257 sujetos, la mayoría de ellos, un 78,4%, fue normal y en el 16,5% existía una esteatosis moderada, aunque solamente se confirmó en tres de los pacientes mediante biopsia. Actualmente esta tendencia ha cambiado y se realiza biopsia durante la extracción, en los donantes de 80 o más años.

En lo referente a los receptores, no encontramos diferencias significativas en las características antropométricas, el valor MELD, *Child* y la necesidad de hemoderivados (plaquetas, plasma, hematíes y complejo protrombínico).

El tiempo quirúrgico en ambos grupos fue prácticamente igual (390 minutos vs 383 de media), ya que el proceso quirúrgico del trasplante hepático, está ampliamente estandarizado actualmente.

Jiménez Romero (159), en su publicación de 2014, no encontró diferencias significativas, entre ambos grupos, en las complicaciones biliares, al igual que en el trabajo de Nardo (164). Sin embargo el metaanálisis del grupo de Birmingham (168) halló un mayor número de episodios de complicaciones biliares en los receptores de injertos > 80 años (34/459, 7,4%) al comparar con los donantes más jóvenes (372/32.074, 1%) (odds ratio (OR) 0,53; IC 95% 0,35-0,81; p=0,004). Consideran la hipótesis de que los hígados mayores, son más sensibles a la inestabilidad hemodinámica durante el proceso de la extracción, lo que puede aumentar el riesgo de a lesión del árbol biliar. Al analizar nuestros casos, no obtuvimos diferencias estadísticamente significativas al comparar ambos grupos, aunque si observamos que esta incidencia fue ligeramente superior en los menores de 80 años con respecto a los de 80 o más años (16,02% vs 11,76%) en nuestro estudio preliminar de 2015. Al ampliar el tiempo de seguimiento, el número de complicaciones aumento en ambos grupos, especialmente en los mayores de 80 años (21,7% vs 23,5%), aunque sin repercusión estadística.

Los donantes más añosos presentan mayor riesgo de aterosclerosis y estenosis arterial, lo que condiciona mayor complejidad de la reconstrucción arterial. En ocasiones estos hallazgos obligan a descartar el órgano aunque el aspecto sea normal. Se estima una mayor incidencia

de trombosis postrasplante según algunos autores (147,169). Tanto en nuestra publicación de 2015, como en nuestro trabajo actual, no hallamos ningún caso de complicación arterial, en donantes iguales o mayores de 80 años. Gajate Martín (170), Montonovo (132) y Ghinolfi (167), no encontraron una mayor incidencia de trombosis arterial con injertos de edad avanzada. Nosotros tampoco obtuvimos diferencias significativas entre ambos grupos, en las complicaciones venosas, 2015 (2,88% [9]) vs 11,76% [21], 2020 (7,1% [22]) vs 11,8% [21], observando un ligero aumento de las mismas, en el grupo de mayor edad.

Gajate Martín (170) *et al* hallaron que aunque la diferencia no fue significativa, encontraron una mayor incidencia de síndrome de postreperfusión en el grupo de donantes octogenarios. Según nuestros datos, tampoco encontramos diferencias entre ambos grupos y se observó una mayor incidencia de este fenómeno, en el grupo más joven, ya que en los donantes de 80 o más años, solamente tenemos registrado un caso.

No encontramos diferencias en el rechazo, agudo o crónico, aunque obtuvimos diferencias entre los dos estudios, en la publicación de 2015, el rechazo, fue ligeramente superior en el grupo más longevo (23,72% vs 21,79%). Al analizar toda la muestra, encontramos que esta diferencia se invierte, siendo superior en el grupo más joven (27,2% vs 23,5%). Nardo y colaboradores (164) compararon el resultado de 30 trasplantes ortotópicos de hígado con donantes octogenarios y donantes <40 años, el porcentaje de rechazo fue mayor entre los donantes mayores que los jóvenes.

En cuanto a los datos de isquemia, no hallamos diferencias significativas, encontrando valores ligeramente superiores en el grupo menor de 80 años con respecto al mayor (390 minutos vs 355 minutos), datos muy similares a los de Nardo (164), donde observaron que el tiempo de isquemia fría fue significativamente más corta en los grupos mayores que en los más jóvenes, ya que cuando se trata de un hígado subóptimo, somos muy rigurosos en la selección, evitando la suma de factores de riesgo, además de que realizamos un emparejamiento entre el donante y el receptor, que permite minimizar los tiempos de isquemia.

En lo referente al retrasplante, no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, en los datos preliminares de 2015, encontrando en el grupo de donantes de 80 y más años que el 11,76% fue retrasplantado, en un total de 2 pacientes y en el grupo menor de 80 años fueron 15 sujetos, un 4,80%. En el análisis actual el retrasplante fue necesario en el 11,8% del grupo de los donantes de 80 y más años, con un total de 2 pacientes en comparación con los 18 pacientes (5,6%) a los que se les sometió a un retrasplante en el grupo de los donantes menores de 80 años; datos que aunque

## B DISCUSIÓN DE RESULTADOS

no muestran significación, si que se aprecia una tendencia a ser mayor en el grupo más longevo. Resultados avalados por otras publicaciones (Jiménez Romero (116) 2015 Madrid, Domagala (168) 2019 Birmingham, donde obtuvieron la misma probabilidad de retrasplante entre ambos grupos en los distintos estudios analizados (OR 1,59; IC 95% 0,38-6,76; p=0,53).

Dentro de las complicaciones médicas tras el trasplante, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas, ni en diabetes postrasplante, ni insuficiencia renal, ni dislipemia. Hemos observado un aumento con significación, en cuanto a la hipertensión postoperatoria, siendo mayor en el grupo más longevo (76,5% vs 50,0%), en probable relación con los inmunosupresores.

En cuanto a la supervivencia, en la publicación de 2015, encontramos una supervivencia del injerto, ligeramente superior en los donantes de 80 o más años (68,91% vs 70,58%). Posteriormente, con el estudio de toda la muestra, esta tendencia se mantiene e incluso es más accentuada, la supervivencia del receptor a los 12 meses es del 79,8% en los menores de 80 años, y del 100% en los de 80 o más años; a los dos años del 72,2% vs 80,0% y a los 5 años del 63,7% vs 71,1%. La supervivencia del injerto a los 12 meses fue del 79,1% en el grupo joven y del 93,8% en el más longevo, a los 2 años fue del 72,2% vs el 75% y a los 5 años del 63,6% vs el 66,7%. Según las distintas series estudiadas, podemos destacar, el trabajo de Jiménez Romero (159), del año 2014, donde la supervivencia del paciente al año osciló entre el 75% y el 100%, a los 3 años entre el 40% y el 86% y a los 5 años fue del 86%. La supervivencia del injerto a un año varía entre el 75% y el 100%, a los 3 años entre el 61,2% y el 81% y a los 5 años fue del 81%. El grupo de Birmingham (161), en su metaanálisis no encontraron diferencias en la supervivencia de injerto y receptor, al año, 3 y 5 años. Gajate Martín (170) no encontró diferencias en la supervivencia a corto plazo. Jiménez Romero (171), en su trabajo del año 2017, encontraron datos de supervivencia a los 5 años postrasplante, muy similares entre ambos grupos. Dirican y colaboradores (142), evaluaron retrospectivamente a 13 pacientes que recibieron un injerto de hígado de donantes cadavéricos mayores de 80 años, cuya tasa de supervivencia después de 1 año fue del 61,5%. Por otro lado, encontramos trabajos como el de Singhal (166), donde dividieron su trabajo por grupos de edad, encontraron que las tasas de supervivencia de injertos y pacientes de 1 y 3 años entre los receptores de aloinjertos hepáticos de donantes <60 años de edad fueron significativamente superiores a los receptores de injertos octogenarios, sin embargo, no hubo diferencias de supervivencia entre los receptores de hígados de donantes de más de 80 años y 60-79 años. Mencionar en este apartado el trabajo de Nardo (164), en el cual no se observó diferencias en las complicaciones postoperatorias y en la supervivencia del injerto y del paciente a los 6 meses; sin embargo, la supervivencia a largo plazo fue menor en los pacientes trasplantados con donantes octogenarios, estos hallazgos pueden ser explicados por un porcentaje mayor de receptores mayores con carcinoma hepatocelular en el grupo de donantes más añosos. Nosotros no observamos una mayor proporción de injertos más longevos, en receptores más añosos, la edad media de los receptores más añosos, fue de 63 años.

Pensamos que a pesar de los buenos resultados que obtenemos es necesario desarrollar protocolos a nivel nacional, regional y hospitalario para la utilización adecuada de injertos añosos. El grupo del Doce de Octubre de Madrid, a pesar de los buenos resultados que obtuvieron, en el análisis publicado en 1999 (74), recomendaron la evaluación y uso de injertos procedentes de donantes mayores de 80 años excluyendo casos en situación de inestabilidad hemodinámica, requerimiento de drogas vasopresoras y/o estancias prolongadas en UCI y estimar tiempos de isquemia fría <9 h. Trabajos más recientes, como el de Díaz y Berenguer (172), publicado en 2017, donde realizan una revisión de varios trabajos que utilizan hígados octogenarios (nuestra publicación del 2015, está incluida); establecen buenos resultados utilizando hígados de 80 o más años, pero concluyen que deben realizarse protocolos de selección estricta para un adecuado emparejamiento donante-receptor. La mayoría de los cirujanos, evita el uso de hígados añosos para pacientes críticos o para aquellos que probablemente requieran operaciones técnicamente más complejas y que prolonguen los tiempos de isquemia (172).

