



ESTADO DEL RETRASPLANTE HEPÁTICO ELECTIVO EN ESPAÑA. ESTUDIO MULTICENTRICO

FACULTAD DE MEDICINA.

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

Miguel Angel Gómez Bravo

Junio 2014



D. Francisco Javier Padillo Ruiz, D^a Carmen Bernal Bellido y
D. Fernando Docobo Durantez

CERTIFICAN:

Que el trabajo de investigación que lleva por título **“Estado del Retrasplante Hepático en España. Estudio multicéntrico”** ha sido realizado por D. Miguel Ángel Gómez Bravo, licenciado en medicina y cirugía por la Universidad de Extremadura, especialista en Cirugía General y del Aparato Digestivo en el Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, y reúne las condiciones necesarias para ser leído, y defendido como trabajo de tesis para optar al grado de Doctor por la Universidad de Sevilla.

Para que conste a los efectos oportunos, expide la presente certificación en Sevilla, a 18 de Mayo de 2014.

Dirección de Tesis

Prof. Francisco Javier Padillo Ruiz

Dra. Carmen Bernal Bellido

Dr. Fernando Docobo Durántez



TESIS DOCTORAL

“ESTADO DEL RETRASPLANTE HEPÁTICO ELECTIVO EN ESPAÑA. ESTUDIO MULTICENTRICO”

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

Autor: Miguel Ángel Gómez Bravo

Directores: Francisco Javier Padillo Ruiz

Carmen Bernal Bellido

Fernando Docobo Durántez

Sevilla, Junio 2014

“En la vida todo llega”

“Por ser la mejor compañía que pude tener”

a Amelia, mi mujer...

“Ningún amor es más grande que el de un padre por sus hijos”

a mis hijos Jorge, Gonzalo y Blanca

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Carmen Bernal Bellido

Por su dirección en esta tesis, su entusiasmo y constancia

Al Dr. Ángel Bernardos Rodríguez

Por ser mi maestro y haber transformado mi vida

Al Profesor Francisco Javier Padillo Ruiz

Por su estímulo constante y apoyo profesional

Al Dr. José María Álamo Martínez

Por estar siempre al lado para que no abandone

**A toda la Unidad de Cirugía Hepato Bilio Pancreática y Trasplantes del
Hospital Virgen del Rocío**

Por permitir que mi lugar de trabajo sea una parte de mi hogar

A la Dra Lydia Barrera Pulido

Por sus detalles

**A las Unidades de Trasplante Hepático
que han participado en este estudio**

Por colaborar en el bien del conocimiento

A Elena González de Antona

Por estar siempre disponible

A Jordan Bertsch y Juan Manuel Praena

Por el soporte estadístico

Índice

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Generalidades del trasplante hepático	3
1.1.1. Antecedentes históricos del trasplante de órganos	3
1.1.2. Antecedentes históricos del trasplante hepático	4
1.1.3. Indicaciones de trasplante hepático.....	7
1.1.3.1. Cirrosis hepática de origen alcohólico.....	10
1.1.3.2. Cirrosis hepática por el virus de la hepatitis C.....	11
1.1.3.3. Cirrosis hepática por el virus de la hepatitis B.....	12
1.1.3.4. Tumores hepáticos.....	12
1.1.3.5. Otras indicaciones.....	14
1.1.4. Contraindicaciones de trasplante hepático.....	20
1.1.4.1. Contraindicaciones absolutas.....	21
1.1.4.2. Contraindicaciones relativas.....	22
1.1.5. Modelos predictivos de supervivencia.....	23
1.1.5.1. Clasificación de Child-Pugh	23
1.1.5.2. Sistema pronóstico MELD	25
1.1.6. Complicaciones del trasplante hepático.....	29
1.1.6.1. Complicaciones precoces.....	29
1.1.6.2. Complicaciones tardías.....	34
1.1.7. Inmunosupresión.....	35
1.1.7.1. Historia de la inmunosupresión en el trasplante hepático.....	35
1.1.7.2. Bases fisiológicas de la inmunosupresión.....	39
1.1.7.3. Fármacos inmunosupresores	40
1.1.7.4. Regímenes inmunosupresores.....	41
1.1.7.4.A. Terapias estándar utilizadas	42
1.1.7.4.B. Regímenes de baja toxicidad	43

1.2. Retrasplante Hepático	44
1.2.1. Generalidades del trasplante hepático.....	44
1.2.2. Incidencia del trasplante hepático.....	47
1.2.3. Aspectos éticos del trasplante hepático.....	48
1.2.4. Resultados del trasplante hepático.....	49
1.2.5. Indicaciones de trasplante hepático.....	50
1.2.6. Modelos predictivos del trasplante hepático.....	52
1.2.7. Influencia del volumen/centro.....	59
CAPÍTULO 2. JUSTIFICACIÓN	61
2.1. Justificación	63
CAPÍTULO 3. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	67
3.1. Hipótesis	69
3.2. Objetivos	71
3.2.1. Principal.....	71
3.2.2. Secundarios.....	71
CAPÍTULO 4. MATERIAL Y MÉTODO	73
4.1. Diseño	75
4.2. Población de estudio	75
4.2.1. Criterios de selección.....	75
4.2.1.1. Criterios de inclusión.....	75
4.2.1.2. Criterios de exclusión.....	75
4.3. Desarrollo del estudio	76
4.3.1. Selección de pacientes.....	76
4.3.2. Centros participantes.....	76
4.4. Variables de resultados y de exposición	77
4.4.1. Variable principal.....	77
4.4.2. Variables secundarias.....	77
4.5. Determinación del tamaño muestral	83
4.6. Base de datos	84
4.7. Análisis de datos	84
4.8. Medidas de resultados	85
4.9. Tratamiento de datos faltantes	85

CAPÍTULO 5. RESULTADOS	87
5.1. Población de estudio	89
5.2. Características demográficas de los receptores	90
5.3. Características del primer trasplante hepático	91
5.3.1. Datos del donante.....	91
5.3.2. Tipo de trasplante hepático	92
5.3.3. Indicaciones del primer trasplante hepático.....	92
5.3.4. Antecedentes personales previos al trasplante hepático.....	93
5.3.5. Serología del donante y receptor en el primer trasplante.....	94
5.3.6. Tratamiento inmunosupresor del primer trasplante hepático.....	95
5.4. Datos relacionados con el Retrasplante Hepático Electivo (ReTHE)	96
5.4.1. Datos del donante del ReTHE	96
5.4.2. Indicaciones del Retrasplante hepático electivo	97
5.4.3. Tiempo en lista de espera hasta el ReTHE	99
5.4.4. Antecedentes personales previos al ReTHE	99
5.4.5. Serología del receptor y donante del ReTHE	100
5.4.6. Aspectos quirúrgicos del ReTHE	102
5.4.6.1. Tiempo quirúrgico	102
5.4.6.2. Tiempo de isquemia fría	103
5.4.6.3. Piggy Back	104
5.4.6.4. Anastomosis Porto-Cava	105
5.4.6.5. Anastomosis vena porta	105
5.4.6.6. Anastomosis arteria hepática	105
5.4.6.7. Necesidades transfusionales	106
5.4.6.8. Reconstrucción de la vía biliar	107
5.4.7. Tratamiento inmunosupresor del ReTHE.....	108
5.5. Resultados del ReTHE según la serología del receptor VHC +/-	109
5.6. Indicadores pronósticos del ReTHE	112
5.6.1. Índice de Rosen	115
5.6.2. Índice de Meld	115
5.6.3. Índice de Child	119
5.7. Resultados de seguridad del retrasplante hepático electivo	120
5.7.1. Complicaciones precoces	120
5.7.2. Rechazo	124
5.7.3. Mortalidad	125

5.8. Variables de eficacia del trasplante hepático electivo.....	127
5.8.1. Supervivencia global del ReThe.....	127
5.8.2. Supervivencia del ReThe según el periodo de realización.....	128
5.8.2.1. Supervivencia del ReThe en la etapa 2000-2005	128
5.8.2.2. Supervivencia del ReThe en la etapa 2006-2010	129
5.8.3. Supervivencia global del ReThe según serología del receptor VHC +/-.....	130
5.8.3.1. Supervivencia del ReThe en la etapa 2000-2005.....	131
5.8.3.2. Supervivencia del ReThe en la etapa 2006-2010.....	132
5.8.4. Supervivencia del ReThe según la edad del donante.....	134
5.8.5. Supervivencia del ReThe según el género del donante.....	135
5.8.6. Supervivencia del ReThe según la edad del receptor.....	136
5.8.7. Supervivencia del ReThe según el género del receptor.....	137
5.8.8. Supervivencia del ReThe según los antecedentes del receptor.....	138
5.8.8.1. Diabetes.....	138
5.8.8.2. Dislipemia.....	139
5.8.8.3. Obesidad.....	140
5.8.8.4. Hipertensión arterial.....	141
5.8.8.5. Insuficiencia renal.....	142
5.8.8.6. Encefalopatía hepática.....	143
5.8.8.7. Ascitis.....	144
5.8.9. Supervivencia del ReThe según índice de Rosen.....	145
5.8.10. Supervivencia del ReThe según el Meld.....	146
5.8.11. Supervivencia del ReThe según análisis histológico del explante.....	147
5.8.11.1. Supervivencia del ReThe por Rechazo Agudo.....	147
5.8.11.2. Supervivencia del ReThe por Rechazo Crónico.....	148
5.8.11.3. Supervivencia del ReThe en la recidiva de la enfermedad primaria.....	149
5.8.11.4. Supervivencia del ReThe en la Colangiopatía isquémica	150
5.8.12. Supervivencia del ReThe según la serología VHC+/-	151
5.8.12.1. Supervivencia del ReThe según serología VHC y edad del receptor	152
5.8.12.2. Supervivencia del ReThe según serología VHC y edad del donante	155
5.8.12.3. Supervivencia del ReThe según serología VHC e índice de Meld	157
5.8.12.4. Supervivencia del ReThe según serología VHC e índice de Rosen	159
5.9. Factores relacionados con la supervivencia del ReThe (modelo de Cox).....	162

CAPÍTULO 6. DISCUSIÓN	165
6.1. Introducción a la discusión	169
6.2. Análisis de la metodología empleada en el estudio	175
6.2.1. Aspectos generales.....	175
6.2.2. Limitaciones del estudio.....	180
6.3. ¿Cuál es la supervivencia del ReThe en España?	181
6.4. Factores del Donante, Receptor y Quirúrgicos implicados en el pronóstico en el ReThe?	185
6.4.1. Género.....	185
6.4.2. Edad	188
6.4.3. Antecedentes del receptor	194
6.4.4. Características del primer TH y causas del ReThe	199
6.4.5. Tipo de injerto utilizado en el ReThe	201
6.4.6. Aspectos quirúrgicos relacionados con el ReThe	202
6.4.7. Análisis histológico del explante en el ReThe	207
6.5. ¿Se deben establecer diferencias ante un ReThe en los pacientes con serología VHC+?	209
6.6. ¿Los modelos predictivos MELD y ROSEN se correlacionan con la supervivencia del ReThe en España?	219
6.7. ¿Se debe contraindicar el ReThe?. Perspectivas presentes	229
CAPÍTULO 7. CONCLUSIONES	235
CAPÍTULO 8. BIBLIOGRAFÍA	239
ANEXOS	257
ANEXO 1. Consentimiento informado.....	259
ANEXO 2. Aprobación Comité Ético.....	263
ANEXO 3. Centros participantes	271
ANEXO 4. Abreviaturas utilizadas	275

CAPÍTULO 1

INTRODUCCION

1.1. GENERALIDADES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO.

1.1.1. Antecedentes históricos del trasplante de órganos sólidos.

El trasplante de órganos es uno de los grandes logros de la medicina del siglo XX y se ha convertido en el resultado de los notables avances de la técnica quirúrgica y del descubrimiento de los fármacos inmunosupresores que posibilitan la tolerancia del órgano trasplantado en un individuo.

En los comienzos del siglo XX los trabajos en un laboratorio de cirugía experimental llevados a cabo por el cirujano austríaco Emerich Ullmann (1), permitió realizar los primeros trasplantes renales en el cuello de un perro y una cabra. Esto, junto con el perfeccionamiento de las técnicas de suturas vasculares en 1902 por, Alexis Carrel (2) (Premio Nobel de Medicina, 1912), condujo a la aplicación del trasplante renal.

El primer trasplante renal realizado en un humano tuvo lugar en Ucrania en 1933 y fue llevado a cabo por el médico ruso Yu Voronoy (3) y los primeros trasplantes renales en humanos se realizaron con éxito en París en 1951. Sólo en 1954 se obtiene una sobrevivida a largo plazo de un injerto renal, gracias al primer trasplante de riñón de donante vivo entre dos hermanos gemelos idénticos (trasplante singénico) en Boston, USA (4).

Con estas experiencias iniciales, los médicos confirmaron que el traspaso de un tejido humano a otra persona provoca reacciones inmunológicas que pueden destruir el órgano trasplantado: el rechazo inmunológico descrito por P. Medawar, que junto al descubrimiento realizado por el Premio Nobel de Medicina en 1980 Jacques Dausset (París), Rose Payne (Stanford) y Jon Van Rood (Leidin) (5), quienes identificaron los antígenos de histocompatibilidad leucocitaria (HLA) como proteínas de membrana de autorreconocimiento específicas de cada ser humano, se estableció una teoría: el trasplante de órganos sería ideal entre 2 personas con el mismo patrón de antígenos de histocompatibilidad.

La evolución de los trasplantes de órganos ha cambiado paulatinamente respecto de la

situación ideal de ser genéticamente idénticos y sin rechazo, ya que, a partir de los años 60 se realizaron trasplantes de órganos entre gemelos no idénticos, luego de donante y receptor emparentados, y finalmente entre donante y receptor no emparentados; que tuvieron éxito debido a la existencia de las terapias inmunosupresoras.

1.1.2 Antecedentes históricos del trasplante hepático.

En 1955 en los E.E.U.U. se inicia la historia de los trasplantes de hígado cuando C. Stuart Welch (6) realiza en Albany, New York el primer trasplante hepático (TH) con éxito en un modelo de experimentación animal. Sería en marzo de 1963, en Denver (Colorado), cuando se lleva a cabo el primer TH en humanos por Thomas E. Starzl (7) en un niño de 3 años con atresia de vías biliares.

En la década de los 60 y 70, los trabajos del cirujano Starzl en Pittsburgh, permitieron el desarrollo de las técnicas quirúrgicas esenciales para hacer factible el TH, junto a Sir Roy Calne (8) en Cambridge (Inglaterra) quien estableció las bases de la inmunosupresión del trasplante.

A finales de la década de los 50 y principios de los 60, Dameshek *et al* (9) introdujo el uso de 6-mercaptopurina o azatioprina (AZA) como inmunosupresor de forma aislada sin éxito, sin embargo, sería la combinación con esteroides (EST), la que permitió los primeros resultados satisfactorios en el trasplante, y observó que los *bolus* de EST revertían el rechazo celular agudo (10).

En 1978, Calne introdujo un fármaco que actuaba como inhibidor de la calcineurina (ICN), la ciclosporina (CsA), con gran potencial inmunosupresor, pero también gran toxicidad y de difícil manejo (11) y en 1980, Starzl y sus colaboradores publicaron una mejoría en la supervivencia de los receptores de TH tras la utilización de CsA asociada EST, consiguiendo doblar la supervivencia al año (del 30 al 60%) (12), este hecho impulsó el interés por el TH y las terapias inmunosupresoras.

En junio de 1983, tuvo lugar la primera conferencia de consenso del *National Institute of Health*, esta conferencia concluye diciendo que el trasplante hepático es una modalidad terapéutica válida para las enfermedades hepáticas en estado terminal” (13). Sería a partir de esta fecha cuando hay una rápida expansión de los programas de TH a nivel mundial.

A pesar de que el hígado presenta reacciones inmunológicas menos agresivas que el resto de órganos sólidos trasplantados, el 25-70% de los pacientes TH sufren al menos un episodio de rechazo agudo (RA) durante los primeros 90 días postrasplante. Dichos episodios, pueden ser revertidos con un tratamiento inmunosupresor (10), y actualmente, es excepcional la pérdida del injerto secundaria a un episodio de RA (14) (15) (16) (17). (Tabla 1).

Tabla 1. Incidencia del rechazo agudo según tratamiento inmunosupresor

	Incidencia de rechazo agudo	Protocolo inmunosupresor
Busuttill (1987)	100%	CsA, EST,OKT3
Klintmalm (1989)	61%	CsA, EST
Wiesner (1998)	68% - 76%	FK+EST/ CsA +EST±AZA
Rolles (1999)	66% – 65%	FK/ CsA
Neuhaus (2002)	35%	CsA +EST+Basiliximab
Levy (2004)	26% - 24%	CsA +EST/FK+EST±AZA

EST: Esteroides. AZA: Azatioprina. CsA: Ciclosporina. FK: Tacrolimus. OKT3: Anticuerpos anti-CD3.

En la actualidad existe un amplio arsenal terapéutico entre cuyas posibles combinaciones e individualizadas dosificaciones reside el éxito de la evolución clínica del paciente TH.

A su vez y simultáneamente al desarrollo de la técnica quirúrgica en el receptor, se han producido innovaciones en la técnica de extracción de órganos, mejoras en las técnicas y soluciones de preservación en frío, del Ringer lactato se pasó a la solución de Collins y más recientemente a la solución de Wisconsin, Celsior y Custodiol (HTK).

Por otro lado, el creciente aumento de los candidatos y la subsiguiente escasez de donantes que esto lleva implícito, condujeron al desarrollo de técnicas adicionales para intentar aumentar la fuente de donantes. Tabla 2.

Tabla 2. Nuevos métodos para aumentar el pool de donantes.

-
- 1.- Aceptación de donantes subóptimos.
 - 2.- Reducción de injertos.
 - 3.- Técnica de Split.
 - 4.- Donante vivo.
 - 5.- Trasplante secuencial o en dominó
 - 6.- Donante a corazón parado.
 - 7.- Perfusión rápida y extracción en bloque.
 - 8.- Xenotrasplante.
 - 9.- Aplicación de técnicas alternativas que permiten reducir o retrasar la necesidad del trasplante:
 - Radiofrecuencia.
 - Quimioembolización.
 - Alcoholización.
 - Resección.
 - TIPS.
-

Los injertos reducidos han hecho posible la utilización de donantes adultos en niños (18). Las técnicas de partición hepática o “Split” permite la división de un injerto hepático para dos receptores (19) (20). El trasplante secuencial o en dominó, posibilita la implantación de un hígado de un paciente con la enfermedad hereditaria como la polineuropatía amiloidótica familiar (PAF) a otro receptor, generalmente de edad avanzada, y a la vez que el portador de la enfermedad recibe un trasplante hepático de donante cadáver.

La técnica de donación de vivo ha tenido gran impacto y continúa siendo la principal fuente de donación en países Asiáticos, donde el concepto de muerte cerebral no es bien aceptado por la sociedad (21), ésta junto a la técnica de extracción de órganos a corazón parado en sus diferentes modalidades (asistolia) podrían ser una respuesta eficaz a la escasez actual de donantes (22) y a la presión de las listas de espera de muchos centros hospitalarios.

1.1.3. Indicaciones de trasplante hepático.

El trasplante hepático es hoy en día, el tratamiento de elección en pacientes con enfermedad hepática en estado terminal, aguda o crónica, no curable con otras modalidades de tratamientos, y que ponen en peligro la vida o induce un deterioro importante de la calidad de vida del paciente.

Más de 20.000 trasplantes hepáticos han sido realizados en España, más de 120.000 trasplantes hepáticos han sido realizados en toda Europa hasta el año 2013 y solo en el último año han sido más de 23.000 los TH realizados en todo el mundo, según datos del registro mundial de trasplante. En nuestro país la desproporción entre el número de candidatos a trasplante hepático y el número de donantes es de 4/1 (23) (figura 1). Lo que traduce el aumento del tiempo en lista de espera, el agravamiento de la enfermedad de base y mortalidad en lista de espera para recibir un órgano (24).

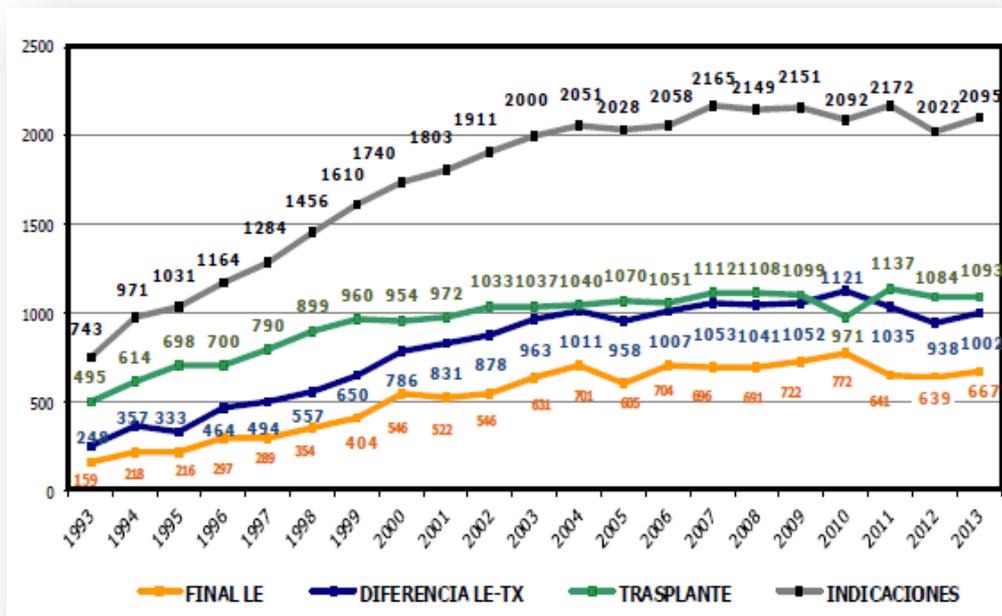


Figura 1. Evolución de la Lista de Espera de Trasplante Hepático (www.ont.es).

Por eso, una de las principales metas en el TH, es realizar una adecuada selección de los candidatos, definir las indicaciones y contraindicaciones de forma precisa, y fijar el

tiempo y el momento más adecuado para llevar a cabo el trasplante hepático dentro de la evolución natural de la enfermedad.

La insuficiencia hepática por hepatopatía crónica o la cirrosis de diversas etiologías, la insuficiencia hepática aguda grave, algunos tumores primarios de hígado, las anomalías hepáticas congénitas, los trastornos metabólicos cuya deficiencia reside en el hígado, y el retrasplante (ReTH) por fracaso del hígado trasplantado previamente independientemente del momento en que ocurra, son las principales indicaciones actuales del TH.

En la tabla 3 quedan reflejadas las indicaciones de TH en la actualidad. En la figura 2 y tabla 4 y 5 se enumeran las indicaciones más frecuentes en 2013 de TH en España y EE.UU. respectivamente.

Tabla 3-I. Enfermedades susceptibles de trasplante hepático.

1.- ENFERMEDADES HEPÁTICAS CRÓNICAS

Enfermedades crónicas hepatocelulares

- Cirrosis hepática virus B y delta.
- Cirrosis hepática virus C.
- Cirrosis hepática autoinmune.
- Cirrosis hepática tóxica.
- Cirrosis hepática criptogenética.
- Cirrosis alcohólica.

Enfermedades hepáticas crónicas colostásicas

- Cirrosis biliar primaria y secundaria.
- Colangitis esclerosante primaria.
- Atresia de las vías biliares.
- Síndrome de Byler.
- Síndromes colostásicos familiares.

Enfermedades vasculares con afectación crónica avanzada

- Síndrome de Budd-Chiari (déficit de proteínas anticoagulantes...).
 - Enfermedad venoclusiva hepática.
 - Cirrosis de origen cardíaco.
-

Tabla 3-II. Enfermedades susceptibles de trasplante hepático.

2.- INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA

- Hepatitis B, A, D, E y C.
 - Drogas: paracetamol, isoniacida, rifampicina, etc.
 - Metabólicas: enfermedad de Wilson.
 - Tóxicos: tetracloruro de carbono (uso industrial) y setas (*Amanita Phalloides*).
 - Hepatitis isquémicas (shock, Budd-Chiari agudo, trombosis portal, arterial, ligadura arterial) esteatosis aguda del embarazo, etc.
 - Traumatismos hepáticos o accidentes quirúrgicos.
-

3.- ENFERMEDADES METABÓLICAS

- Hemocromatosis.
 - Enfermedad de Wilson.
 - Deficiencia de alfa 1- antitripsina.
 - Hiperoxalosis primaria.
 - Enfermedad del almacenamiento del glucógeno tipo (I y IV).
 - Tirosinemia.
 - Ficosis quística.
 - Hipercolesterolemia familiar homocigota.
 - Polineuropatíaamiloidótica familiar.
-

4.- TUMORES HEPÁTICOS PRIMITIVOS O METASTÁSICOS

- Tumores hepáticos benignos (adenomatosis hepática, hiperdisplasia nodular, etc.).
 - Neoplasias primarias de hígado (hepatocarcinoma y hematoma fibrolamelar).
 - Colangiocarcinoma.
 - Hepatoblastoma, hemangioendotelioma epitelial y angiosarcoma
 - Metástasis de tumor neuroendocrino.
-

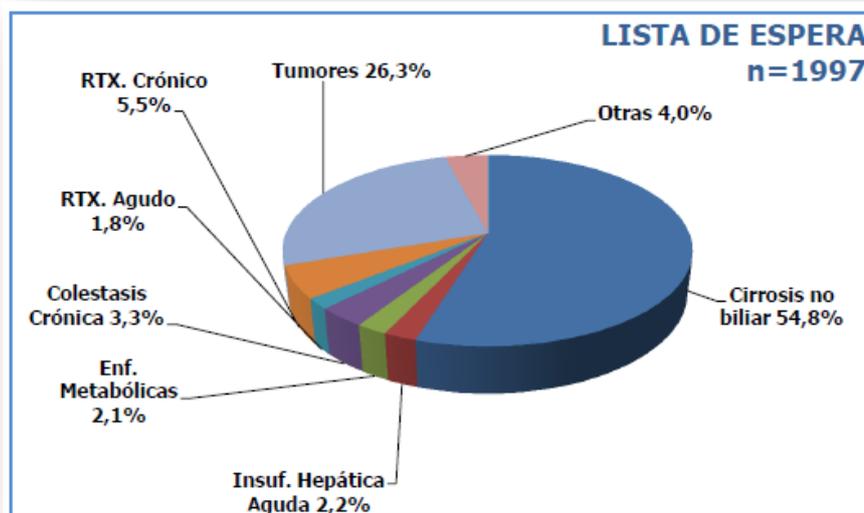


Figura 2. Indicaciones de TH de adultos en España en el año 2012 (www.ont.es).

Tabla 4. Características de los pacientes receptores de hígado en Estados Unidos.

(<http://optn.transplant.hrsa.gov>).

	Year of Transplant									
	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008
Total	4,498	4,595	4,672	4,969	5,351	5,848	6,121	6,363	6,228	6,069
Primary Diagnosis										
Non-Cholestatic Cirrhosis	2,895	2,962	2,969	3,083	3,149	3,514	3,678	3,707	3,544	3,391
Cholestatic Liver Disease/Cirrhosis	498	476	470	501	528	532	487	565	583	475
Acute Hepatic Necrosis	405	427	363	360	355	424	449	368	362	324
Biliary Atresia	188	161	172	164	175	187	179	144	178	180
Metabolic Diseases	150	164	171	151	183	180	201	217	172	180
Malignant Neoplasms	97	84	142	333	373	483	640	808	825	1,061
Other	265	321	385	377	588	528	487	554	564	458
Primary Diagnosis (%)										
Non-Cholestatic Cirrhosis	64.4%	64.5%	63.5%	62.0%	58.8%	60.1%	60.1%	58.3%	56.9%	55.9%
Cholestatic Liver Disease/Cirrhosis	11.1%	10.4%	10.1%	10.1%	9.9%	9.1%	8.0%	8.9%	9.4%	7.8%
Acute Hepatic Necrosis	9.0%	9.3%	7.8%	7.2%	6.6%	7.3%	7.3%	5.8%	5.8%	5.3%
Biliary Atresia	4.2%	3.5%	3.7%	3.3%	3.3%	3.2%	2.9%	2.3%	2.9%	3.0%
Metabolic Diseases	3.3%	3.6%	3.7%	3.0%	3.4%	3.1%	3.3%	3.4%	2.8%	3.0%
Malignant Neoplasms	2.2%	1.8%	3.0%	6.7%	7.0%	8.3%	10.5%	12.7%	13.2%	17.5%
Other	5.9%	7.0%	8.2%	7.6%	11.0%	9.0%	8.0%	8.7%	9.1%	7.5%

1.1.3.1. Cirrosis hepática de origen alcohólico.

La alteración de la estructura del hígado por los procesos de cicatrización (fibrosis) producidos en el hígado por efecto del consumo de alcohol durante un tiempo prolongado, constituye una de las primeras indicaciones de TH según datos del RETH y requiere una selección adecuada de la repercusión extra-hepática de la enfermedad (cardiomiopatía, malnutrición, daño neurológico) y de la abstinencia en el consumo (25). La supervivencia de estos pacientes es similar a los no alcohólicos en los primeros años pos-TH y superiores a los 10 años pos-TH, respecto al resto de indicaciones. El riesgo de recidiva de la ingesta alcohólica se estima alrededor del 20% y ha sido motivo de controversia.

1.1.3.2. Cirrosis hepática por el virus de la hepatitis C

La cirrosis hepática secundaria a la infección por VHB representa el 8-10% de las indicaciones de TH en España y se trata de una excelente indicación de TH y los criterios de selección son similares a los de otras indicaciones (25).

La cirrosis por VHC es una de las indicaciones más frecuentes en nuestro país (Tabla 5), representando entre el 30-50% de las indicaciones del RETH, aunque en numerosas ocasiones va ligada a otras etiologías: cirrosis por alcohol, por VHB, hepatocarcinoma, etc. Los criterios de indicación de TH son similares a los de otras etiologías.

Tabla 5: Diagnóstico de los receptores de Trasplante hepático. (www.ont.es).

DIAGNÓSTICO PRINCIPAL DE LOS RECEPTORES	TOTAL		VIRUS C	
	n	%	Positivo	Negativo
Cirrosis Alcohólica	5396	30	365	4764
Cirrosis por VHC	4408	24.5	4222	-
Carcinoma Hepatocelular	3205	17.8	1775	1312
Fallo hepático agudo	847	4.7	36	744
Cirrosis por VHB	777	4.3	45	692

Teniendo en cuenta que la recidiva del virus en el injerto hepático es universal (portador crónico), provoca lesiones histológicas hasta en el 50% de los injertos y en un 25% el desarrollo de cirrosis, hasta la fecha las posibilidades de detener la evolución de la hepatitis crónica hacia el desarrollo de la cirrosis eran escasas, sin embargo en la actualidad, la introducción de nuevos fármacos antivirales (26) (27) como el interferón y ribavirina, boceprevir, telaprevir, sofosbuvir.... para tratar la hepatitis C, abren nuevas expectativas terapéuticas.

Los pacientes trasplantados por VHC presentan una tasa de supervivencia a medio y largo plazo menor que para el resto de indicaciones (25) (28; 29)

1.1.3.3. Cirrosis hepática por virus de la hepatitis B

La cirrosis crónica por VHB es considerada como indicación de TH válida cuando el HBeAg y el DNA del VHB son negativos por hibridación o PCR. Previamente, la tendencia era la de no trasplantar a aquellos enfermos que tuvieran datos de replicación viral activa dados los malos resultados obtenidos de forma precoz con pérdidas tempranas del injerto. Afortunadamente, la aparición de fármacos que logran negativizar dicha replicación ha permitido su inclusión en lista de espera y mejorar los resultados, considerándose actualmente solo una contraindicación relativa. Los principales fármacos antivirales empleados son la lamivudina, tenofovir y gammaglobulina que logran la negativización del DNA-VHB en prácticamente la totalidad de los pacientes positivos previamente y garantizar la protección tras el TH.

1.1.3.4. Tumores hepáticos

- **Tumores hepáticos benignos**, la indicación de TH se reserva para aquellos tumores en los que la resección es imposible, por su localización, por el parénquima hepático remanente insuficiente tras la extirpación o cuando sus complicaciones frecuentes pudieran comprometer la vida del paciente. Según datos de los diferentes registros (RETH, UNOS, ELTR), la Enfermedad Poliquística del Hígado (PLD) constituye el 75% de estas indicaciones, seguida de la adenomatosis hepática y hemangiomas gigantes (Tabal 6).

Tabla 6. Tumores hepáticos benignos tratados con trasplante hepático.

	UNOS database (394 cases) ^a	ELTR database (902 cases) ^b	RETH (119 casos)
Polycystic liver disease	301 (76.4%)	626 (69.4%)	85 (71,4%)
Hepatic adenoma and adenomatosis	42 (10.6%)	61 (6.8%)	13 (10,9%)
Hepatic cavernous hemangioma	15 (3.8%)	77 (8.5%)	6 (5%)
Nodular regenerative hyperplasia	3 (0.7%)	34 (3.8%)	8 (6,7%)
Others	33 (8.4%)	104 (11.5%)	7 (5,8%)
^a From 1989 to 2008. ^b From 1968 to 2008.			1984-2011

- El **Carcinoma Hepatocelular** (HCC) es el tumor maligno hepático causante de la muerte anual de entre 250,000 y un millón de personas en el mundo. Es la sexta neoplasia más frecuente y ocupa el cuarto lugar entre las causas de mortalidad relacionadas con el cáncer. Es la primera neoplasia primaria de hígado en frecuencia que se desarrolla en la mayoría de los casos sobre hígado cirrótico. Es la tercera causa de TH en España (24,2%), representando el 17.8% del total de indicaciones de TH según datos del RETH (30).

La resección quirúrgica, junto con otras técnicas como la alcoholización, la radiofrecuencia, la quimioembolización arterial o la quimioterapia adyuvante, constituyen las opciones terapéuticas disponibles en el momento actual junto al TH.

El TH es el tratamiento de elección del HCC en los pacientes cirróticos bien seleccionados con nódulo único (< 5 cm) y estadios B-C de Child-Pugh o con varios nódulos (hasta tres con diámetro máximo de 3 cm) con independencia del estadio Child-Pugh. La ampliación de los criterios clásicos debe ser respaldada por los resultados de estudios futuros prospectivos con criterios radiológicos pre-TH bien definidos. La presencia de HCC fuera del hígado, los tumores multicéntricos y la invasión vascular macroscópica constituyen contraindicaciones absolutas al TH. La ventaja que ofrece el TH frente a otros tipos de tratamiento, estriba en que no sólo elimina el tumor sino que también cura la cirrosis y su potencial oncogénico (31).

- El **Colangiocarcinoma**, es un tumor maligno que se origina en el epitelio de los conductos biliares, distinguiéndose una variedad intrahepática (Colangiocarcinoma periférico) y otra perihiliar (Colangiocarcinoma central o tumor de Klatskin). El colangiocarcinoma representa el 0,7% de las indicaciones de TH en España. Los resultados del TH han sido, en general, decepcionantes, con supervivencias a los 5 años de alrededor del 25% y tasas de recidiva muy altas, incluso en tumores pequeños. Aunque en términos oncológicos una tasa de supervivencia del 25% a los 5 años puede ser aceptable, no se considera apropiado utilizar órganos en indicaciones con una probabilidad de supervivencia inferior al 50% a los 5 años

(25). En un estudio reciente se han aportado resultados mejores en pacientes muy seleccionados, sometidos a tratamientos con quimioterapia y radioterapia y laparotomía exploradora para la estadificación antes de realizar el TH (32) . Este novedoso enfoque no ha sido validado todavía, por tanto el colangiocarcinoma no es, actualmente, una indicación aceptable de TH, excepto en el contexto de ensayos o protocolos clínicos en los que exista una selección muy cuidadosa de los pacientes (33).

- Existen otras neoplasias hepáticas que se desarrollan sobre hígado sano y que tienen como primera opción terapéutica la resección hepática, estas son el hepatocarcinoma fibrolamelar, los hemangiomas, los hemangioendotelomas y las metástasis de tumores endocrinos. En el caso de que estos tumores sean muy extensos y la capacidad funcional del hígado remanente pudiera quedar disminuida o exista un amplio riesgo de degeneración maligna, el TH podría estar indicado.

Se han publicado buenos resultados de supervivencia con algunos tumores neuroendocrinos de páncreas (gastrinomas, glucagonomas, vipomas, carcinoides y apudomas), siendo el tumor carcinoide el que mejores resultados aporta (34) (35). Así tanto en la experiencia del grupo del *Mount Sinai*, como en un estudio multicéntrico francés, la supervivencia a los cinco años fue del 36% y en el subgrupo de pacientes con tumor carcinoide los resultados fueron más favorables alcanzando supervivencias del 69% (36).

1.1.3.5. Otras indicaciones

- **Cirrosis biliar primaria (CBP)**

Es una enfermedad crónica de origen desconocido que cursa con inflamación y destrucción de los conductos biliares intrahepáticos, colostasis y con el tiempo cirrosis. Fue la primera enfermedad aceptada como indicación para TH, constituye el 5% de las indicaciones de TH en España (25) y afecta predominantemente a mujeres de edad media. Cuando la enfermedad se hace sintomática, presentan prurito, ictericia y

problemas derivados de la mala absorción de vitaminas liposolubles y calcio. Más adelante aparecen los síntomas propios de la cirrosis e hipertensión portal: ascitis, encefalopatía, HDA (hemorragia digestiva alta) por rotura de varices e hiperbilirrubinemias elevadas.

Se indicará el trasplante hepático ante:

- Bilirrubina superior a 6 mg/dl.
- Hemorragia Digestiva por rotura de varices
- Prurito Intratable
- Astenia invalidante.
- Enfermedad ósea (osteopenia)
- Ascitis

El TH aumenta de forma significativa las expectativas de vida y mejora la calidad de vida respecto a otras alternativas terapéuticas, aunque se admite que la enfermedad podría recidivar en el injerto con alguna frecuencia, la supervivencia a 1,5 y 10 años tras el TH de la serie española presenta resultados excelentes: 89,7%, 85,9% y 77,75% respectivamente (30).

- **Colangitis esclerosante primaria (CEP)**

Es otra enfermedad colestática crónica, de origen desconocido, que afecta más frecuentemente a varones y consiste en la inflamación crónica y posterior fibrosis de los conductos biliares intra y extrahepáticos, siendo la evolución natural hacia la cirrosis de origen biliar. La clínica que presenta es secundaria a colangitis bacterianas de repetición, síntomas propios de colostasis crónica y síntomas secundarios a la cirrosis. No existe ningún tratamiento específico para esta enfermedad (37).

La CEP es una causa poco frecuente de TH en España (1,5% de las indicaciones del RETH), pero la supervivencia alcanzada con el TH es elevada: 88,6%, 83,3% y 73,9% a 1,3 y 5 años (30), con resultados en calidad de vida excelentes.

La coincidencia de HCC en el injerto disminuye la supervivencia.

Además de las indicaciones generales del TH comunes a todas las hepatopatías crónicas, el TH en la CEP estaría indicado cuando existe:

- Bilirrubina > 6 mgr/dl
- Prurito intratable
- Osteodistrofia grave
- Malnutrición / Astenia invalidante
- Colangitis graves de repetición.

- **Fallo Hepático Agudo o Hepatitis fulminante (IHAG)**

La insuficiencia hepática aguda grave (IHAG) es un síndrome infrecuente, de inicio y curso muchas veces rápidamente progresivos, que suele afectar a personas jóvenes. Se produce por el fracaso de las funciones vitales hepáticas y se caracteriza por la aparición de encefalopatía hepática y coagulopatía grave. La causa más frecuente en nuestro medio son provocadas por el virus B y en menor frecuencia A, D, E y C, las provocadas por hipersensibilidad a fármacos (paracetamol, isoniacida, la rifampicina) o tóxicos (tetracloruro de carbono de uso industrial y *Amanita phalloides*) de consumo doméstico.

Otras causas menos frecuentes son: las hepatitis isquémicas (shock, insuficiencia cardiaca, Budd-Chiari agudo, trombosis portal o arterial, ligadura arterial, etc.), las hepatitis metabólicas (enfermedad de Wilson), la esteatosis aguda del embarazo, la sepsis, etc. a pesar de ello en un tercio de los casos no se consigue identificar la causa.

La clínica consiste en ictericia y encefalopatía, siendo el tiempo que transcurre entre la aparición de la ictericia y el desarrollo de la encefalopatía lo que determina el pronóstico (38) (39). Las complicaciones más frecuentes relacionadas con el fallo hepático agudo son: edema cerebral, alteraciones de la coagulación, alteraciones metabólicas, insuficiencia renal, alteraciones circulatorias o respiratorias, complicaciones infecciosas, etc., pudiendo alcanzar el fallo multiorgánico como consecuencia final de la hipoxia tisular prolongada.

El tratamiento puede ser: médico (mantenimiento hemodinámico), soporte temporal (perfusión extracorpórea de la sangre del paciente a través de otro hígado o bien de un hígado bioartificial - MARS), quirúrgico temporal (incluye el TH heterotópico o auxiliar y el trasplante de hepatocitos aún en fase experimental) y el tratamiento quirúrgico definitivo (el TH ortotópico total o parcial) (40) .

El resultado final depende no sólo de la causa de la enfermedad hepática, sino del alcance de la destrucción celular, regeneración hepática, situación general del paciente y, por último, de factores terapéuticos. El TH constituye, en la actualidad, el único tratamiento curativo de la IHAG. En España, la IHAG representa el 6% de las indicaciones de TH. El pronóstico de este síndrome ha variado extraordinariamente con la introducción del TH urgente, con el que se obtiene una supervivencia del 70% o superior, frente al 10-15% con tratamiento convencional (30).

Los criterios de indicación de TH en la IHAG están basados en una serie de factores pronósticos como la edad (peor pronóstico por debajo de los 10 años y por encima de los 40), etiología (mejor pronóstico cuando la etiología es el virus de la hepatitis A [VHA] o el paracetamol, que en reacciones a fármacos o cuando la etiología es desconocida), curso clínico (mejor en el fulminante e hiperagudo que el subfulminante), presencia de complicaciones (hipertensión intracraneal, insuficiencia renal o infecciones bacterianas y fúngicas) y parámetros biológicos (porcentaje de protrombina o factor V y pH arterial en la intoxicación por paracetamol). En la actualidad los criterios más utilizados son los del King's College de Londres (tabla 7), aunque los hepatólogos franceses los simplifican utilizando los denominados criterios de Clichy, en los que se valoran exclusivamente edad y porcentaje del factor V de la coagulación (41) (42) (43).