Por último, mencionar que hemos encontrado trabajos utilizando donantes nonagenarios con resultados alentadores (173,174), del 2008 y 2010 respectivamente y alguno de hace ya más años, como el de Romagnoli (175), del 2001, que realizó un trasplante de 93 años. Es cierto, que son solamente tres casos, pero nos hace pensar que el avance continúa y habrá que ver próximos trabajos en los siguientes años con un número mayor de pacientes.

Nuestros datos, tanto los publicados, hace ya 5 años, como los actuales, coinciden fundamentalmente con las publicaciones más actuales, donde se establece una buena función hepática, una buena supervivencia, equiparable a los injertos menores de 60 años, así como una buena calidad de vida postrasplante.

Estos resultados sugieren que los injertos de donantes octogenarios pueden ser una excelente fuente de trasplantes de hígado.

Las debilidades del estudio incluyen su diseño retrospectivo y restricción a un solo centro. Por otra parte, el número de donantes mayores de 80 años era pequeño, atribuibles a los estrictos criterios de elegibilidad. Dentro de estas limitaciones, los resultados respaldan la política adoptada en nuestro centro, que es que la edad *per se* no debe considerarse un criterio de exclusión y que deben tomarse otros factores en cuenta, como son: la obesidad, la estancia prolongada en la UCI, el paro cardiorrespiratorio y la arteriosclerosis severa, entre otras enfermedades.

**Limitaciones del estudio:**

Su principal limitación es el tipo de estudio, ya que se trata de un trabajo unicéntrico y retrospectivo, ofreciendo un nivel de evidencia II-2, lo que supone un aumento de la posibilidad de sesgos.

Aunque apenas tenemos valores perdidos en nuestro estudio, si que ha sido representativo, ya que en algunas mediciones el tamaño muestral del que disponemos es muy pequeño, por lo que no ha sido posible establecer una buena relación estadística con los resultados obtenidos.

El tiempo de estudio ha sido corto, como para poder ofrecer una mayor significación, ya que el periodo de seguimiento en algunos pacientes no ha sido superior a dos años.

Por último hay que mencionar que el estudio se ha realizado sobre datos obtenidos hace 5 años. Teniendo en cuenta los grandes avances en muy poco tiempo, que se producen en Medicina, podrían verse reflejados en cambios sobre estudios más recientes.

# CAPÍTULO VII - CONCLUSIONES

**PRIMERA:** La edad del donante por sí sola no debe ser considerada como un criterio de exclusión en el trasplante hepático, ya que se ha observado que la utilización de injertos añosos no se asocia con mayor número de complicaciones ni con una menor supervivencia.

**SEGUNDA:** No se encontraron diferencias significativas entre los donantes octogenarios y los menores de 80 años en cuanto a complicaciones, tanto médicas como quirúrgicas, salvo por un aumento de la hipertensión postoperatoria, superior en el grupo más longevo.

**TERCERA:** Hemos observado una disminución de la supervivencia del injerto con los siguientes factores: conforme aumenta la edad del receptor, donantes entre 60 y 79 años, diabetes previa del donante, receptor VHC, trombosis arterial y trombosis portal.

**CUARTA:** Los donantes añosos pueden ser una excelente fuente de injertos hepáticos. Nuestros resultados muestran que la supervivencia del injerto procedente de donantes de 80 o más años no es diferente de las de menores de 80 años. Es más, en nuestra serie la supervivencia de los injertos octogenarios es mejor que la de donantes entre 60 y 79 años, y comparable a la obtenida en donantes menores de 60 años. La razón puede estar en la selección del injerto. De ahí la necesidad de impulsar el desarrollo de unos protocolos de selección adecuados.

# CAPÍTULO VIII - REFERENCIAS BIBLIOGRAFÍA

1. National Institutes of Health Consensus development Conference Statement: liver transplantation. June 20-23, 1983. *Hepatology*. 1984;Jan Feb; 4 (1 suppl) : 107S-110S.
2. Murray KF, Carithers Jr R. L. AASLD practice guidelines: Evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology*. 2005 Jun; 41 (6) : 1407-1432.
3. Prieto M, Aguilera V, Berenguer M, Pina R, Benlloch S. Selección de candidatos para trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol*. 2007 Jan ; 30 (1) : 42-53.
4. Orbis JF Mir J. Perspectiva histórica del trasplante hepático. En: Montero Benzo R, Vicente Guillén R . Tratado de Trasplante de Órganos Tomo 2. Arán Ediciones SL ; 2006 . p. 659-676.
5. Starzl TE, Groth CG, Bretschneider L, Moon JB, Fulginiti VA, Cotton EK et al. Extended survival in 3 cases of orthotopic homotransplantations of the human liver. *Surgery*. 1968 Apr ; 63(4) : 549-563.
6. AhmedA, KeefeEB. Current indications and contraindications for liver transplantation. *Clin Liver Dis*. 2007 May ; 11 (2) : 227-247.
7. Cuervas-Mons V, De La Rosa G, Pardo F, San Juan F, Valdivieso A, en representación del Registro Español de Trasplante Hepático. Activity and results of liver transplantation in Spain during 1984-2012. Analysis of the Spanish Liver Transplant Registry. *Med Clin (Barc)*. 2015 Apr ; 144 (8) : 337-347.
8. Adam R, Karam V, Caillez V, O Grady JG, Mirza D, Cherqui D, et al. 2018 Annual Report of the European Liver Transplant Registry (ELTR) – 50-year evolution of liver transplantation. *Transpl Int*. 2018 Dec ; 31(12) : 1293-1317.
9. Organización Nacional de Trasplante. Sociedad Española de Trasplante Hepático. Memoria de Trasplante Hepático 2017 (sitio en Internet). Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria%20Hep%C3%A1tica%202017.pdf>; 9 de diciembre de 2019.
10. Organización Nacional de Trasplantes. Sociedad Española de Trasplante Hepático. Actividad de Donación y Trasplante Hepático e Intestinal España 2019 (sitio en internet). Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Memorias/Actividad%20de%20Donac%C3%B3n%20y%20Trasplante%20Hep%C3%A1tico%20e%20Intestinal%202019.pdf> 15 de marzo de 2019.
11. Prieto M, Clemente G, Casafont F, Cuende N, Cuervas-Mons V, Figueras J, et al. Documento de consenso de indicaciones de trasplante hepático. 2002. *Gastroenterol Hepatol*. 2003 Jun-Jul ; 26 (6) : 355-375.
12. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology*. 1997 Feb ; 112 (2) : 463-472.

13. Ong JP, Younossi ZM. Epidemiology and natural history of NAFLD and NASH. *Clin Liver Dis.* 2007 Feb ; 11 : 1-16.
14. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996 Mar ; 334 (11) : 693-699.
15. Mansour JC, Aloia TA, Crane CH, Heimbach JK, Nagino M, Vauthey JN. Hilar cholangiocarcinoma: expert consensus statement. *HPB (Oxford).* 2015 Aug ; 17(8):691-699.
16. Ramos E, Lladó L. Trasplante hepático y tumores. *GH Continuada.* 10 (3) 113. 2011 May 2011 ; 10:113-117.
17. O Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, William R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology.* 1989 Aug ; 97 (2) : 439-445.
18. Mas A, Escorsell A, Fernández J. Hepatitis fulminante. En: Montoro Huguet MA, García Pagán JC, Editores. Manual de emergencias en gastroenterología y hepatología. 1 ed; 2013. p . 397-404.
19. Moya-Herrera A, Torres-Quevedo R, San Juan F, López-Andújar R, Montalvá E, Pareja E, et al. Indicaciones y resultados del trasplante hepático. *Cir Esp.* 2008 Nov ; 84 (5) :246-250.
20. CommitCommittee on Organ Procurement and Transplantation Policy, Institute of Medicine. Organ Procurement and Transplantation Assessing Current Policies and the Potential Impact of the DHHS Final Rule. Washington DC: National Academy Press; 1999.
21. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973 Aug; 60 (8) : 646-649.
22. Sociedad Española de Trasplante Hepático. Documento de consenso de la Sociedad Española de Trasplante de Hígado. Acceso al trasplante de hígado, indicaciones, controversias, priorización de listas de espera e indicadores de calidad. *Cirugía Española.* 2008 Jun ;83 (6) : 290-300.
23. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* 2001 Feb ; 33 (2) :464-470.
24. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology.* 2000 Apr; 31 (4) : 864-871.
25. Huo TI, Lin HC, Lee FY, Huo MC, Lee PC, Wu JC, et al. Occurrence of cirrhosis-related complications is a time-dependent prognostic predictor independent of baseline model for end-stage liver disease score. *Liver Int.* 2006 Feb; 26 (1) : 55-61.
26. Ruf AE, Villamil FG. Indicaciones y plazos del trasplante hepático. *Acta Gastroenterol Latinoam.* 2008 Mar; 38 (1) : 75-88.
27. Linecker M, Kronest T, Berg T, Niemann CU, Steadman RH, Dutkowski P, et al. Potentially inappropriate liver transplantation in the era of the "sickest first" policy – A search for the upper limits. *J Hepatol.* 2018 Apr ; 68 (4) : 798-813.
28. Briceño J, Marchal T, Padillo J, Solorzano G, Pera C. Influence of marginal donors on liver preservation injury. *Transplantation.* 2002 Aug ; 74 (4) : 522-526.
29. Busuttil RW, Tanaka K. The utility of marginal donors in liver transplantation. *Liver Transpl.* 2003 Jul ; 9 (7) : 651-663.
30. Petrenko A, Carnevale M, Somov A, Osorio J, Rodríguez J, Guibert E, et al. Organ Preservation into the 2020s: The Era of Dynamic Intervention. *Transfus Med Hemother.* 2019 Jun; 46 (3) : 151-172.
31. Abradelo M, Blasi A, Fundora Y, Fondevilla C, Gómez M, Sánchez V. Protocolo nacional de donación y trasplante hepático en donación en asistolia controlada. Plan para el Fomento de la Donación en Asistolia. 2015 Aug.
32. Hameed AM, Laurence JM, Lam VWT, Pleass HC, Hawthorne WJ. A systematic review and meta-analysis of cold in situ perfusion and preservation of the hepatic allograft: Working toward a unified approach. *Liver Transplant.* 2017 Dec ;23 (12) :1615-1627.
33. Moreno-Gonzalez E, Meneu-Díaz JG, Fundora Y, Ortega P, Moreno Eliola-Olaso A, García I et al. Advantages of the Piggy Back technique on intraoperative transfusion, fluid compsumption, and vasoactive drugs requirements in liver transplantation: a comparative study. *Transplant Proc.* 2003 Aug ;35 (5) : 1918-1919.
34. Rodríguez-Perálvez M, Guerrero-Misas M, Thorburn D, Davidson BR, Tsochatzis E, GurusamyKS. Maintenance immunosuppression for adults undergoing liver transplantation: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Mar ; 3 (3) : cd011639.
35. Neuberger JM, Bechstein WO, Kuypers DRJ, James M, Dirk R, Burra P, et al. Practical Recommendations for Long-Term Management of Modifiable Risks in Kidney and Liver Transplant Recipients: A Guidance Report and Clinical Checklist by the Consensus on Managing Modifiable Risk in Transplantation (COMMIT) Group. *Transplantation.* April 2017. 101 (45) :51-556
36. Silla I, Rodríguez G, Galán J. Complicaciones en el postoperatorio inmediato. En: José Mir Pallardó. *El Trasplante Hepático.* 1 ed ; 2001. p. 163-174.
37. Jaurrieta E, Casais L, Figueras J, Ramos E, Lama C, Rafecas A, et al. Análisis de 500 trasplantes hepáticos en el Hospital de Bellvitge, España. *Med Clin (Bar).* Oct 2000; 115 (14) : 521-529.
38. Settmacher U, Nüssler NC, Glanemann M, Haas R, Heise M, Bechstein WO, et al. Venous complications after orthotopic liver transplantation. *Clin Transpl.* 2000 Jun; 14 (3) : 235-241.
39. Ploeg Rj, D`Alessandro AM, Knechtle Sj, Stegall MD, Pirsch JD, Hoffmann RM, et

- al. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation-a multivariate analysis. *Transplantation*. 1993 Apr; 55 (4) : 807-813.
40. Torres-Quevedo R, Moya-Herraz A, San Juan F, López-Andújar R, Montalva E, Pareja E, et al. Indications for and results of liver retransplantation. *Transplant Proc*. 2009 Apr ; 41 (3) : 1016-1017.
41. Robles R, Sánchez-Buena F, Ramírez P, Marín C, Parrilla P. Trasplante hepático . Elsevier Editorial;S egunda Edición; 2008 .:230-236.
42. Wiesner RH, Demetris AJ, Belle SH, Seaberg EC, Lake JR, Zetterman RK, et al. Acute hepatic allograft rejection: incidence, risk factors and impact on outcome. *Hepatology*. 1998 sep ; 28 (3):638-645.
43. Wiesner RH, Batts KP, Krom RA. Evolving concepts in the diagnosis, pathogenesis and treatment of chronic hepatic allograft rejection. *Liver Transpl Surg*. 1999 sep ; 5(5) : 388-400.
44. Ghaus N, Bohlega S, Rezeig M. Neurological complications in liver transplantation. *J Neurol*. 2001 Dec; 248 (12) : 1042-1048.
45. O'Riordan A, Wong V, McQuillan R, McCormick PA, Hegarty JE, Watson AJ. Acute renal disease, as defined by the RIFLE criteria, post-liver transplantation. *Am J Transplant*. 2007 Jan ; 7 (1) : 168-176.
46. Mandell MS. Hepatopulmonary syndrome and portopulmonary hypertension in the model for end-stage liver disease (MELD) era. *Liver Transpl*. 2004 Oct;10 (10 Suppl2) : S54-S58.
47. Nazzareno G, Torbicki A, Barst R, Datervelle P, Haworth S, Higgenbottom T, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Hear J*. 2004 Dec ; 25 (24) : 2243-2278.
48. Textor SC, Canzanello VJ, Taler SJ, Schwartz L, Augustine J. Hypertension after liver transplantation. *Liver Transpl Surg*. 1995 sept ;1 (5 Suppl1) : 20-28.
49. Navasa M, Bustamante J, Marroni C, González E, Andreu H, Smañes E, et al. Diabetes mellitus after liver transplantation: prevalence and predictive factors. *J Hepatol*. 1996 Jul ;25 (1) : 64-71.
50. Gisbert C, Prieto M, Berenguer M, Bretó M, Carrasco D, de Juan M, et al. Hyperlipidemia in liver transplant recipients: prevalence and risk factors. *Liver Transpl*. 1997 Jul; 3 (4) : 416-422.
51. Everhart JE, Lombardero M, Lake JR, Wiesner RH, Zetterman RK, Hoofnagle JH. Weight change and obesity after liver transplantation: incidence and risk factors. *Liver Transpl Surg*. 1998 Jul ; 4 (4) : 285-296.
52. Reuben A. Long-term management of the liver transplant patient: diabetes, hyperlipidemia and obesity. *Liver Transpl*. 2001 Nov ;7 (11 Suppl1) : S13-S21.
53. Argüelles PO, Díaz MJ, Collera RS. Trasplante hepático, técnica de anastomosis biliar y complicaciones en una década de trabajo. *Revista Cubana de Cirugía*. 2013 sep ; 52 (4) : 257-270.
54. Berenguer M, López-Labrador FX, Wright TL. Hepatitis C and liver transplantation. *J Hepatol*. 2001 Nov ; 35 (5) : 666-678.
55. Mutimer D. Review article: hepatitis B and liver transplantation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006 Apr;23 (8) : 1031-1041.
56. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra D, Punch J, DeRoy MA, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant*. 2006 Apr; 6(4) : 783-790.
57. Organización Nacional de Trasplantes. Memoria RETH (Registro Español de Trasplante Hepático) 2018. (Internet) Organización Nacional de Trasplantes. 2018 Disponible en <http://www.ont.es/infesp/Registros/MEMORIA%20RETH%202018.pdf>
58. Stragberg SM, Howard TK, Molmenti EP, Herti M. Selecting the donor liver: risk factors for poor function after orthotopic liver transplantation. *Hepatology*. 1994 Oct ; 20 (4Pt1) : 829-838.
59. Cameron AM, Ghobrial RM, Yersiz H, Farmel DG, Lipshutz GS, Gordon SA, et al. Optimal utilization of donor grafts with extended criteria: a single-center experience in over 1000 liver transplants. *Ann Surg*. 2006 Jun; 243(6):748-753.
60. Dutkowski P, Linecker ML, De Oliveira B, Müllhapt B, Clavient PA. Challenges to liver transplantation and strategies to improve outcomes. *Gastroenterology*. 2015 Feb;148(2):307-323.
61. Feng S, Lai JC. Expanded criteria donors. *Clin Liver Dis*. 2014 Aug;18(3):633-649.
62. Bertuzzo VR, Cescon M, Odaldi F, Di Laudo N, Cucchetti A, Del Gaudio M, et al. Actual Risk of Using very Aged Donors for Unselected Liver Transplant Candidates: a European Single-Center Experience in the MELD Era. *Ann Surg*. 2017 Feb;265(2):388-396.
63. Attia M, Silva MA, Mirza DF. The marginal liver donor-an update. *Transpl Int*. 2008 Aug; 21(8):713-724.
64. Adam R, Sanchez C, Astarcioglu I, Bismuth H. Deleterious affect of extended cold ischemia time on the posttransplant outcome of aged livers. *Transpl Proc*. 1995 Feb; 27(1):1181-1183.
65. Marino IR, Doyle HR, Doria C, Aldrighetti L, Gayowski T, Scotti-Foglieni C, et al. Outcome of liver transplantation using donors 60 to 79 years of age. *Transplant Proc*. 1995 Feb; 27(1):1184-1185.
66. Emre S, Schwartz ME, Altaca G, Sethi P, Fiel M, Guy S, et al. Safe use of hepatic allograft from donors older than 70 years. *Transplantation*. 1996 Jul;62(1):62-65.