Tabla 7. Criterios de indicación de Trasplante Hepático del King's College en la IHAG.

<p>Inducida por paracetamol pH < 7,30 con independencia del grado de encefalopatía o Tiempo de protrombina > 100 s y creatinina sérica > 3,4 mg/dl en paciente con encefalopatía grados 3-4</p> <p>No relacionada con paracetamol Tiempo de protrombina > 100 s con independencia del grado de encefalopatía o Tres de los criterios siguientes (con independencia del grado de encefalopatía):</p> <ol style="list-style-type: none">1. Etiología: no A no B, halotano o reacción idiosincrásica a fármacos2. Edad < 10 o > 40 años3. Intervalo de tiempo entre aparición de la ictericia y desarrollo de la encefalopatía > 7 días4. Tiempo de protrombina > 50 s5. Bilirrubina sérica > 17,4 mg/dl
--

Las contraindicaciones del TH en la IHAG son las mismas que en los pacientes con enfermedad hepática crónica, con alguna mínima diferencia (44). Y debe excluirse la existencia de drogadicción activa y enfermedad psiquiátrica, principalmente en la IHAG de etiología viral o por ingesta de sustancias hepatotóxicas.

- **Hepatitis crónica autoinmune**

La hepatitis autoinmune es una enfermedad de etiología desconocida que puede evolucionar con el tiempo hacia cirrosis e insuficiencia hepática. Los pacientes que presentan esta enfermedad tienen una buena respuesta al tratamiento con EST y/o Aza, por lo que solamente se indica el trasplante en el caso de que el paciente presente una cirrosis descompensada.

La hepatitis autoinmune es una causa poco frecuente de TH en nuestro medio (2% de las indicaciones), siendo supervivencia postrasplante excelente, 96,8%, 82% y 73,3% a 1,3,5 años (30), en el 30-40% de los casos la enfermedad recurre, después del trasplante, y provoca daño en el injerto (45).

El TH es la única opción terapéutica efectiva en los pacientes con hepatitis autoinmune grave que no responden al tratamiento inmunosupresor y en los que presentan insuficiencia hepática progresiva o hipertensión portal intratable a pesar de una respuesta bioquímica aparente. El TH está indicado también en aquellos casos que comienzan como una IHAG y no existe respuesta al tratamiento inmunosupresor.

- **Enfermedades metabólicas**

La corrección de las deficiencias enzimáticas congénitas y otros errores innatos del metabolismo representan una indicación interesante del trasplante hepático.

Una de estas enfermedades es la hemocromatosis (HH), que consiste en el almacenamiento excesivo de hierro en el organismo, el TH estará indicado cuando se presenta descompensación de su cirrosis (por lo que los criterios son semejantes a los de la cirrosis postnecróticas víricas o alcohólicas) o aparición de hepatocarcinoma. La contraindicación vendría dada por la presencia de cardiomiopatía, enfermedad microvascular diabética o ateromatosis avanzada. La HH es una indicación poco frecuente de TH (0,7-1% de los casos en España) y los resultados del trasplante parecen ser inferiores a los obtenidos en otras indicaciones (30).

- **Enfermedades vasculares con afectación hepática**

La más frecuente es el Síndrome de Budd-Chiari (SBC), consiste en la interrupción del retorno venoso hepático entre la vena centrolobulillar y la aurícula en el contexto de trastornos de la coagulación (déficit de proteínas anticoagulantes tipo proteína S o C), procesos mieloproliferativos tipo policitemia, etc. Los pacientes trasplantados por este síndrome deberán realizar tratamiento anticoagulante de por vida.

La cirrosis de origen cardíaco como la pericarditis constrictiva o la cardiopatía valvular, causan cirrosis por estasis sanguínea crónica.

El TH está indicado en el SBC de presentación aguda como insuficiencia hepática grave, en los pacientes con cirrosis descompensada y en los que la cirugía derivativa o el *shunt* portosistémico transyugular haya fracasado o no se pueda realizar.

El SBC representa el 0,5% de las indicaciones de TH en España. La supervivencia del paciente post-TH es aceptable (30).

- **El Retrasplante Hepático.** Por ser el objetivo de la tesis se expone en el apartado 1.2

1.1.4. Contraindicaciones para el trasplante hepático.

Si no existiera el problema de escasez de órganos donantes, todo paciente con enfermedad hepática avanzada que no respondiera al tratamiento convencional tendría indicación de trasplante. Por este motivo, es fundamental realizar una selección adecuada de los receptores y establecer los factores de riesgo, así como evaluar el impacto que éstos van a tener en la evolución post-TH tanto a corto como a largo plazo. Las indicaciones y contraindicaciones han sido modificadas a lo largo de los años debido a las nuevas opciones terapéuticas y adelantos en las técnicas quirúrgicas (46) (47).

- **Enfermedad extra hepática mortal a corto plazo**

La presencia de enfermedad neoplásica extra hepática inoperable, la enfermedad por SIDA (síndrome de inmunodeficiencia adquirida), la enfermedad multisistémica, cardíaca, pulmonar o cerebral irreversible, son contraindicaciones universales al TH. Sin embargo, en el caso de enfermedad multisistémica, la posibilidad de realizar trasplantes multiviscerales simultáneos obligará a reconsiderar estas contraindicaciones de forma individualizada.

- **Infecciones activas extra hepáticas incontroladas**

La sepsis, la peritonitis bacteriana espontánea, la neumonía, etc., aunque tengan un carácter temporal son contraindicaciones en el momento en que la infección está resuelta.

- **Pacientes VIH +**

Hoy en día la infección por VIH (virus de inmunodeficiencia humana) es una contraindicación relativa para TH, habiéndose propuesto como criterios de inclusión los siguientes:

- No padecer SIDA clínico, excepto tuberculosis activa.
- Carga viral VIH-1 ARN (ácido ribonucleico) indetectable en plasma tras tratamiento antirretroviral, o carga viral detectable sin tratamiento antirretroviral de gran actividad, con supresión pos-TH predecible.
- Presentar en situación pretrasplante una cifra de linfocitos CD4>100 cel./mm³.
- Abstinencia de cocaína o heroína de 2 años como mínimo y de alcohol de 6 meses como mínimo.
- Aquellos criterios aplicables a la población no infectada por el VIH-1.

- **Causas psicosociales**

El entorno social y familiar inadecuado para el cumplimiento de los controles y la toma de medicación, puede constituir una contraindicación.

1.1.4.1. Contraindicaciones absolutas

- Enfermedad maligna extrahepática incontrolada y/o fatal a corto plazo.
- Sepsis activa.
- Cáncer hepático primario avanzado.
- Edad biológica avanzada.
- Cáncer metastásico hepático en otros órganos (excepto tumor carcinoide).
- SIDA.
- Abstinencia alcohólica inferior a 3 meses.
- Drogodependencia activa en los últimos 6 meses.
- Enfermedad psiquiátrica grave.

En las hepatitis fulminantes o IHAG las contraindicaciones son (42) (48):

- Evidencia de fallo multiorgánico con inestabilidad hemodinámica.
- Enfermedad cardiovascular grave, pancreatitis necrohemorrágica, síndrome de distrés respiratorio del adulto.
- Infecciones sistémicas extra biliar no erradicada, fundamentalmente si son fúngicas.
- Daño cerebral irreversible.
- Presión Intracraneal >50mmHg o presión de perfusión cerebral <40mmHg durante 2 horas.
- Trombosis extensa del eje porto- espleno – mesentérico (valorar trasplante multivisceral).
- Mejoría espontánea de la función hepática.

1.1.4.2. Contraindicaciones relativas

- Pacientes alcohólicos con un período de abstinencia menor de 6 meses y superior a 3 meses
- VIH positivo
- Sepsis de origen distinto al árbol biliar
- DNA-VHB positivo
- Enfermedad cardiopulmonar o renal avanzada
- Anomalías anatómicas (trombosis portal, cirugía previa...)
- Hipertensión pulmonar (> 35 mmHg)
- Mal estado nutricional (IMC > 35 , desnutrición severa)
- Causas psicosociales, con entorno social y familiar inadecuado

1.1.5. Modelos predictivos de supervivencia

Hace más de 40 años que se inició el desarrollo de modelos para predecir la supervivencia de pacientes con cirrosis, más concretamente, comenzó cuando se planteó someter a estos pacientes a intervenciones quirúrgicas de riesgo (p. ej.: *shunt* porto-cava), con ellos se intentaba predecir el riesgo del procedimiento terapéutico y cuál era su esperanza de supervivencia.

Evidentemente el momento ideal para realizar el TH es aquel en que los riesgos de muerte del paciente son altos o bien aquellos en los que la calidad de vida del enfermo se ha deteriorado tanto que se hace insostenible, pero la clave del éxito del proceso, reside en indicarlo cuando la supervivencia esperable tras el TH sea claramente superior a la supervivencia esperable si éste no se realiza o si recibe tratamiento convencional.

Por ello, en la actualidad, se utilizan distintos modelos predictivos de la evolución de los pacientes para las hepatopatías parenquimatosas crónicas.

1.1.5.1. Clasificación de Child-Pugh

Es un buen score y admitido universalmente desde la década de los 80, para determinar la situación clínica del paciente con enfermedad hepática y predecir la supervivencia a un año siendo aceptado por el panel de expertos en 1997, para establecer criterios de entrada en lista de espera de TH (49). Se realiza de acuerdo al grado de ascitis, las concentraciones plasmáticas de bilirrubina y albúmina, el tiempo de protrombina, y el grado de encefalopatía (Tabla 8).

Tabla 8: índice de Child -Pugh

Parámetros	Puntos asignados		
	1	2	3
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Bilirrubina, mg/dL	≤ 2	2-3	>3
Albúmina, g/dL	$>3,5$	2,8-3,5	$<2,8$
Tiempo de protrombina * Segundos sobre el control * INR	1-3 $<1,8$	4-6 1,8-2,3	>6 $>2,3$
Encefalopatía	No	Grado 1-2	Grado 3-4

Una puntuación total de 5-6 es considerada grado A (enfermedad bien compensada); 7-9 es grado B (compromiso funcional significativo); y 10-15 es grado C (enfermedad descompensada). Estos grados se correlacionan con una supervivencia del paciente al año y a los 2 años (Tabla 9).

Tabla 9. Supervivencia según índice de Child-Pugh.

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

Como ventajas presenta un fácil manejo clínico y como desventajas, el uso de parámetros a veces subjetivo, a veces modificables (efecto *Ceilling floor*), el que los parámetros de TP y creatinina muestran variaciones significativas en los laboratorios (50).

Se ha visto que aquellos enfermos que presentan una buena función del hígado y que por tanto tienen un grado bajo de Child-Pugh A (5-6), y que no han presentado episodios de complicaciones mayores como son la HDA por varices esofágicas o ascitis, presentan una supervivencia estimada a los 5 años del 90% (47) [40, 43]. Sin embargo, este porcentaje disminuye de forma considerable cuando se ha presentado algún episodio de complicación mayor.

Por tanto, deberían ser incluidos en lista de espera para TH aquellos pacientes con deterioro de la función hepática y/o que hayan experimentado una complicación mayor (ascitis, encefalopatía, HDA por varices), o bien todos los que presenten malnutrición; es decir, aquellos pacientes que tengan un grado B (7-9) o C (10-15) de Child-Pugh. (Tabla 8)

Clasificación Child-Pugh modificada. (Tabla 10) Incluye todas las variables de la Clasificación de Child más la desnutrición, presencia de varices esofágicas y la presencia de síndrome hepatorenal (SHR).

Tabla 10. Clasificación Child-Pugh modificada.

Parámetros	1	2	3	4
Ascitis	No	Tratada	Refractaria	+SHR
Encefalopatía	No	I-II	II-IV	Crónica
Desnutrición	No	Leve	Moderada	Grave
Albúmina	>3.5	3.5-3	2.9-2	<2
Bilirrubina	<2	2-3	3-10	>10
Protrombina	>60	60-50%	49-40%	<40%
Varices	IV	HDA-LAMG	HDA-Varicosa	

(LAMG- lesiones agudas de mucosa gástrica)

1.1.5.2. Clasificación MELD

El sistema MELD (*Model for end-stage liver disease*) es otro modelo pronóstico de supervivencia en la enfermedad hepática crónica, que aunque inicialmente fue ideado para conocer la gravedad de la hepatopatía en los pacientes cirróticos, que presenta ventajas sobre el Child desde el momento en que evita las valoraciones subjetivas de la ascitis y encefalopatía, valorando de forma continua las variables cuando surgen los deterioros o mejorías en vez de usarse puntos de corte para las mismas variables, lo que implica un mayor poder discriminativo.

Este modelo ideado en la Clínica Mayo incluye variables objetivas a partir del tiempo de protrombina expresado como INR (internacional normalized ratio), la bilirrubina total (mg/dL) y la creatinina (mg/dL), a partir del cual se establece una puntuación predictiva de supervivencia (48):

$$\text{Índice MELD} = 0.957 \times \text{Log (creatinina mg/dl)} + 0.378 \times \text{Log (bilirrubina mg/dl)} + 1.120 \times \text{Log (INR)} + 0.643$$

Los pacientes con Meld >18 presentan alto riesgo con medianas de supervivencias inferior a 3 meses.

La fiabilidad del Meld para predecir la supervivencia a corto plazo es lo que ha llevado a este modelo Meld a utilizarse como índice en la mayoría de centros de TH del mundo para establecer sistemas de asignación y priorización de injertos a pacientes en LE de trasplante hepático, de forma que los pacientes con mayor Meld tendrían preferencia en la asignación del órgano al tener menor supervivencia esperada a corto plazo (51). Posteriormente se han desarrollado modificaciones en función de la etiología de la enfermedad y de la región, es el caso de Andalucía, donde desde su implementación en el año 2002 se han desarrollado diferentes modificaciones al Meld con objeto de evitar desviaciones observadas en los análisis periódicos.

Este índice se presenta como predictor del riesgo de mortalidad del paciente mientras están en lista de espera, de esta se pretende que la posibilidad de obtener un órgano aumente cuando se tengan menores expectativas de supervivencia y se ha demostrado en grandes listas de espera de EEUU, que el Meld presenta buena concordancia en predecir la mortalidad, de forma que este modelo ha permitido disminuir la mortalidad en LE de forma considerable desde su implementación (52).

El índice de MELD tiene la ventaja de priorizar la gravedad de la cirrosis, pero tiene ciertas desventajas, ya que penaliza a la cirrosis no avanzada que acompaña al HCC, a la cirrosis descompensada con otras manifestaciones clínicas no contempladas en el MELD, a la cirrosis con descompensaciones repetidas y la variabilidad de los niveles séricos de creatinina, modificables por muchos factores, entre ellos el uso de diuréticos.

Se recomienda la realización del TH en el caso de pacientes con valores de MELD superiores a 18 (53).

El modelo Meld también presenta limitaciones, el efecto de la edad, sexo y masa corporal sobre la creatinina sérica. El deterioro reversible y transitorio de los índices

por una causa intercurrente podría hacer avanzar en la LE de forma inapropiada. Otra dificultad se presenta en los pacientes con HCC sin datos de insuficiencia hepática (IH), de aquí que este grupo de pacientes reciben una puntuación Meld fija entre 20-24 o se estableces puntos extras con el paso del tiempo, para poder acceder al TH antes de que se produzca progresión de la enfermedad (54) (55).

Otros modelos pronósticos específicos (Tabla 11) han sido desarrollado para enfermedades concretas como la CBP, CEP, Retrasplante Hepático (ReTH).

Tabla 11. Modelos pronósticos en la enfermedad hepática.

Enfermedad	Variables
Cirrosis biliar primaria Christensen, 1985	Edad, bilirrubina, cirrosis, albúmina, colestasis central, tratamiento con azatioprina
Dickson, 1989	Edad, bilirrubina, albúmina, tiempo protrombina, edema
Colangitis esclerosante primaria Farrant, 1991	Hepatomegalia, esplenomegalia, fosfatasa alcalina sérica, estadio histológico, edad
Dickson, 1992	Edad, bilirrubina sérica, estadio histológico, esplenomegalia
Boberg, 2002	Bilirrubina, albúmina, edad en el momento del diagnóstico
Hepatopatía alcohólica Poynard, 1994	Bilirrubina, albúmina, edad, encefalopatía
Anand, 1997	Bilirrubina, urea, albúmina, ascitis, peritonitis bacteriana
Hepatitis alcohólica Carithers, 1989	Tiempo de protrombina, bilirrubina
Enfermedad de Wilson Nacer, 1986	Bilirrubina, tiempo de protrombina, transaminasa glutamicoxalacética

El modelo específico para la CBP ideado por la Clínica Mayo se basa en variables como la bilirrubina, albúmina, tiempo de protrombina, edad y edemas/ascitis) y ha sido validado para determinar el pronóstico de la enfermedad (56) (57).

En la CEP, utiliza la edad, la bilirrubina sérica, albúmina, Transaminasas , hemorragia por varices, el estadio histológico avanzado, y la presencia de enfermedad inflamatoria intestinal, se han asociado a mal pronóstico, aunque actualmente se acepta que el logaritmo neperiano de la bilirrubina, albúmina y la edad en el momento del diagnóstico, es mejor predictor a corto plazo (58) (59).

Los pacientes candidatos a recibir un 2º órgano presentan el mismo sistema de acceso a recibir un injerto que aquellos que esperan su primer órgano. Es por ello que Rosen desarrolla un modelo que permite predecir la supervivencia tras el ReTH. La aplicabilidad del modelo de Rosen para establecer el riesgo del ReTH demostró alta aplicabilidad para estimar con exactitud la supervivencia a 3 meses de los pacientes sometidos a un ReTH (60).

El score fue desarrollado a partir de 5 variables pronósticas de pacientes de la base de datos de la UNOS, edad , bilirrubina, creatinina, malfunción primaria y status UNOS

$$\begin{aligned}
 R = & .024 (\text{recipient age in years}) \\
 & + .112 (\sqrt{\text{bilirubin in mg/dL}}) \\
 & + .230 (\log_e \text{ creatinine mg/dL}) \\
 & - .974 (\text{cause of graft failure}) + \text{UNOS coefficient}
 \end{aligned}$$

De forma que se establecen 3 grupos de riesgos: bajo, medio y alto riesgo, así que cuando el ReTH es aplicado a pacientes con Rosen de bajo riesgo ($< 0,75$), la supervivencia es comparable a quien recibe un trasplante hepático primario.

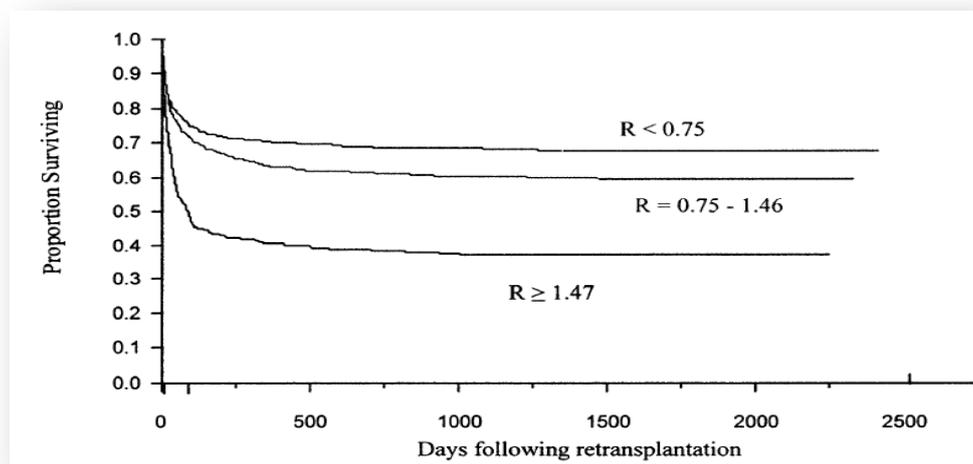


Figura 3. Modelo predictivo de supervivencia tras el retrasplante hepático (Rosen).

1.1.6. Complicaciones del trasplante hepático

1.1.6.1 Complicaciones precoces

En el pos-TH inmediato hay que tener un cuidado muy estrecho del paciente ya que existen numerosas complicaciones potencialmente graves: el desarrollo de insuficiencia renal aguda (IRA), la aparición de infecciones, el RA del injerto, la existencia de complicaciones neurológicas y digestivas. Todas ellas pueden marcar la supervivencia del injerto y del paciente, por ello, el conocimiento de los factores predictores de aparición resultaría de gran ayuda (61) (62).

Complicaciones abdominales y digestivas:

- Hemorragia intrabdominal.
- Sangrado Digestivo.
- Las Infecciones por CMV.
- Colitis pseudomembranosa por el *Clostridium difficile*.
- Problemas del árbol biliar: obstrucciones y las fístulas o fugas.
- Pancreatitis

Complicaciones metabólicas:

- La hiperglucemia es la complicación más común en los pacientes que reciben un TH, está favorecida por el estrés, el tratamiento con EST (EST) e ICN, etc. y en general se controla de manera correcta con insulina.
- La hipoglucemia es rara y su presencia es indicadora de fallo hepático.
- Hipomagnesemia e hipofosforemia.
- La hipernatremia (por aporte extra de sodio con las transfusiones de plasma y crioprecipitados).

Complicaciones respiratorias:

- Atelectasias.
- Edema agudo de pulmón.
- Derrame pleural.
- Las Infecciones respiratoria son más frecuente en pacientes retrasplantados, con ventilación mecánica prolongada, reintubaciones y/o postoperatorio complicados

Complicaciones renales:

- La presencia de IRA aumenta el riesgo de la mortalidad por lo que una buena perfusión renal intra y postoperatoria, mantener la volemia y el uso controlado de fármacos con efectos nefrotóxicos, como los ICN, pueden prevenir su aparición y/o reducir su gravedad. Para evitar el daño renal en el postrasplante inmediato, a los pacientes con riesgo, se les trata con terapia de inducción secuencial, consistente en el uso de un anticuerpo monoclonal antiCD25 e introducción retrasada del ICN (TAC o CsA), de este modo se intenta reducir la nefrotoxicidad que estos últimos fármacos producen. En los últimos años el uso de fármacos inmunosupresores no nefrotóxicos abren nuevas opciones terapéuticas para este grupo de pacientes.

Complicaciones hemodinámicas

- HTA.
- El shock hipovolémico.

Complicaciones neurológicas

- Las más frecuentes son los cuadros de encefalopatía, las convulsiones y ACV hemorrágicos.
- La neurotoxicidad medicamentosa es otra complicación común que se produce por niveles altos en sangre de los ICN sobre todo de CsA o TAC y en menor grado por los EST. En estos casos los pacientes suelen presentar temblor de diferente intensidad según la intensidad de la afección.
- Un elevado número de pacientes desarrollan desorientación témporo-espacial consistente en cuadros de agitación psicomotriz y psicosis aguda.
- Los pacientes que son sometidos a TH con intubaciones prolongadas pueden desarrollar mielinolisis central pontina que se produce por cambios bruscos en la osmolaridad.
- Infecciones del SNC; acompañados de fiebre, y cambios neurológicos.

Complicaciones del injerto

El hígado está sometido durante el trasplante hepático y en el periodo postoperatorio inmediato a una amplia variedad de agresiones: hipotensión, hipoxia, isquemia, drogas hepatotóxicas, etc. que unido a los factores del donante (grado de esteatosis hepática, uso de drogas vasoactivas, alteraciones hemodinámicas durante el mantenimiento...), a la técnica quirúrgica (hemorragia intra o postoperatoria, complicaciones vasculares, biliares...) y factores de índole inmunológica (rechazo), pueden condicionar alteraciones relevantes en la evolución del injerto y del paciente.

➤ Fallo primario agudo del injerto

Se define como la ausencia de recuperación de la función celular durante el postrasplante. Su etiología es múltiple y sus síntomas son la presencia de encefalopatía, hipoglucemia, ausencia en la producción de bilis, patrón bioquímico de citolisis y alteración en los factores de coagulación. Cuando el deterioro en la función del órgano es muy grave, pone en peligro la vida del paciente, supone una de las causas principales de retrasplante hepático urgente como única alternativa de supervivencia, siempre que no haya otras contraindicaciones.

➤ Trombosis vasculares

- De la Arteria Hepática. Aunque ocurre en pocas ocasiones, es la complicación más grave, es el motivo del 10 % de los fallos hepáticos agudos. Puede estar provocada por:

- fallos en la técnica quirúrgica de anastomosis arterial.
- Estados de hipercoagulabilidad por transfusiones excesivas de hemoderivados, RA del injerto, alteraciones en la microcirculación hepática.
- Anomalías del donante: presencia de ateromatosis, alteraciones de la íntima, necesidad de reconstrucciones arteriales en cirugía de banco,...

Si bien en un 30 % de los casos son asintomáticos, las formas de presentación van desde el fallo en la eliminación biliar o bacteriemias y colangitis de repetición hasta el fallo hepático agudo.

El tratamiento depende del momento de su detección de forma que desde intentar la revascularización en quirófano de forma inmediata o mediante técnicas de radiología intervencionista, y si no hay éxito el trasplante.

-De la Vena Porta. Es menos frecuente, suele derivarse de la presencia de robos del flujo mesentérico por la presencia de shunts porto-sistémicos o dificultades anatómicas tras la anastomosis o presencia de trombosis portal previa, cuando ocurre de forma precoz y rápida en el posoperatorio inmediato puede ocasionar un cuadro grave de insuficiencia aguda hepática y el ReTH urgente es la única alternativa y si ocurre de forma tardía suele ser bien tolerada y solo ocasionalmente pudiera precisar ReThe si no existen otras contraindicaciones.

➤ **Rechazo celular agudo del injerto**

Es la consecuencia a la respuesta inmunológica que se desencadena contra el nuevo hígado trasplantado. Se manifiesta clínicamente con fallo del injerto, fiebre, leucocitosis, etc. La máxima incidencia se produce generalmente en las primeras 6 semanas tras el trasplante y se presenta en el 30-40% de los pacientes trasplantados.

La biopsia hepática sigue siendo insustituible como el método para establecer el diagnóstico diferencial entre el rechazo del injerto hepático y otras causas de disfunción o fallo del injerto en la fase temprana tras la cirugía.

Los hallazgos en la biopsia son:

1. Inflamación portal de tipo mixto, de predominio mononuclear: linfocitos activados, neutrófilos y eosinófilos
2. Inflamación subendotelial de las venas portales, centrales o ambas.
3. Alteración de los conductos biliares asociada a la presencia de linfocitos intraepiteliales.

Se estableció un consenso internacional en la ciudad de Banff, Canadá, llamado el esquema de Banff para calificar el rechazo del aloinjerto hepático donde se implantó una clasificación para graduar el rechazo celular agudo (63) (Tablas 12 y 13).

Esta clasificación indica la actividad del rechazo y gradúa la severidad de la inflamación portal la lesión biliar y el daño endotelial venoso.

Tabla 12. Clasificación de Banff para el rechazo del injerto hepático.

	Inflamación portal	Inflamación tracto biliar	Inflamación endotelial
0	No	No	No
1	Inflamación ligera de espacios porta con linfocitos y cel. mononucleares	Algunos cond. biliares rodeados de cel. Inflamatorias	Acúmulo focal de linfos en superficie endotelial. Poco infiltrado inflamatorio subendotelial
2	Inflamación moderada de la mayoría de espacios porta a base de mononucleares, polimorfonucleares y blastos	Varios cond. Biliares rodeados de infiltración inflamatoria focal con cambios epiteliales degenerativos	Acúmulo linfoideos más extensos con infiltración subendotelial
3	Todo los espacios porta muestran infiltración densa a base de células blásticas y eosinófilos	La mayoría de los conductos muestran infiltración inflamatoria, lesión morfológica del epitelio biliar, pudiendo incluir disrupción focal y/o pérdida de conductos	Infiltración subendotelial extensa con elevación y disrupción focal aparente

Tabla 13. Clasificación de Banff para categorización del rechazo en TH.

Grado	Hallazgos histológicos
Indeterminado	Inflamación portal que no cumple los criterios para el diagnóstico de rechazo
Leve (Grado I)	Infiltrado en una minoría de las tríadas, leve y limitado a los tractos portales
Moderado (Grado II)	Infiltrado de rechazo que se extiende a la mayoría o a todas las tríadas
Severo (Grado III)	Similar al moderado, con expansión a las áreas periportales y/o inflamación perivenular moderada a severa asociada a necrosis de hepatocitos perivenulares o periportales

Los rechazos también podemos clasificarlos por su respuesta al tratamiento, existiendo rechazos corticosensibles (respondedores a *bolus* de EST de 0,5mg -1g/día durante días consecutivos) o corticorresistentes.

1.1.6.2. Complicaciones tardías

La supervivencia tras el TH ha mejorado en los últimos años y las diferentes pautas inmunosupresoras parecen tener un claro efecto sobre la misma. A pesar de que estas pautas de tratamiento intentan ser personalizadas, sus efectos secundarios a largo plazo en el paciente trasplantado son universalmente conocidos.

Los problemas causados por la inmunosupresión o potenciados por ella en estos pacientes son de dos tipos (64) (65):

- Generales, es decir asociados a la inmunosupresión *per se*, y por tanto, asociados a cualquier inmunosupresor, como infecciones oportunistas, tumores *de novo*, y recidiva de la enfermedad de base (VHC y HCC)
- Específicos de cada inmunosupresor particular, como son la insuficiencia renal crónica, HTA, diabetes mellitus (DM), dislipemia, obesidad, osteoporosis y neurotoxicidad, generalmente asociados a los EST e ICN, y la mielotoxicidad, con aparición de anemia, leucopenia y/o trombopenia, frecuentemente asociada al MMF e inhibidores de m-TOR.

A pesar de ello, la recidiva de la hepatitis C y la consiguiente progresión hacia la cirrosis son uno de los problemas clínicos más graves a los que se enfrenta el trasplante hepático. El papel de los diferentes inmunosupresores sobre el VHC todavía está por dilucidar, dado que la mayoría de los estudios son retrospectivos y con resultados contradictorios que impiden sacar conclusiones claras.

En el extremo opuesto y relacionado con la utilización de bajas dosis de inmunosupresores está la aparición de rechazo del injerto, agudo o crónico, y que puede conducir a la pérdida del mismo. De ahí la importancia de adaptar en cada

paciente la pauta inmunosupresora más idónea según sus características clínicas, evolución y/o presencia de complicaciones.

Por último, un tipo de complicación que puede aparecer a largo plazo, no relacionado con la inmunosupresión, y sí con el injerto y la técnica quirúrgica, es la trombosis o estenosis arterial, dificultad en el drenaje venoso suprahepático y las complicaciones biliares. Si bien hoy en día se dispone de recursos radiológicos como opción terapéutica, en algunas ocasiones hay que recurrir al retrasplante como la mejor y única opción terapéutica que garantice la supervivencia del paciente.

1.1.7. Inmunosupresión

Dada la amplia gama de fármacos inmunosupresores útiles en el TH, la tendencia actual es hacia la búsqueda de protocolos de inmunosupresión individualizados. Hasta el momento no se ha hallado ningún fármaco ideal para todos los pacientes, por lo que parece razonable seleccionar el inmunosupresor específico para cada caso en el momento de recibir el órgano y para las diferentes situaciones a lo largo del tiempo pos-TH (inducción, rechazo celular, mantenimiento a largo plazo, rechazo crónico (RC), etc.).

Los objetivos fundamentales del tratamiento inmunosupresor son evitar el rechazo y minimizar los efectos secundarios (infecciones, tumores *de novo*, recidiva de la enfermedad viral de base, disfunción renal, hipertensión, dislipemia, diabetes, etc.) [17].

1.1.7.1. Historia de la inmunosupresión en el trasplante hepático.

Durante la década de los 60 la inmunosupresión básica basaba en AZA y prednisona (16), conseguía supervivencias de los injertos a costa de múltiples efectos secundarios como consecuencia de las altas dosis de EST requeridas, con ello la mortalidad por infecciones y/o a rechazos incontrolados eran muy elevadas.

A finales de dicho periodo, se introdujeron las gammaglobulinas antilinfocitarias policlonales, obtenidas mediante la inmunización de animales como el caballo o el ratón, con linfocitos humanos.

Fue la introducción de la CsA en la práctica clínica en 1978 (66) lo que cambió radicalmente el panorama del trasplante de órganos sólidos y por tanto del TH, dada su especificidad en la prevención del rechazo. La introducción de la CsA permitió establecer el TH como tratamiento de elección en las hepatopatías terminales.

Las mejoras en la técnica quirúrgica, el manejo anestésico y la selección de los pacientes, fueron piezas claves para la mejora en las tasas de supervivencia al año, desde el 25-30% en las primeras épocas, al 80-90% en la actualidad. En 1984 se descubrió un nuevo inhibidor de la calcineurina, el Tacrolimus (TAC) (FK 506), con propiedades similares a la CsA aunque con mayor potencia. A partir del año 1989, Starzl *et al* lo propusieron como alternativa a la CsA en el manejo del rechazo refractario o rechazo crónico, siendo posteriormente utilizado como inmunosupresión primaria, consiguiendo actualmente supervivencias al año en torno al 90%.

Al final de la década de los noventa se introdujo un nuevo inhibidor de la síntesis de purinas, el micofenolato mofetilo (MMF) y posteriormente el ácido micofenólico (67), se presentaban como una alternativa más selectiva y con mayor capacidad inmunosupresora que la AZA.

Posteriormente, la introducción de agentes antiproliferativos como los inhibidores de la m-TOR (Sirolimus y Everolimus), así como los anticuerpos monoclonales quiméricos o humanizados contra los receptores de la IL-2 (AntiCD25) han permitido establecer novedosas pautas terapéuticas individualizadas con la intención de avanzar en la prevención de los problemas a largo plazo de la inmunosupresión. Hoy se están estudiando otras moléculas con capacidad inmunosupresora como la mizoribina, la deoxispergualina, el brequinar, la leflunomida, AEB, etc (16) (68) (69) (70) (71) (Tablas 14 y 15).

Tabla 14. Evolución de los fármacos inmunosupresores.

<1989	>1989
-Esteroides. -Irradiación corporal total. -6-mercaptopurina. -Azatioprina. -Aza-ciclofosfamida+drenaje conducto torácico. -Aza+Esteroides. -ALG/ATG. -Ciclosporina+ Esteroides.	-OKT3. -Tacrolimus. -MMF. -Sirolimus, everolimus. -Anti-IL-2R monoclonal (quimérico basiliximab/humanizado daclizumab). -Otros en investigación: brequinar, 15-deoxyspergualin, bloqueadores de moléculas de adhesión, inhibidores de células presentadoras de antígenos, FK 778, MR4, timoglobulina.

Tabla 15. Hitos históricos de la inmunosupresión.

Año	Investigador	Inmunosupresor
1951	Birmingham y Medawar	EST
1959	Schawrtz y Dameshek	AZA
1967	Starzl	Anticuerpos policlonales linfocitarios
1972 1978	Borel Calne (uso clínico)	CsA
1979	Kölher y Milstein	Anticuerpos monoclonales antiCD3 (OKT3)
1984 1989	Kino y Hatanaka Starzl (uso clínico)	FK506 (Tacrolimus)
1988	Winter	Anticuerpos monoclonales quiméricos (basiliximab, daclizumab)
1995	Sollinger	Micofenolato mofetilo (MMF)
1999	Groth	Rapamicina
En estudio	Chong, Okubo, Iwasawa y Cramer	Brequinar sódico 15-Deoxispergualina Mizoribina Leflunomida Análogos de la PGE

Todos estos avances, han posibilitado establecer nuevas pautas terapéuticas y progresar en las opciones del tratamiento para evitar algunos de los problemas surgidos a largo plazo y derivados de la inmunosupresión, como es el rechazo crónico (RC), la producción de tumores y la nefrotoxicidad (IRC) o fenómenos

cardiovasculares, permitiendo personalizar la pauta inmunosupresora más idónea en función de las características clínicas, evolución y presencia de complicaciones.

1.1.7.2. Bases fisiológicas de la inmunosupresión.

El objetivo de administrar fármacos inmunosupresores a los pacientes receptores de un injerto hepático es evitar el rechazo agudo y crónico del órgano trasplantado. Este rechazo es el resultado natural de la incompatibilidad genética entre donante y receptor que hace reaccionar al sistema inmunitario del receptor contra los antígenos de histocompatibilidad del donante. La inmunosupresión del receptor comporta riesgos importantes al afectar la capacidad de defensa frente a las infecciones y también el desarrollo de tumores. La clave del éxito del trasplante está en una correcta modulación de la inmunosupresión que mantenga este difícil equilibrio entre rechazo con riesgo de pérdida del injerto e infecciones con riesgo de pérdida del individuo.

Los grandes avances en el conocimiento de la inmunobiología del rechazo han permitido conocer los mecanismos de acción de los fármacos y al mismo tiempo conocer cuáles son los puntos claves de la reacción inmunitaria cuyo bloqueo es más efectivo para evitar el rechazo. (Tabla 16).

Tabla 16. Mecanismo de acción de los inmunosupresores.

Fase	Inmunosupresores
Fase G-0. Función macrófago-monocitaria (APC, MHC-TCR/CD3, IL-1, IL-6)	Esteroides OKT3: antiCD3 monoclonal murino ALG, ATG: anti-T policlonal Deoxyspergualina
Fase G-1. Síntesis de citoquinas Transducción de la señal IL-2. IL2R	CsA A (Neoral) Anticalcineurina. Tacrolimus. Anticalcineurina. Anti IL-2R monoclonales. - Quimérico basiliximab (Simulect) - Humano daclizumab (Zenapax) Rapamicina (Sirolimus). P70 S6 kinasa SDZ-RAD
Fase S. Síntesis de DNA Proliferación de las células T	Azatiopirina (Imurel) Mofetilo Micofenolato (Cell Cept) Brequinar sódico Mizoribina, Leflunomida

La inmunosupresión debe adaptarse a las distintas fases pos-TH. Así, en la fase inicial o de inducción, en que la capacidad de reacción del receptor es máxima se administran dosis altas de varios fármacos: esteroides, CsA o TAC, MMF e incluso anticuerpos monoclonales o policlonales antilinfocitarios en protocolos de cuádruple terapia.

Una vez superadas las primeras semanas disminuye la inmunorreactividad y entramos en la fase de mantenimiento, pudiendo disminuir las dosis de inmunosupresión al mínimo necesario.

La presencia de rechazo agudo nos obliga a administrar dosis altas de EST y optimizar los niveles de la inmunosupresión basal (CsA o TAC) con el fin de asegurar un nivel terapéutico. Si el rechazo no responde a la terapia esteroidea, se puede optar por la conversión a TAC o añadir MMF que ha demostrado su efectividad en el trasplante renal y hepático.

La elección del tratamiento inmunosupresor ya no sólo permite el mantenimiento del injerto y, por tanto la vida del individuo, sino que valoran también aspectos que garanticen la calidad de vida del paciente trasplantado, conscientes de los distintos situaciones que pudieran ocurrir en una vida totalmente activa; maternidad, ejercicio físico, cambios estéticos, obesidad, arterioesclerosis, riesgo cardiovascular, neoplasias *de novo* etc.

Los efectos secundarios y tóxicos de los distintos inmunosupresores (HTA, IRA, IRC, DM, alteraciones oculares, osteopatía, hipercolesterolemia, efecto antitumorales de algunas drogas etc.), deben valorarse en el momento de decidir el mejor tratamiento inmunosupresor para un receptor determinado, que puede presentar alguna de estas patologías antes del trasplante.

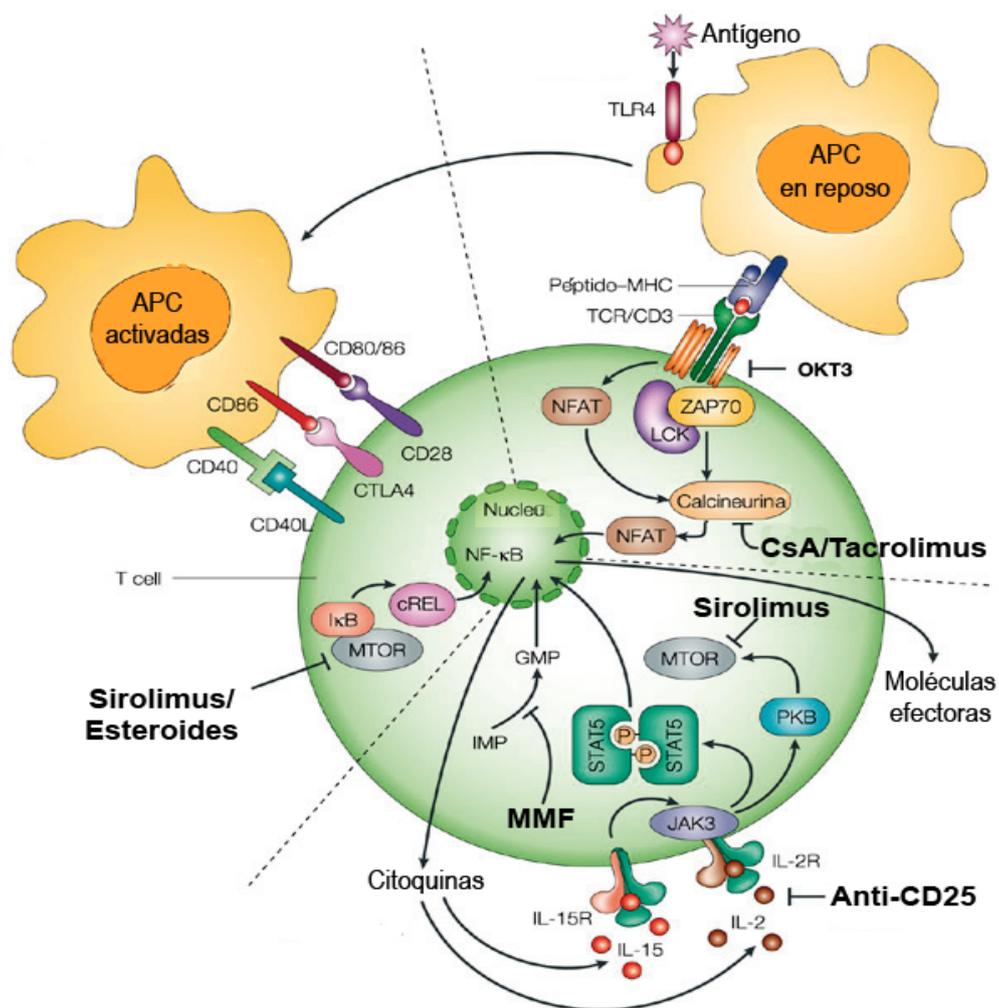
Finalmente, la posibilidad de adquirir un estado de tolerancia específico, definido como la ausencia de rechazo del aloinjerto una vez retirada toda la inmunosupresión, sería el gran éxito del trasplante de órganos. Se está investigando intensamente el fenómeno del microquimerismo, persistencia de células del donante en los tejidos del

receptor años después del trasplante, que podría indicar un estado de tolerancia específico hacia estas células. La potenciación de este fenómeno mediante la administración de una transfusión de células de la médula ósea del donante al mismo tiempo que el órgano es una de las líneas de investigación actuales.