67. Cescon M, Grazi GL, Ercolani G, Nardo B, Ravaioli M, Gardini A, et al. Long-term survival of recipients of liver grafts from donors older than 80 years: is it achievable? *Liver Transpl.* 2003 Nov; 9(11):1174-1180.
68. Anderson CD, Vachharajani N, Doyle M, Lowell J, Wellen J, Shenoy S, et al. Advanced donor age alone does not affect patient or graft survival after liver transplantation. *J Am Coll Surg.* 2008 Dec; 207(6):847-852.
69. Ravaioli M, Grazi GL, Cescon M, Cucchetti A, Ercolani G, Fiorentino M, et al. Liver transplantations with donors aged 60 years and above: the low liver damage strategy. *Transpl Int.* 2009 Apr; 22(4):423-433.
70. Durand F, Levitsky J, Cauchy F, Gilgenkrantz H, Soubrane O, Francoz C. Age and liver transplantation. *J Hepatol.* 2019 Apr; 70(4):745-758.
71. Cascales-Campos PA, Ramirez P, González-Sánchez MR, Alconchel F, Martínez-Insfran LA, Sánchez-Bueno F, et al. Orthotopic Liver Transplantation With Elderly Donors (Over 80 Years of Age): A Prospective Evaluation. *Transplant Proc.* 2018 Dec; 50(10):3594-3600.
72. Mooney H, Roberts R, Cooksley WG, Halliday JW, Powell LW. Alterations in the liver with ageing. *Clin Gastroenterol.* 1985 Oct; 14(4):757-771.
73. Regev A, Schiff ER. Liver disease in the elderly. *Gastroenterol Clin North Am.* 2001 Jun; 30(2):547-563.
74. Jiménez C, Moreno E, Colina F, Palma F, Loínez C, González F, et al. Use of octogenarian livers safely expands the donor pool. *Transplantation.* 1999 Aug; 68(4):572-575.
75. Wynne HA, Cope LH, Mutch E, Rawlins MD, Woodhouse KW, James OF. The effect of age upon liver volume and apparent liver blood flow in healthy man. *Hepatology.* 1989 Feb; 9(2):297-301.
76. James OF. Gastrointestinal and liver function of old age. *Clin Gastroenterol.* 1983 Sep; 12(3):671-691.
77. Jung T, Bader N, Grune T. Lipofuscin: formation, distribution, and metabolic consequences. *Ann N Y Acad Sci.* 2007 Nov; 1119(1):97-111.
78. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA.* 2002 Jan; 287(3):356-359.
79. Petersen KF, Befroy D, Dufour S, Dziura J, Ariyan C, Rothman DL et al. Mitochondrial dysfunction in the elderly: possible role in insulin resistance. *Science.* 2003 May; 300(5622):1140-1142.
80. Slawik M, Vidal-Puig AJ. Lipotoxicity, overnutrition and energy metabolism in aging. *Ageing Res Rev.* 2006 May; 5(2):144-164.
81. Sotaniemi EA, Arranto AJ, Pelkonen O, Pasanen M. Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans: an analysis of 226 subjects with equal histopathologic conditions. *Clin Pharmacol Ther.* 1997 Mar; 61(3):331-339.
82. Le Couteur DG, Warren A, Cogger VC, Smeds O, B, Sorendsen KK, De Cabo R, et al. Old age and the hepatic sinusoid. *Anat Rec (HOBOKEN).* 2008 Jun; 291(6):672-683.
83. Watanabe T, Tanaka Y. Age-related alterations in the size of human hepatocytes. A study of mononuclear and binucleate cells. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol.* 1982; 39(1):9-20.
84. Aikata H, Takaiishi H, Kawakami Y, Takahashi S, Kitamoto M, Nakanishi T, et al. Telomere reduction in human liver tissues with age and chronic inflammation. *Exp Cell Res.* 2000 May; 256(2):578-582.
85. Landowne M, Stanley J. Aging of the Cardiovascular System. Shocknw, editor. Aging some social and biological aspect. Washington: American Association for the advancement of the Science. 1960; 159:187.
86. Bender AD. The effect of increasing age on the distribution of peripheral blood flow in man. *J Am Geriatr Soc.* 1965 Mar; 13(3):192-198.
87. DeBakey ME, Lawrie GM, Glaeser DH. Patterns of atherosclerosis and their surgical significance. *Ann Surg.* 1985 Feb; 201(2):115-131.
88. Sato T, Miwa T, Tauchi H. Age changes in the human liver of the different races. *Gerontologia.* 1970; 16(6):368-380.
89. Findor J, Pérez V, Igartua EB, Giovanetti M, Fioravanti N. Structure and ultrastructure of the liver in aged person. *Acta Hepatogastroenterol (Stuttg).* 1973 May-Jun; 20(3):200-204.
90. Wingerd J, Sponzilli EE. Concentrations of serum protein fractions in white women: effects of age, weight, smoking, tonsilectomy, and other factors. *Clin Chem.* 1977 Jul; 23(7):1310-1317.
91. Shepherd AM, Hewick DS, Moreland TA, Stevenson IH. Age as a determinant of sensitivity to warfarin. *Br J Clin Pharmacol.* 1977 Jun; 4(3):315-320.
92. Borchert DH, Glanemann M, Mogl M, Langrehr J, Neuhaus P. Adult liver transplantation using liver grafts from donors over 70 years of age. *Transpl Proc.* 2005 Mar; 37(2):1186-1187.
93. Mahrouf-Yorgov M, Collin de l'Hortet A, Cosson C, Slama A, Abdoun E, Guidotti JE et al. Increased susceptibility to liver fibrosis with age is correlated with an altered inflammatory response. *Rejuvenation Res.* 2011 Aug; 14(4):353-363.
94. Llyas G, Zhao E, Liu K, Lin Y, Testa L, Tanaka KE et al. Macrophage autophagy limits acute toxic liver injury in mice through down regulation of interleukin-1 $\beta$ . *J Hepatol.* 2016 Jan; 64(1):118-127.
95. Schmucker DL, Sanchez H. Liver regeneration and aging: a current perspective. *Curr Gerontol Geriatr Res.* 2011 Sept; 2011:8 pages.

96. Wynne HA, James OF. The ageing liver. *Age Ageing*. 1990 Jan; 19(1):1-3.
97. Le Couteur DG, Rivory LP, Pond SM. The effects of aging and nutritional state on hypoxia-reoxygenation injury in the perfused rat liver. *Transplantation*. 1994 Sep; 58(5):531-536.
98. Organización Mundial de la Salud. Diabetes (internet). Diabetes. n.d.. Disponible en [https://www.who.int/topics/diabetes\\_mellitus/es/](https://www.who.int/topics/diabetes_mellitus/es/).
99. Organización Mundial de la Salud. Hipertensión (internet). Hipertensión. n.d. Disponible en <https://www.who.int/topics/hypertension/es/>.
100. Goldberg AC. Dislipidemia (Internet). Dislipidemia. 2018 sep. Disponible en <https://www.msdsmanuals.com/es-es/hogar/trastornos-hormonales-y-metab%C3%B3licos/trastornos-relacionados-con-el-colesterol/dislipidemia-dislipemia>.
101. Organización Mundial de la Salud. Enfermedades cardiovasculares. (Internet) Enfermedades cardiovasculares. 2017 may. Disponible en <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-cvds>.
102. Organización Mundial de la Salud. Infecciones del tracto respiratorio. (Internet). Infecciones del tracto respiratorio. n.d.. Disponible en [https://www.who.int/topics/respiratory\\_tract\\_diseases/es/](https://www.who.int/topics/respiratory_tract_diseases/es/).
103. de Mattos ÁZ, de Mattos ÁA, Méndez-Sánchez N. Hepatorenal syndrome: Current concepts related to diagnosis and management. *Ann Hepatol*. 2016 Jul-Aug; 15(4):474-481.
104. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ, Hervé PH, Fallon MB, ERS (European Respiratory Society) TASK Force-PHD Scientific Committee. Highlights of the ERS Task Force on pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD). *J Hepatol*. 2005 Jun; 42(6):924-927.
105. Arguedas MR, Singh H, Faulk DK, Fallon MB. Utility of pulse oximetry screening for hepatopulmonary syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2007 Jun; 5(6):749-754.
106. Organización Nacional de Trasplantes. Donación en asistolia en España. Situación actual y Recomendaciones. (Internet) Documento Nacional de 2012. Organización Nacional de Trasplantes. 2012. Disponible en [http://www.ont.es/infesp/DocumentosDeConsenso/DONACION\\_EN\\_ASISTOLIA\\_EN\\_ESPANA\\_SITUACION\\_ACTUAL\\_Y\\_RECOMENDACIONES.pdf](http://www.ont.es/infesp/DocumentosDeConsenso/DONACION_EN_ASISTOLIA_EN_ESPANA_SITUACION_ACTUAL_Y_RECOMENDACIONES.pdf).
107. Glockner JF, Forauer AR, Solomon H, Varma CR, Perman WH. Three-dimensional gadolinium-enhanced MR angiography of vascular complications after liver transplantation. *AJR Am J Roentgenol*. 2000 May; 174(5):1447-1453.
108. Kim BS, Kim TK, Jung DJ, Kim JH, Bae IY, Sung KB, et al. Vascular complications after living related liver transplantation: evaluation with gadolinium-enhanced three-dimensional MR angiography. *AJR Am J Roentgenol*. 2003 Aug; 181(2):467-474.
109. Godd GD 3rd, Mennel DS, Zajko AB, Baron RL, Santaguida LA. Hepatic artery stenosis and thrombosis in transplant recipients: Doppler diagnosis with resistive index and systolic acceleration time. *Radiology*. 1994 Sep; 192(3):657-661.
110. Demetris AJ, Batts KP, Dhillon AP, Ferrell L, Fung J, Geller SA, et al. Banff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus document. *Hepatology*. 1997 Mar; 25(3):658-663.
111. Organización Nacional de Trasplantes. Actividad de donación y trasplante hepático España 2018. (Internet) Disponible en <http://www.ont.es/infesp/Memorias/Actividad de Donación y Trasplante Hepático.pdf>.
112. Coll E, Miñambres E, Sánchez-Fructuoso A, Fondevila C, Campo-Cañaverl de la Cruz JL, Domínguez-Gil B. Uncontrolled donation after circulatory death: a unique opportunity. *Transplantation*. 2020 Jan; 104(8):1542-1552.
113. Abradelo M, Jiménez C, Loínez C, Moreno E. Liver transplant with donated graft after controlled cardiac death. *Current situation*. *Cir Esp*. 2013 Nov; 91(9):554-562.
114. Domínguez-Gil B, Haase-Kromwijk B, Van Leiden H, Neuberger J, Coene L, Morel P et al. Council of Europe (CD-P-TO). Current situation of donation after circulatory death in European countries. *Transpl Int*. 2011 Jul; 24(7):676-686.
115. Bruna M, López R, Montalvá E, Redondo C, Moya Á, San Juan F et al. Donantes de ayer y de hoy: ¿han cambiado las características de los donantes de hígado durante los últimos 15 años? *Cir Esp*. 2008 Apr; 83(4):194-198.
116. Jiménez-Castro MB, Gracia-Sancho J, Peralta C. Brain death and marginal grafts in liver transplantation. *Cell Death Dis*. 2015 Jun; 6(6):e1777.
117. Busquets J, Xiol X, Figueras J, Jaurrieta E, Torras J, Ramos E, et al. The impact of donor age on liver transplantation: influence of donor age on early liver function and on subsequent patient and graft survival. *Transplantation*. 2001 Jun; 71(12): 1765-1771.
118. Ioannou GN. Development and validation of a model predicting graft survival after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2006 Nov; 12(11):1594-1606.
119. D'Amico F, Vitale A, Gringeri E, Valmasoni M, Carraro A, Brolese A, et al. Liver transplantation using suboptimal grafts: Impact of donor harvesting technique. *Liver transpl*. 2017 Oct; 13(10):1444-1450.
120. Asano T, Fukushima N, Kenmochi T, Matsuno N. Status F. Marginal Donors: Current and Future Status. 1 nd. Asano T, Fukushima N, Kenmochi T, Matsuno N editors; 2014.
121. Silberhumer G, Rahmel A, Karam V, Gonen M, Gyoeiri G, Kern B, et al. The difficulty in defining extend donor criteria for liver grafts: the Eurotransplant experience. *Transpl Int*. 2013 Oct; 26(10):990-998.
122. Briceño J, Solórzano G, Pera C. A proposal for scoring marginal liver grafts. *Transpl Int*. 2000; 13 Suppl 1: S249-S252.
123. Durand F, Renz JF, Alkofer B, Burra P, Clavien P-A, Porte RJ, et al. Reports of the Paris consensus meeting on expanded criteria donors in liver transplantation. *Liver Transpl*. 2008 Dec; 14(12):1694-1707.
124. Schrem H, Reichert B, Frühauf N, Becker T, Lehner F, Kleine M, et al. The Donor-

- Risk-Index, ECD-Score and D-MELD-Score all fail to predict short-term outcome after liver transplantation with acceptable sensitivity and specificity. *Ann Transplant*. 2012 Jul-Sep; 17(3):5-13.
125. Rodrigue JR, Hanto DW, Curry MP. Patients' willingness to accept expanded criteria donor liver transplantation. *Am J Transplant*. 2011 Aug;11(8):1705-1711.
126. Haugen CE, Holscher CM, Luo X, Bowring MG, Orandi BJ, Thomas AG, et al. Assessment of Trends in Transplantation of Liver Grafts from Older Donors and Outcomes in Recipients of Liver Grafts from Older Donors. *JAMA Surg*. 2019 May; 154(5):441-449.
127. Segev DL, Maley WR, Simpkins CE, Locke JE, Nguyen GC, Montgomery RA, et al. Minimizing risk associated with elderly liver donors by matching to preferred recipients. *Hepatology*. 2007 Dec; 46(6):1907-1918.
128. Haugen CE, Thomas AG, Garonzik-Wang J, Massie AB, Segev DL. Minimizing Risk Associated with Older Liver Donors by Matching to Preferred Recipients: A National Registry and Validation Study. *Transplantation*. 2018 Sep; 102(9):1514-1519.
129. Orman ES, Barritt 4th AS, Wheeler SB, Hayashi PH. Declining liver utilization for transplantation in the United States and the impact of donation after cardiac death. *Liver Transplant*. 2013 Jan; 19(1):59-68.
130. Schaubel DE, Sima CS, Goodrich NP, Feng S, Merion RM. The survival benefit of deceased donor liver transplantation as a function of candidate disease severity and donor quality. *Am J Transpl*. 2008 Feb; 8(2):419-425.
131. Grät M, Wronka KM, Patkowski W, Sypułkowski J, Grät K, Krasnodepski M, et al. Effects of Donor Age and Cold Ischemia on Liver Transplantation Outcomes According to the Severity of Recipient Status. *Dig Dis Sci*. 2016 Feb; 61(2):626-635.
132. Montenovolo MI, Hansen RN, Dick AAS, Reyes J. Donor Age Still Matters in Liver Transplant: Results From the United Network for Organ Sharing-Scientific Registry of Transplant Recipients Database. *Exp Clin Transplant*. 2017 Oct; 15(5):536-541.
133. Briceño J, Cruz-Ramírez M, Prieto M, Navasa M, Ortiz de Urbina J, Ortí R, et al. Use of artificial intelligence as an innovative donor-recipient matching model for liver transplantation: results from a multicenter Spanish study. *J Hepatol*. 2014 Nov; 61(5):1020-1028.
134. Hoofnagle JH, Lombardero M, Zetterman RK, Lake J, Porayarko M, Everhart J, et al. Donor age and outcome of liver transplantation. *Hepatology*. 1996 Jul; 24(1):89-96.
135. Moore DE, Feurer ID, Speroff T, Gorden DL, Wright KJ, Chari R, et al. Impact of donor, technical, and recipient risk factors on survival and quality of life after liver transplantation. *Arch Surg*. 2005 Mar; 140(3):273-277.
136. Burroughs AK, Sabin CA, Rolles K, Delvart V, Karam V, Buckels J, et al. 3-month and 12-month mortality after first liver transplant in adults in Europe: predictive models for outcome. *Lancet*. 2006 Jan; 367(9506):225-232.
137. Grande L, Matus D, Rimola A, Manyalic L, Cabrer C, García-Valdecasas JC, et al. Expanded liver donor age over 60 years for hepatic transplantation. *Clin Transpl*. 1998 ; 29(7):297-301.
138. Rodriguez F, Jiménez C, Rodríguez D, Loínez C, Marqués E, Pérez B, et al. Orthotopic liver transplantation with 100 hepatic allografts from donors 60 years old. *Transplant Proc*. 2002 Feb; 34(1):233-234.
139. Gastaca M, Valdivieso A, Pijoan J, Errazti G, Hernández M, González J, et al. Donors older than 70 years in liver transplantation. *Transplant Proc*. 2005 Nov; 37(9):3851-3854.
140. Zapletal Ch, Faust D, Wullstein C, Woeste G, Caspary WF, Golling M, et al. Does the liver ever age? Results of liver transplantation with donors above 80 years of age. *Transplant Proc*. 2005 Mar; 37(2):1182-1185.
141. Cescon M, Grazi GL, Cuchetti A, Ravaioli M, Ercolani G, Vivarelli M, et al. Improving the outcome of liver transplantation with very old donors with update selection and management criteria. *Liver Transpl*. 2008 May; 14(5):672-679.
142. Dirican A, Soyler V, Koc C, Yagci MA, Sarici B, Onur A, et al. Liver Transplantation With Livers From Octogenarians and a Nonagenarian. *Transplant Proc*. 2015 Jun; 47(5):1323-1325.
143. Thorsen T, Aandahl EM, Bennett W, Olausson M, Ericzon B-G, Nowak G, et al. Transplantation With Livers From Deceased Donors Older Than 75 Years. *Transplantation*. 2015 Dec; 99(12):2534-2542.
144. Washburn WK, Johnson LB, Lewis WD, Jenkins RL. Graft function and outcome of older (> or = 60 years) donor livers. *Transplantation*. 1996 Apr; 61(7):1062-1066.
145. Wiesner RH, Sorrel M, Villamil F. International Liver Transplantation Society Expert Panel. Report of the first International Liver Transplantation Society expert panel consensus conference on liver transplantation and hepatitis C. *Liver transpl*. 2003 Nov; 9(11 Suppl):S1-S9.
146. Rayhill SC, Wu YM, Katz DA, Voigt MD, Labrecque DR, Kirby PA, et al. Older donor livers show early severe histological activity, fibrosis and graft failure after liver transplantation for hepatitis C. *Transplantation*. 2007 Aug; 84(3):331-339.
147. Stewart ZA, Locke JE, Segev DL, Dagher NN, Singer AL, Montgomery RA, et al. Increased risk of graft loss from hepatic artery thrombosis after liver transplantation with older donors. *Liver transpl*. 2009 Dec; 15(12):1688-1695.
148. Malinis MF, Chen S, Allore HG, Quagliarello VJ. Outcomes among older adult liver transplantation recipients in the model of end stage liver disease (MELD) era. *Ann Transplant*. 2014 Sep; 19:478-487.
149. Grande L, Rull A, Rimola A, García-Valdecasas JC, Manyalic M, Cabrer C, et al. Outcome of patients undergoing orthotopic liver transplantation with elderly donors (over 60 years). *Transplant Proc*. 1997 Dec; 29(8):3289-3290.