1.1.7.3. Fármacos inmunosupresores

En la actualidad, disponemos de fármacos inmunosupresores cada vez más selectivos que actúan bloqueando diferentes rutas para la activación de los linfocitos, es decir inhiben la respuesta inmune. (Figura 4).

Figura 4. Mecanismo de acción de los fármacos inmunosupresores



1.1.7.4. Regímenes inmunosupresores utilizados en el trasplante hepático

La inmunosupresión debe adaptarse a las distintas fases post-TH:

- La fase inicial o de inducción en que la capacidad de reacción del receptor es máxima se administran dosis altas de varios fármacos: EST, ICN (CsA o TAC) y, en ocasiones, se añade MMF y/o anticuerpos monoclonales en dobles, triples o cuádruples terapias.

- Una vez superadas las primeras semanas, disminuye la inmunorreactividad y se inicia la fase de mantenimiento, pudiendo disminuir las dosis de inmunosupresión al mínimo necesario de forma que confiera seguridad y eficacia al tratamiento. Esta terapia de mantenimiento suele basarse en monoterapia con ICN, añadiendo en ocasiones EST si se trata de una enfermedad de origen inmune, o MMF si existe toxicidad por ICN.

- La tercera situación es el RA en la que debemos ajustar los niveles de la inmunosupresión basal (CsA o TAC) para asegurar un nivel terapéutico y administrar dosis elevadas de EST (llamados bolus: 500 mgr o 1 gr) y si no hay respuesta bioquímica tras la optimización y/o esteroides se puede optar por convertir precozmente a TAC a los pacientes que presentan rechazos córtico-resistentes mientras reciben CsA, o añadir MMF que ha demostrado su efectividad en el trasplante renal.

Sin embargo, en los casos de RC, al ser su etiopatogenia una entidad clínico-patológica pobremente definida, se produce por una mala respuesta inmunológica a modificaciones del tratamiento inmunosupresor.

La enorme experiencia acumulada en los últimos 30 años, hace vislumbrar una nueva época en la que la inmunosupresión deberá adaptarse a las circunstancias de cada receptor (es decir, una inmunosupresión a la carta o personalizada): la edad, sexo, raza, indicación de trasplante, enfermedades víricas, enfermedades asociadas, situación general del paciente etc.

1.1.7.4.A. Terapias estándar utilizadas

Protocolos de inmunosupresión pueden existir prácticamente tantos como grupos de TH, es decir que cada equipo valora en base a su experiencia cual es el mejor esquema de inmunosupresión (72) (73). Además, han ido variando enormemente con el paso del tiempo. Otra diferencia discutida, entre las terapias estándar utilizadas, es la duración del tratamiento con EST y el uso o no las pautas descendentes en la inducción en función de la patología del paciente (Tabla 17).

- **Terapia estándar: ICN (CsA o TAC) y EST [125, 126].**

- **Terapia para pacientes con disfunción renal (anticuerpo monoclonal + ICN + EST)**

Está indicado en pacientes con: síndrome hepatorenal previo, creatinina sérica > 1,5 mg/dL o creatinina sérica < 1.5 pero con aclaramiento < 50 ml/min, pacientes TH por fallo hepático fulminante o subfulminante, trasplantes hepáticos y politransfundidos durante el procedimiento del trasplante hepático (72) (73).

Su administración permite una disminución (o incluso retirada completa) de los ICN (CsA o TAC) durante los primeros días pos-TH, retrasando su inicio al quinto día tras la cirugía para evitar nefrotoxicidad.

- **Terapia de mantenimiento: para casos de pacientes con nefrotoxicidad crónica por anticalcineurínicos (MMF + ICN (CsA o TAC) a bajas dosis.**

Indicada en pacientes con nefrotoxicidad crónica secundaria a ICN (72) (73). Habitualmente, se inicia MMF a partir del sexto mes postrasplante. En este momento los pacientes suelen estar en monoterapia con ICN (sin EST).

El objetivo es reducir o incluso suspender la dosis de ICN para conseguir una mejora de la función renal.

- **Protocolo de tratamiento del rechazo agudo celular.**

Se utiliza esta pauta cuando se tiene sospecha clínica y/o histológica de RA celular, por lo que siempre debe realizarse una biopsia hepática antes de iniciar tratamiento con EST a altas dosis (72) (73).

- El primer paso a valorar es optimizar la dosis del inmunosupresor principal.
- El tratamiento esteroideo se iniciará con *bolus* de 500 mgr a 1 gr de 6-metilprednisolona/día, en días consecutivos o alternos, hasta completar 3 gr. (según respuesta clínica y biológica).

Tabla 17. Indicación principal de fármacos en diferentes regímenes inmunosupresores.

Inmunosupresión de base	- Ciclosporina + Esteroides - Tacrolimus + Esteroides
Tratamiento del rechazo	- <i>Bolus</i> 6-Metilprednisolona (1 g. x 3, en días consecutivos) - Conversión a Tacrolimus
Ciclosporina	- Inmunosupresor de base - Rescate de rechazo agudo córticoresistente en pacientes con Tacrolimus como inmunosupresor principal
Tacrolimus	- Inmunosupresor de base - Rescate de rechazo agudo córticoresistente en pacientes con ciclosporina como inmunosupresor principal. - Pacientes con toxicidad severa por ciclosporina o Hiperlipemia de difícil control - Tratamiento del rechazo crónico en pacientes con ciclosporina
Esteroides	- Retirada al 1 ^{er} mes si no se produce rechazo, en cuyo caso prolongar hasta el 3 ^{er} mes
Mofetilo Micofenolato Micofenolato Sódico	- Rescate rechazo agudo y crónico - Nefrotoxicidad crónica por anticalcineurínico
Anticuerpo monoclonal (basiliximab/ daclizumab)	- Uso compasivo en pacientes con disfunción renal, síndrome hepato-renal previo o fallo hepático fulminante
Inhibidor de mTOR (Sirolimus/ Everolimus)	- Probable empleo asociado a ciclosporina - Pacientes trasplantados por hepatocarcinoma - Nefroprotección

1.1.7.4. B. Regímenes de baja toxicidad e inmunosupresión personalizada

Minimizar la inmunosupresión es uno de los objetivos que ha impulsado la investigación de los últimos años con el fin de encontrar nuevas pautas de inmunosupresión para aumentar la eficacia y/o seguridad de los tratamientos. Las tendencias actuales van hacia la eliminación o reducción de los inhibidores de la calcineurina (CsA o TAC), eliminación total de los EST y la inducción de tolerancia (72) (73).

Para poder eliminar los ICN se requiere la acción compensatoria de otro inmunosupresor, como pueden ser el MMF o un inhibidor de m-TOR.

1.2. RETRASPLANTE HEPÁTICO (ReTH)

1.2.1. Generalidades

Según el Registro Español de Trasplante hepático (RETH) el número de TH realizados en España en las últimas 3 décadas es superior a 20.000, modalidad de tratamiento que aporta una buena supervivencia documentada del 85,1%, 72,6%, 62%, 52,4% a 1,5,10 y 15 años (30), resultados que varían en función de la etiología que motivó el trasplante hepático, de la etapa en la que se realizó, las características del receptor en el momento del trasplante, las características del donante, así como de si ha recibido un injerto hepático con anterioridad y el momento de este. Este grupo de personas que viven con un injerto funcional, representa un pool creciente de individuos y a pesar de que a lo largo de estas tres últimas décadas han surgido avances médicos y quirúrgicos, algunos pacientes que han recibido un trasplante hepático desarrollarán complicaciones tempranas o tardías que resultarán en el fallo del órgano trasplantado y cuando esto ocurre, el retrasplante hepático (ReTH) es la única opción terapéutica definitiva (Figura 5). Los registros nacionales e internacionales aportan tasas de ReTH que oscilan entre el 7 y el 13% (30) (74) (75)...

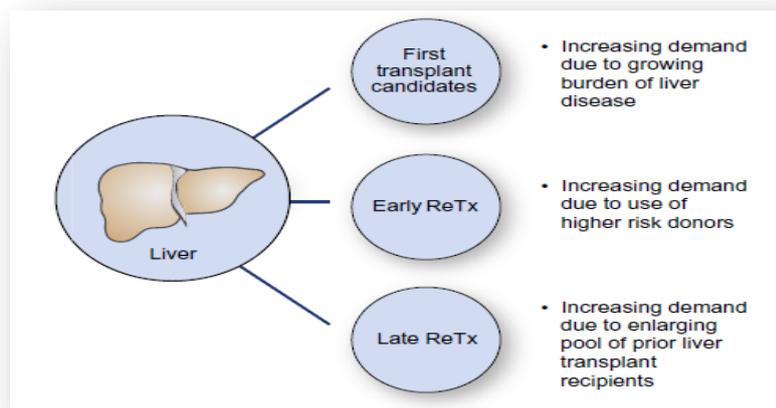


Figura 5. Demanda de injertos para Retrasplante Hepático

Esto ha hecho que en los últimos años el ReTH resulte de gran interés entre las sociedades científicas y los grupos de trasplante hepático, ésta mal llamada

popularidad, está relacionada con diferentes aspectos preocupantes hoy en día de orden práctico, como es la disparidad en las listas de espera entre la oferta y demanda de injertos hepáticos, ante lo cual la comunidad trasplantadora ha expandido el pool de donantes utilizando injertos de peor calidad durante la última década (mayor Donor Risk Index –DRI), lo que hace pensar en el mayor riesgo de desarrollar PNF, complicaciones arteriales o isquémicas de la vía biliar; la identificación de las indicaciones con mal pronóstico ante un ReThe, las dificultades técnicas ante este tipo de procedimientos quirúrgicos, los costes económicos, sugiriendo que el primer trasplante parece hacer mejor uso de un bien escaso que el ReTH, a pesar de ello el ReTH constituye la única alternativa terapéutica para un grupo de pacientes con disfunción del primer injerto. Preocupaciones de orden ético ponen en valor criterios de utilización de un bien escaso en un paciente que ha tenido una oportunidad, mientras existen pacientes esperando la realización de un primer TH.

Los ReTH **según el momento** de la indicación se denominan urgentes o tempranos o electivos o tardíos, siendo diferentes las causas que lo provocan.

Tabla 18. Indicaciones de retrasplante hepático según momento de indicación.

Temprana	Tardía
Malfunción primaria del injerto Trombosis vasculares	Recidiva de la enfermedad Lesiones biliares Rechazo crónico

Cuando se valora la indicación de retrasplante, debe tenerse en cuenta el tiempo de aparición de la disfunción irreversible del injerto. Cuando ésta es temprana, el retrasplante estaría justificado siempre que se cumplan los criterios generales de indicación y contraindicación.

En las disfunciones tardías del injerto (ReThe), deben valorarse además otros factores, como la forma de presentación de la disfunción del injerto y las posibilidades terapéuticas disponibles de las situaciones que han motivado el retrasplante. En este sentido, en las recidivas de la enfermedad primaria (o en su aparición de novo) se pueden distinguir dos grandes grupos: unas, de aparición temprana y evolución rápidamente progresiva, y otras de instauración más lenta. En las primeras, parece

lógico pensar que, hasta disponer de fármacos más selectivos y eficaces que controlen la enfermedad, el retrasplante no estaría indicado, aun cumpliendo los criterios generales de trasplante. En las recidivas de progresión lenta, aunque no existe consenso generalizado al respecto, la indicación debe realizarse antes de que se produzcan complicaciones que dificulten o imposibiliten la realización del TH.

Las indicaciones para incluir un paciente en LE de ReTH no urgente se producen ante la presencia de disfunción hepática progresiva severa, sin que existan contraindicaciones para el TH. La indicación del retrasplante debe reunir las condiciones de objetividad, necesidad y posibilidad de resultados favorables que impidan que otros factores como los factores emocionales que los profesionales integrados en el programa de TH pudieran adquirir con los pacientes sin garantizar resultados. Es imprescindible, por lo tanto, definir con claridad las situaciones que pueden requerir la realización de un retrasplante y sus resultados, identificando al subgrupo de pacientes en los que esta actuación no está justificada. En este sentido, los primeros estudios aparecen en 1993 y en ellos ya se constata que la mayoría de los pacientes que fallecen después de un retrasplante están muy deteriorados en el momento del ReTH y lo hacen por un fallo multisistémico (76) (77). Doyle et al (78) define varios factores pronósticos independientes asociados a la pérdida del injerto dentro del primer año postretrasplante: la edad (mayor de 45 años) y el sexo (femenino) del donante, la necesidad de ventilación mecánica junto a las concentraciones séricas de creatinina ($\geq 2,7$ mg/dl) y de bilirrubina (> 15 mg/dl) pretrasplante y la inmunosupresión utilizada en la inducción con ciclosporina. Estudios posteriores además de corroborar la importancia de las variables anteriores, introducen otras: el intervalo entre TH y retrasplante. Estos hallazgos han sido confirmados por muchos autores (79) (80) (81) (82) (83).

Los estudios de Rosen et al (84) y Markmann et al (85) ratifican el valor pronóstico de las variables descritas y construyen y validan modelos matemáticos con capacidad discriminante realmente notable para definir un subgrupo de los pacientes retrasplantados, en los que los resultados son decepcionantes, y en los que no parece

adecuada la indicación. Los factores de riesgo más reconocidos se recogen en la tabla 19.

Tabla 19: Factores de riesgo en el retrasplante hepático.

Donante	Preoperatorio	Receptor
Edad Sexo	Isquemia Consumo de hemoderivados	Edad Estado clínico/clasificación UNOS Necesidad de ventilación mecánica Causa del retrasplante Intervalo entre trasplante y retrasplante Número de retrasplantes Creatinina/bilirrubina sérica Pauta de inmunosupresión

UNOS: United Network for Organ Sharing.

En resumen, se puede concluir que hasta ahora los resultados del retrasplante han sido poco alentadores, lo que se explica en gran parte por el deterioro importante del estado general que presentan estos pacientes en el momento del retrasplante. Estos resultados podrían mejorar notablemente si los factores de mal pronóstico fueran identificados y corregidos antes de incluir a estos pacientes en la lista activa de trasplante

1.2.2. Incidencia del retrasplante hepático

La necesidad de realizar un retrasplante hepático (ReTH) en España es de aproximadamente un 6% (86), la incidencia varía según datos publicados por diferentes series de grupos individuales o registros nacionales, entre 5-22% (30) (87) (88), en los últimos 10 años la proporción de pacientes que precisan un ReTH ha sufrido un ascenso respecto a años anteriores. Desafortunadamente el ReTH presenta una menor tasa de supervivencia que el TH primario a corto, medio y largo plazo (figura 6), para ello el consenso nacional de los grupos de trasplante hepático españoles estableció que el estándar deseable debe ser inferior al 10%, entendiéndose que podría tratarse de un indicador de calidad en el postrasplante inmediato y un indicador de actividad en el postrasplante a largo plazo (89).

)

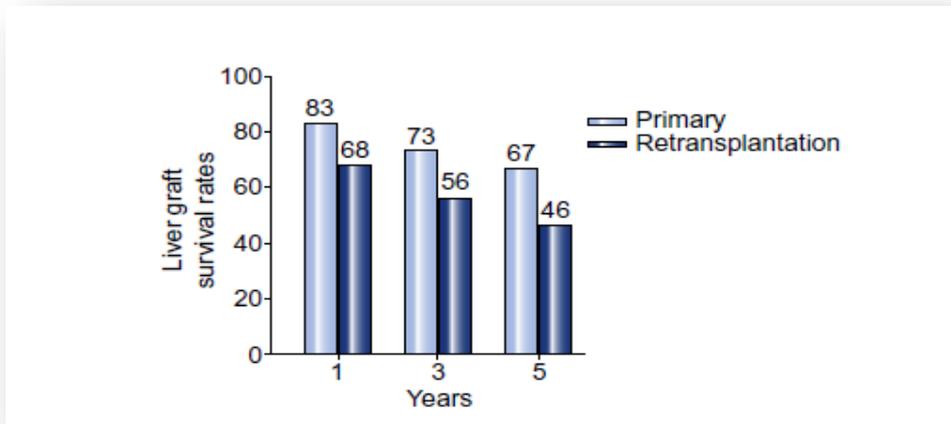


Figura 6: Supervivencia a 1,3 y 5 años tras el primer trasplante y retraspante hepático.
(<http://opten.transplant.hrsa.gov>)

1.2.3. Aspectos éticos del retraspante hepático

La aplicación de los principios de la ética médica (autonomía, uso adecuado, beneficencia, justicia, utilidad y dignidad) influyen en la política de asignación de órganos y la propia comunidad trasplantadora ante la escasez de recursos debe responsabilizarse de balancear los cuidados de los individuos y las obligaciones con la sociedad (90). El ReTH se presenta hoy en día como un **dilema ético** al conocer la situación actual de las listas de espera para recibir un primer injerto hepático, ya que en las últimas décadas se ha producido un incremento del número de pacientes que esperan recibir un primer injerto hepático y supera con creces la disponibilidad de órganos a pesar de la ampliación de los criterios de aceptación de injertos, el uso de injertos parciales y los diferentes modelos de donación de vivo.

Si comparamos los peores resultados documentados del ReTH, con los obtenidos tras el primer trasplante hepático (91), el debate está centrado en la limitada disponibilidad de órganos y la mortalidad de pacientes en LE esperando un primer órgano,

entendiendo que cada órgano asignado para un ReTH es una oportunidad perdida para alguien que espera recibir su primera oportunidad, situación que ha obligado a debates sobre su rentabilidad para indicaciones específicas, tales como el ReTHe en general y algunas indicaciones específicas de ReTHe como la recurrencia de enfermedades primarias como el VHC. .

En los últimos años para dar respuesta a algunas de estas cuestiones, los equipos de trasplante hepático se han visto obligados a establecer iniciativas para incrementar las tasas de donación, como eliminar los límites en la edad de donación, uso de injertos hepáticos parciales, donación en asistolia tipo II y III, uso de injertos con criterios expandidos (esteatosis,...), que han permitido incrementar el pool de donantes disponibles, a pesar de ello, resulta insuficiente. Teniendo en cuenta estos cambios en el tipo de donación, con donantes denominados marginales, podemos prever que en el futuro aumenten las necesidades de ReTH, situación que no se refleja en algunas series individuales, donde analizan la tasa de ReTH según los diferentes periodos y donde se aprecia que la tasa de ReTH es menor en las últimas etapas (92). Por tanto, un análisis cuidadoso de los resultados y beneficios potenciales del ReTH es necesario para justificar su papel en la actual era, en la que la escasez de donantes y la situación económica que rodea la intervención se convierten en una gran preocupación.

1.2.4 Resultados del retrasplante hepático

La comunidad trasplantadora ha trabajado para definir los niveles mínimos aceptables de **supervivencias** en los distintas formas de TH y para ello es en la conferencia nacional del Reino Unido de 1998 donde se concluyó, que a un paciente se le debe ofrecer el TH como alternativa, siempre que la expectativa de supervivencia a los 5 años sea mayor del 50% (93), siendo posteriormente refrendadas estas conclusiones en 2003 por la conferencia americana y en 2008 por el Liver Advisory Group del Reino Unido (94).

La mortalidad documentada en US al primer año del primer TH es de 183 por cada mil TH/año, por el contrario la mortalidad del ReTH en ese mismo periodo fue de 264 por

cada TH/año (95). La comunidad trasplantadora ha fijado las cifras de supervivencias al año para ser considerado racional tras un ReTH y ha sugerido que el límite inferior no debe ser inferior al 50% de supervivencia al año del primer TH (93) (96) (94), es por ello que se hace necesario aplicar los conceptos de utilidad y racionalidad, de forma que ante la escasez, una intervención que pudiera ser beneficiosa de forma individual puede ser denegada basado en la racionalidad.

1.2.5. Indicaciones de retrasplante hepático

El análisis de las indicaciones de ReTH en las diferentes series (5), revelan que la trombosis de arteria hepática (HAT) es la indicación más común de ReTH con un 31.6%, seguido del rechazo crónico (22.4%) y la recurrencia de la enfermedad de base (13,2%), otras indicaciones como la malfunción primaria del injerto y el rechazo agudo son responsables en menor proporción (Tabla 20).

Tabla 20: Causas de retrasplante hepático según el tiempo desde el trasplante hepático.
(www.ont.es).

	1ª semana	1 sem-3 meses	3-12 meses	>1 año	TOTAL
Complicación técnica	110 21.6%	141 30.1%	124 26.5%	102 21.8%	468 100%
Rechazo	5 2%	39 15.7%	98 39.4%	107 43%	249 100%
Fallo función primaria	228 78.1%	59 20.2%	4 1.4%	1 0.3%	292 100%
Recidiva enfermedad base	4 1.8%	5 2.2%	31 13.6%	188 82.5%	228 100%
Hepatitis de novo	1 3.8%	-	5 19.2%	20 76.9%	26 100%
Tumor de novo	3 50%	1 16.7%	1 16.7%	1 16.7%	6 100%
Infección	2 13.3%	1 6.7%	6 40%	6 40%	15 100%
Complicación extrahepática	10 33.3%	8 26.7%	8 26.7%	4 13.3%	30 100%
Otras	11 18.6%	16 27.1%	13 22%	19 32.2%	59 100%
TOTAL	365 26.6%	270 19.7%	290 21.1%	448 32.6%	1373 100%

Momento del retrasplante hepático

Definir el tiempo que transcurre desde el primer trasplante hasta el ReTH es importante para diferenciar entre el retrasplante hepático temprano o urgente

(ReTHa) y el retrasplante hepático tardío o electivo (ReTHe), de forma que la literatura define al ReTHa, como aquel que se realiza durante la primera semana desde el primer TH y ReTHe aquel que se realiza después de la primera semana tras el trasplante hepático (97), de forma que el momento en el que se realiza puede tener implicaciones pronósticas y éticas, pues a menudo es difícil definir el momento óptimo para indicar el ReTHe .

Las causas que inducen al ReTH también difieren, de forma que las principales causas que originan el ReTHa son principalmente derivadas de la malfunción primaria del injerto (PNF) y las derivadas de problemas técnicos vasculares (trombosis arteriales y/o portales) y actualmente son escasos los rechazos agudos que requieren un ReTHa a diferencia de los ReTHe que suelen ser derivados de la recurrencia de la enfermedad primaria (VHC, CEP, CBP,...), problemas técnicos secundarios a lesiones vasculares y en menor medida el rechazo crónico (RC). Estas diferencias en el momento de la indicación implica que los resultados de ambas formas de ReTH sean también distintas, de forma que presentan mejores tasas de supervivencias en las formas agudas que en las formas de ReTH más tardías y como se describe en algunas series de centros, la supervivencia del ReTHe es menor cuando este se realiza entre los 30 d y el año del primer trasplante hepático, justificada por la mayor complejidad quirúrgica por fibrosis del hilio hepático, adherencias inflamatorias y muy vascularizadas, que precisan largas cirugías más complejas y con una mayor tasa de transfusión de hemoderivados (98).

Bien es cierto que desde los primeros trasplantes hepáticos hasta la actualidad se ha producido una mejora de los resultados de supervivencia, a ello han contribuido: la mejora en la técnica quirúrgica y anestésica, las nuevas terapias inmunosupresoras, la identificación de factores de riesgo y la mejora en el manejo en unidades de cuidados intensivos.... es por ello que analizar la **etapa en la que se realizó en ReTHe** permite apreciar esta mejora en los resultados de supervivencia, así lo demuestran diferentes series locales (5,6).

Teniendo en cuenta estos resultados, a lo largo de los años se ha hecho necesario realizar una selección estricta de las indicaciones de ReTH, de forma que si hace años se era más liberal en la indicación de ReTHe, hoy en día se tiende, en los comités

multidisciplinares (compuesto por cirujanos de trasplante, hepatólogos, anestesiólogos, infectólogos y cuidados intensivos) a limitar estas indicaciones, basados en la identificación de **factores de riesgos del receptor** en el momento de la indicación y del retrasplante hepático.

1.2.6. Modelos predictivos en el retrasplante hepático

Los **modelos pronósticos** intentan predecir la supervivencia del ReTH con variables preoperatorias como la edad del donante y receptor, función renal, niveles de bilirrubina en sangre, el tiempo de isquemia fría y caliente, el estado del virus C, el status UNOS (UCI, ingresado o ambulatorio), necesidad de ventilación mecánica y tiempo hasta el ReTH. Pero estos modelos habría que mejorarlos aportando variables que pudieran considerar las modificaciones del estado del paciente durante la espera, variables operatorias y peroperatorias que en principio no parecen previsibles. Existen otros modelos que aportan características del donante, que pueden parecer más completos y que podrían mejorar la probabilidad estimada de supervivencia para un receptor concreto en el momento del ReTH, tales modelos son complejos y no están bien aceptadas hoy en día (99).

Hasta la fecha, varias series han identificado variables que pretenden predecir la supervivencia global de los pacientes después de un segundo trasplante de hígado (100) (101), (85) (102) (84) algunos de los cuales se muestran en la Tabla 21.

Tabla 21. Modelos predictivos de supervivencia postrasplante hepático.

Reference	Patient No.	Predictive Variables	Comment
Markmann et al. ³	299	Age, interval to transplantation, number of grafts, UNOS status	Single center
Rosen et al. ⁴	1356	Age, bilirubin, creatinine, UNOS status, cause of graft failure	UNOS database
Doyle et al. ⁷	418	Donor gender, recipient age, mechanical ventilation, creatinine, bilirubin	Single center
Kim et al. ⁸	447	Time interval to re-OLT	Single center
Ghobrial et al. ⁹	510	Age, creatinine, donor gender, donor age, bilirubin, warm/cold ischemia time, prothombin time, previous transplant	Single center
Azoulay et al. ¹⁰	139	Age, serum creatinine, urgency of transplantation	Single center

Abbreviation: PNF, primary nonfunction; OLT, orthotopic liver transplantation.

Una de las primeras experiencias clínicas fue narrada en la Universidad de Pittsburgh tras analizar el resultado de 418 pacientes que se sometieron a ReThe, fruto del cual se plantearon diferentes **scores pronósticos** que intentan convertirse en un instrumento que evalúa el riesgo de los candidatos sometidos a ReThe (84) (103).

Rosen es un modelo que calcula una puntuación de riesgo basada en 4 variables: la edad del receptor, la bilirrubina sérica, las concentraciones de creatinina y el intervalo desde el primer trasplante hasta ReTH, estableció con el total de los resultados, los valores de corte estuvieron entre 16 y 20.5, de forma que los pacientes se distribuyeron entre los de bajo, intermedio y alto riesgo, respectivamente.

El **Meld** score basado en la bilirrubina sérica, concentraciones de creatinina y el valor de INR, pretende predecir la supervivencia a tres meses de la enfermedad hepática en fase terminal, la mayoría de los sistemas de asignación de órganos para el TH y ReTH utilizan este score, considerándolo como el mejor predictor de mortalidad en LE (figura 6), si bien el ReTHa producido por PNF o HAT tiene garantizado la preferencia durante los primeros días con la máxima preferencia (Urgencia 0), el resto de las indicaciones de ReThe son evaluadas por el Meld para la asignación de un órgano, sabiendo según algunas publicaciones que el Meld reduce la probabilidad de predecir la muerte en LE en el caso del ReThe (104).

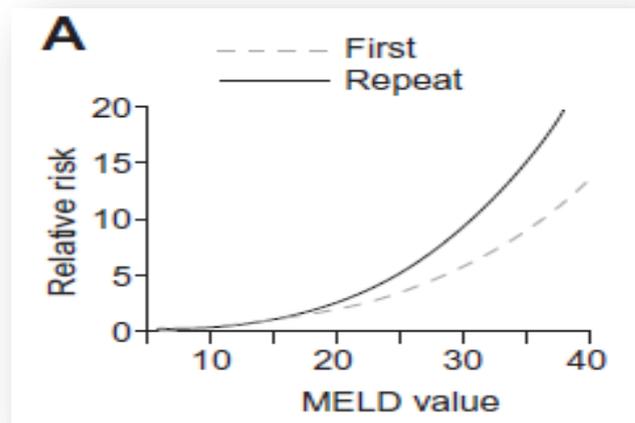


Figura 6. Riesgo de muerte según Meld tras el trasplante hepático y trasplante hepático.

Otro estudio por el contrario concluye que la implementación del Meld score no supone un efecto adverso para pacientes pendientes de un ReThe, basado en que la relativa probabilidad de sobrevivir de un receptor de un ReThe al recibir un injerto hepático es mayor cuando se aplica el sistema Meld, que para aquellos pacientes en LE de un primer injerto hepático, diferenciando que el mayor riesgo de muerte en LE es para pacientes con Meld <25 en el caso del ReThe y la menor para Meld entre 25-40 (figura 7) (105) (106).

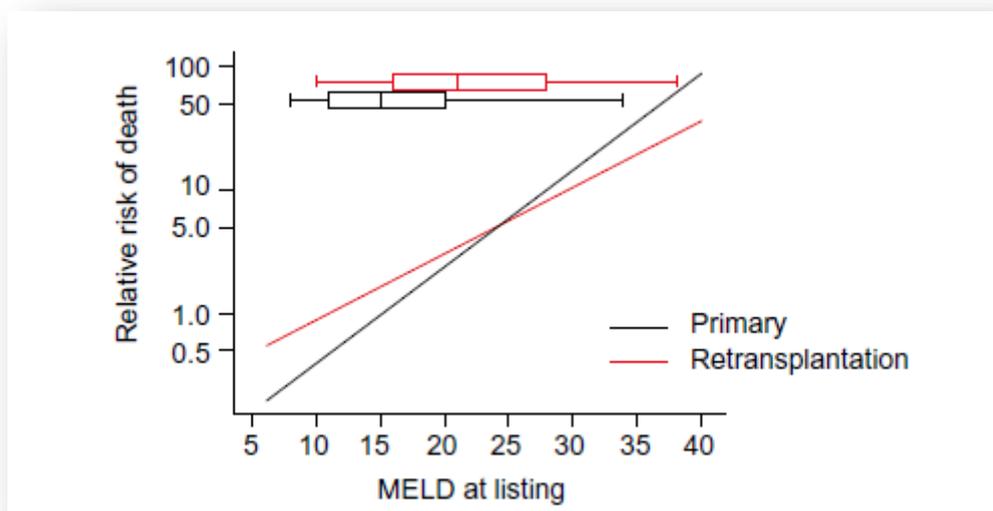


Figura 7: Relación del Meld en lista de espera y la mortalidad del trasplante y retraspante hepático.

Se ha evaluado la enfermedad de base como factor pronóstico de los resultados del ReThe, no encontrando diferencias significativas entre las diferentes indicaciones de ReThe (recurrencia de la enfermedad primaria, rechazo crónico, complicaciones biliares,...). Si bien es cierto, la **enfermedad hepática por VHC** está sufriendo en nuestro medio una creciente incidencia y es de presumir que haya una necesidad creciente de ReThe por recurrencia de la hepatopatía por VHC y como plantean algunos autores la necesidad de injertos hepáticos en el futuro podría ser superior a la de injertos disponibles (107), por ello se ha propuesto que el ReThe para los pacientes con recurrencia de VHC debe limitarse a los pacientes con buen pronóstico, con el fin de maximizar el uso de los escasos recursos (108) (4), de esta forma se consiguen resultados de supervivencia del injerto a los 5 años superiores al 50% (5), hecho que

parece confirmar la viabilidad y la utilidad de ReThe para la recidiva del VHC bajo selección condiciones idóneas. Estudios recientes unicéntricos avalan estos resultados estableciendo mejoras en los resultados de supervivencias en todos los grupos de pacientes en la última etapa (figura 8 y 9) (109).

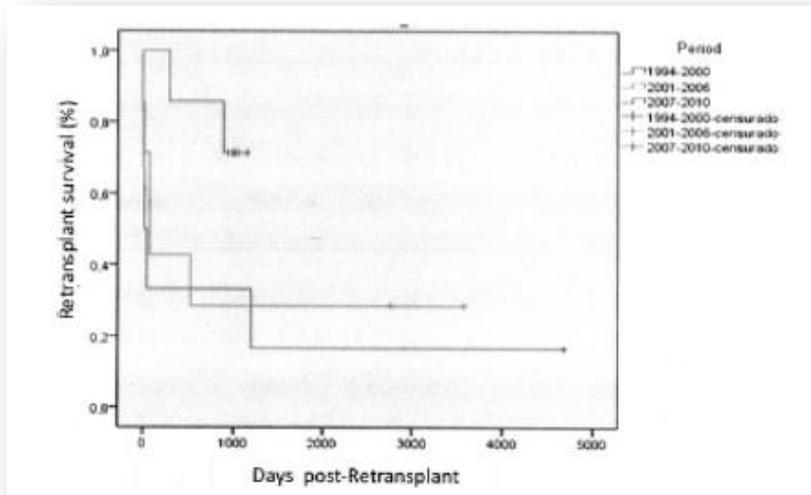


Figura 8. Supervivencia de los pacientes retrasplantados hepáticos con serología VHC+.

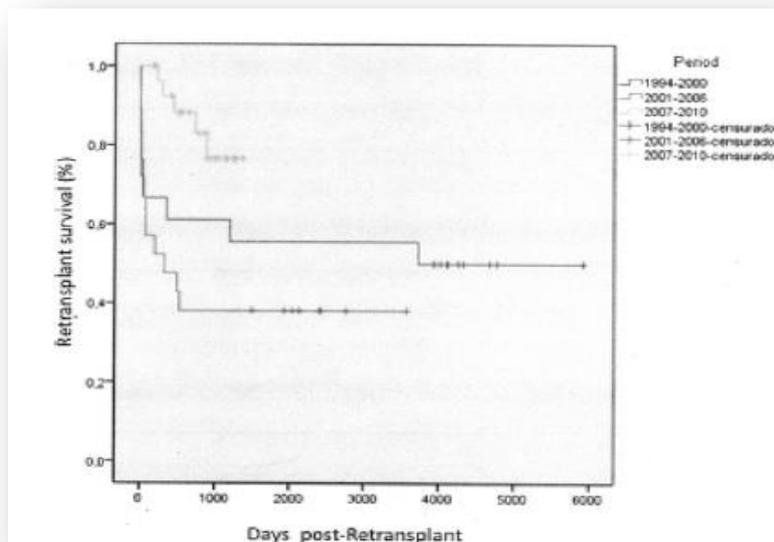


Figura 9. Supervivencia del retrasplante hepático según etapas.

Otras variables que han marcado el pronóstico del ReThe han sido el **Meld** del receptor en el momento del ReTH, implementado en el año 2002 en diferentes grupos de trasplante de la EEUU y Españoles (110), sistema que ha sido acreditado por la disminución de la mortalidad en LE sin repercusión en los resultados de supervivencia postrasplante, observándose que aún sigue siendo este indicador el único que hace competir a los receptores de un primer trasplante hepático y a los receptores de un ReThe por un injerto hepático, de forma que en algunas series para $Meld > 23$ la probabilidad de supervivencia se ve disminuida (5), esto es importante desde el momento en el que hay grupos que utilizan el Meld score como único sistema de asignación de órganos, sin establecer diferencias entre si se trata de un primer trasplante o un ReTH urgente o electivo, según estudios de la UNOS (106) basado en más de 45.000 receptores en lista de espera de un trasplante hepático y 2.081 receptores de un ReTH, el Meld medio de los paciente en espera de un primer injerto hepático, era 6 puntos inferiores al de los que esperan un ReTH (15 vs 21), con rangos que diferían de forma significativa entre 11-20 en el primero y 16-28 en el segundo (figura 10 y 11).

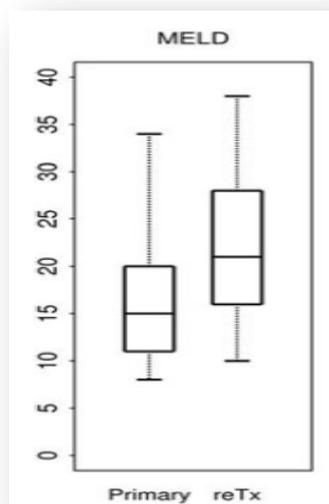


Figura 10. Distribución de Meld en el trasplante y retrasplante hepático.

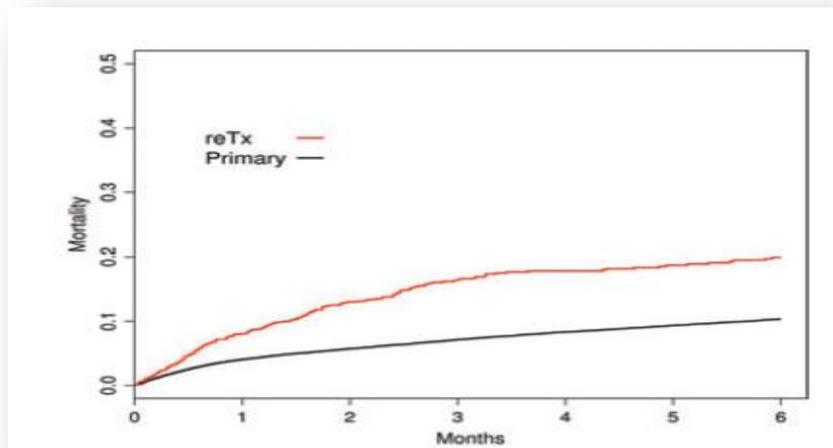


Figura 11. Mortalidad en lista de espera del trasplante y retrasplante hepático.

Como es de esperar el grupo de pacientes pendiente de un ReTHE tiene un mayor **tiempo en LE** y por ello una mayor mortalidad en lista, derivada del deterioro que sufren estos pacientes durante su periodo de espera. En cualquier caso el Meld es un buen indicador de riesgo de muerte en LE.

La aplicación del Meld como sistema de asignación de órganos ha supuesto generosas modificaciones en ambos grupos, pues se ha comprobado la mayor probabilidad de trasplantarse en los 6 primeros meses (28 vs 54% en era PreMeld / PostMeld en el grupo de ReTH y 19 vs 35% en TH primario, $p < 0,01$) (106). Hasta la fecha hay escasos estudios que comparan la mortalidad en LE entre el TH primario y el ReTHE, los estudios publicados en la era postMeld demuestran que la correlación entre la mortalidad y el Meld pretrasplante era mejor para los receptores de un TH primario que para el ReTHE (104).

Se encontró que las puntuaciones de MELD más altos en candidatos a ReTHE eran atribuibles a una mayor **creatinina sérica** y las concentraciones de bilirrubina, mientras que los valores de INR tendían a ser mayor en receptores de un primer trasplante hepático. La creatinina sérica mayor en el grupo de ReTHE se debe probablemente, al menos en parte, a la nefrotoxicidad provocada por fármacos después del TH, en particular los inhibidores de la calcineurina, mientras que la bilirrubina sérica elevada puede representar una alta prevalencia de colangiopatía entre los receptores de un ReTHE. Por lo tanto, los candidatos a ReTHE con puntos altos de Meld pueden ser

cualitativamente diferentes del resto de candidatos con el mismo Meld, en los que el resultado representa verdaderamente el grado de insuficiencia hepática (106).

Las mayores tasas de mortalidad parecen recaer en el primer mes tras el ReThe, situación que revela que hay aspectos relacionados con la técnica quirúrgica, con el riesgo de sangrado, la presencia de problemas vasculares (Trombosis portal), manipulaciones biliares,... que podrían influir en los resultados (109), aunque hay estudios que no muestran tales aspectos (100)

Algunos autores han intentado predecir los resultados del ReTH basado en variables preoperatorias, siendo adaptados para tomar decisiones sobre el desarrollo o no de un ReTH (100) (84)

Las características de los donantes impactan de forma significativa en los resultados del ReTH, de aquí que hay indicadores de riesgo de los donantes identificados tanto para un primer TH como para el ReThe, hay autores que dan valor a la calidad del injerto en sus scores predictivos que manera que permitan identificar cuando indicar o no el ReTH concluyendo que la calidad del nuevo injerto juega un papel importante en los resultados del ReThe (84)

Pocos estudios han evaluado los efectos de la calidad del injerto hepático en los resultados del ReThe, si bien el uso de injertos hepáticos con criterios expandidos se ha convertido en una estrategia para incrementar el pool de donantes disponibles, muchos estudios han demostrado que estos injertos ofrecen peores resultados y por ello también se ha sugerido limitarlo a indicaciones específicas. En el caso del ReTH urgente, la necesidad de salvar la vida del receptor conduce al uso de estos injertos por encima del temor de la calidad del injerto. Situación diferente ocurre en el ReThe, donde el rechazo de un órgano de mala calidad no debe tener consecuencias inmediatas. El **Donor Risk Index (DRI)** (111) es una herramienta que ha demostrado ser útil para evaluar la calidad del injerto hepático de acuerdo a características del preoperatorias del donante y se han definido 2 categorías: alto y bajo riesgo, **Briceño** (112) utiliza una fórmula simple a partir de la edad del donante, tiempo de estancia en cuidados intensivos, tiempo de isquemia fría, uso de drogas inotrópicas, presencia de episodios de hipotensión y niveles de aspartato aminotransferasa (AST), sodio ,

bilirrubina y Alanino Transferasa (ALT), de forma que las puntuaciones más altas se relacionan con fracaso del injerto y menor supervivencia.

Habitualmente los grupos no suelen disponer de una política de adaptación específica para el ReTH según la calidad del injerto y el estado del receptor. Pero una de las preocupaciones es si se deben incluir este tipo de donantes de alto riesgo para el ReThe, teniendo en cuenta que los peores resultados de esta asociación, pues si bien algunos estudios han abordado este aspecto, ninguno ha mostrado alguna característica específica que contraindique su uso en el ReThe (113) (114). Se sugiere que algún factor relacionado con la calidad del injerto podría neutralizar los buenos resultados esperados tras la mejor selección de los receptores y mejor manejo peroperatorio en esta última etapa, de forma que la calidad del injerto hepático se ha relacionado como uno de los principales determinantes de la supervivencia del paciente e injerto. En el estudio de, la edad del donante > 60 años fue un factor independiente asociado a peores resultados, por ello recomiendan ser evitados en el ReThe (115).

1.2.7. Influencia del volumen / centro en el trasplante hepático.

En los últimos años, el **efecto del volumen del centro** como medida, ha ganado la atención de muchos servicios de salud e incluso asociaciones de pacientes, para evaluar los resultados de algunos procedimientos como bypass coronarios, cirugías del politrauma, pancreatomectomías, ... (116), justificada por la experiencia del grupo multidisciplinar y la mayor facilidad de reconocer y tratar las complicaciones, , aunque hay estudios previos que no lo apoyan (117), en el caso del ReTH, donde el riesgo está aumentado porque los pacientes generalmente están más deteriorados y las dificultades técnicas del procedimiento suelen ser mayores, si bien hay datos que sugieren que en centros de mayor volumen la supervivencia del paciente al año es mayor, la supervivencia del injerto al año no lo es, lo que hace pensar que el volumen de ReThe del centro puede ser una medida imprecisa de los resultados.



CAPÍTULO 2

JUSTIFICACION

2.1. JUSTIFICACIÓN

El documento de consenso de la SETH (27) establece que el TH no debe indicarse cuando la supervivencia estimada sea menor del 50% a los 5 años, con la confianza de que un bien escaso, como son los órganos destinados a trasplantes, se distribuya de forma tal que se obtenga el máximo beneficio posible (101). Si el retrasplante hepático reporta peores resultados de supervivencia global que el trasplante hepático primario, ¿Por qué defender esta actitud? Ante esta situación dicotómica los equipos de trasplante se han planteado diversas opciones: la primera, más sencilla y no siempre argumentada desde el punto de vista científico, ha sido limitar el acceso al trasplante a pacientes con determinadas características como es el ReTH y la segunda, intentar concretar qué situaciones condicionarían los malos resultados del retrasplante, para definir un subgrupo de pacientes en los que la indicación no sería juiciosa.

La forma de limitar el conflicto en la asignación de órganos a enfermos que ya han tenido una oportunidad frente a los que esperan su primer trasplante hepático, es definir con claridad en qué pacientes los resultados del retrasplante son tan pobres que hacen que su realización sea una opción injustificable.

En esta dirección se han dirigido gran número de autores. En las primeras publicaciones de Powelson y Strasberg en 1.993 y 1994 (136, 137) en las que se hace un repaso concienzudo de la situación del ReTH y aquellos años se extraen conclusiones relacionadas con el impacto del ReTH en la supervivencia global de los pacientes en espera de un primer TH, el impacto del momento del ReTH en los resultados y en definitiva que el ReTH mejora la supervivencia de los pacientes trasplantados, pero también disminuye la supervivencia global de todos los candidatos a TH. Sin embargo hoy se perciben algunos inconvenientes en sus conclusiones: primero los cambios que se han producido alrededor del trasplante hepático en los últimos años y que han hecho que alguno de los factores allí analizados hayan perdido peso específico; el segundo es la falta de definición del concepto de ReTH urgente y

electivo; de igual forma estos autores con sus resultados no hacen más que constatar un hecho ya demostrado, la baja probabilidad de supervivencia de los injertos retrasplantados, y confirman las sospechas que hasta aquel momento se habían sugerido: la indudable influencia del retrasplante sobre la mortalidad en lista de espera de los candidatos a un primer trasplante. Gran parte de los estudios surgidos a nivel nacional hasta ahora publicados presentan varios defectos: incluyen un bajo número de pacientes, son unicéntricos y en periodos diferentes, no distinguen entre el carácter urgente y electivo y las pautas de inmunosupresión diversas, algunas de ellas hoy están caducas. Por lo tanto las conclusiones que se extraen, hoy pueden diferir.

Yong et al (124) establece varias etapas cronológicas en el análisis de los resultados de supervivencia y concluyen en el descenso en la tasa de indicación del ReTH con el paso del tiempo y los mejores resultados en las etapas más recientes. Si bien hoy no se cuestiona la indicación del ReTH urgente, el trabajo de Balupuri et al (126) hace especial hincapié en el intervalo entre el trasplante y retrasplante como situación que condiciona la probabilidad de supervivencia y es por ello que organismos como la ONT haya establecido para el ReTH urgente criterios propios de selección, indicación y un sistema de priorización específico para él, no ha ocurrido lo mismo para el ReTHE. Por ello se hace necesario evaluar y **conocer los resultados de supervivencia** del ReTHE en una población demográficamente representativa y multicéntrica de pacientes retrasplantados durante la misma etapa.

Wong (123) en su publicación comenta que los pacientes candidatos a un retrasplante electivo están en peores condiciones clínicas que los aspirantes a un TH primario, lo que sugiere que la indicación de retrasplante se hace demasiado tarde. De aquí que es necesario identificar qué factores pueden afectar a la supervivencia del paciente ReTHE en nuestro país, bien sean **factores de riesgo** previos al retrasplante relacionados con el receptor y que pudieran ser modificables, factores vinculados al procedimiento quirúrgico o a las características del donante, que permitan mejorar los resultados del ReTHE.

Aunque el estado de la infección viral, tanto para el virus B como C, en el momento del trasplante ha sido analizado en algunos trabajos como factor pronóstico relacionado

con el trasplante, muy recientemente se ha retomado el interés por el tema a raíz de la introducción de nuevos agentes antivirales.

La indicación de trasplante o trasplante en las infecciones por virus B, que había sido puesta en tela de juicio ante la constante reinfección y la masiva pérdida de injertos y pacientes, hoy se ha revalidado tras el advenimiento de potentes sustancias antivirales y de inmunoglobulinas hiperinmunes que permiten, por una parte trasplantar o trasplantar con niveles circulantes de DNA del virus B indetectables y, por otra, mantener niveles de protección elevados frente a la posible reinfección. Una situación similar está sucediendo en estos momentos con el virus C, que aunque el punto de partida es diferente, porque pese a que la reinfección de los injertos es universal, la pérdida de los mismos a medio y largo plazo empieza a ser significativa desde el punto de vista estadístico al compararlo con una población de pacientes sin infección por el virus C (7,103). Es probable que la irrupción de nuevos agentes antivirales estén demostrando su capacidad de contención de la infección en pacientes trasplantados que permita mejorar los resultados a largo plazo en este grupo singular (7). El trasplante electivo en pacientes con **serología VHC+** ha sido objeto de controversia por numerosos autores atribuyéndosele una menor supervivencia. Identificar los factores de riesgo asociados al ReThe en este grupo de pacientes puede contribuir a la mejora en los resultados de este grupo de pacientes.

Por todo ello los **índices de Meld y Rosen** han sido recomendados por los expertos como scores pronósticos de supervivencia del trasplante hepático, si bien es necesario valorar si estos índices determinan la supervivencia del ReThe en nuestro medio.

Actualmente no existe un consenso de **priorización** en la asignación de órganos a los pacientes candidatos a un ReThe en lista de espera, se pretende definir si existe un deterioro de los receptores de un ReThe durante su estancia en lista de espera hasta el momento del trasplante.

Por todo ello, entendemos que es necesario evaluar en nuestro medio la supervivencia de los trasplantes hepáticos realizados de forma electiva y valorar si se adecua a las

recomendaciones del consenso español de los grupos de trasplante hepático, a la vez que se determinan los factores de riesgo y scores pronósticos que permitan optimizar la indicación del retrasplante hepático electivo.

CAPÍTULO 3

HIPOTESIS Y OBJETIVOS

3.1. HIPÓTESIS

Dado que en el momento actual existen diferentes controversias en relación al trasplante hepático electivo se han planteado las siguientes hipótesis:

3.1.1. Hipótesis principal: en relación a la supervivencia global del trasplante hepático electivo:

- *Cumple los criterios del consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH) para ser considerada una adecuada indicación de trasplante hepático (TH).*

3.1.2. Hipótesis secundarias:

A. En relación a las causas de morbimortalidad del trasplante hepático electivo:

- *Los factores determinantes de la supervivencia del ReThe "son similares" a los del resto de indicaciones de TH.*

B. En relación a la capacidad de predicción de los resultados del ReThe que permitan una mejor selección de candidatos:

- *Existen scores pronósticos que permiten seleccionar a los candidatos a ReThe y predecir sus resultados.*

3.2. OBJETIVOS

3.2.1. PRINCIPAL

Determinar la supervivencia global del ReThe realizado en España durante los últimos 10 años.

3.2.2. SECUNDARIOS

A.- Relacionados con la supervivencia del ReThe:

- Evaluar la supervivencia del ReThe en España.
- Analizar la supervivencia de los receptores de un ReThe según la serología viral.

B.- Relacionado con la morbimortalidad del ReThe:

- Determinar las comorbilidades que se relacionan con la supervivencia en el ReThe.

C.- En relación a los factores predictores del ReThe:

- Determinar si el índice de MELD y el score de Rosen influyen en la supervivencia del ReThe en nuestro medio.

CAPÍTULO 4

MATERIAL Y METODO

4.1. DISEÑO GENERAL

Se ha realizado un estudio epidemiológico, observacional, multicéntrico y retrospectivo en pacientes que han recibido un trasplante hepático electivo.

4.2. POBLACIÓN EN ESTUDIO

Pacientes trasplantados hepáticos de forma electiva en un periodo comprendido entre el 1 de enero del año 2.000 y 31 de diciembre del año 2.010.

Seguendo las directrices de la ONT, se ha definido como trasplante hepático electivo, cuando la indicación se haya realizado después del 7º día del primer TH.

4.2.1 Criterios de selección

4.2.1.1 Criterios de inclusión

1. Pacientes cuyo primer trasplante hepático electivo se realizó entre 1 de enero de 2.000 y 31 de diciembre de 2.010.
2. Pacientes trasplantados de forma electiva de edad mayor de 18 años en el momento del trasplante.
3. Pacientes cuyo trasplante hepático electivo se realizó con donante cadáver e injerto completo.

4.2.1.2 Criterios de exclusión

1. Pacientes con trasplante hepático urgente (durante la primera semana desde el primer trasplante)
2. Pacientes cuyo trasplante hepático electivo fue combinado con otros órganos.
3. Pacientes cuyo trasplante hepático electivo fue realizado con injerto procedente de un donante vivo.
4. Pacientes cuyo trasplante hepático electivo fue realizado con un injerto hepático parcial o Split.

4.3. DESARROLLO DEL ESTUDIO

4.3.1 Selección de pacientes

Siguiendo los criterios establecidos se han reclutado un total de 224 ReTHE.

4.3.2 Centros participantes en el estudio

Este estudio se lleva a cabo en 12 centros hospitalarios de toda España especializados en trasplante hepático:

Hospital Virgen del Rocío, Sevilla

Hospital Reina Sofía, Córdoba

Hospital de Cruces, Bilbao

Hospital Clínico de Santiago

Hospital Gregorio Marañón., Madrid

Hospital A Coruña

Hospital Puerta de Hierro, Madrid

Hospital Ramón y Cajal, Madrid

Hospital La Fe, Valencia

Hospital Río Hortega, Valladolid

Hospital Central de Asturias

El estudio fue aprobado por las juntas de revisión institucionales (Comité de ética) de todos los centros y se ajustaba a las directrices éticas de la *declaración de Helsinki* de 1975.

A cada centro participante se le asignó un número codificado del 01 al 012

4.4. DEFINICIÓN OPERATIVA DE VARIABLES DE RESULTADOS Y EXPOSICIÓN.

4.4.1 Definición de la variable principal:

Se considera **supervivencia global** el periodo de tiempo comprendido entre la fecha de realización del trasplante hepático electivo y la fecha de la pérdida del paciente o bien la fecha del último seguimiento, en caso que el paciente permanezca vivo.

4.4.2 Variables secundarias:

- **Relacionadas con la etapa y periodo del ReThe:** Se ha realizado un análisis de supervivencia global y específica por etapas: la primera etapa incluyó los trasplantes hepáticos electivos realizados en los años naturales 2000 y 2005, mientras que la segunda etapa se agrupan los trasplantes hepáticos electivos realizados entre 2006 y 2010.
- *Tiempo en lista de espera:* periodo de tiempo comprendido entre la fecha de inclusión en lista de espera y la fecha del trasplante (días)
- *Tiempo hasta el trasplante:* periodo de tiempo comprendido entre la fecha del primer trasplante hepático y la fecha del trasplante hepático electivo (días)
- **Relacionadas con el receptor:**
 - *Edad:* Se ha incluido la fecha de nacimiento del paciente y se ha calculado la edad en el momento del trasplante hepático electivo.
 - Se ha categorizado la edad del receptor en tres grupos tal y como se recogen en el Registro Español de Trasplante Hepático:
 - 18-39 años
 - 40-59 años
 - >60 años
 - *Sexo*
 - *Grupo sanguíneo*
 - *Fecha del primer trasplante Hepático*

- *Causa que motivo el primer trasplante hepático*: se ha realizado de acorde a la clasificación de causas del Registro Español de Trasplante Hepático (RETH):
 - Cirrosis hepatocelulares: se ha tenido en cuenta la etiología :
 - cirrosis VHC
 - cirrosis VHB
 - cirrosis de etiología alcohólica.
 - Hepatocarcinoma
 - Cirrosis colostáticas
 - Cirrosis criptogenéticas
 - Fallo hepático fulminante ,
 - Cirrosis autoinmunes
 - Otras
- En relación al *Tratamiento inmunosupresor* durante el primer trasplante hepático
- *Antecedentes personales* en el momento del ReThe
 - Patologías con repercusión sistémica:
 - Diabetes
 - HTA
 - Hiperlipemia
 - Obesidad
 - Insuficiencia renal
 - Relacionados con la hepatopatía:
 - Encefalopatía
 - Ascitis
 - Pancitopenia
 - Relacionados con la *serología* en el momento del ReThe:
 - VHC:
 - Carga viral de VHC (ARN en plasma,)
 - Genotipo viral
 - Tratamiento anti-VHC previo al retrasplante

- VHB
- CMV
- VEB
- VIH
- *Parámetros analíticos* en el momento de la entrada en lista de espera para trasplante y en el momento del ReThe:
 - Bioquímica:
 - Glucemia
 - Sodio/potasio
 - Creatinina
 - Transaminasas: GOT, GPT, FA y GGT
 - Bilirrubina Total
 - Hemograma:
 - Hemoglobina
 - Recuento leucocitario
 - Recuento de plaquetas
 - Coagulación
 - INR
- ***Variables relacionadas con escores de predicción:***
 - *Model for End-stage Liver Diseases (MELD)*. en el momento de inclusión en lista de espera y en el momento del ReThe:
El índice de MELD (105) es una “*puntuación que permite medir la severidad de la enfermedad hepática crónica*”, utiliza 3 variables: niveles de bilirrubina y creatinina en suero y el international normalized ratio (INR). El MELD score se calcula según la fórmula: $(9.57 \times \log_e \text{ creatinina (mg/dl)}) + (3.78 \times \log_e \text{ bilirubina (mg/dL)}) + (11.20 \times \log_e \text{ INR}) + 6.43$.
 - *Score de Rosen* en el momento de la inclusión en lista de espera y en el momento del ReThe:
Desde su validación en el modelo 2003 (84), Rosen ha sido adoptado como un instrumento importante para la evaluación de los candidatos a un trasplante. Este modelo calcula una

puntuación de riesgo basada en 4 variables: edad receptor, bilirrubina sérica y las concentraciones de creatinina, y el tiempo hasta el trasplante según la fórmula:

$$R = 10 [.0236 (\text{edad receptor (años)} + .125 (\text{raíz cuadrada bilirrubina mg/dl}) + .438 (\text{log. creatinina mg/ dl}) - 0.234 (\text{intervalo hasta el trasplante (días)})$$

El uso de la puntuación total de la misma con valores de corte de 16 y 20.5, los pacientes se distribuyen en los grupos

- Bajo riesgo $R < 16$
 - Riesgo Intermedio 16-20,5
 - Alto riesgo $R > 20,5$
- *Índice de Child: "Escala de estadificación para evaluar el pronóstico de una enfermedad hepática crónica".*

○ **Causas que motivan el trasplante hepático electivo:**

- Recidiva de la enfermedad de base
- Rechazo del injerto
- Complicaciones técnicas
- Colangiopatía isquémica
- Otras

○ **Variables relacionados con el donante**

Utilizados para estimar la influencia de las características de los donantes en los resultados del paciente después del ReThe.

- *Edad del donante* dividida en dos categorías según fuese mayor o menor de 70 años.
- *Género* del donante
- *Grupo sanguíneo*
- *Serología* del Donante
 - VHC
 - VHB
 - CMV

- VEB
- VIH
- **Variables independientes relacionados con la técnica quirúrgica realizada en el retrasplante hepático.**
 - Tiempo quirúrgico (minutos)
 - Tiempo de isquemia fría (minutos):
 - *“Intervalo transcurrido entre el inicio de la perfusión del órgano, con la solución de la preservación fría a 4º C y el desclampaje vascular en el receptor”.*
 - Piggy-Back.
 - *“Hepatectomía realizada con preservación de la vena cava retro hepática”.*
 - Anastomosis Porto-Cava:
 - *“Derivación del flujo venoso esplácnico al territorio sistémico”.*
 - Trombosis portal
 - Anastomosis biliar
 - Hepaticoyeyunostomía
 - Coledoco-coledocostomía
 - Con tubo en T
 - Sin tubo en T
 - Necesidades transfusionales
 - Hematíes
 - Plaquetas
 - Plasma fresco
- **Variables relacionadas con el tratamiento inmunosupresor:**

Tratamiento inmunosupresor recibido de acuerdo a los protocolos locales de cada centro.
- **Variables relacionadas con las complicaciones postquirúrgicas tras el ReThe.**
 - Muerte intraoperatoria
 - Complicaciones precoces (en los tres primeros meses post-retrasplante)

- Complicaciones tardías (a partir de los tres primeros meses del trasplante).
- Clasificación de las complicaciones:
- Complicaciones vasculares
 - Estenosis o trombosis de arteria hepática
 - Trombosis portal
 - Trombosis de supra hepáticas
 - Otras
- Complicaciones biliares
 - Estenosis de la anastomosis
 - Fístula biliar
 - Biloma
 - Bilioperitoneo
 - Colangiopatía isquémica
 - Otras
- Complicaciones infecciosas:
 - Profilaxis post-trasplante.
 - Infecciones bacterianas: Las guías del CDC fueron seguidos por la definición de infección bacteriana nosocomial (122).
 - Víricas: infección y enfermedad por citomegalovirus (CMV) se define de acuerdo a las directrices propuestas por Ljungman et al (123).
 - Fúngicas: Las infecciones por hongos se han definido de acuerdo con el criterios propuestos por la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer y el Estudio de Micosis Group.(124).
- Complicaciones neurológicas
- Complicaciones digestivas

- Complicaciones renales
 - Complicaciones cardiovasculares
 - Tumores de novo
- **Pérdida del seguimiento del paciente**
- Exitus del paciente
 - Fecha de último seguimiento

4.5. DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO MUESTRAL:

El cálculo del tamaño muestral se ha realizado teniendo en cuenta los datos del Registro Español de Trasplante Hepático (RETH) (30):

- Número de trasplantes hepáticos realizados en la población adulta entre los años 2000-2010 en España: 11.447.
- Tasa de retrasplante hepático electivo durante el periodo 2000-2010 en España: 4,1 %.
- Número estimado de retrasplantes hepáticos electivos realizados en España en el periodo 2000-2010: 469.
- Número de trasplantes hepáticos realizados en la población adulta entre los años 2000-2010 en los centros participantes: 6.003.
- Número estimado de retrasplantes hepáticos electivos realizados en los centros participantes en el periodo 2000-2010: 246.
- Porcentaje de pérdidas máximo del 10%.
 - No cumplan criterios de inclusión
 - Trasplantes combinados.
 - Sucesivos retrasplantes (2º, 3º,...)
- Reclutamiento previsto: $246 - 10\% \text{ de pérdidas } (24) = 222$.

4.6. BASE DE DATOS:

Las variables se recogieron en cada Hospital con una hoja de recogida estandarizada. Se diseñó un soporte informático con las distintas variables.

4.7. ANÁLISIS DE LOS DATOS

Las variables categóricas -ordinales o nominales- se describirán mediante el número de casos en cada categoría incluyendo el número de missing o datos faltantes y calculando el porcentaje respecto al total.

Se compararon mediante la χ^2 o mediante la prueba exacta de Fisher para restablecer las diferencias entre los grupos.

Las variables cuantitativas continuas se describirán con medidas de centralización y de dispersión: número de casos válidos, missings o casos faltantes, media, desviación estándar (DE), mínimo, P25, mediana, P75 y máximo.

Se compararon mediante la prueba t de Student y el análisis de la varianza (ANOVA). Cuando una distribución normal no estaba presente, las variables continuas se expresaron como mediana y rango y se compararon mediante la prueba U de Mann-Whitney.

La supervivencia del paciente y curvas de supervivencia se calcularon utilizando los métodos de Kaplan-Meier y se compararon mediante la prueba de log -rank test.

El análisis univariante de supervivencia se realizará según el modelo de riesgos proporcionales de Cox.

Análisis de supervivencia multivariante se calculó utilizando un modelo de regresión de Cox, incluyendo los factores preoperatorios significativos en el análisis univariado.

Un valor de $p > 0,05$ será considerado significativo en todas las pruebas.

Todos los análisis se realizaron utilizando el software estadístico SAS, versión 9.2 para Windows.

4.8. LAS MEDIDAS DE RESULTADO

Principal:

La medida de resultado principal será la supervivencia de los pacientes tras el ReThe a 1, 3 y 5 años.

El fracaso del injerto se definió como la necesidad de un trasplante hepático posterior o la muerte del paciente.

Medidas de resultado secundarias se centraron en las causas de fallo del injerto después del ReThe.

4.9. TRATAMIENTO DE DATOS FALTANTES

En caso de que alguna fecha quede incompleta y esta fecha deba utilizarse para realizar algún cálculo, se realizará la siguiente asignación en los datos faltantes:

- si no se dispone de ningún campo: no se realizará ninguna imputación (“missing”).
- si se dispone únicamente del año: se imputará el día “01” del mes de “julio”.
- si se dispone del mes y el año: se imputará el día “15”.

Para el resto de variables no se realizará ningún otro tipo de imputación de datos. Únicamente se analizarán los casos observados y se describirá el número de datos faltantes en cada análisis.



CAPÍTULO 5

RESULTADOS

5.1. POBLACION DE ESTUDIO

Se han incluido un total de 224 pacientes trasplantados hepáticos con carácter electivo entre el 1 de enero del año 2.000 y 31 de diciembre del año 2010, todos mayores de 18 años, que cumplían con los criterios de inclusión establecidos, distribuidos entre 12 hospitales españoles según se muestra en la tabla 22.

Tabla 22.- Relación de Unidades de trasplante participantes en el estudio.

Hospital	Nº pacientes	Porcentaje
H. Puerta de Hierro	5	2,23
H. Ramón y Cajal	5	2,23
H. Clínico de Santiago	7	3,13
H. Río Hortega. Valladolid	8	3,57
H. Central de Asturias	11	4,91
H. Gregorio Marañón	13	5,80
H. A Coruña	13	5,80
H. Reina Sofía. Córdoba	19	8,48
H. de Cruces. Bilbao	29	12,95
H. Clínico Zaragoza	32	14,29
H. Virgen del Rocío. Sevilla	35	15,63
H. La Fe. Valencia	47	20,98
TOTAL : 12 hospitales	224	100 %

5.2. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS RECEPTORES

5.2.1. Género:

La distribución por género corresponde a 29,9% (67) mujeres y 70,1% (157) varones, en su totalidad de raza caucásica.

5.2.2. Edad:

La edad media de los pacientes incluidos fue de 50,2 \pm 11,7 años (mediana 52,3), con rango: 18-70 años, (Q1-Q3: 43,7-58,3).

La distribución por grupos de edad de los pacientes incluidos se muestra en la tabla 23:

Tabla 23.- Distribución de pacientes según grupos de edad.

Grupo de edad (años)	Nº de pacientes	porcentaje
18- 39	33	14,73
40-59	138	61,61
>60	45	20,09
desconocido	8	3,57

5.2.3. Grupo sanguíneo.

La distribución de los receptores según el grupo sanguíneo fue mayor en los grupos sanguíneos A y O como se muestra en la tabla 24:

Tabla 24.- Distribución del grupo sanguíneo de los receptores de ReTHE.

Grupo sanguíneo	Nº de pacientes	porcentaje
A	106	47,32
B	9	4,02
AB	10	4,46
O	88	39,29
desconocido	11	4,91

5.3. DATOS RELACIONADOS CON EL PRIMER TRASPLANTE HEPATICO

5.3.1. Datos del donante

Género: La distribución corresponde al 31,7% mujeres y 57,59% varones (en 24 donantes no dispusimos de este dato (10,7%)).

Edad: La edad media de los donantes del primer trasplante hepático de los ReThe fue de 50,8 años (mediana 54), con rango: 12-81 años. La distribución de la edad de los donantes se muestra en la tabla 25.

Tabla 25.- Distribución de la edad de los donantes del primer TH.

Grupo de edad (años)	Nº de pacientes	porcentaje
<50	82	36,61
50-69	85	37,9
>70	32	14,29
Desconocido	25	11,16

Grupo sanguíneo: La distribución de los grupos sanguíneos del donante utilizado para la realización del primer TH se muestra en tabla 26 y fue mayormente de los grupos sanguíneos A (45,54%) y O (37,95%), seguido de los grupos B (4,91%) y AB (3,57%).

Tabla 26.- Grupo sanguíneo de los donantes del primer TH.

Grupo sanguíneo	Nº de pacientes	porcentaje
A	102	45,54
B	11	4,91
AB	8	3,57
O	85	37,95
Desconocido	18	8,04

5.3.2. Tipo de trasplante hepático.

El primer implante fue realizado de forma urgente en el 7,59% de los casos (17 casos) y de forma electiva en el 88,8% (199 casos), en el 99,5% de los casos con injertos procedentes de donantes cadáver y 1 caso procedente de un donante vivo (Polineuropatía Amiloidótica Familiar/PAF – trasplante en dominó).

5.3.3. Indicaciones del primer trasplante hepático.

Entre las causas que motivaron el primer TH, las hepatopatías hepatocelulares (cirrosis alcohólicas y de origen vírico VHC/VHB) suponen el 54,9% de las indicaciones, siendo la cirrosis hepática por VHC con 70 pacientes (31,2%) la principal indicación, seguida de la cirrosis alcohólica con 48 pacientes (21,4%) y en menos frecuencia la cirrosis VHB con 5 pacientes (tabla 27).

Tabla 27.- Indicaciones del primer trasplante.

Motivo del primer trasplante	Pacientes	Porcentaje %
Cirrosis VHC	70	31,2
Cirrosis alcohólica	48	21,4
Hepatocarcinoma	46	20,5
Cirrosis colostáticas	13	5,8
Otras	13	5,8
Fallo hepático fulminante	11	4,9
Desconocido	7	3,1
Cirrosis criptogénicas	6	2,6
Cirrosis VHB	5	2,2
Cirrosis Autoinmunes	5	2,2
Total	224	100

El hepatocarcinoma estuvo presente entre las causas del primer trasplante en 46 pacientes (20,53%) de la serie, de ellos en 30 pacientes en combinación con VHC, 5 casos con VHB y 6 pacientes presentaban hepatopatía alcohólica simultáneamente según se muestra en la tabla 28.

Tabla 28.- Etiologías asociadas al hepatocarcinoma.

Hepatocarcinoma +	pacientes	porcentaje
VHC	30	65,2
Alcohol	6	13,1
VHB	5	10,8
Otras	5	10,8

Otras etiologías menos frecuentes fueron las cirrosis de origen colostático (CBP y CEP) (5,8%), el fallo hepático fulminante / agudo (4,9%), las cirrosis criptogenéticas (3%) y hepatopatías autoinmunes en (2,23%).

Hay un grupo de 13 pacientes (5,8%) en los que el primer TH se realizó por otras etiologías, atresia de vías biliares (3), déficit de alfa 1 antitripsina, enfermedad de Caroli, poliquistosis hepática (2), fibrosis hepática congénita, cirrosis biliar secundaria, traumatismo hepático, hemangio-endotelioma epiteloide hepático, metástasis hepática de tumor neuroendocrino y de tumor carcinoide rectal.

5.3.4. Antecedentes personales del receptor previos al trasplante hepático.

Los antecedentes personales previos al primer TH se muestran en la tabla 29:

Tabla 29.- Antecedentes personales al primer TH.

Antecedentes	Nº pacientes	porcentaje
Diabetes	63	28,1
HTA	44	19,4
Hiperlipemia	24	10,7
Obesidad	14	6,2
IRC (Diálisis)	8	3,5

La ascitis estuvo presente en el 45,09% de los pacientes antes del primer TH, la trombosis portal en 4 pacientes (1,7%), la encefalopatía en 39 pacientes (17,41%) y 33 pacientes presentaron pancitopenia (tabla 30).

Tabla 30.- Antecedentes relacionados con la hepatopatía del primer TH.

Antecedentes Hepatopatía	Nº pacientes	Porcentaje
Ascitis	101	45,09
Encefalopatía	39	17,49
Pancitopenia	33	16,07
Trombosis portal	4	1,7

5.3.5. Serología del Donante y Receptor en el Primer trasplante hepático.

Tabla 31.- Serología del receptor del primer TH

Serología	Receptor	donante
VIH +	4	0
VHC +	100	2
VHB +	9	3
CMV-	44	39
VEB-	34	25

VIH: 4 receptores eran seropositivos para el VIH. Ningún donante presentó serología positiva VIH.

VHC / VHB: 100 pacientes tenían serología viral positiva de VHC y 2 donantes fueron positivos para VHC (2%). 9 pacientes fueron trasplantados con serología positiva de VHB (33%) y 3 donantes tenían serología antiHbC + (VHB).

CMV/VEB: La serología de CMV fue negativa en el 22.6% de los receptores en el momento del primer TH y la serología del donante fue positiva para CMV en el 75,3% de los donantes. El 79,6% de los pacientes fueron positivos para el VEB en el primer TH y la serología para VEB fue positiva en un 68,3 % de los donantes.

5.3.6. Tratamiento inmunosupresor del primer trasplante hepático.

El tratamiento inmunosupresor más utilizado en la inducción del primer TH ha estado diseñado por terapias combinadas según se muestra en la tabla 32, en la que los anticalcineurínicos (ACN): Tacrolimus y Ciclosporina en sus diferentes formulaciones, fueron utilizadas en 213 receptores.

En 62 pacientes (27,6%) se realizó tratamiento con Micofenolato Mofetilo (MMF) siempre combinado con anticalcineurínicos o m-TOR.

Tabla 32.- Tratamiento inmunosupresor en el primer TH

Tratamiento inmunosupresor	Nº pacientes	porcentaje
Tacrolimus	129	57,5
Ciclosporina	84	37,5
Mofetilo micofenolato	62	27,6
Sirolimus	1	0,4
Everolimus	0	0
Azatioprina	21	9,3
Daclizumab	12	5,3

5.4. DATOS RELACIONADOS CON EL RETRASPLANTE HEPÁTICO ELECTIVO

5.4.1. Datos del donante:

Género: el 63% de los donantes fueron varones y el 37,29% mujeres, todos de raza caucásica.

Edad: la edad media de los donantes del ReThe fue de 49,2 + 18,5 años, (mediana 54) y rango comprendido entre 14-79 años (Q1-Q3:34-64). La distribución según grupos de edad de los donantes del ReThe se expresa en la tabla 33:

Tabla 33.- Distribución de los receptores del ReThe por grupos de edad

Grupo de edad (años)	Nº de pacientes	porcentaje
<50	81	36,16
50-69	87	38,84
>70	26	11,61
desconocido	30	13,39

Grupo sanguíneo: la distribución de los grupos sanguíneos de los donantes del ReThe se expresa en la tabla 34:

Tabla 34.- Grupo sanguíneo de los receptores del ReThe.

Grupo sanguíneo	Nº de pacientes	porcentaje
A	99	44,2
B	8	3,57
AB	6	2,68
O	88	39,29
desconocido	23	10,27

5.4.2. Indicaciones del Retrasplante Hepático electivo

La frecuencia de las indicaciones de ReThe se muestran en la tabla 35, *la recurrencia de la enfermedad de primaria* fue la principal causa de ReThe y constituye el 30,35% de los causas de ReThe, seguido de *la colangiopatía isquémica* con 60 pacientes (26,78 %), que superó al *rechazo crónico* del injerto con 42 casos (18,75%) y a *las complicaciones técnicas* con 32 casos (14,28%).

Indicaciones menos frecuentes de ReThe han sido la *disfunción crónica del injerto* en 11 casos (4,91%) y la *hepatitis de novo* con 6 casos (2,67%).

Tabla 35.- Indicaciones del retrasplante hepático electivo.

Causas de retrasplante	Nº pacientes	Porcentaje
Complicación técnica	32	14,28
Disfunción crónica del injerto	11	4,91
Rechazo crónico	42	18,75
Colangiopatía isquémica	60	26,78
Recurrencia de la enfermedad	68	30,35
Hepatitis de novo	6	2,67
Otras	5	2,23
Total	224	100

En el subanálisis de los casos que presentaron ***recurrencia de la enfermedad primaria*** como causa del ReThe (figura 12), *la recidiva del VHC* fue el principal motivo de ReThe con 53 pacientes (78%), seguido de *la recidiva de las enfermedades colostáticas (CEP y CBP)* en el 15 % de los casos y menos frecuente el ReThe estuvo relacionada con la recurrencia del *Virus B, cirrosis criptogénicas y hepatitis autoinmunes* (7%).

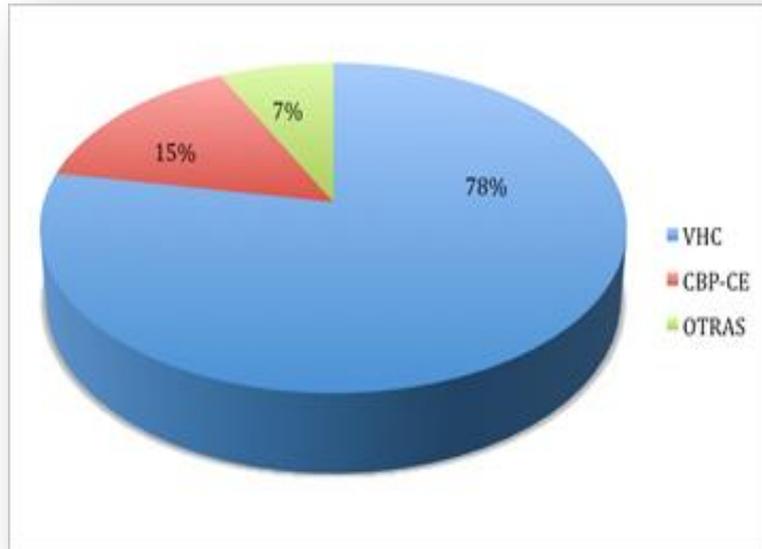


Figura 12. Indicaciones de ReThe según la recidiva de la enfermedad de base.

En el subanálisis sobre las **complicaciones técnicas** que motivaron el ReThe (figura 13), la *trombosis tardía de la arteria hepática* fue la más frecuente con 19 pacientes (59%), seguida del *síndrome venoclusivo de Budd Chiari* en 6 pacientes. Otras complicaciones vasculares menos frecuentes que originaron el ReThe fueron la *trombosis portal* y el *aneurisma micótico de la arteria hepática*

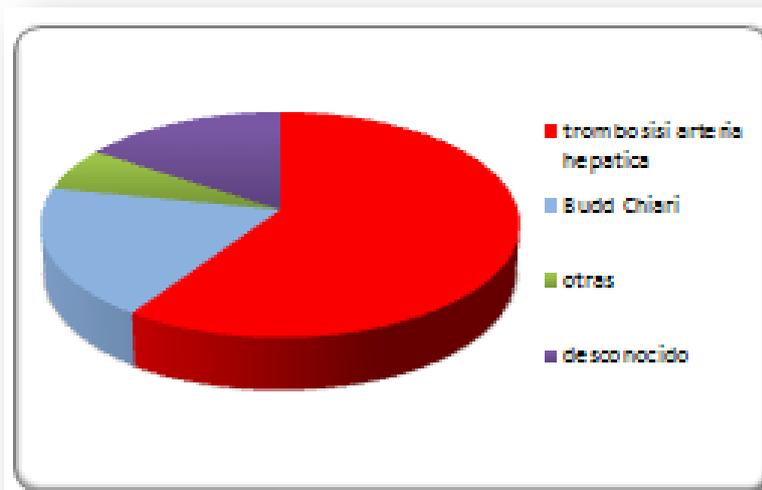


Figura 13. Complicaciones técnicas que motivaron el ReThe

5.4.3. Tiempo en lista de espera hasta el trasplante hepático electivo.

Los pacientes incluidos en el estudio fueron trasplantados de forma electiva entre los días 8 y 6.141 desde el primer TH. El tiempo medio de permanencia en lista de espera para realizar un ReThe desde su inclusión fue de 90 días (1-748 días) y la mediana de 43 días (Tabla 36).

Tiempo en lista de espera	Total (N=224)
N	205
N -missing	19
Media (DS)	90,2(118,53)
Min-Max	1-748
Mediana	43
Q1-Q3	16-118

Tabla 36.- Tiempo en lista de espera hasta el ReThe.

5.4.4. Antecedentes personales del receptor previos al ReThe

Se realizó un análisis descriptivo de los antecedentes personales sistémicos de los pacientes en lista de espera del ReThe y de los antecedentes específicos relacionados con la hepatopatía que motivó el trasplante que se muestran en la tabla 37 y 38.

El 31,25% de los receptores eran diabéticos, el 21,43% presentaban hipertensión arterial, 6,7% sobrepeso, 11,6% presentaban hiperlipidemia y 5,6% pacientes tenían IRC con necesidad de diálisis (5,36%) antes del ReThe.

Tabla 37.- Antecedentes sistémicos previos al ReThe.

Antecedentes Enfermedades Sistémicas	Nº pacientes	Porcentaje
Diabetes	70	31,25
HTA	48	21,43
Obesidad	15	6,70
Hiperlipemia	26	11,6
IRC (Diálisis)	12	5,36

Entre los antecedentes relacionados con la hepatopatía: la ascitis estuvo presente en el 50% de los pacientes, la trombosis portal en el 3,13%, la encefalopatía en 18,75% y presentaron pancitopenia el 16,06% de los pacientes antes del ReThe.

Tabla 38.- Antecedentes relacionados con la hepatopatía del ReThe.

Antecedentes Hepatopatía	Nº pacientes	porcentaje
Ascitis	112	50
Encefalopatía	42	18,75
pancitopenia	36	16,06
Trombosis portal	7	3,13

5.4.5. Serología del donante y receptor del retrasplante hepático electivo.

Tabla 39.- Serología del donante y receptor del ReThe.

Serología	Receptor	donante
VIH +	4	0
VHC +	99	0
VHB +	12	2
CMV-	24	42
VEB-	35	24

VIH: En el momento del ReThe, 4 receptores eran seropositivos para el VIH y ningún donante utilizado para el retrasplante presentó serología positiva para VIH.

VHC: 99 pacientes fueron retrasplantados con serología positiva para VHC y ningún donante presentó serología positiva para el VHC.

La mayoría de los receptores de ReThe con serología VHC + eran del genotipo 1b, las distintas frecuencias se muestran en la tabla 40.

Tabla 40.- Genotipo del VHC de los ReThe.

Genotipo VHC	Nº pacientes (99)	% global	% conocidos
1 ^a	8	8,08	11,26
1b	54	54,55	77,14
3	7	7,07	9,85
4	2	2,02	2,81
desconocido	28	28,28	

Según se muestra en la figura 13, 32 pacientes retrasplantados con serología VHC+ se realizó tratamiento antiviral previo al ReThe (32,3%). La respuesta al tratamiento ocurrió en el 71,8% de los pacientes tratados; lo que representa el 25% de los pacientes VHC retrasplantados, aunque en 7 pacientes no se obtuvo respuesta al tratamiento (21,8% de los pacientes tratados), la mediana de duración del tratamiento antiviral fue de 28 semanas. Q1-Q3 (8-48).

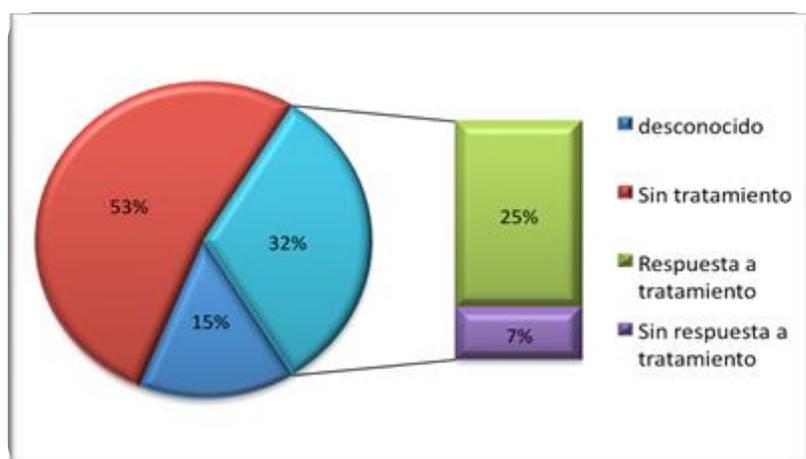


Figura 13. Retrasplantes VHC según tratamiento previo y respuesta.

VHB: 12 pacientes tenían serología VHB positiva en el momento del ReThe y 2 injertos procedentes de donantes antiHbc + fueron utilizados para el ReThe.

CMV: La serología de CMV del receptor del ReThe fue negativa en el 11,9% y la serología del donante para CMV es negativa en un 28%.

VEB: La serología del VEB del receptor en el ReThe fue negativa en el 19,6%, La serología del donante para el VEB es negativa en un 31,1 %.

5.4.6. Aspectos quirúrgicos del trasplante hepático electivo.

5.4.6.1. Tiempo quirúrgico.

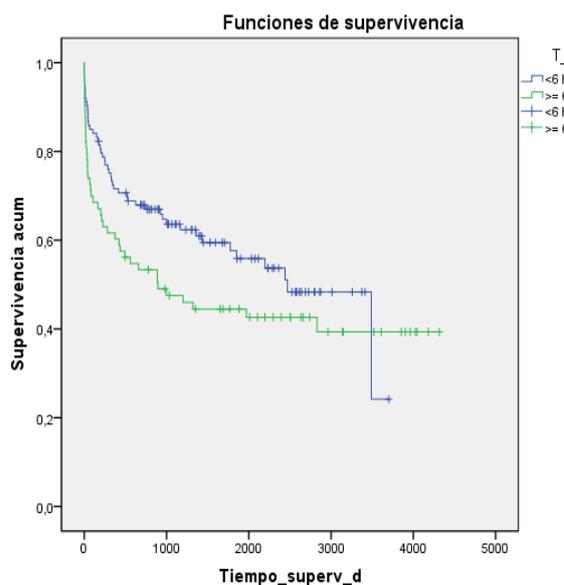
El tiempo medio transcurrido en la realización de un ReThe fue de 346,7 minutos (163-750 minutos) (Tabla 41).

Tabla 41.- Tiempo quirúrgico del ReThe.