150. Markmann JF, Markmann JW, Markmann DA, Bacquerizo A, Singer J, Holt CD, et al. Preoperative factors associated with outcome and their impact on resource use in 1148 consecutive primary liver transplants. *Transplantation*. 2001 Sep; 72(6):1113-1122.
151. Rull R, Vidal O, Monblan D, González FX, López-Boado MA, Fuster J, et al. Evaluation of potential liver donors: limits imposed by donor variables in liver transplantation. *Liver transpl*. 2003 Apr; 9(4):389-393.
152. Martins PN, Chang S, Mahadevapa B, Martins A, Sheiner P. Liver grafts from selected older donors do not have significantly more ischaemia reperfusion injury. *HPB (Oxford)*. 2011 Mar; 13 (3):212-220.
153. Sampedro B, Cabezas J, Fábrega E, Casafont F, Pons-Romero F. Liver transplantation with donors older than 75 years. *Transplant Proc*. 2011 Apr; 43(3):679-682.
154. Lai Q, Melandro F, Levi GB, Mennini G, Corradini SG, Merli M, et al. Use of elderly donors for liver transplantation: has the limit been reached? *J Gastrointest Liver Dis*. 2011 Dec; 20(4):383-387.
155. Alamo JM, Barrera L, Marín LM, Bernal C, Suárez G, Serrano J, et al. Results of liver transplantation with donors older than 70 years: a case-control study. *Transplant Proc*. 2011 Jul-Aug; 43(6):2227-2229.
156. Faber W, Seehofer D, Puhl G, Guckelberger O, Bertram C, Neuhaus P, et al. Donor age does not influence 12-month outcome after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc*. 2011 Dec; 43(10):3789-3795.
157. Mils K, Lladó L, Fabregat J, Baliellas C, Ramos E, Secanella L, et al. Outcomes of liver transplant with donors over 70 years of age. *Cir Esp*. 2015 Oct; 93(8):516-521.
158. Franco CC, Martínez JMA, Bellido CB, Artacho GS, Gómez LMM, Díez-Canedo JS, et al. Results of liver transplants from donor aged 70 plus: analysis of Andalusian transplant register. *Transplant Proc*. 2013;4 5(10):3647-3649.
159. Jiménez-Romero C, Caso O, Cambra F, Justo I, Alegre C, Manrique A, et al. Using old liver grafts for liver transplantation: where are the limits? *World J Gastroenterol*. 2014 Aug; 20(31):10691-10702.
160. Jiménez-Romero C, Clemares-Lama M, Manrique-Municio A, García-Sesma A, Calvo-Pulido J, Moreno-González E. Long-term results using old liver grafts for transplantation: sexagenarian versus liver donors older than 70 years. *World J Surg*;37(9):2211-2221.
161. Dasari BV, Mergental H, Isaac JR, Muijesan P, Mirza DF, Perera T. Systematic review and meta-analysis of liver transplantation using grafts from deceased donors aged over 70 years. *Clin Transplant*. 2017 Dec; 31(12):1-9.
162. Darius T, Monbaliu D, Jochmans I, Meurisse N, Desschans B, Coosemans W, et al. Septagenarian and octogenarian donors provide excellent liver grafts for transplantation. *Transplant Proc*. 2012 Nov; 44(9):2861-2867.
163. Wall W, Grant D, Roy A, Asfar S, Block M. Elderly liver donor. *Lancet*. 1993 Jan; 341(8837):121.
164. Nardo B, Masetti M, Urbani L, Caraceni P, Montali R, Filippini F, et al. Liver transplantation from donors aged 80 years and over: pushing the limit. *Am J Transplant*. 2004 Jul; 4(7):1139-1147.
165. Petridis I, Gruttadauria S, Nadalin S, Viganò J, di Francesco F, Pietrosi G, et al. Liver transplantation using donors older than 80 years: a single-center experience. *Transplant Proc*. 2008 Jul-Aug; 40(6):1976-1978.
166. Singhal A, Sezginsoy B, Ghuloom AE, Hutchinson IV, Cho YW, Jabbour N. Orthotopic liver transplant using allografts from geriatric population in the United States: is there any age limit? *Exp Clin Transplant*. 2010 Sep; 8(3):196-201.
167. Ghinolfi D, Marti J, De Simeone P, Lai Q, Pezzati D, Coletti L, et al. Use of octogenaries donors for liver transplantation: a survival analysis. *Am J Transplant*. 2014 Sep; 14(9):2062-2071.
168. Domagala P, Takagi K, Iizermans JN, Polak WG. Grafts from selected deceased donors over 80 years old can safely expand the number of liver transplants: A systematic review and meta-analysis. *Transplant Rev (Orlando)*. 2019 Oct; 33(4):209-218.
169. Cascales PA, Romero PR, González R, Zambudio AR, Martínez JM, de la Peña J, et al. Improving the waiting list by using 75-year-old donors for recipients with hepatocellular carcinoma. *Transplant Proc*. 2010 Mar; 42(2):627-630.
170. Galate L, Martín A, Parise D, González C, Ferrández C, Rodríguez MA, et al. Short-term Results of Liver Transplantation With Octogenarian Donors. *Transplant Proc*. 2018 Jan-Feb; 50(1):184-191.
171. Jiménez-Romero C, Cambra F, Caso O, Manrique A, Calvo J, Marcacuzco A, et al. Octogenarian liver grafts: is their use for transplant currently justified? *World J Gastroenterol*. 2017 May; 23(17):3099-3110.
172. Díaz F, Berenguer M. Pushing the donor limits: Deceased donor liver transplantation using organs from octogenarian donors. *Liver Transpl*. 2017 Oct; 23 Suppl 1:S22-S26.
173. Grazi GL, Cescon M, Ravaioli M, Corti B, Pinna AD. Successful liver transplantation from a 95-year-old donor to a patient with MELD score 36 and delayed graft arterialization. *Am J Transplant*. 2008 Mar; 8(3):725-726.
174. Karpen SJ. Growing old gracefully: caring for the 90-year-old liver in the 40-year-old transplant recipient. *Hepatology*. 2010 Feb; 51(2):364-365.
175. Romagnoli J, Urbani L, Catalano G, Costa A, Marciano E, Filippini F, et al. Liver transplantation using a 93-year-old donor. *Transplant Proc*. 2001 Nov-Dec; 33(7-8):3797.

# ANEXO I - ARTÍCULO PUBLICADO

ARTICLE IN PRESS



## 0102 Liver Transplantation Outcomes Using Grafts From Donors Older Than the Age of 80 Years

02 **A.V. Rabello<sup>1</sup>, M.J. Alvarez, C.S.M. Méndez, M.T. Villegas, K. M.Garneroa, A. Becerra, M. Domínguez, A.M. Raya, M. Exposito, and Y.F. Suárez**

04 <sup>04</sup> Hospital Universitario de Granada, Cirugía General y Digestiva, Granada, Spain

### ABSTRACT

We performed a retrospective cohort study between 2002 and 2014 to compare liver transplantation outcomes between recipients of grafts from donors older than and younger than the age of 80 years. Numerical variables were compared with the Student *t* test when their distribution was normal and the Mann-Whitney test when it was not, whereas categorical variables were compared with Pearson chi-squared test or Fisher test, as appropriate;  $P < .05$  was considered significant. The study included 312 patients with organs from donors younger than 80 years of age and 17 with organs from older donors. The 2 recipient groups did not significantly differ in weight, height, gender, body mass index (BMI), CHLD or MELD score, intensive care unit (ICU) or hospital stay, need for intraoperative hemoderivatives, postreperfusion syndrome, biliary or vascular complications, ischemic cholangiopathy, number of repeat surgeries, graft rejection, retransplantation, or survival at 6 months. Although earlier studies considered livers from elderly donors to be suboptimal, our results support the proposition that octogenarian donors can be an excellent source of liver grafts.

### RESULTS

The 17 patients receiving organs from donors older than 80 years (range, 80–85 years) had a mean age of 55 years, mean body mass index (BMI) of 29.5, median CHLD score of 8 and median MELD score of 14 at the time of transplantation, median intensive care unit (ICU) stay of 4 days, and median hospital stay of 21 days.

No statistically significant difference was found between the 17 patients receiving grafts from donors older than 80 years old and the 312 receiving grafts from the younger donors in height, gender, BMI, CHLD or MELD score, ICU or hospital stay, need for intraoperative hemoderivatives, number of transfusions, or time on the waiting list. In both recipient groups, the most frequent etiology of liver failure was alcohol-related disease (76.5% in recipients from donors  $\geq 80$  years vs 40.4% in those from donors <80 years), the most frequent blood group was O (61.5% vs 41.9%, respectively), and the graft was almost always

**S** PAIN has always been a leading nation in liver transplantation [1], but the difference between demand and supply is increasingly wide [2,3], leading to longer waiting times and increased mortality among potential recipients [1–3]. In our setting, this problem has been addressed by developing alternatives to conventional liver transplantation, including the use of split-liver grafts and grafts from asymptotic and elderly donors [4].