Tiempo quirúrgico	Total
N	187
N –missing	37
Media (DS)	346,7(1
Min-Max	163-750
Mediana	330
Q1-Q3	265-410

La mayoría de los ReThe se completaron en tiempos quirúrgicos < 6h. Apreciándose una mayor mortalidad en los receptores de un ReThe que precisaron tiempos quirúrgicos > 6h. (p=0,073).

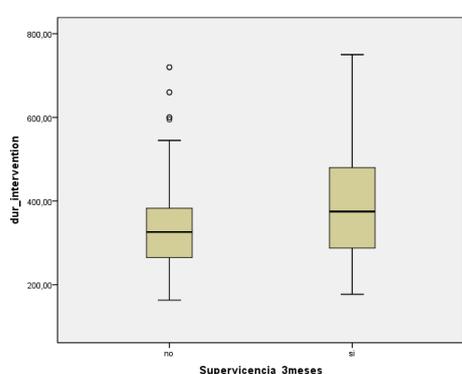
La supervivencia de los pacientes trasplantados hepáticos con tiempos quirúrgicos < 6 h fue de 71,6%, 63,6% y 57,7% a 1,3 y 5 años. La supervivencia de los pacientes trasplantados hepáticos con tiempos quirúrgicos > o igual a 6 h. fue de 61,6%, 47,5% y 44,5% a 1,3 y 5 años del ReThe. como se muestra en la figura 14 y tabla 42.



		Exitus			
		No	si	Total	
T_Qx_6h	< 6 h	Recuento	64	49	113
		%	56,7	43,3	60,4
>= 6 h	Recuento	32	42	74	
	%	43,3	56,7	39,5	
Total	Recuento	96	91	187	

Figura 14 y Tabla 42.- Supervivencia según el tiempo quirúrgico en el ReThe.

Cuando analizamos la supervivencia de los receptores de un ReThe **a los 3 meses** según el tiempo quirúrgico empleado en el procedimiento, se aprecia que los pacientes que sobrevivieron a los 3 primeros meses del trasplante hepático electivo tenían tiempos quirúrgicos más cortos (media: 332,7 minutos y mediana: 326 minutos) que los pacientes que fallecieron durante los 3 primeros meses (media: 392,6 minutos y mediana: 375 minutos), siendo la supervivencia a 3 meses de los pacientes trasplantados con tiempos quirúrgicos de < 6 h fue mayor (85%) que en aquellos con tiempos quirúrgicos igual o > 6 h (69,9%), alcanzando significación estadística (p=0,014) (figura 15 y tabla 43).



Tiempo quirúrgico		Exitus_3meses		
		no	Si	Total
T_Qx <6 h	Recuento	96	17	113
	%	85	15	100
>= 6 h	Recuento	51	22	73
	%	69,9	30,1	100
Total	Recuento	147	39	186

Figura 15, Tabla 43 .- Supervivencia a 3 meses del ReThe según el tiempo quirúrgico.

5.4.6.2. Tiempo de isquemia fría.

El tiempo de isquemia fría medio fue de 395 ± 146 minutos (mediana 360 minutos) (tabla 44).

Tiempo de isquemia fría	Total (N=224)
N	179
N –missing	45
Media (DS)	395,8(146,03)
Min-Max	480-840
Mediana	360
Q1-Q3	290-480

Tabla 44.- Tiempo de isquemia fría en el trasplante.

El tiempo de isquemia fría medio de los 93 pacientes retrasplantados que permanecen vivos al finalizar el estudio es de 386,5 minutos y el de los 86 pacientes fallecidos al finalizar el estudio es de 411,2 minutos, no encontrando diferencias significativas en ambos grupos ($p=0,417$). El análisis de supervivencia de los receptores de un ReThe según el tiempo de isquemia sea $>$ o $<$ 6 h no mostró diferencias significativas ($p=0,3581$) (figura 16 y tabla 45).

Tiempo de isquemia		Exitus		
		no	si	Total
<6 h	Recuento	48	43	91
	%	52,7%	47,3%	100%
≥ 6 h	Recuento	44	44	88
	%	50%	50%	100%
Total	Recuento	92	87	179

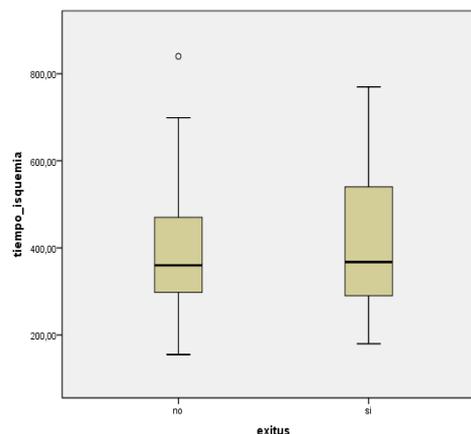


Figura 16- Tabla 45 Supervivencia del ReThe según el tiempo de isquemia fría ($>$, $<$ 6 h

La supervivencia de los pacientes retrasplantados con tiempos de isquemia $<$ 600 minutos es de 71,9%, 63,2% y 57,2% a 1,3 y 5 años del trasplante. La supervivencia de los pacientes retrasplantados con tiempos de isquemia $>$ 600 minutos es de 50%, 35,7% y 29,8% a 1,3 y 5 años del trasplante.

5.4.6.3. Hepatectomía según técnica de Piggy- Back.

En el 89,9% de los ReThe se realizó hepatectomía según técnica de Piggy-back (tabla 46).

Tabla 46.- Técnica de Piggy-back en el ReThe

Piggy-back	Nº pacientes	Porcentaje
Sí	170	75,89
No	19	8,48
desconocido	12	5,36
Dato faltante	23	23

5.4.6.4. Anastomosis Porto-Cava.

Se realizó derivación porto-cava durante la fase anhepática en 11 pacientes (4,9%) (Tabla 47).

Tabla 47.- Anastomosis potocava em el ReThe

Anastomosis porto-cava	Nº pacientes	Porcentaje
Sí	11	4,91
No	146	65,18
Desconocido	35	15,63
Dato faltante	32	14,29

5.4.6.5. Anastomosis vena porta

En 173 pacientes se practicó anastomosis convencional término-terminal entre vena porta del donante y receptor. En 7 pacientes se realizó otro tipo de reconstrucción venosa (interposición de injerto vascular, anastomosis a variz, anastomosis cavo-porta,...) por trombosis portal o presencia de dificultades técnicas a nivel de vena porta del receptor.

Flujo portal: la determinación del flujo portal no estuvo disponible en 195 pacientes. En los receptores en los que se realizó medición del flujo portal la media fue de 1510 ml/min. con un rango de 147 a 3330 ml/min. Mediana de 1420 ml/min. (Q1-Q3: 714-2000 ml/min).

5.4.6.6. Anastomosis arteria hepática

En 143 receptores de un ReThe se realizó reconstrucción arterial con arteria hepática del receptor, independientemente de su ubicación. En 33 pacientes se utilizó otro tipo de reconstrucción arterial (interposición de injertos vasculares heterólogos o injertos protésicos).

Flujo arterial: la determinación de flujo arterial no está disponible en 168 casos. En los pacientes en los que se realizó medición del flujo arterial la media fue de 231ml/min con un rango de 39 a 597 ml/min. y mediana de 203ml/min. (Q1-Q3: 128-301 ml/min).

5.4.6.7. Necesidades Transfusionales

Concentrados de hematíes (CH)

El 82,59% de los pacientes que recibieron un ReThe precisaron transfusión de CH, 4% de los pacientes no precisaron transfusión de CH. El número medio de unidades de CH fue de 9,5 +/- 8,3 u. con una mediana de 7 u. (rango: 0-58u.), Q1-Q3: 4-10,5.

Plasma.

El 74,5% de los pacientes que recibieron un ReThe precisaron transfusión de plasma, un 10,7% de los pacientes no precisaron transfusión de plasma. El número medio de unidades de plasma fue de 10 +/- 10,5 u. con una mediana de 7 u. (rango: 1-86u.). Q1-Q3: 4-11.

Plaquetas.

El 50,89% de los pacientes que recibieron un ReThe precisaron transfusión de plaquetas, un 29,9% de los pacientes no precisaron transfusión de plaquetas. El número medio de unidades de plaquetas fue de 6,3 +/- 6,1 u., con una mediana de 4 (rango 1-31u.) Q1-Q3: 2-8.

5.4.6.8. Reconstrucción de la vía biliar.

La técnica utilizada para la reconstrucción de la vía biliar en el ReThe se muestra en la tabla 48, siendo realizada la anastomosis colédoco-coledociana T-T en el 65,3% de los procedimientos, y la hepaticoyeyunostomias T-L se empleó en el 34,6%.

Tabla 48.- Técnica de Reconstrucción de la vía biliar en el ReThe.

Técnicas de reconstrucción biliar	n	porcentaje
Hepaticoyeyunostomía	68	34,7%
Coledococoledocostomía	128	65,3%
Total	196	100%

Se utilizó tutor biliar mediante la inserción de un tubo de Kehr en la anastomosis colédoco-coledocianas en el 74,2% de los ReThe y en el 25,7% no se utilizó tutor biliar (tabla 49).

Tabla 49- Anastomosis biliar y uso del tubo en T .

Coledoco-coledoco T-T	n	porcentaje
con tubo en T	95	74,21%
Sin tubo en T	33	25,78%
Total	128	100%

5.4.7. Tratamiento inmunosupresor del retrasplante hepático electivo.

El tratamiento inmunosupresor más utilizado durante el ReThe ha estado formado por terapias combinadas en la que los anticalcineurínicos (ACN) Tacrolimus y ciclosporina en sus diferentes formulaciones.

El tratamiento con Micofenolato Mofetilo se utilizó en 105 pacientes ReThe (46,8%), en el 100% de los casos se usó combinado con anticalcineurínicos o m-TOR en el momento de la inducción.

El resto de los inmunosupresores utilizados se muestran en la tabla 50:

Tabla 50.- Tratamiento inmunosupresor en el retrasplante.

TRATAMIENTO	Retrasplante	
	Nº pacientes	Porcentaje
Tacrolimus	141	62,9 (72,3%)
Ciclosporina	53	23,6 (33,7%)
Mofetilo micofenolato	105	46,8
Sirrolimus	4	1,8
Everolimus	6	2,7
Azatioprina	8	3,57
Daclizumab	11	4,9

5.5. RESULTADOS DEL ReThe SEGÚN LA SEROLOGÍA VHC DEL RECEPTOR.

Subanálisis de los receptores de un ReThe según la serología del VHC y las variables del donante y receptor:

Edad del receptor:

Existió una diferencia estadísticamente significativa ($p=0,0117$) en la edad media de los receptores de un ReThe según fue la serología VHC- /VHC+ (tabla 51), siendo superior la edad media de los receptores VHC+ (52,9 años) que la de los receptores VHC- (48 años).

Tabla 51- Edad del receptor del ReThe según serología VHC.

		VHC-	VHC+	p-valor
Edad (años)	N	116	100	
	Media(DS)	48(13,07)	52,9(9,28)	
	Min-Max	18-70	23-69	0.0117
	mediana	50,0	54,4	
	Q1-Q3	41-57	46-59	

En la tabla 52 se aprecia que el grupo de pacientes más jóvenes (18-39 años) fue el más numeroso en los receptores VHC- (20,69% frente 8,91% en los VHC+). En el grupo de edad de 40-59 años se encuentran la mayoría de los pacientes de ambos grupos, 60,34% VHC- y 67,33% VHC+. El grupo de pacientes con edad > 60 años la distribución es similar en ambos grupos, con 22 pacientes VHC- y 20 pacientes VHC+. Al categorizar los pacientes de ambos grupos según la edad en el momento de retrasplante no encontramos diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 52- Grupos de edad del receptor según serología VHC.

		VHC-	VHC+	p-valor
Edad paciente	18-39 años	24(20,6%)	9(8,9%)	
	40-59	70(60,3%)	68(67,3%)	
	>60	22(18,9%)	23(22,7%)	0.0574
	missing	0	1(0,9%)	
	Total	116	101	

Edad del donante:

La edad media de los donantes utilizados en los ReThe con serología VHC- fue de 48,8 años y 53,1 años en los receptores VHC+ ($p=0,1312$)(tabla 53).

Tabla 53- Edad del donante según la serología VHC.del receptor de un ReThe.

		VHC-	VHC+	p-valor
edad donante	N	103	85	
	n missing	13	16	
	Media (DS)	50,44(18,5)	46,85(18,6)	0,1312
	Min, Max	15-79	14-79	
	Median	54	52	
	Q1-Q3	35-65	26-60	

El grupo con donantes más jóvenes (<50 años) es más numeroso en los receptores VHC+ (38,6%). Los donantes de 50-69 años representan el 40,5% en los receptores con serología VHC- y el 35,6% en los receptores VHC+. Por último en el grupo de donantes de mayor edad (>70 años) es el menos numeroso en ambos grupos, representando el 12,9% de los ReThe con serología VHC- y el 9,9 % de los trasplantes con serología VHC+.

Al categorizar los pacientes de ambos grupos según la edad del donante en el momento del ReThe (tabla 54), no encontramos diferencias estadísticamente significativas ($p=0,2613$).

Tabla 54. Grupos de edad del donante según serología VHC del receptor.

		VHC-	VHC+	p-valor
Edad donante	<50 años	41(35,3%)	39 (38,6%)	
	50-69	47 (40,51%)	36 (35,6%)	
	>70	15 (12,9%)	10 (9,9%)	0.2613
	missing	13 (11,2%)	16 (15,84%)	
	Total	116	101	

Género del receptor:

La distribución por sexos en ambos grupos se muestra en la tabla 55:

Tabla 55- Género del receptor de un ReThe según serología VHC.

		VHC-	VHC+	p-valor
Sexo paciente	Femenino	35(30,17%)	30 (29,7%)	
	Masculino	81 (69,83%)	71 (70,30%)	0,9400
	Dato faltante	0 (0,00%)	0 (0,00%)	

No existen diferencias estadísticamente significativa ($p=0,9400$) cuando analizamos el género de los receptores de un ReThe según serología VHC.

Grupo sanguíneo del receptor:

Existe una mayor proporción de pacientes retrasplantados con el grupo sanguíneo A y O tanto en los receptores VHC+ como VHC- (tabla 56). No se aprecian diferencias estadísticamente significativa entre ambos grupos serológicos($p=0,6662$).

Tabla 56- Grupo sanguíneo según serología VHC.

		VHC-	VHC+	p-valor
Grupo	A	56(48,28%)	49 (48,51%)	
	AB	7 (6,03%)	3 (2,97%)	
	B	6 (5,17%)	3 (2,97%)	0.6662
	O	45 (38,79%)	41 (40,59%)	
	missing	3 (2,59%)	5(4,95%)	

5.6. INDICADORES PRONOSTICOS DEL RETRASPLANTE HEPATICO ELECTIVO.

5.6.1. Índice de Rosen.

El índice de Rosen de los receptores de un ReThe *en el momento de su inclusión en lista de espera* fue de 16,16 (riesgo bajo), mediana de 15,53 y rangos: 5,3 - 29,1 (tabla 57).

El índice de Rosen de los receptores de un ReThe *en el momento del ReThe* fue de 16,08 (riesgo bajo), mediana de 15,94 y rangos: 3,2 - 28,4 (tabla 57).

Tabla 57- Índice de Rosen en el momento de entrada en lista de espera y en el Retrasplante.

INDICE DE ROSEN		Total (224)	p-valor
Lista de espera	N	200	
	Missing	24	
	Media(DS)	16,16(4,814)	
	Min-Max	5,3-29,1	
	Mediana	15,53	
	Q1-Q3	12,91-19,34	
Retrasplante	N	205	
	Missing	19	
	Media(DS)	16,08(4,877)	
	Min-Max	3,2-28,4	
	Mediana	15,94	
	Q1-Q3	13,16-19,31	
Diferencia	N	198	0,6736
	Missing	26	
	Media(DS)	-0,078(2,592)	
	Min-Max	-10,44-6,32	
	Mediana	0,000	
	Q1-Q3	-1,141-1,208	

El análisis del índice de Rosen de los receptores de un ReThe dividido por categorías de riesgo en el momento de su entrada en lista de espera y en el momento del ReThe se recoge en la tabla 58:

Tabla 58- Índice de Rosen categorizado en lista de espera y en el ReThe.

INDICE DE ROSEN		Total (224)
Lista de espera	Riesgo alto	41(18,30%)
	Riesgo moderado	51(22,77%)
	Riesgo bajo	108(48,21%)
	Dato faltante	24(10,71%)
Retrasplante	Riesgo alto	42(18,75%)
	Riesgo moderado	60(26,79%)
	Riesgo bajo	103(45,98%)
	Dato faltante	19(8,48%)

- **En el momento de la inclusión en la lista de espera** de un ReThe el índice de Rosen medio fue de 15,6 (bajo) para los receptores VHC- y de 16,8 (moderado) para los VHC+ (tabla 59).
- **En el momento del retrasplante** el índice de Rosen medio fue de 15,5 (bajo) para los receptores VHC – y de 16,7 (moderado) para los VHC+ (tabla 59).

Tabla 59- Índice de Rosen en lista de espera y en el ReThe según la serología VHC.

ROSEN		VHC-	VHC+	p-valor
Lista de espera	N	108	92	0,1130
	Missing	8	9	
	Media(DS)	15,6(5,27)	16,8(4,14)	
	Min-Max	5,3-29,1	9,2-28,6	
	Mediana	15,25	16,02	
	Q1-Q3	12,4-18,8	13,6-20,2	
Retrasplante	N	111	94	0,1247
	Missing	5	7	
	Media(DS)	15,5(5,44)	16,7(4,02)	
	Min-Max	3,2-28,4	5,1-26,7	
	Mediana	15,27	16,18	
	Q1-Q3	12,3-19,7	14,4-19,3	
Diferencia	N	106	92	0,8687
	Missing	10	9	
	Media(DS)	-0,20(2,7)	0,065(2,4)	
	Min-Max	-10,4-5,4	-7,7-6,3	
	Mediana	0,00	0,00	
	Q1-Q3	-0,89-1,0	-1,4-1,3	
	Student test	0,4450	0,8011	

- **Análisis según las categorías del índice de Rosen** (tabla 60): el índice de Rosen categorizado por grupos de riesgo de los receptores de un ReThe en el momento de su entrada en lista de espera y en el momento del retrasplante hepático electivo según la serología VHC+ o VHC-: La mayoría de los receptores se incluyeron en LE y se retrasplantaron con un índice de Rosen bajo en los grupos VHC + y -. Se aprecia como en el grupo de receptores VHC- el índice de Rosen se incrementa hasta el ReThe en los grupos de riesgo moderado y alto.

Tabla 60- Índice de Rosen categorizado en lista de espera y en el ReThe según serología VHC

ROSEN	Riesgo	VHC-	VHC+	p-valor
Lista de espera	Alto	19(16,3%)	22(21,7%)	0,6156
	Moderado	27(23,2%)	24(23,7%)	
	Bajo	62(53,4%)	48(45,5%)	
	Desconocido	8(6,9%)	9(8,8%)	
Retrasplante	Alto	24(20,6%)	18(17,9%)	0,5998
	Moderado	29(25%)	31(30,7%)	
	Bajo	58(50%)	45(44,5%)	
	Desconocido	5(4,3%)	7(6,9%)	

5.6.2. Índice de Meld.

- El índice de Meld de los pacientes **en el momento de la inclusión en lista de espera** de un ReThe fue de 20,2 (rango: 6-40) y mediana de 20,2 (tabla 61).
- El índice de Meld **en el momento del ReThe** fue de 21, con rangos entre 6 y 43 y mediana de 21,4 (tabla 61).

Tabla 61- MELD en lista de espera y en el ReThe.

MELD		Total (224)	p-valor
Lista de espera	N	199	
	Missing	25	
	Media(DS)	20,2(7,03)	
	Min-Max	6-40	
	Mediana	20	
	Q1-Q3	16-25	
Retrasplante	N	195	
	Missing	29	
	Media(DS)	21,4(7,56)	
	Min-Max	6-43	
	Mediana	21	
	Q1-Q3	16-26	
Diferencia	N	190	0,0053
	Missing	34	
	Media(DS)	-1,3(6,27)	
	Min-Max	-22-17	
	Mediana	0,0	
	Q1-Q3	-4-2	

En la tabla 61 se observa como el Meld de los pacientes con ReThe presenta una diferencia significativa entre el momento de su entrada en lista de espera y el momento del ReThe ($p=0,0053$).

En el momento de su inclusión en lista de espera 44 pacientes tuvieron un índice de Meld > 25 y en 155 igual o < 25 (tabla 62).

En el momento del ReThe 53 pacientes se retrasplantaron con un índice de Meld > 25 y en 142 pacientes igual o < 25 (tabla 62).

Tabla 62- MELD categorizado en lista de espera y en el Retrasplante.

MELD		Total (224)
Lista de espera	MELD>25	44 (19,64%)
	MELD<=25	155 (69,20%)
	Dato faltante	25 (11,16%)
Retrasplante	MELD>25	53 (23,66%)
	MELD<=25	142 (63,39%)
	Dato faltante	29 (12,95%)

En la tabla 63 se analiza el MELD de los receptores de un ReThe en el momento de su entrada en lista de espera y en el momento del ReThe según su serología VHC+ o VHC-

Tabla 63- MELD en lista de espera y en el Retrasplante según serología VHC.

MELD		VHC-	VHC+	p-valor
Lista de espera	N	107	92	0,3027
	Missing	9	9	
	Media(DS)	19,8(7,44)	20,7(6,54)	
	Min-Max	6-40	8-38	
	Mediana	19	21	
	Q1-Q3	14-25	16,5-25,0	
Retrasplante	N	105	90	0,1247
	Missing	11	11	
	Media(DS)	20,6(7,58)	22,1(7,53)	
	Min-Max	6-38	9-43	
	Mediana	20	22	
	Q1-Q3	15-26	18-26	
Diferencia	N	102	88	1,0000
	Missing	14	13	
	Media(DS)	-1,3(6,51)	-1,2(6,02)	
	Min-Max	-22-17	-18-13	
	Mediana	0,00	0,00	
	Q1-Q3	-4-2	-4-2	
Student test		0,0411	0,0591	

En el momento de entrada en lista de espera el índice de MELD medio fue de 19,8 puntos para los VHC- y de 20,07 para los VHC+, no hubo diferencias estadísticamente significativas en el índice de MELD de los receptores de un ReThe en el momento de su entrada en lista de espera según la serología VHC+ o VHC- ($p=0,3027$).

En el momento del trasplante el índice de MELD medio fue de 20,6 para los VHC- y de 22,1 para los VHC+, no encontramos diferencias en el índice de MELD de los receptores de un ReThe en el momento del trasplante según la serología VHC+ o VHC- ($p=0,1247$).

En los receptores VHC- encontramos diferencias estadísticamente significativas en el índice de MELD entre el momento de entrada en lista de espera (19,8 puntos) y el del trasplante hepático (20,8 puntos, $p=0,0411$).

Las diferencias en el índice de MELD de los receptores VHC+ entre el momento de entrada en lista de espera (20,07 puntos) y el momento del trasplante (22,1 puntos) no llegan a ser estadísticamente significativas ($p=0,0591$)(tabla 63).

El análisis de las categorías según el MELD: el índice de MELD categorizado (>25 y <25) de los receptores de un ReThe en el momento de su entrada en lista de espera y en el trasplante según la serología fuese VHC+ o VHC- se muestra en la tabla 64.

- La mayoría de los ReThe con serología VHC- (71,55%) o VHC+ (71,29%) entraron en lista de espera con MELD < 25 . No existiendo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($p=0,9475$).
- El Meld fue < 25 en el momento del ReThe en el 66,38% de los pacientes VHC- y en el 64,36% de los receptores VHC+.

Tabla 64- MELD (categorizado) en lista de espera y en el ReThe según serología VHC.

	Riesgo	VHC-	VHC+	p-valor
Lista de espera	MELD>25	24 (20,6%)	20 (19,8%)	p=0.9475
	MELD<=25	83 (71,5%)	72 (71,2%)	
	Dato faltante	9 (7,76%)	9 (8,9%)	
Retrasplante	MELD>25	28 (24,1%)	25 (24,7%)	p=0.9288
	MELD<=25	77 (66,3%)	65 (64,3%)	
	Dato faltante	11 (9,4%)	11 (10,8%)	

5.6.3. Índice de Child

El índice de Child medio de los pacientes que reciben un ReTHE en el momento de su inclusión en lista de espera fue de 8,8 (rango: 5-14) y mediana de 9 (tabla 65).

EL índice de Child medio de los pacientes en el momento del ReTHE fue de 9,1 (rango: 5-15) y la mediana de 9,5 puntos (tabla 65).

Tabla 65- Índice de Child en lista de espera y en el Retrasplante.

CHILD		Total (224)
Lista de espera	N	198
	Missing	26
	Media(DS)	8,8 (1,87)
	Min-Max	(5, 14)
	Mediana	9,0
	Q1-Q3	(8,0, 10,0)
Retrasplante	N	190
	Missing	34
	Media(DS)	9,1 (1,99)
	Min-Max	(5, 15)
	Mediana	9,5
	Q1-Q3	(8,0, 10,0)

5.7. RESULTADOS DE SEGURIDAD DEL RETRASPLANTE HEPATICO ELECTIVO.

5.7.1. Complicaciones precoces:

Se presentaron complicaciones precoces en el 72,3% de los ReThe (162 pacientes), no se documentaron complicaciones precoces en el 23,6% (53 pacientes (Tabla 66)).

Tabla 66.- Complicaciones precoces en el ReThe.

PRECOSES < 3 MESES	n	porcentaje
Con complicaciones precoces	162	72,3
Sin complicaciones	53	23,6
Missing	9	4,01
Total	224	100

En la tabla 67 se exponen las complicaciones ocurridas durante los tres primeros meses tras el ReThe, las complicaciones más frecuentes fueron las de origen infecciosas (59,5% de los pacientes), seguidas de las complicaciones renales (34,4% de los pacientes) y de las complicaciones biliares que ocupan (28,8% de los pacientes).

Tabla 67.- Distribución de las complicaciones precoces tras el ReThe.

Complicaciones precoces	n (215)	porcentaje
Infecciones	128	59,5
Renales	74	34,4
Biliares	62	28,8
Vasculares	43	20
respiratorias	42	19,5
neurológicas	40	18,6
ascitis persistente	38	17,6
Rechazo	37	17,7
gastrointestinales	24	11,1
Cardiacas	19	8,8
Muerte intraoperatoria	2	0,93

Muerte intraoperatoria:

La muerte intraoperatoria ocurrió en 2 pacientes de la serie (0,89%) y ocurrieron tras la revascularización del injerto hepático.

Complicaciones infecciosas:

Las complicaciones infecciosas se presentaron en el 59,5% de los pacientes analizados. Las infecciones bacterianas se presentaron en 118 pacientes, seguidas de las infecciones virales en 33 pacientes y de las fúngicas en 19 pacientes (tabla 68).

Tabla 68.- Distribución de las complicaciones infecciosas precoces tras el ReTHE.

Complicaciones infecciosas	N (215)	Porcentaje
Bacterianas	118	54,88
Virales	33	15,34
Fúngicas	19	8,83

Infecciones bacterianas:

La bacteriemia se detectó en 51 pacientes, presentando infección de catéter endovascular 28 pacientes, infecciones intrabdominales aparecieron en 46 pacientes y respiratorias en 35 pacientes, se identificaron 19 pacientes con infección urinaria y 17 presentaron otras infecciones bacterianas: de ellas las más frecuentes fueron la infección de la herida quirúrgica y las colangitis ocurridas tras cierre de kehr.

Infecciones víricas:

La enfermedad por citomegalovirus se objetivo en 27 pacientes, la enfermedad por herpes en 8 pacientes y 1 paciente presento infección por VHB de novo.

Infecciones fúngicas:

Presentaron infección por cándida 16 pacientes., 2 pacientes presentaron infección por aspergillus y en 1 paciente infección por mucor.

Complicaciones vasculares:

Se presentaron en 43 pacientes ReTHE (20%).

- La trombosis / estenosis de arteria hepática ocurrió en 23 pacientes,
- La trombosis portal ocurrió en 7 pacientes.
- Estenosis o trombosis de venas supra hepáticas ocurrió en 3 pacientes.
- Aneurisma de la arteria hepática en 2 pacientes.
- Ocho pacientes tuvieron que ser reintervenidos por hemoperitoneo.
- Otras: Dos pacientes presentaron hematomas retroperitoneales, 1 paciente presentó microangiopatía trombótica con síndrome hemolítico urémico y 1 paciente presentó trombosis de esplénica con infarto esplénico.

Complicaciones biliares:

62 pacientes presentaron complicaciones biliares en los tres primeros meses tras el ReTHE, la fístula biliar fue la complicación más frecuente (13%, 28 pacientes), 10 pacientes lo hicieron en forma de biloma y 11 pacientes como bilioperitoneo. La segunda complicación en frecuencia fue la estenosis de la anastomosis colédoco-coledocianas que ocurrió en 24 pacientes (11,1%), 23 pacientes lo hicieron en forma de colangitis y 1 con abscesos hepáticos. Once pacientes fueron diagnosticados de colangiopatía isquémica, en 7 pacientes surgieron complicaciones relacionadas con el tubo en T (4 bilioperitoneos, 2 colangitis y 1 biloma) y 3 pacientes presentaron litiasis biliar residual (tabla 69).

Tabla 69.- Distribución de las complicaciones biliares precoces en el ReTHE

Complicaciones biliares	N(215)	Porcentaje
Fistula biliar	28	13,0
Estenosis anastomosis	24	11,1
Colangitis	22	10,2
Colangiopatía isquémica	11	5,1
Relacionadas con el T-T	7	3,2
Litiasis biliar	3	1,3

El análisis de las complicaciones biliares según la técnica de reconstrucción biliar utilizada en los ReThe analizados (68 hepaticoyeyunostomias y 128 coledocoledocostomías) muestran que en las hepaticoyeyunostomias la complicación biliar más frecuente fue la fístula biliar (16,1%) aunque no se observaron diferencia significativa en la frecuencia de esta complicación con las anastomosis coledocoledocianas (13,2%) (tabla 70).

La estenosis anastomótica ocurrió en el 15,6% de las reconstrucciones colédoco-coledocianas y en el 5,8% de las hepaticoyeyunostomias realizadas tras el ReThe, diferencia estadísticamente significativa ($p=0,0227$) (tabla 70).

Tabla 70.- Complicaciones biliares según reconstrucción biliar empleada en el ReThe.

Complicaciones biliares	Hepaticoyeyunostom	Coledoco-coledoco(128*95)	p-valor
Estenosis anastomosis	4(5,8%)	20 (15,6%)	0,0227
Fístula biliar	11(16,15)	17(13,2%)	0,2916
Colangitis	7(10,2%)	15(11,7%)	0,3915
Colangiopatía	4(5,9%)	7(5,4%)	0,4447
Relacionadas con el T-T		7*(7,3%)	
Litiasis biliar	1(1,5%)	2(1,5%)	0,4955

Encontramos una incidencia de litiasis biliar del 1,5% en ambos tipos de anastomosis y una incidencia de complicaciones relacionadas con el tubo en T del 7,3% en las anastomosis colédoco-coledocianas con tubo en T.

Otras complicaciones

Dentro de otras complicaciones precoces encontramos complicaciones hematológicas, de ellas la anemia fue la más frecuente, en 2 pacientes se desarrolló anemia hemolítica secundaria al síndrome del linfocito pasajero, 1 paciente desarrollo SLPT. La desnutrición severa se presentó en 3 pacientes.

También encontramos complicaciones como el síndrome postrevascularización, la miopatía aguda o el hipotiroidismo.

5.7.2. Rechazo:

37 pacientes presentaron rechazo en algunas de sus formas de presentación (agudo o crónico) tras el ReThe, siendo el tiempo medio de aparición de 271 días (rango: 4-3468) y la mediana de 26 días. En la tabla 66 y la figura 15 se aprecia la prevalencia de rechazos ocurridos en el ReThe a lo largo de los años.

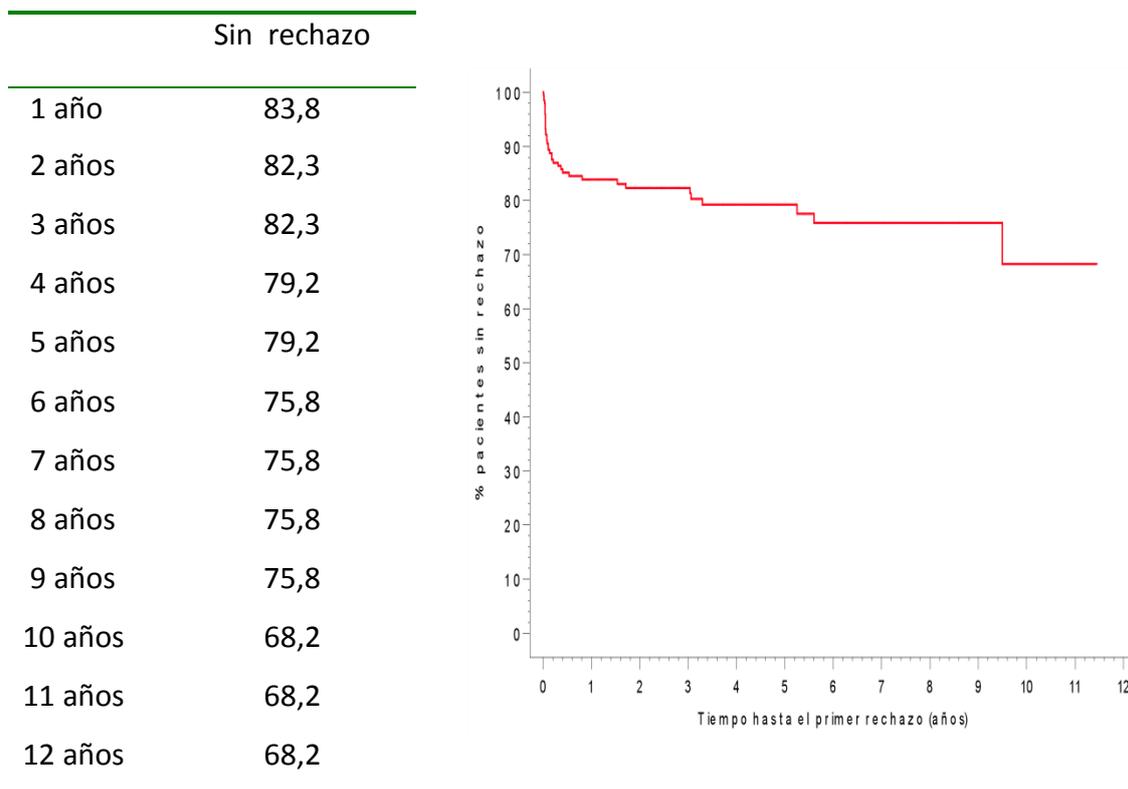


Tabla 71, figura 17.- Tasa de rechazo tras el ReThe .

Tipo de rechazo:

- Treinta pacientes presentaron 1 episodio de rechazo celular agudo (RAC) : 6 leves , 23 moderados y 1 grave.
- En 21 pacientes precisaron bolos de esteroides para el control del rechazo, 2 pacientes conversión del anticalcineurínico, en 1 paciente se añadió m-tor a tratamiento y en otro se realizó conversión de anticalcineurínico a m-Tor.
- Nueve pacientes presentaron un 2º episodio de RAC y 2 pacientes presentaron un tercer episodio de RAC.
- Siete pacientes presentaron rechazo crónico ductopénico: 1 leve y 6 moderados. Tres pacientes con rechazo crónico tras el ReThe precisaron un tercer TH (dos de ellos permanecen vivos al finalizar este estudio).
- Diecisiete pacientes habían fallecido al completar este estudio, 6 de ellos por evolución de su rechazo.

5.7.3. Mortalidad

Las causas de muerte en el ReThe se muestran en la tabla 72:

Tabla 72.- Análisis de la mortalidad tras el ReThe

Mortalidad	<7 días	8-90 días
Muerte intraoperatoria	2	
Fallo Multiorgánico	4	11
Fallo del injerto	5(R)	0
Trombosis arterial	1	4(2R)
Neurológicas	0	1
Shock hemodinámico	1	2
CMV	0	4
Shock séptico	0	8

Antes de 7 días del ReThe (tabla 72): Las causas de muerte fueron:

- 2 paradas intraoperatoria
- 4 FMO
- 5 Disfunciones primarias del injerto, 1 precisó de un ReTHu
- 1 trombosis arterial con isquemia hepática y FMO
- 1 HDA postoperatoria con FMO

Entre 8 y 90 días del ReThe (tabla 72): Las causas de muerte fueron:

- 4 trombosis arteriales: en 2 se indica ReTHu y fallecen posteriormente.
- 4 pacientes con enfermedad por CMV.
- 11 FMO de los cuales 5 se debieron a complicaciones biliares.
- 2 shock hemodinámico, uno de ellos por rotura de un aneurisma de arteria hepática.
- 8 shock sépticos.
- 1 encefalopatía anóxica.

5.8. VARIABLES DE EFICACIA EN EL RETRASPLANTE HEPATICO ELECTIVO

5.8.1. Supervivencia global del ReThe

Para el análisis global de la supervivencia del trasplante hepático electivo se han excluido 11 pacientes por no disponer del tiempo de supervivencia.

En el análisis de los 213 pacientes ReThe, 102 pacientes habían fallecido al finalizar el estudio (47,9%) y 111 pacientes permanecían vivos (52,1%) al finalizar el estudio.

La supervivencia global alcanzada en los receptores de un ReThe al primer año fue del 67,56% , del 58,43% a los 3 años y del 53,04% a los 5 años, manteniéndose en el 41,4% a los 10 años del ReThe (Tabla 73 y figura 18) .

SUPERVIVENCIA	
1 año	67.56
2 años	62.78
3 años	58.43
4 años	54.61
5 años	53.04
6 años	51.36
7 años	49.07
8 años	47.11
9 años	44.86
10 años	41.41
11 años	41.41
12 años	41.41

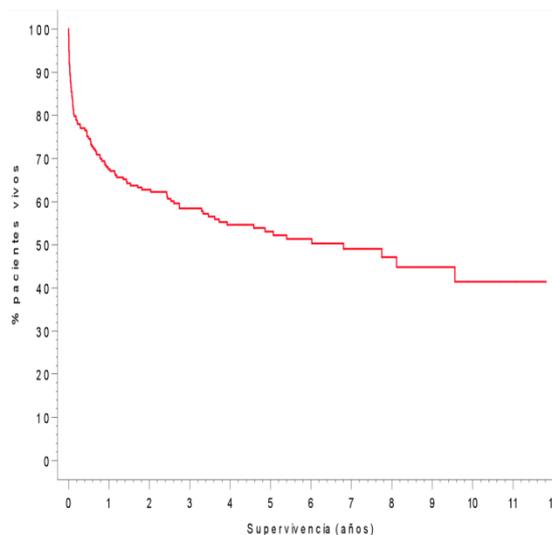


Tabla 73, figura 18.- Supervivencia global del ReThe.

5.8.2. Supervivencia global del ReThe según el periodo de realización

5.8.2.1. Supervivencia global del ReThe en el periodo 2000-2005.

Ciento tres pacientes fueron trasplantados de forma electiva durante la etapa 2000-2005, de los cuales 58 pacientes habían fallecido (56,3%) y 45 (43,7%) pacientes permanecían vivos al concluir el estudio.

La supervivencia global durante la etapa 2000-2005 alcanza el 67,8% en el primer año, 54,7% a los 3 años y 49,6% a los 5 años, permaneciendo vivos el 38,2% a los 10 años del ReThe (Tabla 74 y figura 19).

2000-2005	
1 año	67.87
2 años	60.89
3 años	54.78
4 años	50.65
5 años	49.62
6 años	47.55
7 años	45.35
8 años	43.54
9 años	41.46
10 años	38.28
11 años	38.28
12 años	38.28

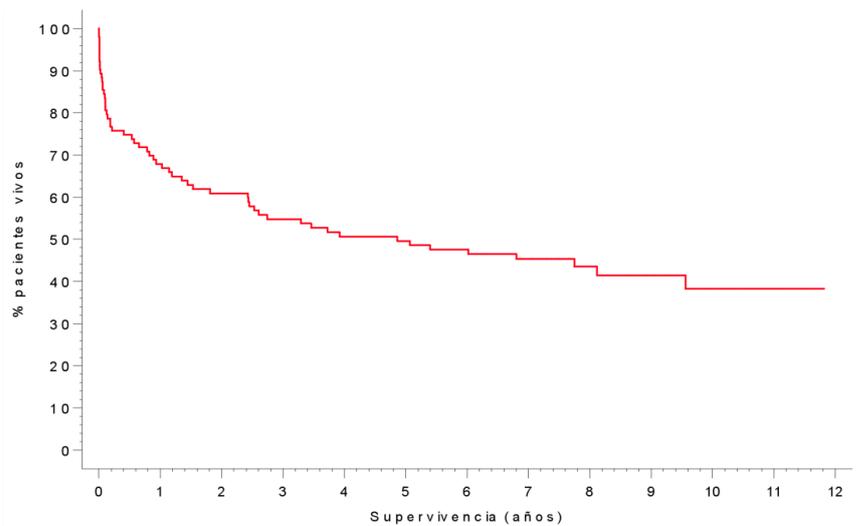


Tabla 74, Figura 19- Supervivencia global en el ReThe en la etapa 2000-2005

5.8.2.2. Supervivencia global del ReThe en el periodo 2006-2010

Ciento diez pacientes fueron trasplantados de forma electiva durante la etapa 2006-2010, de los cuales 44 pacientes habían fallecido al finalizar el estudio (40%) y 66 pacientes permanecían vivos (60%).

La supervivencia global durante la etapa 2006-2010 alcanza el 67,2% en el primer año, el 62,2% a los 3 años y el 56,7 % a los 5 años. No disponemos del tiempo de supervivencia estimada a los 10 años del ReThe en este periodo por no estar dentro del periodo que contempla el estudio (tabla 75 , figura 20).

2006-2010	
1 año	67.27
2 años	64.53
3 años	62.26
4 años	59.18
5 años	56.72
6 años	56.72

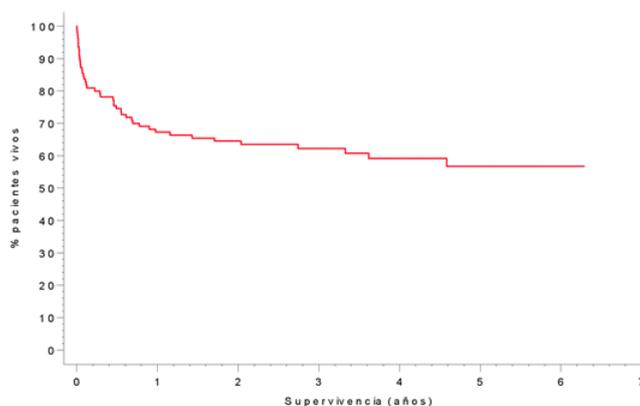


Tabla 75, Figura 20.- Supervivencia global en el ReThe en la etapa 2006-2010.

No existen diferencias en la supervivencia al primer año del ReThe cuando comparamos ambos periodos y si se aprecia una mejora en la supervivencia a los 3 y 5 años del ReThe en la segunda etapa (2006-2010).

5.8.3. Supervivencia del ReThe según serología del receptor VHC+/-.

Ciento dieciséis pacientes ReThe tenían serología VHC- y 97 pacientes con serología VHC+. La supervivencia global se muestra en la tabla 76:

Tabla 76.- Prevalencia del VHC en el ReThe.

RESUMEN DE LOS PACIENTES	VHC-	VHC+
Pacientes incluidos	116	97
Número de fallecidos	54(46,6%)	48(49,5%)
Número de censurados	62(53,4%)	49(50,5%)

La supervivencia global al año de los receptores con serología VHC – fue del 67,2% al año, 57,7% a los 3 años, 55,3% a los 5 años y 40,8% a los 10 años del ReThe (tabla 77 y figura 21).

La supervivencia global al año de los receptores con serología VHC – fue del 68% al año, 59,2% a los 3 años, 50,4% a los 5 años y 42,1% a los 10 años del ReThe (tabla 77 y figura 21).

SUPERVIVENCIA	VHC-	VHC+
1 año	67,2	68,0
2 años	62,9	62,7
3 años	57,7	59,2
4 años	55,3	53,7
5 años	55,3	50,4
6 años	53,6	48,7
7 años	51,1	46,8
8 años	45,9	46,8
9 años	40,8	46,8
10 años	40,8	42,1

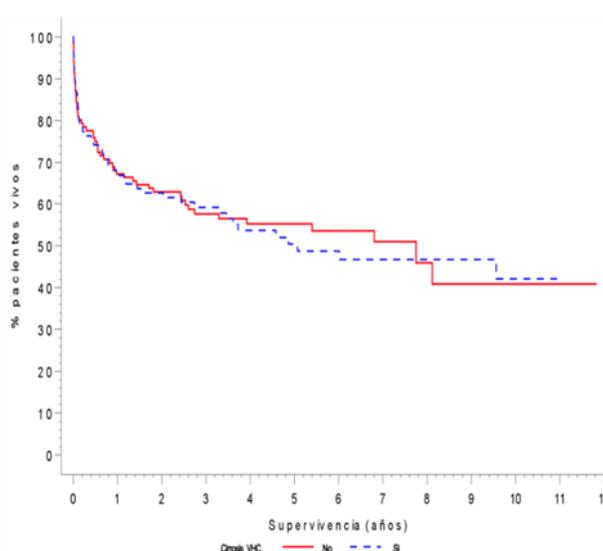


Tabla 77, figura 21.- Supervivencia Global del ReThe según serología VHC.

Las curvas de supervivencia del ReThe en los receptores VHC+ y VHC- muestran el mayor descenso en la supervivencia durante el primer año post-retrasplante.

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global de los receptores de un ReThe según tengan serología VHC+ o VHC- ($p=0,8781$).

5.8.3.1. Supervivencia del ReThe según la serología VHC +/- del receptor en el periodo 2000-2005.

Ciento tres pacientes fueron retrasplantados durante la etapa 2000-2005, 50 pac. tenían serología VHC + y 53 pac. serología VHC- (tabla 78).

Tabla 78- Prevalencia del VHC en el ReThe en el periodo 2000-2005.

RESUMEN DE LOS PACIENTES 2000-2005	VHC-	VHC+
Pacientes incluidos	53	50
Número de fallecidos	30(56,6%)	28(56%)
Número de censurados	23(43,4%)	22(44%)

Los pacientes ReThe en la etapa 2000-2005 con serología VHC- alcanzaron una supervivencia del 69,8% al primer año, del 54,3% a los 3 años y del 50,3% a los 5 años, manteniéndose en el 36,8% a los 10 años del retrasplante. Los pacientes con serología VHC+ durante esta etapa alcanzaron supervivencias del 65,8% al primer año, el 55,3% a los 3 años y 48,9% a los 5 años, manteniéndose en el 40,2% a los 10 años del retrasplante electivo (tabla 79 y figura 22).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre los receptores de un ReThe según se la serología VHC+ o VHC- en la etapa 2000-2005 ($p=0,9187$).

2000-2005	VHC-	VHC+
1 año	69,8	65,8
2 años	64,1	57,4
3 años	54,3	55,3
4 años	50,3	51,0
5 años	50,3	48,9
6 años	48,3	46,8
7 años	46,0	44,7
8 años	41,4	44,7
9 años	36,8	44,7
10 años	36,8	40,2

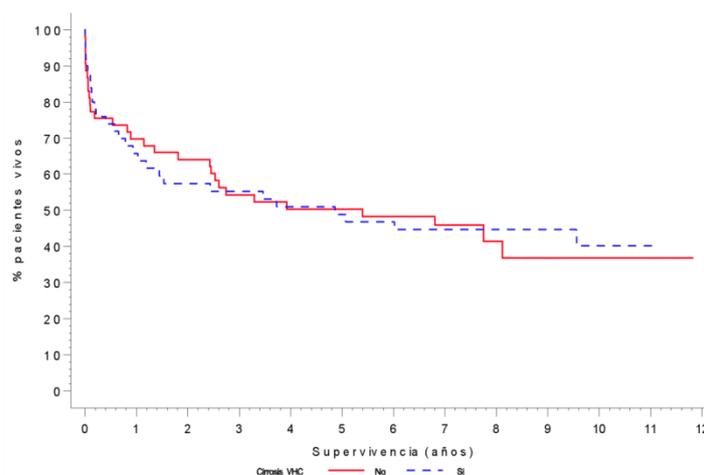


Tabla 79 ,Figura 22.- Supervivencia del ReThe según serología VHC en la etapa 2000-2005.

5.8.3.2. Supervivencia del ReThe según la serología VHC +/- del receptor en el periodo 2006-2010.

Ciento diez pacientes fueron ReThe durante la etapa 2006-2010, 47 pacientes con serología VHC + y 63 pac. con serología VHC-. Las cifras de supervivencias y fallecimientos se muestran en la tabla 80:

Tabla 80- Prevalencia del VHC en el ReThe en el periodo 2006-2010.

RESUMEN DE LOS PACIENTES 2006-2010	VHC-	VHC+
Pacientes incluidos	63	47
Número de fallecidos	24(38,1%)	20(42,6%)
Número de censurados	39(61,9%)	27(57,4%)

La supervivencia para los pacientes ReThe con carga VHC- durante la etapa 2006-2010 alcanza el 65,1% en el primer año, 61,9% a los 3 años y 61,9% a los 5 años del trasplante electivo. La supervivencia para los pacientes ReThe con carga VHC+ durante la etapa 2006-2010 alcanza el 70,2% en el primer año, 63% a los 3 años y 49,6% a los 5 años (tabla 81 y figura 23).

2006-2010	VHC-	VHC+
1 año	65,1	70,2
2 años	61,9	68,1
3 años	61,9	63,0
4 años	61,9	55,8
5 años	61,9	49,6
6 años	61,9	49,6

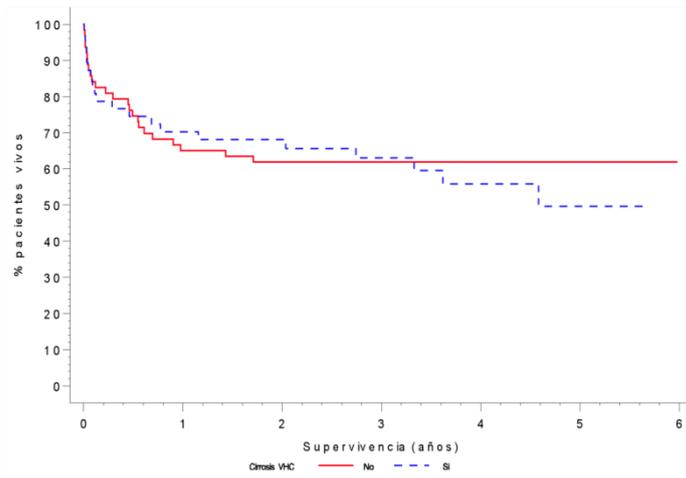


Tabla 81, Figura 23.- Supervivencia del ReThe según serología VHC en la etapa 2006-2010.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia de los receptores de un ReThe según sea su carga VHC+ o VHC- en la etapa 2006-2010 ($p=0,7280$).

5.8.4. Supervivencia del ReThe según la edad del donante.

Se establecieron 2 grupos de pacientes atendiendo a la edad del donante (tabla 82):

Tabla 82- ReThe según edad del donante.

Edad donante	<70 años	> 70 años
Pacientes incluidos	168	25
Número de fallecidos	73(43,5%)	17(68,0%)
Número de censurados	95(56,5%)	8(32,0)

Supervivencia global según la edad del donante <70 años. (tabla 83 y figura 24)_El análisis de supervivencia de los receptores retrasplantados con donantes <70 años aporta una supervivencia global que alcanza el 69,6% en el primer año, 61,2% a los 3 años y 56% a los 5 años, manteniéndose en el 51,1% a los 10 años del ReThe.

Supervivencia global según la edad del donante >70 años (tabla 83 y figura 24)._La supervivencia de los receptores retrasplantados con donantes >70 años alcanza el 56% al primer año, 42,7% a los 3 años y 35,6% a los 5 años, No se dispone de supervivencia de los pacientes con donantes mayores de 70 años a los 10 años del ReThe por no haber transcurrido el tiempo de seguimiento para su evaluación.

Edad Donante	< 70	>70
1 año	69,6	56,0
2 años	65,3	48,0
3 años	61,2	42,7
4 años	58,0	35,6
5 años	56,0	35,6
6 años	54,9	35,6
7 años	53,7	23,7
8 años	51,1	23,7
9 años	51,1	0
10 años	51,1	0

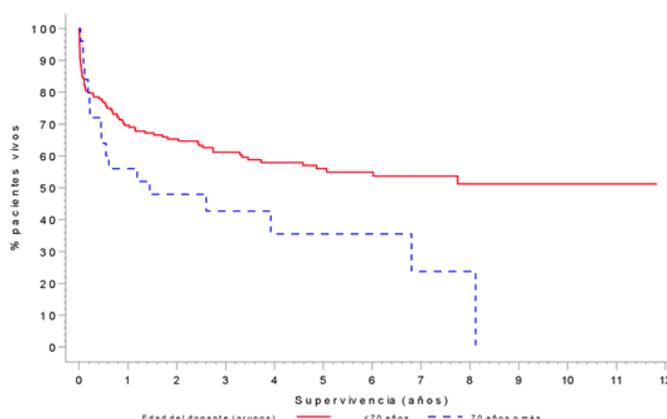


Tabla 83, Figura 24.- Supervivencia del ReThe según la edad del donante.

Se aprecian diferencias significativas en la supervivencia de los receptores de un ReThe cuando comparamos la edad de los donantes > o < 70 años ($p= 0.0265$).

5.8.5. Supervivencia del ReThe según el género del donante.

Ciento trece receptores de un ReThe recibieron injertos procedentes de donantes varones y 67 de género femenino.

Tabla 85- Género del donante para el ReThe.

Genero del donante	Masculino	Femenino
Pacientes incluidos	113	67
Número de fallecidos	52(46,0%)	35(52,2%)
Numero de censurados	61(54,0%)	32(47,8%)

- La supervivencia de los pacientes que recibieron un donante de género masculino fue del 67,5% al primer año, 60,1 % a los 3 años y 54,1% a los 5 años (Tabla 86 y figura 25).
- La supervivencia de los pacientes que recibieron un donante de género femenino fue del 68,1% al primer año, 55,6% a los 3 años y 50,7% a los 5 años (tabla 86 y figura 25).

Genero D.	Masc.	Fem.
1 año	67,5	68,1
2 años	63,2	62,3
3 años	60,1	55,6
4 años	55,5	53,5
5 años	54,1	50,7
6 años	52,6	50,7
7 años	52,6	47,1
8 años	52,6	43,1
9 años	52,6	38,8
10 años	52,6	38,8

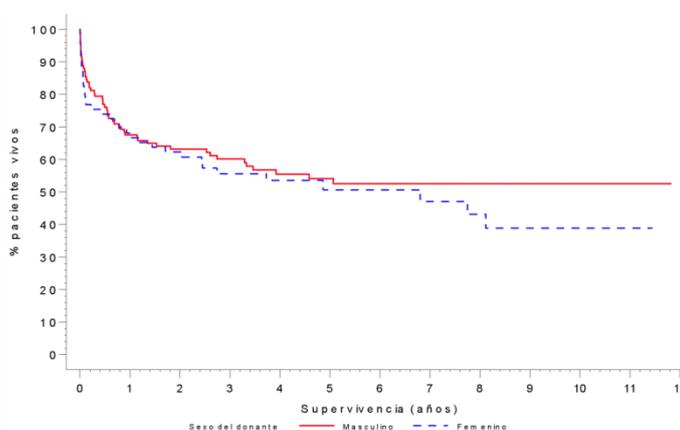


Tabla 86, Figura 25.- Supervivencia del ReThe según el género del donante.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia de los receptores de un ReThe según el género del donante ($p= 0,5105$).

5.8.6. Supervivencia del ReThe según la edad del Receptor.

La distribución de los receptores de un ReThe se agruparon en 3 grupos de edad, según establece el RETH para el análisis de los pacientes trasplantados hepáticos adultos: 18- 39 años, 40-59 y >60 años (tabla 87).

Tabla 87- Grupos de edad de los receptores de un ReThe.

Edad del receptor	18-39 años	40-59 años	>60 años
Pacientes incluidos	33	136	44
Número de fallecidos	14(42,4%)	68(50,0%)	20(45,5%)
Numero de censurados	19(57,6%)	68(50,0%)	24(54,5%)

- La supervivencia en el grupo de receptores entre 18 -39 años fue de 75,8 % al primer año, 60,2% a 3 años, 56,6% a 5 años y 56,6 % a 10 años del retrasplante .
- La supervivencia en el grupo de receptores entre 40-59 años fue de 65,4 % al primer año, 58,3% a 3 años, 50,6% a 5 años y 38,3% a 10 años del retrasplante.
- La supervivencia en el grupo de edad >60 años fue de 68,2% al primer año, 57,3% a 3 años, 39,1% a 5 años y 39,1% a 10 años del retrasplante (tabla 88 y figura 26)
-

Edad Re.	18-39	40-59	>60
1 año	75,8	65,4	68,2
2 años	66,7	61,6	63,4
3 años	60,2	58,3	57,3
4 años	56,6	53,2	57,3
5 años	56,6	50,6	57,3
6 años	56,6	47,9	57,3
7 años	56,6	46,0	52,1
8 años	56,6	43,1	52,1
9 años	56,6	43,1	39,1
10 años	56,6	38,3	39,1

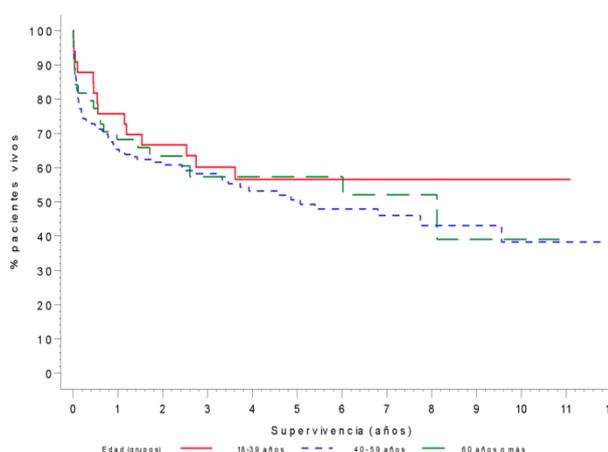


Tabla 88, Figura 26.- Supervivencia del ReThe según la edad del receptor.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia de los receptores de un ReThe según los grupos de edad del receptor en el momento el retrasplante ($p=0,6276$).

5.8.7. Supervivencia del ReThe según género del receptor.

Ciento cuarenta y nueve receptores de un ReThe fueron varones y 64 mujeres.

Tabla 89.- Género del receptor de un ReThe.

Genero del receptor	Masculino	Femenino
Pacientes incluidos	149	64
Número de fallecidos	69(46,3%)	33(51,6%)
Numero de censurados	80(53,7%)	31(48,4%)

- La supervivencia de los receptores varones de un ReThe fue de 69,1% al primer año, 60,3% a 3 años, 54,3% a 5 años y 42,9% a 10 años del retrasplante (tabla 90 y figura 27).
- La supervivencia de las receptoras de un ReThe fue de 64,1% al primer año, 54,1% a 3 años, 50,3% a 5 años y 38,3% a 10 años del retrasplante electivo (tabla 90 y figura 27).

Género Rec	Masc.	Fem.
1 año	69,1	64,1
2 años	64,3	59,4
3 años	60,3	54,1
4 años	56,6	50,3
5 años	54,3	50,3
6 años	51,7	50,3
7 años	48,3	50,3
8 años	48,3	44,7
9 años	48,3	38,3
10 años	42,9	38,3

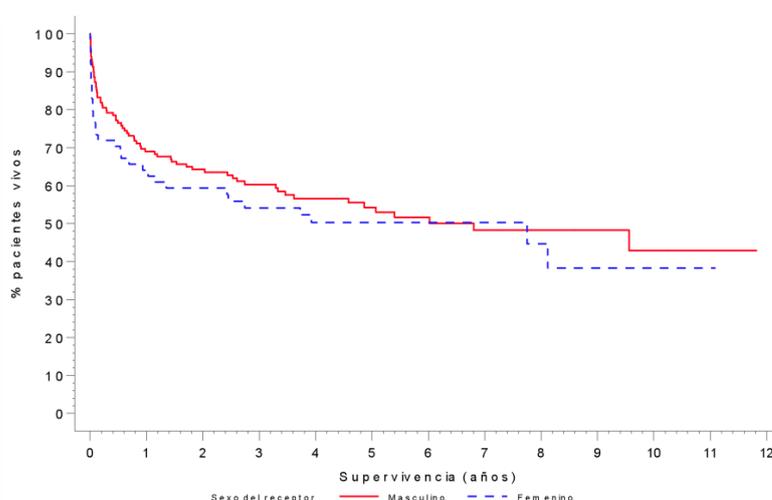


Tabla 90, Figura 27.- Supervivencia del ReThe según el género del receptor.

No se encontraron diferencias significativas en la supervivencia de los receptores de un ReThe según el género del receptor del retrasplante ($p=0,4346$).

5.8.8. Supervivencia del ReThe según antecedentes del receptor.

5.8.8.1. Diabetes.

La prevalencia de la diabetes en el momento del ReThe se muestra en la tabla 91.

Tabla 91.- prevalencia de diabetes en el receptor de un ReThe.

Diabetes ReThe	No	Sí
Pacientes incluidos	145	68
Número de fallecidos	65(44,8%)	37(54,4%)
Numero de censurados	80(55,2%)	31(45,6%)

- La supervivencia de los receptores de un ReThe diabéticos fue del 66,8% al primer año, 58,4% a 3 años, 55,3% a 5 años y 45,6% a 10 años del retrasplante (tabla 92 y figura 28).

- La supervivencia de los receptores de un ReThe no diabéticos que recibieron un ReThe fue del 69,1% al primer año, 58,4 a 3 años, 48,4% a 5 años y 45,6% a 10 años del retrasplante (tabla 92 y figura 28).

Diabetes	No	Sí
1 año	66,8	69,1
2 años	63,3	61,8
3 años	58,4	58,4
4 años	56,5	50,7
5 años	55,3	48,4
6 años	54,0	45,9
7 años	52,1	43,4
8 años	52,1	38,0
9 años	52,1	31,6
10 años	45,6	31,6

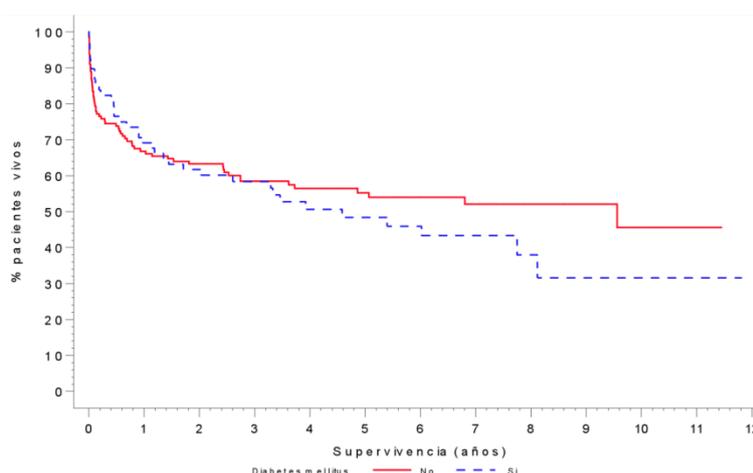


Tabla 92, Figura 28.- Supervivencia del ReThe según el antecedente de diabetes .

No se observaron diferencias significativas en los resultados de supervivencia por la presencia de diabetes en el receptor en el momento del ReThe ($p=0,4436$).

5.8.8.2. Dislipemia.

La prevalencia de dislipemia en los receptores de un ReThe se muestra en la tabla 93.

Tabla 93.- Dislipemia en el receptor de un ReThe.

Dislipemia ReThe	No	Sí
Pacientes incluidos	188	25
Número de fallecidos	89(47,3%)	13(52,0%)
Numero de censurados	99(52,7%)	12(48,0%)

- La supervivencia de los pacientes dislipémicos que recibieron un ReThe fue del 64%, 56%, 56% y 41,5% a 1,3,5 y 10 años del ReThe (tabla 94 y figura 29).
- La supervivencia de los pacientes no dislipémicos que recibieron un ReThe fue del 68% ,58,8%, 52,7% y 40,8% a 1,3,5 y 10 años del ReThe (tabla 94 y figura 29).

Dislipemia	No	Sí
1 año	68,0	56,0
2 años	63,7	56,0
3 años	58,8	56,0
4 años	54,4	56,0
5 años	52,7	49,8
6 años	51,7	49,8
7 años	49,0	41,5
8 años	49,0	41,5
9 años	45,9	41,5
10 años	40,8	41,5

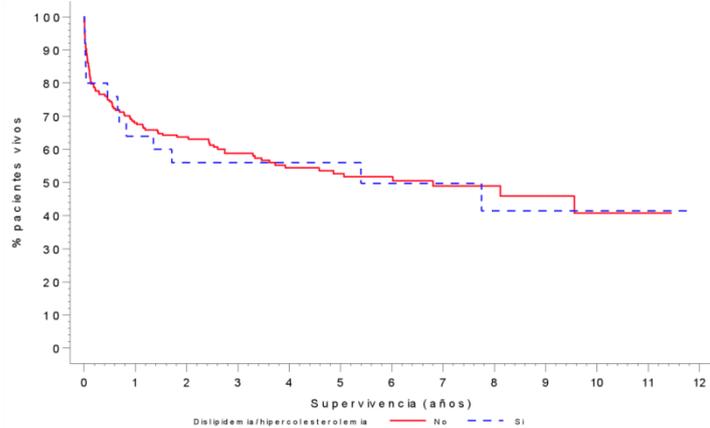


Tabla 94, Figura 29.- Supervivencia del ReThe según el antecedente de dislipemia .

No se encontraron diferencias significativas en la supervivencia de los pacientes ReThe según la presencia de dislipemia en el momento del trasplante ($p=0,8271$)

5.8.8.3. Obesidad.

En el momento del ReThe 15 pacientes presentaban un IMC >35.

Tabla 95.- Obesidad en el receptor de un ReThe.

Obesidad ReThe	No	Sí
Pacientes incluidos	198	15
Número de fallecidos	94(47,5%)	8(53,3%)
Numero de censurados	104(52,5%)	7(46,7%)

- La supervivencia de los pacientes con IMC > 35 en el momento del ReThe fue del 60% al año y 45,7% a 3,5 y 10 años del trasplante (tabla 96 y figura 30) .
- La supervivencia de los pacientes con IMC < 35 en el momento del ReThe fue del 68,1% , 59,4%, 53,7% y 41,3% a 1,3,5 y 10 años del trasplante (tabla 96 y figura 30).

Obesidad	No	Sí
1 año	68,0	56,0
2 años	63,7	56,0
3 años	58,8	56,0
4 años	54,4	56,0
5 años	52,7	49,8
6 años	51,7	49,8
7 años	49,0	41,5
8 años	49,0	41,5
9 años	45,9	41,5
10 años	40,8	41,5

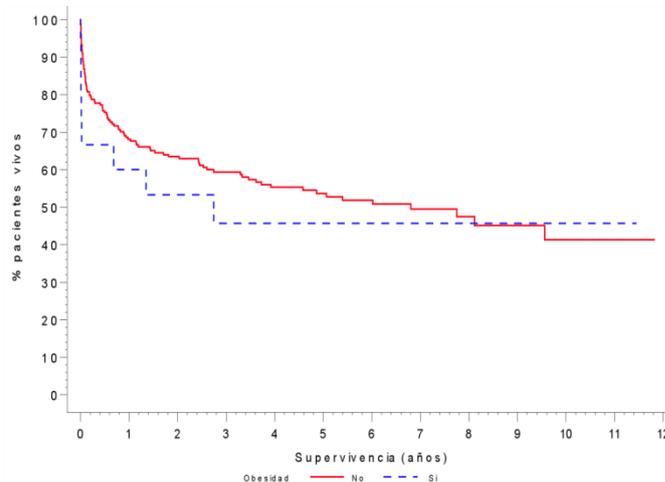


Tabla 96, Figura 30.- Supervivencia del ReThe según el antecedente de obesidad .

No se encontraron diferencias significativas en la supervivencia de los pacientes ReThe según la presencia de obesidad en el momento del trasplante ($p=0,3736$), aunque se observa una mayor mortalidad peroperatoria en los pacientes con obesidad.

5.8.8.4. Hipertensión arterial (HTA).

La prevalencia de HTA en los receptores de un ReThe en el momento del trasplante se muestra en la tabla 97.

Tabla 97.-Hipertensión arterial en receptores de ReThe.

HTA	No	Sí
Pacientes incluidos	166	47
Número de fallecidos	72(43,4%)	30(63,8%)
Numero de censurados	94(56,6%)	17(36,2%)

- La supervivencia de los pacientes con HTA en el momento del ReThe fue del 63,8% al año y 52,2%, 37,2%, 16,3% a 3,5 y 10 años del trasplante (tabla 97 y figura 31).
- La supervivencia de los pacientes sin HTA en el momento del ReThe fue del 68,6%, 60,2%, 57,4% y 51,% a 1,3,5 y 10 años del trasplante (tabla 97 y figura 31).

HTA	No	Sí
1 año	68,6	63,8
2 años	63,7	59,5
3 años	60,2	52,2
4 años	59,4	37,2
5 años	57,4	37,2
6 años	56,4	32,5
7 años	53,5	32,5
8 años	51,0	32,5
9 años	51,0	24,4
10 años	51,0	16,3

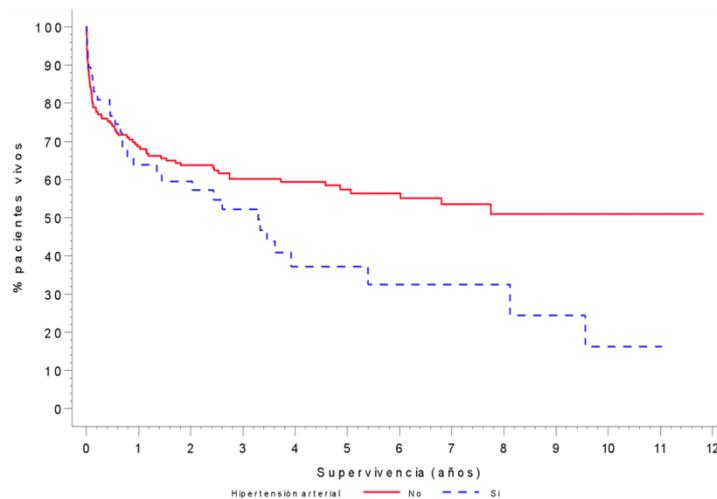


Tabla 97, Figura 31.- Supervivencia del ReThe según el antecedente de hipertensión arterial.

Se encontraron diferencias significativas en los resultados de supervivencia del ReThe según la presencia de HTA en el momento del trasplante ($p=0,0420$).

5.8.8.5. Insuficiencia renal (I.R.)

La prevalencia de disfunción renal en los receptores de un ReThe en el momento del trasplante se muestra en la tabla 98. El 29% de los pacientes en el momento del ReThe presentaban valores de Cr >1,5 mgr/dl.

Tabla 98.- Hipertensión arterial en receptores de ReThe.

Insuficiencia renal ReThe	No	Sí
Pacientes incluidos	139	57
Número de fallecidos	57(41%)	35(61,4%)
Numero de censurados	82(59%)	17(38,6%)

- La supervivencia de los pacientes que en el momento del ReThe presentaban Cr >1,5 mgr/dl fue del 54,4% al primer año, 40,2% a 3 y 5 años y 33,5% a 10 años del trasplante (tabla 98 y figura 31).
- La supervivencia de los pacientes que en el momento del ReThe presentaron valores de Cr < 1,5 mgr/dl fue de 74%, 66,5%, 59,1% y 44,5% a 1,3,5 y 10 años del trasplante(tabla 98 y figura 32).
-

Creatinina>1,5	No	Sí
1 año	74	54
2 años	68,1	50,9
3 años	66,5	40,2
4 años	61,5	40,2
5 años	59,1	40,2
6 años	59,1	36,8
7 años	57,0	33,5
8 años	53,6	33,5
9 años	50,0	33,5
10 años	44,5	33,5

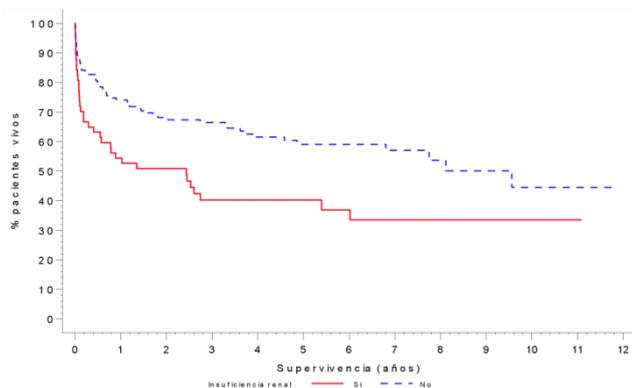


Tabla 98, figura 32.- Supervivencia del ReThe según el antecedente de insuficiencia renal.

Se encontraron diferencias significativas en los resultados de supervivencia obtenidos entre los receptores de un ReThe según los valores de Cr en el momento del trasplante ($p=0,0038$).

5.8.8.6. Encefalopatía hepática.

La prevalencia de algún grado de encefalopatía hepática en los receptores de un ReThe en el momento del retrasplante se muestra en la tabla 99.

Tabla 99.- Presencia de encefalopatía hepática en el momento del ReThe.

Encefalopatía ReThe	No	Sí
Pacientes incluidos	172	41
Número de fallecidos	78(45,3%)	24(58,5%)
Numero de censurados	94(54,7%)	17(41,5%)

- La supervivencia de los pacientes con encefalopatía hepática en el momento del ReThe fue del 63,4% al año y 53,4%, 41,9%, 30,5% a 3,5 y 10 años del retrasplante (tabla 99 y figura 33).
- La supervivencia de los pacientes sin encefalopatía en el momento del ReThe fue del 68,6% , 59,6%, 55,6% y 44,3,% a 1,3,5 y 10 años del retrasplante (tabla 99 y figura 33).

Encefalopatía	No	Sí
1 año	68,6	63,4
2 años	64,4	56,1
3 años	59,6	53,4
4 años	56,5	47,1
5 años	55,6	41,9
6 años	54,6	36,6
7 años	53,3	30,5
8 años	51,0	30,5
9 años	48,3	30,5
10 años	44,3	30,5

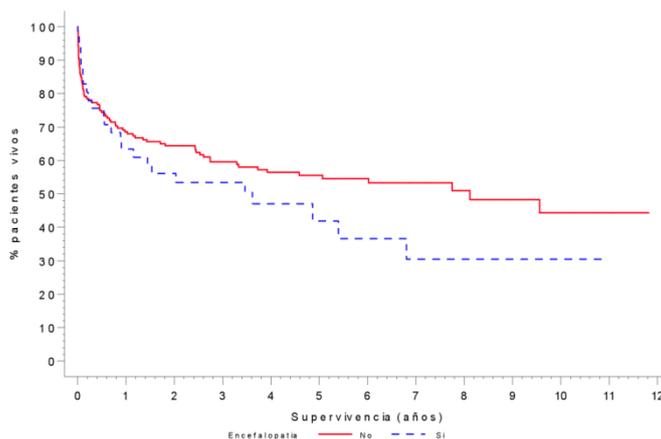


Tabla 99, figura 33.- Supervivencia del ReThe según la presencia de encefalopatía hepática.

No se encontraron diferencias significativas en los resultados del ReThe entre los pacientes que presentaban encefalopatía en el momento del retrasplante ($p=0,1828$).

5.8.8.7. Ascitis.

La presencia de ascitis en los receptores de un ReThe en el momento del retrasplante se muestra en la tabla 100 .

Tabla 100.- Presencia de ascitis en el momento del ReThe.

Ascitis ReThe	No	Sí
Pacientes incluidos	103	110
Número de fallecidos	47(45,6%)	55(50%)
Numero de censurados	56(54,4%)	17(50%)

- La supervivencia de los pacientes con ascitis en el momento del ReThe fue del 67,3% al año y 60,6%, 51,4%, 39% a 3,5 y 10 años del retrasplante (tabla 101 y figura 34).
- La supervivencia de los pacientes sin ascitis en el momento del ReThe fue del 67,9% , 56%, 55,6%, 54 y 43,5% a 1,3,5 y 10 años del retrasplante (tabla 101 y figura 34).
-

Ascitis	No	Sí
1 año	67,9	67,3
2 años	62,9	62,7
3 años	56,0	60,6
4 años	54,6	54,5
5 años	54,6	51,4
6 años	54,6	48,2
7 años	54,6	43,9
8 años	54,6	39,0
9 años	50,7	39,0
10 años	43,5	39,0

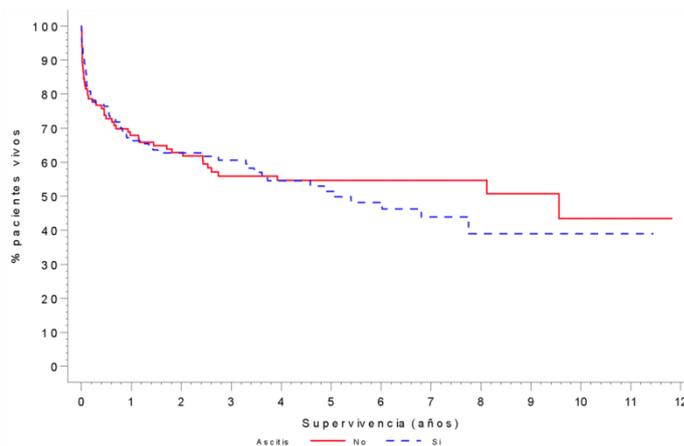


Tabla 101, figura 34.- Supervivencia del ReThe según la presencia de ascitis.

No se encontraron diferencias significativas en los resultados de supervivencias ante la presencia de ascitis en los receptores de un ReThe (p= 0,6660).

5.8.9. Supervivencia del ReThe según índice de Rosen.

Ciento tres pac. se retrasplantaron con un índice de Rosen de riesgo bajo, 60 pac. con riesgo moderado y 41 pac. con riesgo alto (tabla 102).

Tabla 102.- Índice de Rosen en el momento del ReThe.

Índice de Rosen	Riesgo alto	Riesgo moderado	Riesgo bajo
Pacientes incluidos	41	60	103
Número de fallecidos	28(68,3%)	29(48,3%)	42(40,8%)
Numero de censurados	13(31,7%)	31(51,7%)	61(59,2%)

- La supervivencia de los pacientes ReThe con **un índice de Rosen de riesgo bajo** es del 73,7% , 65,3%, 60 % y 49,3% a 1,3,5 y 10 años del retrasplante.
- La supervivencia para los pacientes ReThe con **un índice de Rosen de riesgo moderado** se sitúa en el 71,7% , 59,1%, 54,1% y 31,8 % a 1,3,5 y 10 años del retrasplante.
- La supervivencia para los pacientes ReThe con **un índice de Rosen de riesgo alto** alcanza el 43,9% al primer año, 35,5% a los 3 años y 5 años y del 26,3 % a los 10 años del retrasplante electivo (Tabla 103 y figura 35).
-

Rosen	Alto	Moderado	Bajo
1 año	43,9	71,7	73,7
2 años	41,5	65	68,7
3 años	35,5	59,1	65,3
4 años	31,5	56,9	61,5
5 años	31,5	54,1	60
6 años	26,3	54,1	58,2
7 años	26,3	50,9	55,5
8 años	26,3	42,4	55,5
9 años	26,3	31,8	55,5
10 años	26,3	31,8	49,3

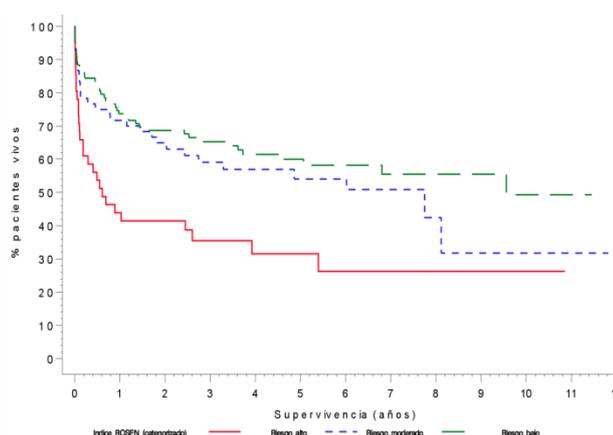


Tabla 103 , figura 35.- Supervivencia del ReThe según el índice de Rosen.

Encontramos diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia de los pacientes ReThe según el grupo de riesgo categorizado por el índice de Rosen (p=0,0012).

5.8.10. Supervivencia del ReThe según el Meld.

En el momento del ReThe 142 pac. tenían un Meld < 25 y 52 pac. tenían un Meld >25 (tabla 104).

Tabla 104.- Índice de Meld en el momento del ReThe.

MELD	> 25	≤ 25
Pacientes incluidos	52	142
Número de fallecidos	32(61,5%)	58(40,8%)
Numero de censurados	20(38,5%)	84(59,2%)

- La supervivencia para los pacientes ReThe con un índice de MELD <25 fue del 75,3% al primer año, 64,7% a los 3 años, 57,4 % a los 5 años y del 51 % a los 10 años del retrasplante (tabla 105 y figura 36).
- La supervivencia para los pacientes ReThe con un índice de MELD >25 fue del 51, 9% al primer año, 45,5% a los 3 y 5 años, y del 16,6% a los 10 años del retrasplante (tabla 105 y figura 36).

MELD	>25	<25
1 año	51,9	75,3
2 años	50	68,8
3 años	45,5	64,7
4 años	45,5	59,8
5 años	45,5	57,4
6 años	33,2	57,4
7 años	33,2	57,4
8 años	33,2	54,4
9 años	33,2	51
10 años	16,6	51

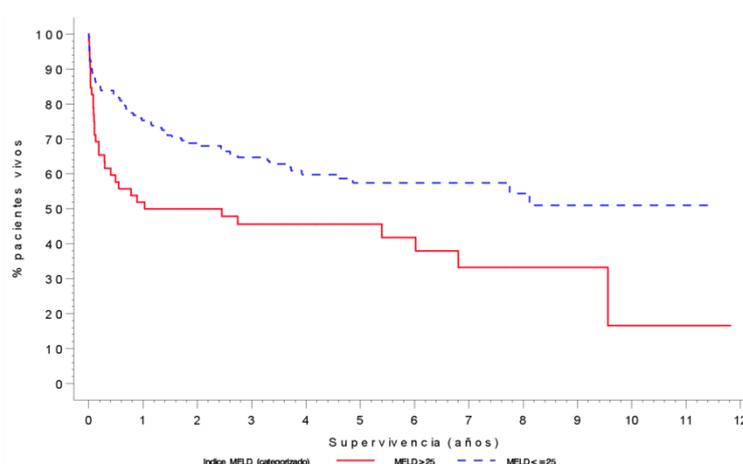


Tabla 105, figura 36.- Supervivencia del ReThe según el índice de MELD.

La supervivencia de los pacientes con ReThe muestran diferencias estadísticamente significativas según el índice de MELD en el momento del retrasplante (p=0,0035).

5.8.11. Supervivencia del ReThe según el análisis histológico del explante.

5.8.11.1. Supervivencia del ReThe por Rechazo Agudo.

Los pacientes trasplantados hepáticos que presentaban datos de *Rechazo Agudo* en el análisis histológico del hígado explantado se muestran en la tabla 106.

Tabla 106.- Presencia de Rechazo agudo en el explante del ReThe.

Rechazo agudo	Sí	No
Pacientes incluidos	7	139
Número de fallecidos	4(57,1%)	61(43,9%)
Número de censurados	3(42,9%)	78(56,1%)

La supervivencia de los pacientes con ReThe por rechazo agudo fue del 57,1% en el primer año y 42,9% en los años sucesivos (Tabla 107 y figura 37).

Rechazo agudo	Sí	No
1 año	57,1	74,1
2 años	42,9	69,7
3 años	42,9	63,2
4 años	42,9	59,2
5 años	42,9	58,1
6 años	42,9	55,1
7 años	42,9	53,6
8 años	42,9	50,6
9 años	42,9	47,0
10 años	42,9	41,8

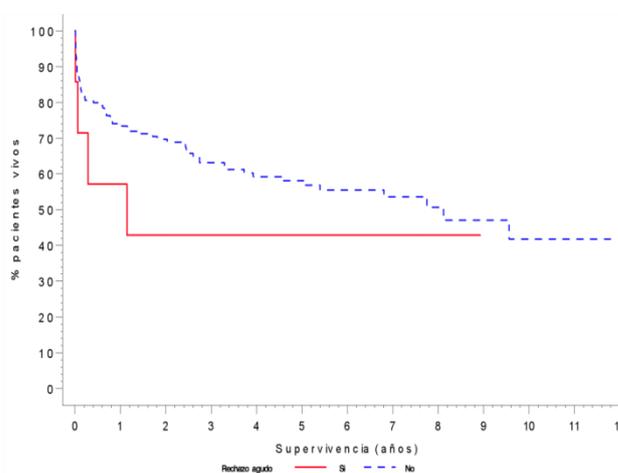


Tabla 107, figura 37.- Supervivencia del ReThe por rechazo agudo.