The main objective of the present study was to compare liver transplantation outcomes between recipients of grafts from donors older than and younger than the age of 80 years.

### MATERIALS AND METHODS

A retrospective cohort study was performed of the 329 consecutive liver transplantations performed in our center between 2002 and 2014; 312 of the grafts were from donors younger than 80 years of age and 17 were from older donors. Recipients were followed up for at least 6 months. Numerical variables were compared with the Student *t* test when their distribution was normal and the Mann-Whitney test when it was not; categorical variables were compared with Pearson chi-squared test when test conditions were met and Fisher test when they were not;  $P < .05$  was considered significant.

© 2015 by Elsevier Inc. All rights reserved.  
360 Park Avenue South, New York, NY 10010-1710

Transplantation Proceedings, XX, 1–2 (2015)

FLA 5.440 DTD ■ TR526623 proof ■ 8 November 2015 ■ 2:12 pm ■ cc

0041-1345/15  
http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2015.10.004

Address correspondence to Andrea Vilchez Rabello, Hospital Universitario de Granada, Cirugía General y Digestiva, Avenida de Las Fuerzas Armadas, S/N, Granada, Spain. E-mail: [arab@v.granadainformatic.com](mailto:arab@v.granadainformatic.com)

104

2 derived from brain-dead donors (100% vs 95.0%, respectively).

105 Bivariate studies also found no statistically significant  
 106 difference between recipient groups in the following: post-  
 107 reperfusion syndrome (5.88% [n = 1] of recipients from  
 108 donors  $\geq 80$  years vs 14.2% [n = 45] of recipients from  
 109 donors  $< 80$  years;  $P = .156$ ); biliary complications (11.76%  
 110 [n = 2] vs 16.02% [n = 50]; respectively;  $P = .317$ ), with  
 111 stenosis being the most frequent in both groups; vascular  
 112 complications (11.76% [n = 2] vs 17.62% [n = 55];  $P =$   
 113 .739), with arterial complications being the most frequent  
 114 type in recipients from donors  $< 80$  years (83.64% [n = 46]),  
 115 primarily arterial stenosis (56.36%). Portal complications  
 116 were observed in only 9 (16.36%) of this group of recipients,  
 117 52 of whom had a history of previous portal thrombosis.  
 118 Among recipients of grafts from donors older than 80 years,  
 119 portal thrombosis was only reported in 2, both whom had a  
 120 history of thrombectomy for previous portal thrombosis,  
 121 and there was no case of arterial complication. There was  
 122 also no significant difference between recipient groups in  
 123 ischemic cholangiopathy (0% in recipients from donors  $\geq 80$   
 124 years vs 6.09% [n = 19]) in those from donors  $< 80$  years;  
 125  $P = 1$ ; in number of repeat surgeries (17.64% [n = 3] vs  
 126 17.30% [n = 54];  $P = .16$ ), with hemoperitonium being the  
 127 most frequent motive in both groups; in graft rejection  
 128 (23.52 % [n = 4] vs 21.79% [n = 68];  $P = .56$ ), with acute  
 129 rejection being the most frequent type in both groups; in  
 130 need for retransplantation (11.76% [n = 2] vs 4.80% [n =  
 131 15]);  $P = .070$ ); or in 6-month survival (70.58% [n = 12] vs  
 132 68.91% [n = 215];  $P = 1$ ).

133 DISCUSSION

134 The relationship between donor age and liver transplantation  
 135 outcomes has been widely studied, with controversial results.  
 136 Although center studies tended to associate higher donor age  
 137 with increased morbidity-mortality [5], there have been  
 138 numerous reports of highly promising outcomes using grafts  
 139 from elderly donors [6–8]. Our data also support this age-  
 140 independent approach, evidencing no significant difference  
 141 between recipients of organs from donors who are older or  
 142 younger than 80 years of age in biliary, arterial, or portal  
 143 complications, in the number of repeat surgeries or retrans-  
 144 plantations, or in 6-month survival rates.

145 These results suggest that grafts from octogenarian do-  
 146 nors can be an excellent source for liver transplantations

155 after application of the appropriate criteria, which are based  
 156 on the characteristics of the donor in our center. Biopsy  
 157 findings are also taken into account in some settings.

158 Study weaknesses include: its retrospective design and  
 159 restriction to a single center. Moreover, the number of  
 160 donors older than the age of 80 years was small, attrib-  
 161 utable to the strict eligibility criteria, although we applied  
 162 potent statistical tests. Within these limitations, the re-  
 163 sults support the policy adopted at our center, which is  
 164 that age per se should not be considered an exclusion  
 165 criterion and that numerous other factors must be taken  
 166 into account. These include the presence/absence of the  
 167 following: obesity, which influences the degree of hepatic  
 168 steatosis; prolonged ICU stay; cardiovascular arrests;  
 169 and severe arteriosclerosis, among other diseases.

170 Because arterial complications are the most widely  
 171 feared outcome, some groups consider that grafts from  
 172 elderly donors should not be used in retransplantation  
 173 or in patients with hepatocarcinoma or those who have  
 174 undergone multiple transarterial chemoembolization  
 175 procedures.

176 In conclusion, further research is required in larger  
 177 samples of elderly donors to confirm the promising out-  
 178 comes obtained at our center using grafts from donors older  
 179 than the age of 80 years.

180 REFERENCES

181 [1] Organización Nacional de Trasplantes (ONT). 2014  
 182 [Internet]. Spain; ONT. <https://www.ont.es/>; 1995 [accessed 07/15].  
 183 [2] Franco C, Martínez J, Bellido C, et al. Results of liver  
 184 transplants from donors aged 70 plus: analysis of Andalusian  
 185 transplant register. *Transplant Proc* 2013;45:3647–9.  
 186 [3] Dariusz T, Monibatu D, Joehmans L, et al. Septuagenarian and  
 187 octogenarian donors provide excellent liver grafts for trans-  
 188 plantation. *Transplant Proc* 2012;44:2861–7.  
 189 [4] Feng S, Croodrich NP, Baraga-gresham JL, et al. Character-  
 190 istics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk  
 191 index. *Am J Transplant* 2006;6:783.  
 192 [5] Marino IR, Doyle HR, Doria C, et al. Outcome of liver  
 193 transplantation using donors 60 to 79 years old. *Transplant Proc*  
 194 1992;24:189.  
 195 [6] Zhou Y, Lu CM, Liu CL, et al. Use of elderly donors ( $\geq 60$   
 196 years) for liver transplantation. *Asian J Surg* 2004;27:114.  
 197 [7] Oh CK, Sanley HA, Pelletier SJ, et al. Implication of  
 198 advanced donor age on the outcome of liver transplantation. *Clin*  
 199 *Transplant* 2000;14:438.  
 200 [8] Gastua M, Valdivieso A, Puga J. Donors older than 70 years  
 201 in liver transplantation. *Transplant Proc* 2005;37:3851.

# ANEXO II - ARTÍCULO PUBLICADO

ARTICLE IN PRESS



ELSEVIER

## Liver Transplantation Results by Donor Age

✉ A.V. Rabelo<sup>1,\*</sup>, M.D. Bastame<sup>2</sup>, A.M. Raya<sup>3</sup>, C.S.M. Méndez<sup>3</sup>, A.R.G. Ramírez<sup>2</sup>, and Y.F. Suárez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Clínica General y Del aparato Digestivo, Hospital Universitario de Granada, Granada, Spain; and <sup>2</sup>Departamento de Investigación Biomédica y en Ciencias de la Salud, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, Spain

### ABSTRACT

**Objective.** The objective of this study was to compare liver transplantation outcomes as a function of donor age.

**Material and Methods.** We performed 212 liver transplantations between 2008 and 2014. We described a prospective cohort study and grouped the patients by liver donor age. We compared quantitative and categorical variables using statistical analysis.

**Results.** No statistically significant differences were found among any graft age groups in gender (always more males), time on waiting list, age, height, CHILD score, MELD score, need for intraoperative blood products, or intensive care unit stay. The most frequent etiology of liver failure was alcohol. A brain-dead donor was the most frequent type in all groups. The whole graft was used except in 4 cases. No statistically significant differences were found among groups in the surgical technique, postperfusion syndrome, arterial complications, biliary complications, venous complications, acute rejection, and retransplantation. The 3-year patient survival rate was 64% in the <60-year graft age group, 48% in the 60- to 69-year group, 64% in the 70- to 79-year group, and 40% in the ≥80-year group ( $P = .264$ ). The 3-year graft survival rate was 62% in the <60-year graft age group, 47% in the 60- to 69-year group, 65% in the 70- to 79-year group, and 40% in the ≥80-year group ( $P = .295$ ).

**Conclusions.** Given the need to increase the pool of liver donors, older donors should be considered as a source for liver transplantation, although careful selection is required.