Si bien se aprecia una menor supervivencia durante 3 primeros años en el grupo de pacientes trasplantados hepáticos por rechazo agudo, no hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia de los pacientes ReThe por rechazo agudo con respecto al resto de las indicaciones de ReThe ($p=0,3210$).

5.8.11.2. Supervivencia del ReThe por Rechazo Crónico.

Los pacientes retrasplantados que presentaban datos de *Rechazo Crónico* en el análisis histológico del hígado explantado se muestran en la tabla 108.

Tabla 108.- Presencia de Rechazo crónico en el explante del ReThe.

Rechazo crónico	Sí	No
Pacientes incluidos	42	109
Número de fallecidos	19(45,2%)	50(45,9%)
Numero de censurados	23(54,8%)	59(54,1%)

La supervivencia para los pacientes ReThe por rechazo crónico es del 76,2% al primer año, 64% a los 3 años, 57,6% a los 5 años y 48,8% a los 10 años (Tabla 109 y figura 38) .

Rechazo crónico	Sí	No
1 año	76,2	70,6
2 años	71,4	66
3 años	64	60,6
4 años	57,6	58,2
5 años	57,6	56,8
6 años	48,8	56,8
7 años	48,8	52,6
8 años	48,8	49,3
9 años	48,8	45,7
10 años	48,8	40

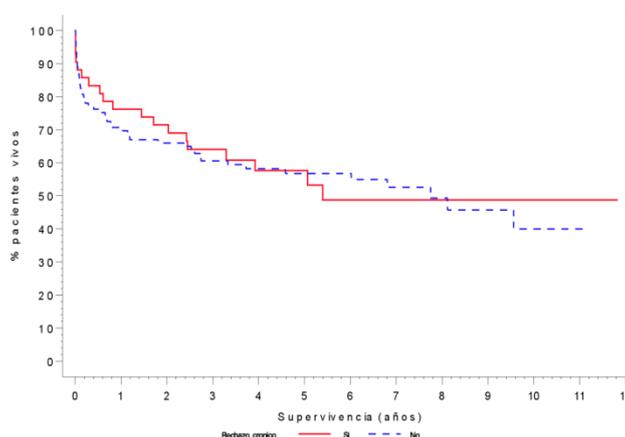


Tabla 109, figura 38.- Supervivencia del ReThe por rechazo crónico.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia de los pacientes ReThe por rechazo crónico con respecto al resto de las indicaciones de ReThe ($p=0,3210$).

5.8.11.3. Supervivencia del ReTHE en la recidiva de la enfermedad primaria.

Los pacientes retrasplantados que presentaban datos de *Recidiva de la enfermedad primaria* en el análisis histológico del hígado explantado se muestran la tabla 107.

Tabla 110.-Datos de recidiva de la enfermedad primaria en el explante del ReTHE.

Recidiva de la enfermedad	Sí	No
Pacientes incluidos	82	77
Número de fallecidos	48(58,5%)	29(37,7%)
Numero de censurados	34(41,5%)	48(62,3%)

- La supervivencia de los pacientes ReTHE por recidiva de la enfermedad primaria fue de 63,4% al año, 51,7% a los 3 años, 42,2% a los 5 años y 32% a los 10 años del retrasplante (tabla 111 y figura 39).
- La supervivencia de los pacientes 77 pac. ReTHE sin datos de recidiva de la enfermedad primaria fue al primer año fue del 77,9% al año, 68,1% a los 3 años, 64,4 a los 5 años y 50,5% a los 10 años del retrasplante(tabla 111 y figura 39).

Recidiva de enf.	Sí	No
1 año	63,4	77,9
2 años	59,8	71,2
3 años	51,7	68,1
4 años	45,6	64,4
5 años	42,2	64,4
6 años	40,4	61,8
7 años	38,4	57,7
8 años	38,4	50,5
9 años	38,4	50,5
10 años	32	50,5

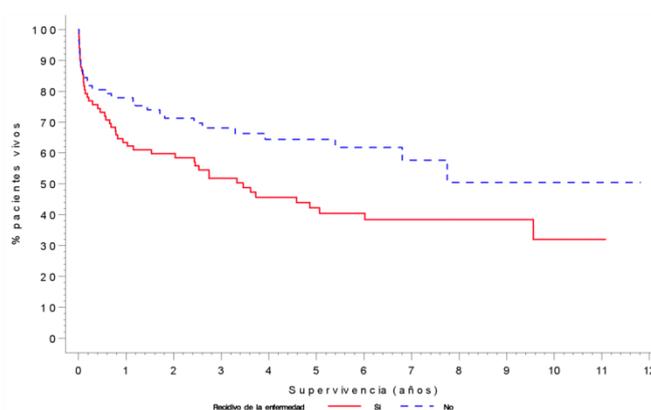


Tabla 111 y figura 39.- Supervivencia del ReTHE con recidiva de la enfermedad primaria.

Encontramos diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia de los pacientes que presentan datos de recidiva de la enfermedad primaria en el análisis histológico del explante, respecto a los pacientes que no lo presentaban ($p=0,0262$).

5.8.11.4. Supervivencia del ReThe en la colangiopatía isquémica.

Los pacientes ReThe que presentaban datos de *Colangiopatía isquémica* en el análisis histológico del hígado explantado se muestran en la tabla 109.

Tabla 112.-Colangiopatía isquémica en el explante del ReThe.

Colangiopatía isquémica	Sí	No
Pacientes incluidos	65	98
Número de fallecidos	26(40%)	48(49%)
Número de censurados	39(60%)	50(51%)

- La supervivencia de los pacientes ReThe con un diagnóstico de colangiopatía isquémica fue de 66,2%, 61%, 57,8 % y 57,8% a los 10 años del retrasplante.
- La supervivencia de los 98 pacientes ReThe sin diagnóstico de colangiopatía isquémica fue 73,5%, 60,7%, 54,1% y 38,9% a 1,3,5 y 10 años del retrasplante (tabla 113 y figura 40).

Colangiopatía	Sí	No
1 año	66,2	73,5
2 años	63	68,3
3 años	61	60,7
4 años	61	55,6
5 años	57,8	54,1
6 años	57,8	50,8
7 años	57,8	48,7
8 años	57,8	45,4
9 años	57,8	45,4
10 años	57,8	38,9

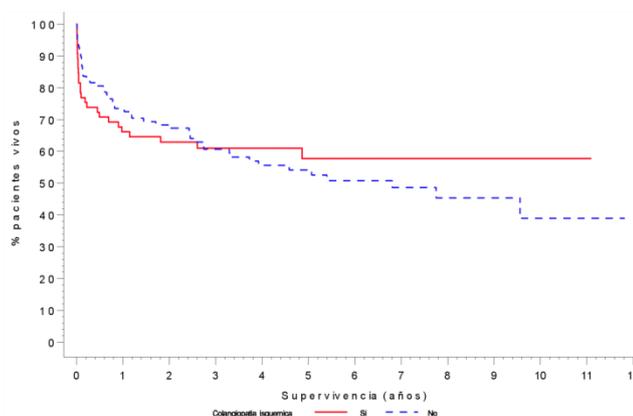


Tabla 113, figurar 40.- Supervivencia del ReThe en la colangiopatía isquémica.

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia de los pacientes ReThe que presentaban un diagnóstico de colangiopatía isquémica en el explante respecto a los pacientes que no lo presentaban ($p=0,7733$).

5.8.12. Supervivencia del ReThe según la serología del receptor VHC +/-.

Noventa y siete pacientes presentaban serología VHC+ en el momento del ReThe y 112 tenían serología VHC- (tabla 114).

Tabla 114.- Prevalencia de VHC en el ReThe.

Anti -VHC+	Sí	No
Pacientes incluidos	112	97
Número de fallecidos	51(45,5%)	48(49,5%)
Número de censurados	61(54,5%)	49(50,5%)

- La supervivencia de los pacientes retrasplantados con serología VHC- al primer año del ReThe es del 67,9% al primer año, 57,9% a 3 años, 56,6% a 5 años y 40,5 % a 10 años del trasplante (tabla 115 y figura 41).
- La supervivencia de los pacientes retrasplantados con carga VHC+ al primer año del ReThe es del 69%, 60,3% a 3 años, 50,1% a 5 años y 41,9% a 10 años del trasplante (tabla 115 y figura 41).

VHC+	No	SI
1 año	67,9	69
2 años	63,3	63,7
3 años	57,9	60,3
4 años	56,6	53,4
5 años	56,6	50,1
6 años	54,8	48,5
7 años	52,1	46,6
8 años	46,3	46,6
9 años	40,5	46,6
10 años	40,5	41,9

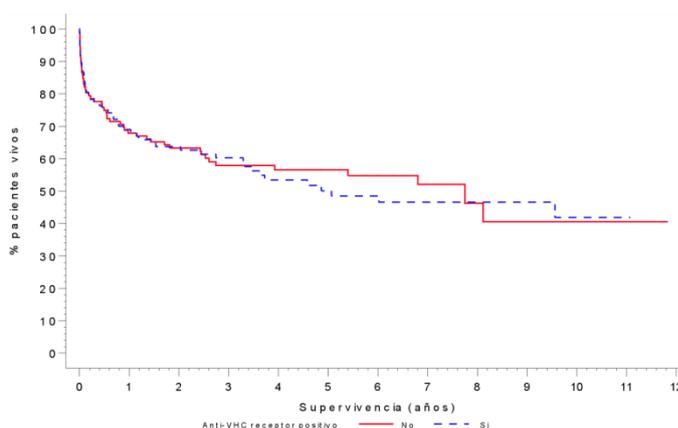


Tabla 115, figura 41.- Supervivencia del ReThe según la serología VHC del receptor.

No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre los receptores de un ReThe con serología VHC+ o VHC- en el momento el trasplante (p=0,8133).

5.8.12.1. Supervivencia del ReThe según serología VHC y edad del receptor.

5.8.12.1.A. Receptor 18-39 años.

Nueve receptores de ReThe con edades comprendidas entre 18 y 39 años tenían serología VHC + y 24 tenían serología VHC- en el momento del ReThe (tabla 113) .

Tabla 116.- Prevalencia de VHC en receptores de ReThe de 18-39 años.

Receptor18-39 años	VHC-	VHC+
Pacientes incluidos	24	9
Número de fallecidos	10(41,7%)	4(44,4%)
Numero de censurados	14(58,3%)	5(55,65)

En el grupo de pacientes con serología VHC- la supervivencia alcanza el 70,8 % el primer año, 57,8% a 3 años y 5 años y 57,8 % a 10 años del ReThe.

En el grupo de pacientes con serología VHC+ la supervivencia alcanza el 88,9 %, 66,7%, 50% a 1,3,5y 10 años del ReThe (tabla 117 y figura 42).

R. 18-39	VHC-	VHC+
1 año	70,8	88,9
2 años	66,7	66,7
3 años	57,8	66,7
4 años	57,8	50
5 años	57,8	50
6 años	57,8	50
7 años	57,8	50
8 años	57,8	50
9 años	57,8	50

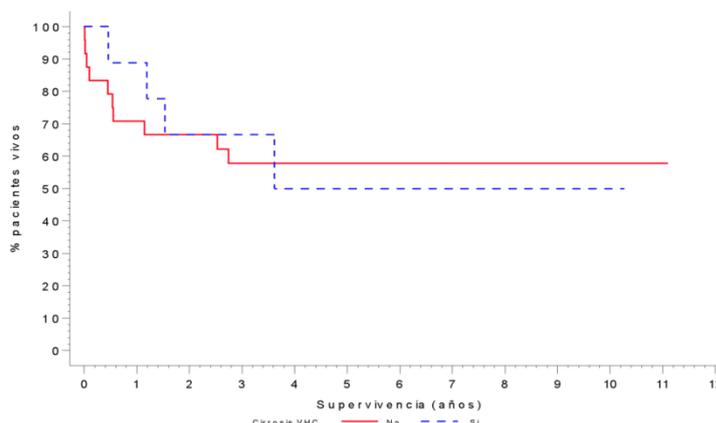


Tabla 117, figura 42.-Supervivencia del ReThe según serología VHC en receptores de 18-39 a.

No se encontraron diferencias significativas en la supervivencia entre los receptores de un ReThe con edades comprendidas entre 18-39 años según fuera la serología VHC+ o VHC- en el momento el retrasplante (p=0,9429).

5.8.12.1.B. Receptor de 40-59 años.

Sesenta y seis receptores de un ReThe con edad comprendida entre 40-59 años tenían serología VHC + y 70 pac. serología VHC- (tabla 118).

Tabla 118.- Prevalencia de VHC en receptores de ReThe de 40-59 años.

Receptor 40-59 años	VHC-	VHC+
Pacientes incluidos	70	66
Número de fallecidos	33(47,1%)	35(53%)
Número de censurados	37(52,9%)	31(47%)

En el grupo de pacientes con serología VHC- la supervivencia alcanza el 67,1 % al primer año, 59,5% a los 3 años, 55,4% a los 5 años y 38,4 % a los 10 años del ReThe (tabla 119 y figura 43).

En el grupo de pacientes con serología VHC+ la supervivencia alcanza el 63,5 % el primer año, 57% a los 3 años, 45,8% a los 5 años y 37,2% a los 10 años del ReThe (tabla 119 y figura 43).

40-59 años	VHC-	VHC+
1 año	67,1	63,5
2 años	62,8	60,4
3 años	59,5	57
4 años	55,4	50,6
5 años	52,3	45,8
6 años	48	43,4
7 años	38,4	43,4
8 años	38,4	43,4
9 años	38,4	43,4
10 años	38,4	37,2

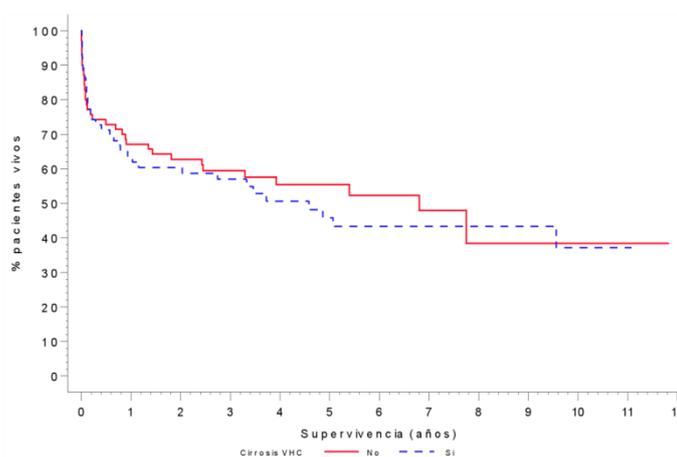


Tabla 119, figura 43. Supervivencia del ReThe según serología VHC en receptores de 40-59 a.

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre los receptores de un ReThe con edades comprendidas entre 40-59 años según sea la serología VHC+ o VHC- en el momento el trasplante ($p=0,6989$).

5.8.12.1.C. Receptor mayor de 60 años.

Veintidós receptores de ReThe con edad mayor de 60 años tenían serología VHC + y 22 receptores tenían serología VHC- (tabla 120).

Tabla 120.- Prevalencia de VHC en receptores de ReThe de > 60 años.

Receptor > 60 años	VHC-	VHC+
Pacientes incluidos	22	22
Número de fallecidos	11(50%)	9(40,9%)
Número de censurados	11(50%)	13(59,1%)

En el grupo de pacientes con serología VHC- la supervivencia alcanza el 63,6 % el primer año, 50,6% a los 3 años y 5 años y 25,3 % a los 10 años del retrasplante electivo (tabla 121 y figura 44).

En el grupo de pacientes VHC+ la supervivencia alcanza el 72,7 % el primer año, 62,7% a los 3 años y 5 años y 53,7% a los 10 años del retrasplante electivo (tabla 121 y figura 44).

R >60 años	VHC-	VHC+
1 año	63,6	72,7
2 años	59,1	67,9
3 años	50,6	62,7
4 años	50,6	62,7
5 años	50,6	62,7
6 años	50,6	53,7
7 años	50,6	53,7
8 años	50,6	53,7
9 años	25,3	53,7
10 años	25,3	53,7

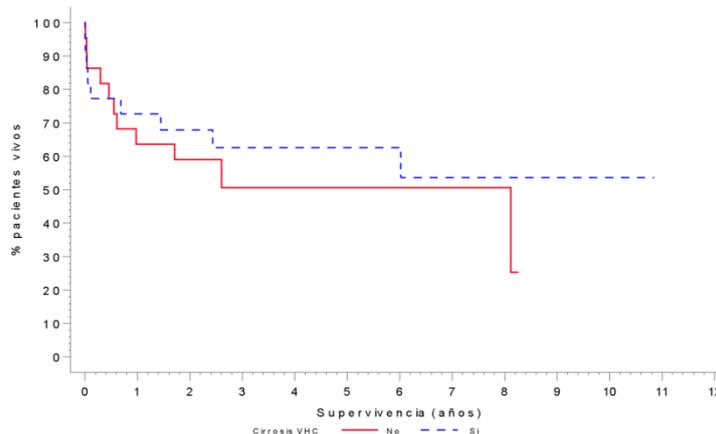


Tabla 121, figura 44.- Supervivencia del ReThe según la serología VHC en los receptores >60 a.

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia de los receptores de un ReThe con edad >60 años según sea la serología VHC+ o VHC- en el momento del retrasplante ($p=0,5654$).

5.8.12.2. Supervivencia del ReThe según serología VHC y edad del donante.

5.8.12.2.A. Donante < 70 años.

La prevalencia de donantes < 70 años de edad en los receptores de un ReThe según sea la serología VHC +/- se muestra en la tabla 122.

Tabla 122.- Prevalencia de donantes < 70 años según serología VHC.

Donante < 70 años	VHC-	VHC+
Pacientes incluidos	88	80
Número de fallecidos	35(39,8%)	38(47,5%)
Numero de censurados	53(60,2%)	42(52,5%)

Ochenta y ocho receptores de un ReThe con serología VHC- trasplantados con injertos procedentes de donantes <70 años muestran una supervivencia del 70,5 %, 61,7%, 60,2 % y 53,5 % a 1,3,5 y 10 años del retrasplante.

Los 80 receptores de un ReThe con serología VHC+ trasplantados con injertos de donantes >70 años, la supervivencia fue del 68,6 %, 60,6 %, 51,5% y 47,2 % a 1,3,5 y 10 años del retrasplante electivo (tabla 123 y figura 45).

D < 70 años	VHC-	VHC+
1 año	70,5	68,6
2 años	65,9	64,8
3 años	61,7	60,6
4 años	60,2	55,5
5 años	60,2	51,5
6 años	60,2	49,4
7 años	53,5	47,2
8 años	53,5	47,2
9 años	53,5	47,2
10 años	53,5	47,2

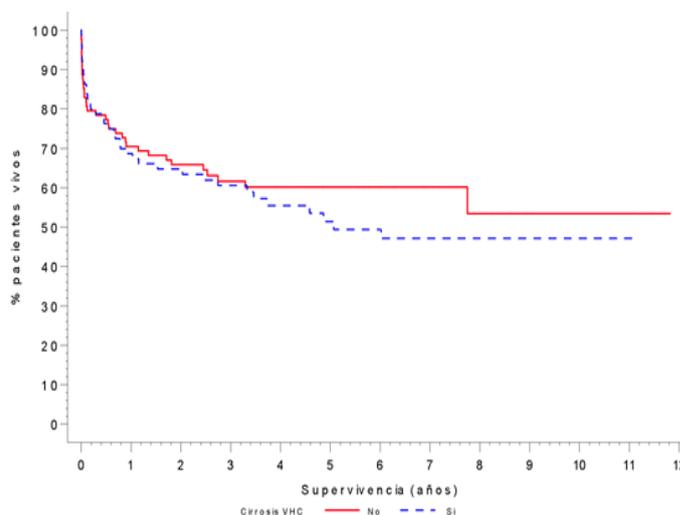


Tabla 123, figura 45.- Supervivencia del ReThe según la serología VHC y donantes <70 años.

No hemos encontrado diferencias significativas en la supervivencia entre los receptores de un ReThe con injertos procedentes de donantes <70 años según la serología VHC en el momento del retrasplante ($p=0,4684$).

5.8.12.2.B. Donante > 70 años.

La prevalencia de donantes > 70 años de edad en los receptores de un ReThe según sea la serología VHC +/- se muestra en la tabla 121.

Tabla 124.- Prevalencia de donantes > 70 años según serología VHC.

Donantes > 70 años	VHC-	VHC+
Pacientes incluidos	15	10
Número de muertos	11(73,3%)	6(60%)
Numero de censurados	4 (26,7%)	4(40%)

15 receptores ReThe con serología VHC- e injertos procedentes de donantes >70 años la supervivencia alcanza el 53,3 % al primer año, 44,4 % a los 3 años, 35,6% a los 5 años y 0% de supervivencia a los 10 años del retrasplante (tabla 125 y figura 46).

10 receptores ReThe con serología VHC+ e injertos procedentes de donantes >70 años la supervivencia es del 60 % al primer año, 40% a los 3, 5 y 10 años del retrasplante electivo (tabla 125 y figura 46).

D > 70 años	VHC-	VHC+
1 año	53,3	60
2 años	53,3	40
3 años	44,4	40
4 años	35,6	40
5 años	35,6	40
6 años	35,6	40
7 años	23,7	40
8 años	23,7	40
9 años	0	40
10 años	0	40

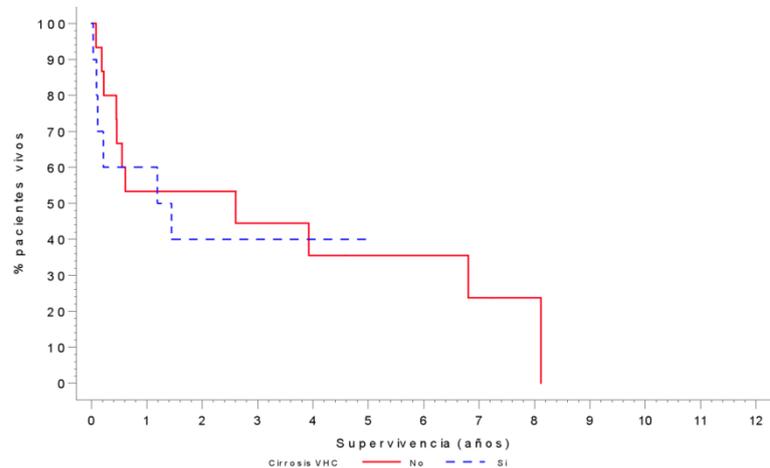


Tabla 125, figura 46.- Supervivencia del ReThe según la serología VHC con donantes >70 a.

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre los receptores de un ReThe con injertos procedentes de donantes > de 70 años según la serología VHC en el momento el retrasplante (p=0,7045).

5.8.12.3. Supervivencia del ReThe según serología VHC e índice de MELD .

5.8.12.3.A. Receptores con MELD >25

El Meld > 25 de los receptores de un ReThe en el momento del trasplante según la serología VHC se muestra en la tabla 126.

Tabla 126.- Meld > 25 años según serología VHC de los ReThe.

MELD>25	VHC-	VHC+
Pacientes incluidos	28	24
Número de fallecidos	18(64,3%)	14(58,3%)
Numero de censurados	10(35,7%)	10(41,7%)

La supervivencia de los 28 receptores de un ReThe con serología VHC- y Meld > 25 se sitúa en el 50 % al primer año, el 41,3 a los 3 y 5 años, y 28,3 % a los 10 años del trasplante (Tabla 127 y figura 47).

La supervivencia de los 24 receptores de un ReThe con serología VHC+ y Meld >25 se sitúa en el 54,2% al primer año, 50% a los 3 años y 5 años y 0% de supervivencia a los 10 años del trasplante electivo (tabla 127 y figura 47).

MELD >25	VHC-	VHC+
1 año	50	54,2
2 años	50	50
3 años	41,3	50
4 años	41,3	50
5 años	41,3	50
6 años	35,4	50
7 años	28,3	40
8 años	28,3	40
9 años	28,3	40
10 años	28,3	0

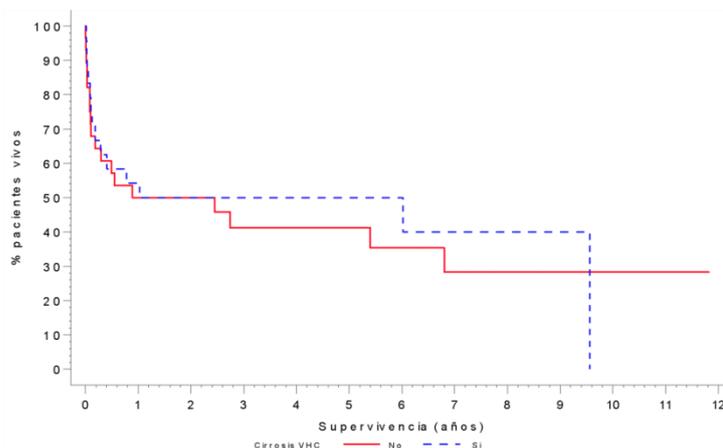


Tabla 127, figura 47.- Supervivencia del ReThe según serología VHC con MELD >25.

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre los receptores de un ReThe con MELD >25 según la serología VHC en el momento del trasplante (p=0,7089).

5.8.12.3.B. Receptores con MELD < 25.

El Meld < 25 de los receptores de un ReThe en el momento del retrasplante según la serología VHC se muestra en la tabla 124.

Tabla 128.- Meld > 25 años según serología VHC de los ReThe.

MELD < 25	VHC-	VHC+
Pacientes incluidos	77	65
Número de fallecidos	30(39%)	28(43,1%)
Numero de censurados	47(61%)	37(56,9%)

La supervivencia de los 77 receptores de un ReThe con serología VHC- y Meld < 25 se sitúa en el 75,3 % al primer año, el 65,6% a los 3, 63% a 5 años, y 44,3 % a los 10 años del retrasplante (tabla 129 y figura 48).

La supervivencia de los 65 receptores de un ReThe con serología VHC+ y Meld < 25 se sitúa en el 75,3% al primer año, 63,6% a los 3 años, 52,1% a los 5 y 10 años del retrasplante (Tabla 129 y figura 48).

MELD < 25	VHC-	VHC+
1 año	75,3	75,3
2 años	68,7	68,9
3 años	65,6	63,6
4 años	62	57,2
5 años	62	52,1
6 años	62	52,1
7 años	62	52,1
8 años	62	52,1
9 años	53,1	52,1
10 años	44,3	52,1

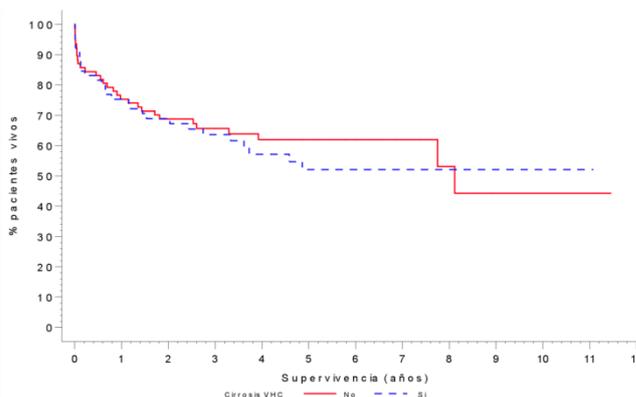


Tabla 129, figura 48.- Supervivencia del ReThe según la serología VHC con MELD <25.

No hemos encontrado diferencias significativas en la supervivencia entre los receptores de un ReThe con MELD<25 según la serología VHC en el momento el retrasplante (p=0,7123).

5.8.12.4. Supervivencia del ReThe según la serología VHC y el índice de Rosen

5.8.12.4.A. Rosen riesgo alto.

El índice de Rosen alto de los receptores de un ReThe en el momento del retrasplante según la serología VHC del receptor se muestra en la tabla 126.

Tabla 130.- Índice de Rosen alto según serología del receptor de ReThe.

ROSEN ALTO	VHC-	VHC+
Pacientes incluidos	24	17
Número de fallecidos	18(75%)	10(58,8%)
Numero de censurados	6(25%)	7(41,2%)

24 receptores con serología VHC- tuvieron un índice de Rosen alto en el momento del ReThe, la supervivencia al primer año fue de 41,7%, 29,2% a 3 años, 21,9% a 5 años y 14,6% a 10 años del retrasplante (tabla 131 y figura 49).

17 receptores con serología VHC+ tuvieron un índice de Rosen alto en el momento del ReThe, la supervivencia al primer año fue del 47,1%, 41,2% a 3,5 y 10 años del retrasplante (tabla 131 y figura 49).

ROSEN ALTO	VHC-	VHC+
1 año	41,7	41,7
2 años	41,7	41,2
3 años	29,2	41,2
4 años	21,9	41,2
5 años	21,9	41,2
6 años	14,6	41,2
7 años	14,6	41,2
8 años	14,6	41,2
9 años	14,6	41,2
10 años	14,6	41,2

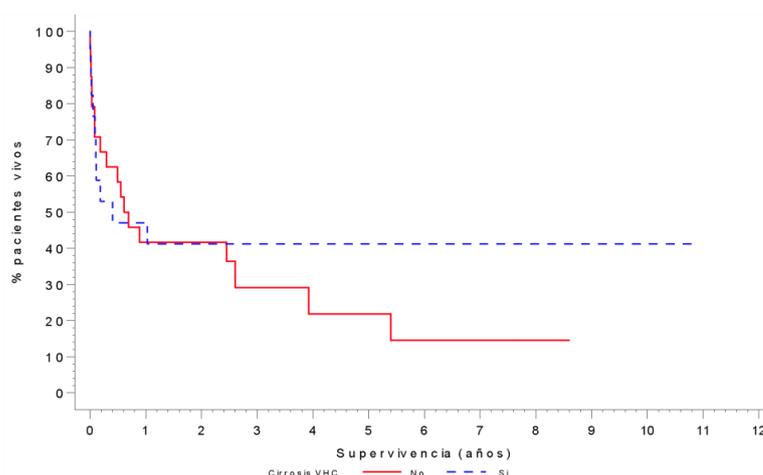


Tabla 131, figura 49.- Supervivencia del ReThe según la serología VHC con Rosen alto.

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre los receptores de un ReThe con índice de Rosen alto según la serología VHC en el momento el retrasplante (p=0,5084).

5.8.12.4.B. Rosen riesgo moderado.

El índice de Rosen moderado de los receptores de un ReThe en el momento del trasplante según la serología VHC del receptor se muestra en la tabla 133.

Tabla 133.- Índice de Rosen moderado según serología del receptor de ReThe.

R. MODERADO	VHC-	VHC+
Pacientes incluidos	29	31
Número de muertos	14(48,3%)	15(48,4%)
Numero de censurados	15(51,7%)	16(51,6%)

29 receptores con serología VHC- tuvieron un índice de Rosen medio en el momento del ReThe, la supervivencia al primer año fue de 72,4%, 61,3% a 3 años, 57,2% a 5 años y 19,1% a 10 años del trasplante (tabla 134 y figura 50).

31 receptores con serología VHC+ tuvieron un índice de Rosen medio en el momento del ReThe, la supervivencia al primer año fue del 71%, 56,9% a 3 años, 50,6% a los 5 años y 44,3% a los 10 años del trasplante electivo (tabla 134 y figura 50).

R. MODERADO	VHC-	VHC+
1 año	72,4	71
2 años	65,3	64,5
3 años	61,3	56,9
4 años	57,2	56,9
5 años	57,2	50,6
6 años	57,2	50,6
7 años	57,2	44,3
8 años	38,1	44,3
9 años	19,1	44,3
10 años	19,1	44,3

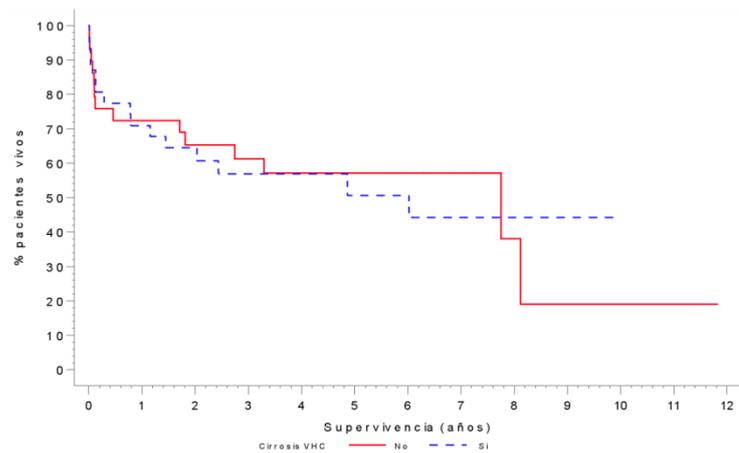


Tabla 134, figura 50.- Supervivencia del ReThe según la serología VHC con Rosen moderado.

No hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre los receptores de un ReThe con índice de Rosen moderado según la serología VHC en el momento del trasplante ($p=0,9276$).

5.8.12.4.C. Rosen riesgo bajo.

El índice de Rosen bajo de los receptores de un ReThe en el momento del trasplante según la serología VHC del receptor se muestra en la tabla 135.

Tabla 135.- Índice de Rosen bajo según serología del receptor de ReThe.

ROSEN BAJO	VHC-	VHC+
Pacientes incluidos	58	45
Número de fallecidos	21 (36,2%)	21 (46,7%)
Numero de censurados	37 (63,8%)	24 (53,3%)

58 receptores con serología VHC- tuvieron un índice de Rosen bajo en el momento del ReThe, la supervivencia al primer año fue de 74.1%, 65% a 3 y 5 años y 59,1% a 10 años del trasplante electivo (tabla 136 y figura 51).

45 receptores con serología VHC+ tuvieron un índice de Rosen bajo en el momento del ReThe, la supervivencia al primer año fue del 73,1%, 65,7% a 3 años, 53,5% a los 5 años y 43% a los 10 años del trasplante electivo (tabla 136 y figura 51).

ROSEN BAJO	VHC-	VHC+
1 año	74,1	73,1
2 años	68,9	68,4
3 años	65	65,7
4 años	65	56,9
5 años	65	53,5
6 años	65	50,2
7 años	59,1	50,2
8 años	59,1	50,2
9 años	59,1	50,2
10 años	59,1	43,

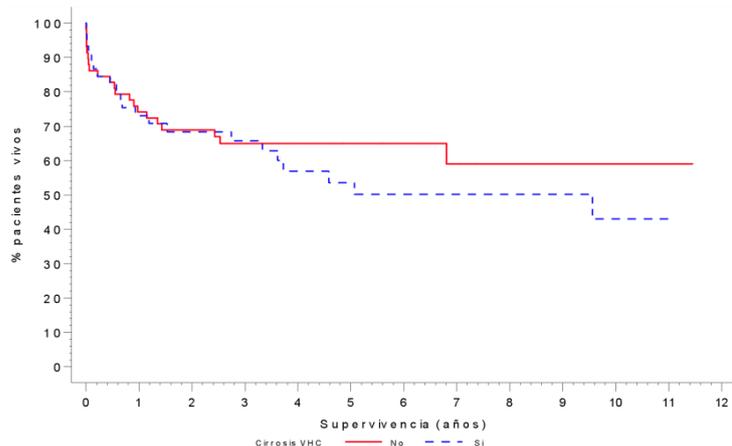


Tabla 136, figura 51.- Supervivencia del ReThe según la serología VHC con Rosen bajo.

No se encuentran diferencias significativas en la supervivencia entre los receptores de un ReThe con índice de Rosen bajo según la serología VHC en el momento del trasplante ($p=0,4737$).

5.9. FACTORES RELACIONADOS CON LA SUPERVIVENCIA DEL RETHE (MODELO DE COX)

El análisis multivariante realizado con las variables que han tenido significación estadística en el análisis univariante junto a variables con evidencia en la literatura se muestra en la tabla 137.

Tabla 137- Análisis multivariante de factores relacionados con la supervivencia del ReThe.
(Modelo de Cox)

COVARIABLES	HAZARD RATIO (95%CI)	P-VALUE
Periodo del trasplante [2006-2010] vs [2000-2005]	0.806 (0.497 - 1.308)	0.3835
Edad del paciente 60 años o más vs 18-60 años	0.951 (0.530 - 1.708)	0,8675
Edad del donante del trasplante 70 y + años vs 18-70 años	1.197 (0.612 - 2.338)	0,5997
Índice ROSEN (categorizado) Riesgo alto vs Riesgo moderado/bajo	2.109 (1.057 - 4.207)	0,0343
Índice MELD (categorizado) MELD>25 vs <=25	1.181 (0.599 - 2.325)	0,6313
VHC	1.216 (0.759 - 1.948)	0,4167
CREATININA >1,5	1.547 (0.869 - 2.754)	0,1382
BRT >3	1.072 (0.583 - 1.972)	0,8222
INR>1,5	0.971 (0.580 - 1.627)	0,9122
HTA	1.758 (0.996 - 3.104)	0,0518

El periodo en el que se realizó el ReThe (2006-20110) vs (2000-2005) no alcanza significación estadística.

La edad >60 años de los receptores de un ReThe no es predictor significativo en la supervivencia del ReThe (hazard ratio de 0,951 con un valor de p =0,8675).

La edad del donante >70 años no es un factor predictor de supervivencia del ReThe (hazard ratio de 1,197 con un valor de $p = 0,5997$).

El índice de Rosen alto constituye un predictor significativo de la mortalidad de un ReThe (hazard ratio de 2.109 con un P-Value de 0,0343) ; el valor HR de 2,1 referido al riesgo alto y podemos afirmar según estos datos que los receptores de un ReThe con índice de Rosen alto tienen un riesgo de mortalidad 2,1 veces mayor que los pacientes con índice de Rosen con riesgo bajo-moderado.

El Meld < 25 no alcanza significación estadística como predictor de mortalidad en el estudio multivariante ni las variables asociadas al mismo como el INR , la bilirrubina o la creatinina >1,5 , aunque con esta última obtenemos un HR de 1,547 con $p = 0,1382$.

La HTA con un hazard ratio de 1,758 ($p = 0,058$) es un predictor de mortalidad del ReThe.

CAPÍTULO 6

DISCUSION

DISCUSION

- 6.1. **Introducción a la discusión.**
- 6.2. **Análisis de la metodología empleada en el estudio.**
- 6.3. **¿Cuál es la supervivencia del trasplante hepático electivo en España?**
- 6.4. **¿Existen factores relacionados con el receptor, donante o quirúrgicos implicados en el pronóstico del ReThe?**
- 6.5. **¿Se deben establecer diferencias en los receptores de un ReThe con serología VHC+/-?**
- 6.6. **Los modelos predictivos Meld y Rosen se correlacionan con la supervivencia del ReThe en España?**
- 6.7. **¿Se debe contraindicar el Trasplante hepático electivo?.
Perspectivas presentes.**

6.1. INTRODUCCIÓN A LA DISCUSIÓN

Los avances médicos surgidos durante el siglo XX junto a las mejoras en la técnica quirúrgica, anestésica y el desarrollo de fármacos inmunosupresores, han hecho posible que el trasplante de órganos se haya incorporado como la terapia de elección en diferentes patologías.

Desde los primeros trabajos en cirugía experimental con injertos renales de animales de experimentación (101), han sido múltiples los grupos de trabajo que han permitido consolidar el trasplante de órganos y tejidos como se puede mostrar en los diferentes registros nacionales e internacionales de trasplantes.

En la actualidad la disparidad entre el número de trasplantes realizados/año y el de pacientes en espera de un trasplante sigue incrementándose, esto ha hecho que muchos grupos de trabajo hayan propuesto una política más liberal de aceptación de donantes de órganos, es decir, el uso de donantes denominados marginales o subóptimos, que podría relacionarse con una mayor tasa de lesión preservación e isquemia severa, que condicionaría una mayor malfunción primaria del injerto (PNF) y mayor pérdida de injertos a corto, medio y largo plazo (125).

El número de TH realizados en España durante el año 2013 fue de 1.093, siendo la tasa de trasplante hepático de las más altas del mundo (23,2 pmp) según datos del RETH (30). La necesidad de recibir un nuevo trasplante hepático por fallo del primer injerto crece de forma paralela a los éxitos del trasplante de hígado y es cada día más frecuente en todo el mundo, justificado por la cada vez mayor población de pacientes que sobreviven al primer TH, la mejora de los tratamientos médicos y quirúrgicos disponibles y el uso de donantes marginales, que ha contribuido a que el número de pacientes reincluidos en las listas de espera y retrasplantados se esté incrementado con la intención de conseguir que los pacientes sobrevivan por períodos más largos de tiempo (49), alcanzando el 8% en el análisis de los resultados del RETH desde el comienzo de la actividad de trasplante en nuestro país en 1.984 hasta 2.012. El 0,9% de los ReTH realizados tuvieron un carácter urgente (ReTHu) y la mayoría tuvo un carácter electivo (ReTHE).

Significativamente mayor resulta la tasa de ReTH cuando analizamos de forma independiente la población pediátrica, siendo del 16,6% (1991-2012) y se ha relacionado con las mayor dificultad técnica del procedimiento en la población de TH realizados en receptores de bajo peso.

Sin embargo en el último periodo 2007-2013, la tasa de retrasplantes hepáticos en España ha disminuido de forma considerable, encontrándose actualmente en cifras del 6,7% del total de TH realizados (3% ReTH urgentes) y de igual forma en la población pediátrica ha descendido la tasa de ReTH en el último periodo (9% de ReTH urgentes y 4% ReThe) (30).

El retrasplante hepático puede indicarse en cualquier momento después del primer TH, pero en general, se distinguen dos tipos de ReTH según el momento de su indicación o realización, el denominado retrasplante hepático temprano, agudo o urgente (ReTHu), cuando el fracaso del injerto ocurre en los primeros días tras el primer TH y se debe a disfunción primaria (PNF), función deficiente inicial, trombosis de la arteria hepática (HAT), rechazo agudo no controlado u otras cuestiones técnicas y el retrasplante hepático electivo (ReThe) o tardío, que suele ocurrir meses o años después del primer TH y ocurre generalmente por enfermedad recurrente, consecuencias de problemas técnicos (por lo general de origen biliar) o, menos probable, el rechazo crónico (126). Aunque no hay un acuerdo generalizado en la literatura en un punto de tiempo específico para delimitar el ReTH urgente del electivo, en nuestro estudio hemos seguido los criterios que establece la ONT en cuanto a la disponibilidad de recibir un injerto con carácter urgente y hemos definido el ReTHu cuando el fallo del injerto hepático ocurre durante los primeros 7 días, y los retrasplantes ocurridos a partir del día 8 del primer TH como ReTH electivo (ReThe).