1  
2  
3  
4  
5  
6  
7  
8  
9  
10  
11  
12  
13  
14  
15  
16  
17  
18  
19  
20  
21  
22  
23  
24  
25  
26  
27  
28  
29  
30  
31  
32  
33  
34  
35  
36  
37  
38  
39  
40  
41  
42  
43  
44  
45  
46  
47  
48  
49  
50  
51  
52

**T**HERE is an ever greater need for liver donors in our country and worldwide. Despite an expansion in the donor pool, a widening of indications for transplantation has increased the demand and lengthened waiting lists [1-3]. Many attempts to remedy this situation, numerous authors have proposed an extension of the conventional criteria for liver donation with the use of grafts from deceased, obese, or aged donors or the performance of split liver transplantations [1,4]. The main objective of this study was to compare liver transplantation outcomes as a function of donor age.

### MATERIALS AND METHODS

The 212 patients who underwent liver transplantation at our center between 2008 and 2014 were included in a prospective cohort study and grouped by the liver donor (graft) age: <60 years in the <50-year graft age group, 44 in the 60- to 69-year group, 58 in the 70- to 79-year group, and 14 in the >80-year group; the minimum follow-up of the patients was 6 months.

© 2016 Elsevier Inc. All rights reserved.  
230 Park Avenue, New York, NY 10169

**Statistical Analysis**  
The Mann-Whitney  $U$  test was used to compare quantitative variables between 2 graft age groups and an analysis of variance (ANOVA) to compare them among more than 2 groups. Categorical variables were compared using Pearson chi-square test or, when conditions were not met, Fisher test.  $P < .05$  was considered significant.

**RESULTS**  
No statistically significant differences were found among any graft age groups in gender balance (always more males).

\*Address correspondence to Andrea Vilchez Rabelo, Hospital Universitario Virgen de Las Nieves, Granada, Avenida de Las Fuerzas Armadas, S/n, CP: 18014 Granada, Spain. E-mail: [arabelo\\_vr25@hotmail.com](mailto:arabelo_vr25@hotmail.com)

0004-1345/16  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2016.09.025>

53  
54  
55  
56  
57  
58  
59  
60  
61  
62  
63  
64  
65  
66  
67  
68  
69  
70  
71  
72  
73  
74  
75  
76  
77  
78  
79  
80  
81  
82  
83  
84  
85  
86  
87  
88  
89  
90  
91  
92  
93  
94  
95  
96  
97  
98  
99  
100  
101  
102  
103  
104

Transplantation Proceedings, XX, 1-3 (2016)

FLA 5.4.0 DTD ■ TPS27362 proof ■ 3 November 2016 ■ 11:09 pm ■ ce

2 PABELO, BASTIANE, RAYA ET AL

Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Venous Age Groups

	<60 y	60-69 y	70-79 y	≥80 y	P
Gender balance					
Male	74 (77.1%)	40 (60.9%)	49 (64.5%)	13 (62.9%)	.166
Female	22 (22.9%)	4 (6.1%)	9 (15.5%)	1 (7.1%)	
Time on waiting list (d)	154.74	177.53	200.19	175.29	.347
Age (years)	54.43	55.14	51.41	51.79	.073
Height (cm)	168	167	168	171	.952
CHILD score	8	8	8	8	.307
MELD score	18	19	17	18	.279
Need for intraoperative blood products (red blood cell concentrates)	4.82	4.17	3.95	4.00	.352
ICU stay (d)	4.10	3.65	4.54	7.07	.589
BMI	28.64	28.83	27.08	29.52	.014

time on waiting list, age, height, CHILD score, MELD score, need for intraoperative blood products, or intensive care unit (ICU) stay. The body mass index (BMI) was significantly higher in the 60- to 69-year graft age group than in the <60-year group ( $P = .014$ ; Table 1).

The most frequent etiology of liver failure was alcohol consumption in all 4 graft age groups: <60 years,  $n = 24$  (23.0%); 60-69 years,  $n = 13$  (29.5%); 70-79 years,  $n = 29$  (38.2%); and ≥80 years,  $n = 10$  (71.4%). A brain-dead donor was the most frequent type in all age groups: <60 years,  $n = 86$  (89.6%); 60-69 years,  $n = 42$  (95.5%); 70-79 years,  $n = 56$  (96.6%); and ≥80 years,  $n = 14$  (100%). The most frequent blood type was A in all groups. The graft was always complete except for the performance of split transplantation in 4 patients, all in the <60-year group (4.2% of this group). No statistically significant differences were found among groups in the surgical technique used for the transplantation (portal, arterial, biliary reconstruction, or portocaval shunt).

No statistically significant differences were found among graft age groups in postreperfusion syndrome: <60 years,  $n = 24$  (23.5%); 60-69 years,  $n = 10$  (22.7%); 70-79 years,  $n = 12$  (21.4%); and ≥80 years,  $n = 1$  (7.1%). Of the arterial complications, thrombosis was the most frequent event in the first 3 age groups:  $n = 9$  (9.6%), 4 (9.8%), and 6 (10.7%), respectively; there was no arterial complication in the ≥80-year group. Biliary complications were recorded in 10 of the <60-year graft age group (10.6%), 7 of the 60- to 69-year group (17.1%), 13 of the 70- to 79-year group (23.2%), and 2 of the ≥80-year age group (14.3%). Ischemic cholangiopathy was recorded in 11 of the <60-year group (11.5%); none of the 60- to 69-year group (0.0%); 4 of the 70- to 79-year group (6.9%); and none of the ≥80-year group (0.0%), with arterial thrombosis as the most frequent event. Venous complications were observed in 3 of the 60- to 69-year group (6.8%), 5 of the 70- to 79-year group (8.6%), and 2 of the ≥80-year group (14.3%), with thrombosis as the most frequent complication, whereas the <60-year group included a single case of thrombosis (1.0%) and of stenosis (1.0%). Repeat surgery within the first month was required by 17 in the <69-year group

(17.7%), 7 in the 60- to 69-year group (15.9%), 12 in the 70- to 79-year group (20.7%), and 6 in the ≥80-year group (42.9%), with hemoperitonium as the main cause in all groups. Acute rejection affected 26 in the <60-year age group (27.1%); 8 in the 60- to 69-year group (18.2%); 12 in the 70- to 79-year group (2.7%), and 4 in the ≥80-year group (28.6%), whereas chronic rejection was experienced by 1 in the <60-year graft age group (1.0%), 3 in the 60- to 69-year group (6.8%); none in the 70- to 79-year group (0.0%), and 1 in the ≥80-year group (7.1%). Retransplantation was needed by 4 in the <60-year graft age group (4.2%), 1 in the 60- to 69-year group (2.3%), 2 in the 70- to 79-year group (3.4%), and 2 in the ≥80-year group (14.3%).

The 3-year patient survival rate was 64% in the <60-year graft age group, 48% in the 60- to 69-year group, 64% in the 70- to 79-year group, and 40% in the ≥80-year group, with a log-rank value of 0.264.

The 3-year graft survival rate was 62% in the <60-year graft age group, 47% in the 60- to 69-year group, 65% in the 70- to 79-year group, and 40% in the ≥80-year group, with a log-rank value of 0.295.

#### DISCUSSION

Numerous studies have been published on liver donor age, with widely discrepant results. At the beginning of suboptimal graft use, the results were generally unfavorable [4,5], but more recent research has supported their use, with apparently promising findings [6-8]. However, there have also been many reports of higher morbidity and mortality with older organs, and few studies have addressed the transplantation of grafts from donors aged older than 80 years. The present investigation found no significant differences among patients as a function of graft age, indicating that transplants from aging donors may be a good alternative to conventional transplantation.

In conclusion, given the need to increase the pool of liver donors, older donors should be considered as a source for liver transplantation, although careful selection is required. Further research is warranted on grafts from donors aged 80 years or more, on which limited data are available.

#### RESULTS BY DONOR AGE

##### ACKNOWLEDGMENTS

This study forms part of the principal author's doctoral thesis.

##### REFERENCES

- [1] Busuttil RW, Tanaka K. The utility of marginal donors in liver transplantation. *Liver Transpl* 2003;9:651-63.
- [2] Franco C, Martinez J, Bellido C, et al. Results of liver transplants from donors aged 70 plus: analysis of Andalusian Transplant Register. *Transplant Proc* 2013;45:3647-9.
- [3] Darius T, Mohitain D, Joehmann I, et al. Septuagenarian and octogenarian donors provide excellent liver grafts for transplantation. *Transplant Proc* 2012;44:2861-7.

[4] Feng S, Goodrich NP, Berggrensham JL, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant* 2006;6:783.

[5] Moore DE, Feuer ID, Sproff T, et al. Impact of donor, technical and recipient risk factors on survival and quality of life after liver transplantation. *Arch Surg* 2005;140:273-7.

[6] Dirican A, Soyer V, Koc S, et al. Liver transplantation with livers from octogenarians and a nonagenarian. *Transplant Proc* 2015;47(5):1325-5.

[7] Thorsen T, Anandhi EM, Bennet W, et al. Transplantation with livers from deceased donors older than 75 years. *Transplantation* 2015;99(12):2534-42.

[8] Garcia M, Valdivieso A, Fajal J. Donors older than 70 years in liver transplantation. *Transplant Proc* 2005;37:5851.

155	205
156	206
157	207
158	208
159	209
160	210
161	211
162	212
163	213
164	214
165	215
166	216
167	217
168	218
169	219
170	220
171	221
172	222
173	223
174	224
175	225
176	226
177	227
178	228
179	229
180	230
181	231
182	232
183	233
184	234
185	235
186	236
187	237
188	238
189	239
190	240
191	241
192	242
193	243
194	244
195	245
196	246
197	247
198	248
199	249
200	250
201	251
202	252
203	253
204	254