Resulta controvertido que el riesgo de muerte y la supervivencia sean diferentes en los casos ReTH urgentes y electivos. Sin embargo, la necesidad de realizar ReTH urgentes está disminuyendo progresivamente debido a las mejoras en la terapia inmunosupresora, técnicas quirúrgicas, la conservación de los órganos, y una mejor comprensión de la disfunción primaria (127). Por otro lado, se espera que la necesidad de ReThe aumente por el incremento en el número de TH realizados/año, que hacen

posible la recidiva de la enfermedad primaria o fracaso del injerto por diferentes causas, de forma que hay quien predijo mediante un modelo de previsión, que llegará un momento en el que el número de pacientes en espera de ReTH pueda ser mayor que el número de donantes (109).

La decisión de ofrecer a un paciente que ha recibido un primer TH una segunda oportunidad se está convirtiendo en una cuestión cada vez más trascendente, ya que el retrasplante de hígado tiene importantes implicaciones financieras, éticas y de resultados (104,128), situación que se agrava especialmente en ciertos grupos de pacientes, como trasplantados con edades avanzadas o por hepatitis C, (infección por el VHC) (129).

El ReThe es considerado por la mayoría de los cirujanos como una cirugía de alto riesgo y por lo tanto sólo es practicada por cirujanos con experiencia y en centros de referencia especializados en cirugía hepática y trasplantes; varios desafíos contribuyen a este grado de dificultad, en primer lugar, debido a la siempre presente escasez de órganos, los pacientes deben alcanzar un grado más avanzado de la enfermedad para que le sea asignado un injerto según el sistema de asignación de órganos (Meld), que junto a las comorbilidades médicas concurrentes, como la disfunción renal, coagulopatía, infección recurrente, y el uso crónico de la inmunosupresión incrementan la complejidad médica y técnica de estos pacientes y procedimientos. En segundo lugar, el tiempo transcurrido tras el primer TH condiciona que la anatomía esté a menudo distorsionada y la disección quirúrgica se haga difícil por la presencia de densas adherencias vasculares, que junto a la hipertensión portal presente en muchas ocasiones o sus secuelas, y/o la presencia de trombosis de la arteria hepática tardía complican aún más el procedimiento quirúrgico del ReThe.

El grado de dificultad técnica del ReTH junto a las tasas más bajas de supervivencia comunicadas comparadas con las del primer TH y el riesgo de recurrencia de la enfermedad primaria, asocian el ReTH con el doble de estancia en las unidades de cuidados intensivos (UCI) y está bien documentado el incremento en los costes del ReTH que ascienden al doble del primer TH, justificado por el incremento del consumo

de recursos quirúrgicos, de estancias hospitalarias y de reingresos hospitalarios (104,130).

Es obvio que ante cualquier menoscabo funcional considerado definitivo del injerto hepático tras el trasplante, cabe plantearse la opción del retrasplante y es en ese momento cuando aparecen una serie de problemas prácticos y éticos notables, pues retrasplantar es utilizar un bien escaso, "el órgano". En este contexto deben hacerse, algunas consideraciones que constituyen un círculo vicioso: el número de receptores en espera de un órgano supera ampliamente al de donantes de órganos, la mortalidad en lista de espera es elevada, es muy probable que influyan las relaciones que han establecido los equipos sanitarios con sus pacientes, o ¿por qué no asignar el órgano disponible a un paciente en busca de su primera oportunidad si sus expectativas pudieran ser mejores? y el punto que cierra el círculo está marcado por la supervivencia del segundo injerto que pudiera ser inferior a la del primero. Es por ello que la sociedad ha depositado en organismos nacionales, en las sociedades científicas y en los propios equipos de trasplante, la confianza de que un bien escaso, como son los órganos, se distribuyan de forma tal que se obtenga el máximo beneficio posible (131, 132), concretando ante qué situaciones se podría acceder al retrasplante o cuales condicionarían los malos resultados del retrasplante. Quizás por ello, y apoyados en unas supuestas exigencias éticas o prácticas que nadie ha demostrado y que en todo caso están en tela de juicio, se sigue retrasplantado. La forma de limitar el conflicto en la asignación de órganos a pacientes que ya han tenido una oportunidad frente a los que esperan su primer trasplante, es definir con claridad, en qué pacientes los resultados del retrasplante hepático son tan pobres que hacen que su realización sea una opción injustificable.

D'Alessandro et al (78) ante la necesidad de disponer de factores pronósticos relacionados con la supervivencia del retrasplante hepático intenta responder a estas cuestiones en su estudio concluyendo que la mayoría de los pacientes que fallecen tras el retrasplante hepático lo hacen por un fallo multisistémico y en ellos existe una relación directa entre el número de órganos deteriorados antes del ReTH y la muerte del paciente. Doyle et al (79), Wong et al (81), Yoong et al (80) y más recientes Markmann et al (133), Rosen et al (61) y Balupuri et al (82) establecen los primeros

factores pronósticos independientes asociados a la pérdida del injerto: edad del donante > 45 años, sexo femenino del donante, estatus del receptor, edad del receptor, ventilación mecánica, niveles séricos de bilirrubina y creatinina, pauta de inmunosupresión, intervalo entre el primer TH y el ReTH, la indicación del ReTH y el número de ReTH recibidos por el mismo paciente, el tiempo de isquemia y la causa del fallo del injerto.

Como resumen: “El retrasplante hepático es una situación no deseada a la que se enfrentan pacientes y equipos de trasplante y ante la que deben establecerse unos criterios claros relacionados con su indicación, no sólo para obtener buenos resultados, sino también para gestionar un bien escaso (injertos hepáticos) que la sociedad ha puesto en nuestras manos y para el que se exige una buena gestión”.

6.2. ANÁLISIS DE LA METODOLOGÍA EMPLEADA EN EL ESTUDIO

6.2.1. Aspectos generales.

El objetivo principal del estudio ha sido definir la supervivencia actual del trasplante hepático electivo en España. Para ello en una primera fase se analizaron los resultados de los trasplantes hepáticos realizados en una unidad de trasplante hepático (Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla (111,133,134), donde el número de pacientes ReThe era reducido para llegar a obtener conclusiones en cuanto a factores de riesgo del ReThe y poder establecer diferencias entre grupos de pacientes. Además no disponíamos de una muestra homogénea ya que los pacientes, al igual que ocurre en la literatura revisada procedente de estudios unicéntricos, habían sido trasplantados durante un largo periodo de tiempo, con distintos protocolos en cuanto a la indicación para su inclusión en lista de espera, distintos tipos de donantes y sin poder cuantificar las variaciones ocurridas a lo largo de los años en la técnica quirúrgica, el manejo anestésico y los cuidados postoperatorios.

Con el fin de evitar los sesgos anteriormente señalados y para obtener una muestra significativa de pacientes intervenidos en un mismo periodo, se planteó un estudio epidemiológico, observacional y multicéntrico, seleccionando una cohorte de pacientes trasplantados hepáticos de forma electiva, que permitiese evaluar el estado del ReThe en España,

Los estudios epidemiológicos experimentales donde el investigador asigna a cada sujeto un tratamiento (exposición) determinado de forma aleatoria con el objetivo de comparar ambos grupos, podría proporcionar una mayor evidencia científica para demostrar la verdadera causalidad del trasplante hepático electivo en nuestro estudio, pero por problemas éticos, no siempre es aceptable experimentar asignando aleatoriamente a individuos a seguir uno u otro tratamiento, en nuestro caso un trasplante hepático. Adicionalmente, incluso cuando resultase ético comparar dos grupos de pacientes con un mismo tratamiento con un diseño experimental, la baja tasa de trasplante electivo en España para realizar un ensayo aleatorizado

representa habitualmente un problema logístico, de coste y tiempo que no ha resultado hasta la fecha factible en este grupo de pacientes.

Como alternativa exenta de estos problemas éticos y de factibilidad, disponemos de estudios epidemiológicos observacionales en los que el investigador no tiene el control sobre la exposición de cada individuo (135). Los estudios epidemiológicos observacionales o de cohortes son la mejor estrategia no experimental de recogida de datos para establecer relaciones causales, consiste en recoger la información sobre las posibles causas de un grupo de personas que recibieron un tratamiento (en nuestro caso el ReThe) en un periodo concreto de tiempo para seguirlas en el tiempo y observar su evolución. Estos estudios epidemiológicos observacionales pueden realizarse de forma prospectiva o también basadas en cohortes retrospectivas (cohortes históricas), en las que los datos proceden de registros. La viabilidad de este tipo de estudios se basa en la calidad de la información recogida y normalmente suelen presentar mayores sesgos que los estudios de cohortes prospectivos, que sí son diseñados con un propósito concreto.

Entendemos que ningún estudio puede ser considerado como definitivo para establecer la relación entre los distintos factores que influyen en la supervivencia de un trasplante hepático. No obstante, los hallazgos epidemiológicos de múltiples estudios de seguimiento, pueden contribuir y de hecho lo hacen, a identificar de forma significativa, si todos ellos apuntan en la misma dirección. En este contexto, el papel que han desempeñado los estudios de seguimiento, desarrollados durante el siglo pasado (86, 92, 104, 133, 134, 136-8) constituyen una fuente de información para establecer la posible relación entre determinados factores y la supervivencia del ReThe, además de poder constatar la evolución de los resultados obtenidos con futuros análisis.

El análisis de los ReThe de los grupos españoles se comienza haciendo una valoración de las características demográficas de los ReThe realizados en los 12 centros participantes en el estudio, todos ellos con amplia experiencia en TH y en los que según los datos del RETH (30) hay variabilidad en el número de trasplantes primarios realizados en el periodo comprendido entre los años 2000-2010, así como en las tasas

de trasplante hepático y de ReTHE en el periodo analizado, con rangos que oscilan entre 3,6% y 11,3% (tabla 138).

Tabla 138- Número y tasa de ReTHE según periodos.

Hospital	Trasplantes realizados 2000-2010	Nº de ReTHE 2000-2010	Tasa de ReTHE 2000-2010	% ReTH Global / 07-12
H. Río Hortega. Valladolid	279	8	2,86	6,5% / 6,3%
H. Puerta de Hierro	289	5	1,73	10,7% / 4%
H. Central de Asturias	296	11	3,71	9% / 6,9%
H. Clínico Zaragoza	328	32	9,75	11,6%/
H. Ramón y Cajal	421	5	1,1	11,2% /4,7%
H. Gregorio Marañón	449	13	2,89	11,3% / 9%
H. Clínico de Santiago	490	7	1,4	3,6% / 1,8%
H. A Coruña	501	13	2,6	9% / 6,7%
H. Reina Sofía. Córdoba	524	19	3,65	6,9% / 6,3%
H. Virgen del Rocío. Sevilla	574	35	6,09	8,1% / 8%
H. de Cruces. Bilbao	670	29	4,32	5% / 3,4%
H. La Fe. Valencia	1182	47	3,97	6,5% / 5,4%
TOTAL : 12 hospitales	6003	224 pac.	3,73	8,2% / 6%

Actualmente en España la tasa de ReTH, definida como el número de ReTH por cada TH efectuado, según los datos de la memoria de RETH (30) es del 8,2% en adultos (se incluyen trasplantes urgentes y electivos). Las diferencias observadas entre los distintos centros de trasplante según el registro RETH (tabla 133), tal vez puedan ser explicadas por la falta de homogeneidad en los criterios de inclusión en lista de espera para ReTH. Si bien los criterios para un ReTH urgente están bien establecidos por la ONT y aceptados por los grupos de trasplante, no ocurre lo mismo con el ReTHE, de aquí la necesidad de evaluar este grupo de pacientes.

En los últimos años, el **efecto del volumen del centro** como medida de calidad y seguridad de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos ha ganado la atención de muchos servicios de salud e incluso asociaciones de pacientes con el objetivo de evaluar los resultados de algunos procedimientos, como bypass coronarios, cirugía del

politrauma, pancreatectomías, ... (139), justificada por la experiencia de un grupo multidisciplinar, la mayor facilidad de reconocer y tratar las complicaciones ..., sin embargo hay estudios que no apoyan esta hipótesis (140), es el caso del ReTH, pues el riesgo aumentado de estos pacientes se debe generalmente a que son individuos más deteriorados, junto a las mayores dificultades técnicas del procedimiento, si bien hay datos que sugieren que la realización de estos procedimientos en centros de mayor volumen consiguen supervivencias del paciente al año mayor, la supervivencia del injerto al año no lo es, lo que hace pensar que el volumen de ReTH podría ser una medida imprecisa de los resultados.

El trasplante de hígado tiene una alta morbilidad y mortalidad y requiere de un equipo de atención multidisciplinario con experiencia, pero los estudios anteriores no han encontrado una consistente asociación entre el **volumen de los procedimientos** y la supervivencia del injerto después de la cirugía de trasplante de hígado (121,141). Estos estudios no han sido bien identificados específicamente después del retrasplante hepático, por tratarse de un procedimiento que conlleva un mayor riesgo debido a la gravedad de la enfermedad del paciente y también debido a los problemas técnicos relacionados con la cicatrización y la repetición de las diferentes anastomosis tras la cirugía inicial (133).

La mayoría de centros que han participado en el estudio realizan un volumen medio de trasplantes hepáticos entre 50-100/año, se incluyeron en el estudio centros con volumen alto de TH >100 TH / año, medio (50-99 TH/año), como bajo <50 TH/año , acorde a que esta es la realidad en España. No todos los centros realizan el mismo número de trasplantes, ni todos aportan los mismos años de experiencia del programa de trasplante hepático, ni los criterios de acceso al ReThe son idénticos (112) (tabla 133).

Una asociación entre un mayor volumen de trasplantes y la mejora de resultados podría estar relacionado con numerosas características del centro, como la habilidad individual técnica de los cirujanos, el juicio de los especialistas en la selección e indicación de los pacientes candidatos a ReThe, la selección de injertos o la mejora de los procesos de atención, tales como la prevención de las complicaciones iatrogénicas.

Sin embargo, estas características del centro podrían variar de forma independiente del volumen de trasplantes, por ejemplo, los cirujanos que realizan trasplante de hígado también pueden realizar otras cirugías, incluyendo el trasplante de riñón o el trasplante de páncreas, que mejorará sus habilidades técnicas y del mismo modo, los procesos de alta calidad de la atención, como la prevención de la infección en la unidad de cuidados intensivos.

Además, el volumen alto del centro trasplantador podría impactar negativamente en la supervivencia si se aceptan indicaciones límites, teniendo en cuenta que en la era Meld los pacientes que acceden al TH o ReThe lo hacen en situaciones más deterioradas, algunos autores refieren que los centros más grandes aceptan injertos con un índice de riesgo del donante más alto (120). Además, los hospitales pueden llamar la atención sobre el volumen de sus programas de trasplante de órganos, porque el trasplante es una empresa de alta visibilidad que genera prestigio a los centros médicos (142).

Como resumen, a nuestro juicio el volumen del centro puede ser un predictor impreciso del fracaso del injerto 1 año después de retrasplante de hígado por las siguientes razones:

Puede no relacionarse estrechamente con la experiencia quirúrgica si los cirujanos de trasplante realizan regularmente otros procedimientos relacionados con el hígado y otros órganos abdominales,

Es posible que los centros de menor volumen sean más conservadores en la selección de los receptores de un retrasplante hepático.

El sistema MELD ha dado lugar a una mejor asignación de los órganos a los candidatos adecuados, lo que resulta en mejores resultados en los centros que utilizan este modelo de asignación y menor tasa de ReThe.

los avances surgidos en la inmunosupresión y en el tratamiento de las complicaciones como la infección, también podrían haber disminuido las ventajas aportadas por la experiencia que los centros de mayor volumen disfrutaron en el pasado.

6.2.2. Limitaciones del estudio.

El carácter retrospectivo del estudio hace que los hechos a estudiar sobre el ReThe ya hayan tenido lugar antes de iniciar el estudio y la evidencia de los resultados podrían ser menos potentes al estar sujeto a la calidad de la información recogida, factor éste, independiente del investigador.

Si bien la población del estudio (pacientes con un ReThe) es homogénea, pertenece a varios centros del mismo territorio nacional (multicéntrico) y se han definido de forma precisa los criterios de inclusión, las indicaciones de ReThe y la asignación de injertos en los diferentes centros participantes podrían no ser homogéneas al no existir un consenso sobre estos aspectos a nivel internacional.

Al tratarse de un estudio retrospectivo, la información recogida procede de las historias clínicas, donde el interés de la información reclutada podría no coincidir con los intereses marcados en el presente estudio, generando pérdidas / missing, que darían menor consistencia a algunas de las variables analizadas como es el caso del genotipo del VHC, carga viral, aspectos relacionados con la técnica quirúrgica.

El periodo de seguimiento propuesto para el evento a analizar (ReThe) se ha acotado entre los años 2000-2010 por ser la etapa más reciente donde la indicación de TH está consolidada y el periodo de aprendizaje debería estar superado, pero también corresponde a una etapa donde se han generado cambios en la técnica quirúrgica, inmunosupresión y tipo de donantes e injertos, que pudieran tener influencia en los resultados globales al compararlos con los históricos.

6.3. ¿CUÁL ES LA SUPERVIVENCIA DEL ReTHE EN ESPAÑA?

En el documento de consenso de la SETH publicado en 2008 (90) se aconseja ofertar el ReTH ante el fallo del primer injerto hepático en aquellas indicaciones que garanticen una supervivencia del pacientes > 50% a los 5 años. Identificar la supervivencia actual del ReThe en nuestro país ha sido el objetivo principal de este estudio.

Hasta la fecha, varias series amplias, han propuesto variables que pudieran predecir la supervivencia tras el ReTH (tabla 139) y se han identificado diferentes variables que de forma independiente se han asociado al fallo del injerto: el sexo femenino, bilirrubina, creatinina, la ventilación mecánica, la edad del receptor, estatus UNOS, intervalo hasta el ReTH, número de injertos, causa del fracaso del injerto, edad y género del donante, isquemia caliente y fría y urgencia del trasplante (86, 101, 104, 61,79, 103).

Tabla 139- Variables predictoras en el ReTH.

Referencia	Paciente		Variables predictoras
	No.		
Markmann et al. 3	299		La edad, el intervalo para el trasplante, número de injertos, estado UNOS
Rosen et al. 4	1356		Edad, bilirrubina, creatinina, estado UNOS, la causa de fracaso del injerto
Doyle et al. 7	418		Donantes de género, la edad del receptor, la ventilación mecánica, creatinina, bilirrubina
Kim et al. 8	447		Intervalo de tiempo para re-OLT
Ghobrial et al. 9	510		La edad, la creatinina, el género de los donantes, la edad del donante, la bilirrubina, tiempo de isquemia caliente / fría, tiempo de protrombina, trasplante previo
Azoulay et al. 10	139		Edad, creatinina sérica, urgencia de trasplante

Abreviatura: PNF, disfunción primaria; OLT, el trasplante hepático ortotópico.

Si bien la mayoría de las series publicadas pertenecen a estudios multicéntricos, e incluyen ambos tipos de ReTH (urgentes y electivos), los primeros resultados de supervivencia del retrasplante lo encontramos en un estudio multicéntrico publicado en 1985 entre los primeros pacientes que fueron sometidos a ReTH en la Universidad de Pittsburg y la Universidad de Colorado (143), donde se comparan los resultados del ReTH realizados con dos regímenes de inmunosupresión distintos: 21 pacientes retrasplantados entre 1963 y 1980 con azatioprina + prednisona y 69 pacientes con

Ciclosporina + prednisona entre 1980 y 1984 (figura 52), donde se obtienen diferencias en la supervivencia del 14% frente al 49% durante el primer año. Es aquí donde se aprecia los pobres resultados iniciales del ReTH y la mejora surgida en una etapa más reciente.

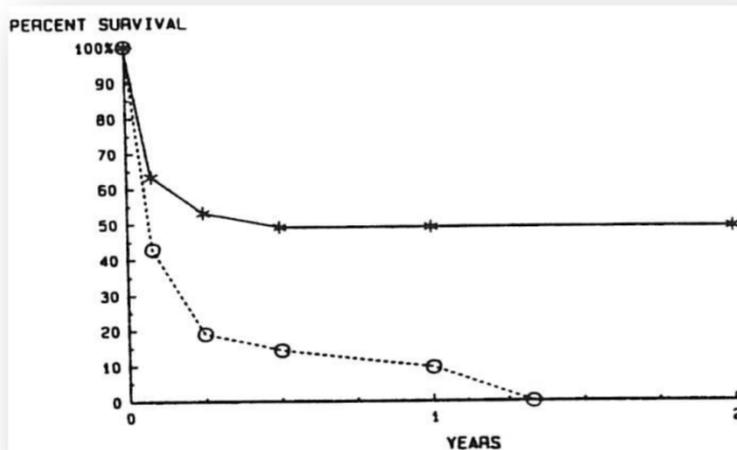


Figura 52 .- Supervivencia del ReTH con AZA y CsA _____.

Algunos estudios de registros nacionales como el de Rosen en 1.999 aporta mejores resultados de supervivencias del retrasplante basados en los datos del registro de la UNOS, con supervivencias a 1, 5 y 10 años de 62%, 47% y 45% respectivamente (61). Otro estudio multicéntrico realizados en Italia (144) con supervivencias globales a 1, 5 y 10 años del 65%, 48% y 38% respectivamente incluyen a 184 pacientes retrasplantados tanto urgentes como electivos entre 1998 -2008 en 8 centros del norte de Italia. Datos similares de supervivencia a 1,3,5 y 10 años (urgentes y electivos) aporta el RETH en la memoria de resultados de 28 años de seguimiento 59,8%, 52,3%, 46,5% y 37,8% respectivamente (30).

En el análisis de nuestro estudio la supervivencia global de los receptores de un ReThe fue del 67,6% , 58,4% y 53,1 % a 1, 3 y 5 años, manteniéndose en el 41,4% a los 10 años del ReThe, y coinciden con algunos estudios unicéntricos nacionales, como el publicado por el Hospital Clínic (98), que aporta supervivencia de los pacientes del 74%, 55% y 50 % a 1, 5,y 10 años respectivamente (119), o los de series internacionales de larga evolución como el de la Universidad de UCLA-California que

analiza 426 pacientes retrasplantados (urgentes y electivos) en 26 años con una supervivencia global a 1,3 y 5 años del 61%, 54%, and 48% (145).

El análisis de supervivencia global del retrasplante hepático electivo de los grupos españoles muestra como el mayor descenso en la supervivencia se produce durante el primer año post-retrasplante y es en los primeros 3 meses cuando fallecen la mayoría de los pacientes, de aquí la importancia de identificar factores pronósticos relacionados con el receptor que pudieran ser modificables antes del procedimiento o si no es posible modificarlos, contraindicar el retrasplante hepático, ya sea antes de entrar en lista de espera o durante su estancia en lista de espera y que serán tratados de forma independiente en el apartado 4 de la discusión. Esta observación ha sido publicada por autores como Crivellin et al del Padova University Hospital (146) donde la mayor mortalidad también ocurrió en los 2 primeros meses tras el ReThe y los predictores independientes identificados para la mortalidad a 90 días fueron: función renal (creatinina preoperatoria > 2 mg / dl), la edad del receptor > 50 años, así como el uso de hemoderivados intraoperatoriamente.

Con la intención de evaluar si al igual que ocurre en el primer trasplante hepático, los periodos de realización del ReThe han influido en la supervivencia global (30) , hemos analizado las diferentes **etapas en las que se realizó el ReThe**. Ciento tres pacientes fueron retrasplantados de forma electiva durante la primera etapa 2000-2005, 45 pacientes permanecían vivos al concluir el análisis (43,7%), siendo la supervivencia del 67,8% al primer año, 54,7% a los 3 años y 49,6% a los 5 años, manteniéndose en el 38,2% a los 10 años del retrasplante. Se puede identificar como el mayor descenso de la supervivencia se produce durante primer año post-retrasplante y dentro de este primer año la mayoría de los pacientes fallecen en los primeros meses, el descenso en los siguientes 4 años en esta etapa es del 18,25%.

La supervivencia global de los 110 pacientes ReThe durante la segunda etapa (2006-2010) alcanza el 67,2% en el primer año, siendo del 62,2% a los 3 años y del 56,7 % a los 5 años. La curva de supervivencia global en esta segunda etapa muestra igualmente una mayor mortalidad en los primeros 3 meses del ReThe siendo el descenso en la

supervivencia más lenta en los siguientes 4 años (10,5%), lo que ha supuesto una ganancia en la supervivencia significativa a medio y largo plazo en esta segunda etapa.

Si bien no se han observado diferencias significativas en la supervivencia global del ReThe entre ambas etapas durante el primer año postrasplante, la mayor proporción de fallecimientos ocurre durante los 3 primeros meses en ambas etapas, lo que sugiere que persiste la dificultad en la identificación y selección de los receptores de un ReThe junto al deterioro surgido durante la espera hasta el ReThe. Se aprecia una mejoría a medio y largo plazo en la segunda etapa analizada, a expensas de un descenso en la mortalidad a partir del primer año del ReThe, que pudiera estar justificada por la mejora de la atención médica relacionada con los cambios en la inmunosupresión y la minimización de los riesgos cardiovasculares como causas de pérdidas de pacientes a *medio y largo plazo*.

Según los datos obtenidos:

Los resultados de ReThe han mejorado en etapas recientes, y como tal, es plausible que las reglas para el ReThe también estén cambiando.

La supervivencia de la serie analizada del grupo español ha sido menor en el primer periodo (00/05), concentrándose la mayor mortalidad en ambos periodos durante el primer año y dentro de este es el primer mes donde fallecen la mayor proporción de pacientes, situación justificada por factores relacionados con la situación previa al trasplante hepático y el deterioro sufrido durante la espera del ReThe (cirugía previa, disfunción renal, bilirrubina, Meld, Rosen,...).

Como resumen:

La supervivencia del ReThe en la serie de los grupos españoles reporta supervivencias que cumplen con los criterios del documento de consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH).

6.4. FACTORES DEL DONANTE, RECEPTOR Y QUIRÚRGICOS IMPLICADOS EN EL PRONÓSTICO DEL ReThe.

Otro de los objetivos propuestos en el estudio fue el poder identificar factores de riesgo relacionados con el donante, receptor o con el procedimiento quirúrgico de un ReThe, que permitan una mejor selección de donantes y receptores de un trasplante hepático electivo y así mejorar los resultados.

6.4.1. Género

El **género de los receptores** de un primer TH en nuestro país es mayoritariamente de sexo masculino (30) y su distribución es 2/3 mayor en varones que en mujeres, es por ello que esta diferencia entre géneros se mantiene igualmente en la población de receptores de un ReThe en el estudio multicéntrico español en idénticas proporciones entre mujeres (29,9%) y varones (70,1%).

Hay varias publicaciones de series nacionales e internacionales que comparten los resultados obtenidos en nuestro análisis en relación al género de los receptores de un ReThe, así Torres Quevedo (147) en el hospital la Fe de Valencia, en su serie de ReTH aporta un 60,8% de varones y un 39,2% mujeres, Pérez-Saborido et al (99) en el Hospital Doce de Octubre de Madrid comunica un 70,4% de varones y C. Bellido en el hospital Virgen del Rocío de Sevilla (133) aporta un porcentaje de varones del 67% de su serie de ReThe.

Según los resultados:

El género de los receptores de un ReThe sigue la misma proporción que en el primer TH, siendo los receptores de género masculino dos terceras partes más frecuentes que los receptores de género femenino.

El **género de los donantes** sigue una distribución similar en un primer TH y en el estudio de trasplantes hepáticos, siendo en su mayoría varones (56,3% y 52,6% respectivamente). Se ha comunicado en algún estudio aislado el impacto del género del donante como posible factor pronóstico de supervivencia tras el TH y ReTH, e incluso se ha incluido en algunos scores de riesgo como el de Doyle et al (79), de forma

que para este autor injertos procedentes de donantes de género femenino implican un peor pronóstico en términos de supervivencia del ReTH y este podría ser la justificación por la que en algunos centros trasplantadores (145) la proporción de injertos procedentes de donantes de género femeninos utilizados en el ReThe en el último periodo haya sido inferior. En el análisis de nuestro estudio el género del donante no fue un criterio de selección habitual por los equipos de trasplante a la hora de asignar un donante a un receptor de un primer TH o un ReThe, no resultando ser un factor de mal pronóstico en el análisis de supervivencia.

Según los resultados:

El género del donante de un órgano no es considerado un criterio de selección en la asignación de un injerto para el ReThe.

Se han realizado análisis independientes en el RETH (30) que intentan evaluar los resultados de supervivencia en cuanto al género del receptor de un TH y sus posibles **combinaciones del género entre el receptor y donante**, no hallándose diferencias significativas en las diferentes combinaciones posibles, por lo que podemos hacer la consideración de que si bien podemos afirmar que los resultados globales del ReThe en términos de supervivencia son menores que los de un primer TH, el género del receptor de un ReThe tiene influencia directa en los resultados globales de supervivencias a corto, medio y largo plazo en el ReThe, siendo menor en el género femenino (tabla 140 y figura 53).

Tabla 140: Supervivencia del TH y ReThe según género del receptor

	1 año (M/F)	3 años	5 años	10 años
TH	79,7% / 79,4%	70,9% / 70,2%	65,1% / 64,8%	54,1% / 54,3%
ReThe	69,1% / 64,1%	60,3% / 54,%	54,3% / 50,3%	42,9% / 38,3%

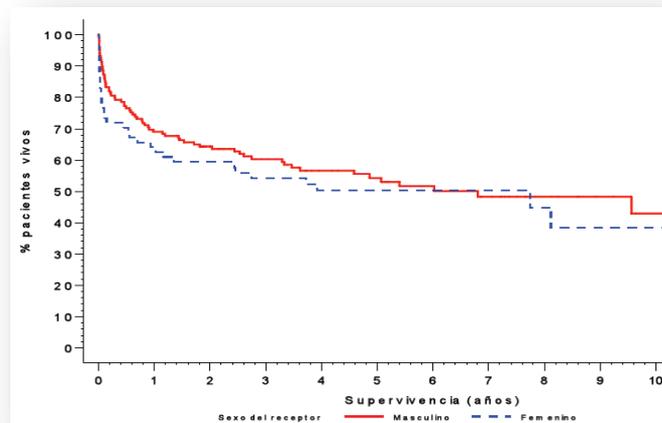


Figura 53: Supervivencia del receptor de un ReThe según género del Receptor

Algunos autores han relacionado algunos aspectos del donante con los resultados de supervivencia de los receptores de un ReTH, Ghrobia y Doyle (86, 79) en sus análisis advierten que la edad avanzada (>52años) y el género femenino del donante tienen un impacto directo negativo en los resultados del primer TH y del ReTH independientemente de la serología VHC.

En nuestro análisis, los ReThe realizados con injertos procedentes de donantes de género femenino, no tuvieron un impacto negativo en los resultados de supervivencia al primer año del ReThe al compararlo con los ReThe realizados con injertos de donantes varones, siendo la supervivencia al primer año del 68,1% y 67,5% respectivamente. Sin embargo coincidimos con los autores mencionados en el descenso en la supervivencia a medio y largo plazo (3, 5 y 10 años) con el uso de injertos precedentes de donantes de género femenino frente a los de género masculino (55,6% / 60,1%, 50,7% / 54,1%, 38,8 % , 52,6%).

La coincidencia entre el género del receptor y el del donante ha sido sugerida como posible factor pronóstico de supervivencia en el ReThe, hemos dividido el estudio estadístico en dos grupos según hubo coincidencia del género del donante y receptor y se observa que la coincidencia ocurrió en el 60,9% de los ReThe y aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas en las supervivencias, se aprecia una mayor mortalidad inicial en el grupo de pacientes en los que no existió coincidencia en el

género del donante y receptor (27,6% Vs 16,5%), no pudiéndose asegurar que el matching del género del D/R por si solo tenga un impacto en la supervivencia del ReThe.

De acuerdo a los datos obtenidos:

No cabría contraindicar el ReThe en un receptor solo por su género y tampoco desestimar los escasos donantes de órganos solamente por su género.

Pretender compatibilizar el género del donante y del receptor de un ReThe no parece justificado con los escasos datos de los análisis aportados.

6.4.2- Edad

La edad de los receptores de un ReThe es ligeramente inferior a la del primer TH en el análisis de los grupos españoles (50,2 y 51,4 respectivamente) y no ha variado a lo largo del último periodo (2005-10). Estas diferencias coinciden con las de otras series nacionales publicadas. Torres Quevedo (147) comunica la edad de los receptores de un ReTH en 47,9 años, frente a los 52,9 años de los pacientes que reciben un primer TH ($p < 0.001$). En la serie de Saborido (99) la edad media fue de 48,7 años y la edad media de los trasplantes realizados en el estudio de C. Bernal (134) fue de 49,4 frente al 50,7 de los pacientes que reciben un primer TH no apreciando diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los estudios consultados. H.J. Kim et al (108) en el análisis del registro de la OPTN con más de 35.000 pacientes incluidos observa una edad igualmente inferior para los receptores de un ReTH que en los receptores de un primer TH (48,9 y 52,4 años respectivamente ($p < 0,01$)) y en ambos casos la edad es inferior a la de nuestro estudio, podríamos sugerir que la experiencia de los grupos en el periodo reciente analizado, la mejora en la técnica quirúrgica en los últimos años y la mejor selección de pacientes realizada en etapas recientes está contribuyendo a esta leve escalada en la edad de los receptores de un ReThe.

Las edades de los receptores adultos de un primer TH se concentran en su mayor proporción entre los 40-59 años a lo largo de las 2 últimas décadas según los datos del

RETH (30), seguido de las edades igual o mayor de 60 años que sufrieron su crecimiento lento a partir del año 1995, coincidiendo con la expansión de las unidades de trasplante hepático en España. Situación similar acontece en las edades más representadas entre los receptores de un ReThe del estudio español, donde el 61,6% de los receptores se encuentran entre 40-59 años de edad y una proporción inferior al grupo de edad igual o mayor de 60 años, condicionado por las dificultades que supone indicar el ReThe en pacientes de edades más avanzadas (comorbilidades, esperanza de vida, edad biológica,...). Por el contrario existe una mayor proporción de pacientes retrasplantados en las edades más tempranas (18-39 años), justificado por las mayor ganancia de esperanza de vida y menos comorbilidades de los pacientes más jóvenes.

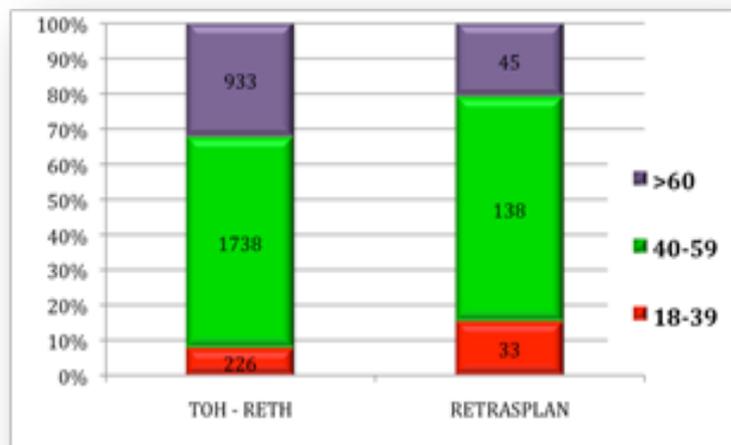


Figura 54: Grupos de edad en TH y ReThe

La edad de los pacientes sometidos a un ReThe al igual que en el primer TH se concentra entre los 40-59 años y aunque no hay diferencias significativas en los resultados por grupos de edad, las mejores supervivencias fueron alcanzadas en el grupo de edad más joven (18-39 años), influenciado por las diferentes etiologías en este grupo de edad (menor patología tumoral y viral) y menores comorbilidades en la población más joven. Algunos estudios demuestran que la edad del receptor tiene una influencia directa en los resultados del TH como se muestra en los datos del RETH (30) que junto a otros autores (85, 148) consideran que la edad del receptor es una variable asociada a peores resultados de supervivencia tras un primer TH y tras el ReThe, otros

autores como Hong (145) argumenta que la edad de los receptores >55 años no ha supuesto un factor de riesgo en la supervivencia del ReThe a corto, medio y largo plazo.

En los datos aportados por el RETH (30) se aprecia una influencia inversa de la edad del receptor de un primer TH y los resultados de supervivencia a partir del segundo año del trasplante, algo similar ocurre en nuestro análisis con los receptores de un ReThe, donde el grupo de receptores con edad más joven (18-39 años), es el que presenta mejores resultados de supervivencias a corto, medio y largo plazo, sin que haya diferencias significativas con los otros grupos de edad.

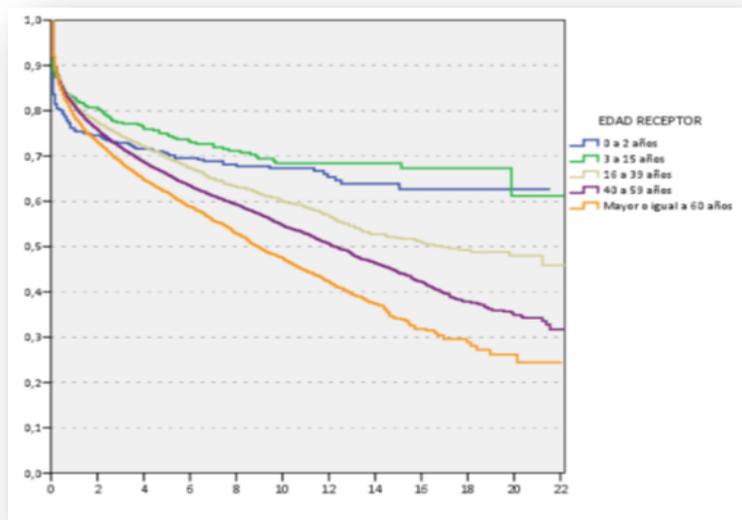


Figura 55: Supervivencia del ReTH según la edad del receptor (RETH).

Por todo ello:

Los posibles receptores de un ReThe no deberían de ser excluidos solo por su edad, aunque los resultados avalan que la población de receptores más joven es la más beneficiada por el ReThe.

Debemos realizar un esfuerzo por determinar la comorbilidad asociada a los receptores de un ReThe, sobre todo en el grupo de pacientes de mayor edad.

La edad avanzada del donante es considerada un factor de riesgo para el fallo del injerto y se ha relacionado con un mayor número de rechazos y con una mayor tasa de disfunción crónica del injerto, lo que conlleva a la pérdida del injerto y la necesidad de un trasplante, de ahí que este criterio es considerado en muchos scores pronósticos por su influencia negativa en los resultados de un primer TH y del ReTH.

Las edades de los donantes de órganos según datos del RETH se ha duplicado en los últimos 20 años de 30 a 60 años (30), justificado por el cambio en el tipo de donante y la mejora en la salud vial, si bien la edad media de los donantes del primer TH en nuestro estudio ha sido inferior (50,8 años) a la aportada por el RETH, también ocurre con la edad de los donantes de los ReThe (49,2 años), esto podría significar que se está realizando cierta selección de los donantes que se asignan al ReThe. En algunos estudios como el de Hong (145) en el que se recoge la experiencia acumulada durante un período de 6 años de un solo centro o el de la Universidad de Pittsburgh (79), donde se analizaron 418 trasplantes, entre la profusión de datos analizados, obtuvieron la categoría de factores pronósticos independientes asociados a la pérdida del injerto dentro del primer año posttrasplante, la edad de donante superior a 45 años (el RR se incrementa por 2,2 por cada 10 años de edad por encima de 45). El RETH (30) confirma que la edad del donante supone un factor de riesgo en la evolución a largo plazo tras el primer TH y tras el ReTH.

En el estudio español realizado por Martí J et al (98, 119) donde se analizan y comparan dos etapas del ReTH con el fin de valorar si las características de los donantes influyen en la supervivencia, se aprecia de nuevo que la edad de los donantes utilizados en el trasplante en la última etapa estudiada fue superior, 32 años vs 48 años ($p < 0.001$), situación justificada por el incremento general de la edad de los donantes en nuestro país en éste último periodo.

La necesidad urgente de aumentar el número de donantes de órganos ha llevado a la expansión de los criterios durante la selección de los donantes, habiéndose demostrado por algunos autores menor supervivencia de injerto y receptor con el uso de injertos de edad avanzada, estableciéndose un efecto negativo con el uso de **donantes mayores de 70 años** en la supervivencia del receptor de un primer TH y del

ReTH, de forma que tanto en el análisis univariante como multivariante la edad > 70 años es un factor de riesgo independiente asociado a un incremento en la tasa de pérdida del injerto (149). Igualmente que otros autores han reportado una asociación entre los donantes de edad avanzada y la mala función inicial del injerto, con diferentes límites de edad: 30 años (150), 45 años (151), 50 años (152), y 55 años (153) y 70 años de edad (154), justificado por posibles cambios isquémicos o cambios en la función de síntesis del hígado, que junto a tiempos de isquemia prolongados o hipernatremias ocurridas durante el mantenimiento del donante, pudieran condicionar una mala función temprana del injerto. Sin embargo, hay autores que apoyan el uso de donantes de edad avanzada (más de 50 o 60 años de edad) para el ReTH e informan de la buena función inicial del injerto (155,156). Alejandro y Vaughn (157) informaron de un gran grupo de pacientes retrasplantados hepáticos con injertos procedentes de donantes mayores de 60 años en un análisis de la UNOS y comunicaron que la edad en sí misma no debería ser una barrera para la donación de órganos y el uso de donantes de edad avanzada pudiera hacerse tanto en un primer TH como en futuros TH de forma segura.

El uso de los donantes hepáticos con criterios expandidos para un ReTHe es controvertido y los efectos de estos injertos, junto a otras características del donante pueden tener influencia en los resultados del ReTHe, pero no se han estudiado completamente. Feng (115) desarrolló un índice: “*Donor Risk Index*” (DRI) que permite predecir la mortalidad del receptor tras un primer TH según las características del donante. Este modelo se ha probado también en el ReTH por Northup PG (117) sobre 1.327 receptores de un ReTH (ReTHDRI), demostrando que el uso de injertos procedentes de donantes con criterios expandidos en el ReTHe aportan una supervivencia similar a la de los pacientes retrasplantados con injertos procedentes de donantes no expandidos. Estos resultados son extrapolables al grupo de receptores con serología VHC +, de forma que los autores refieren que los mismos factores que implican mortalidad en el primer TH lo hacen en el ReTHe y que es el propio retrasplante hepático el que añade puntos de riesgo para el fracaso del injerto.

En nuestra serie se aprecian diferencias significativas en la supervivencia de los pacientes que recibieron injertos procedentes de donantes > 70 años ($p=0,0265$) a expensas de una mayor mortalidad durante el primer año (figura 56).

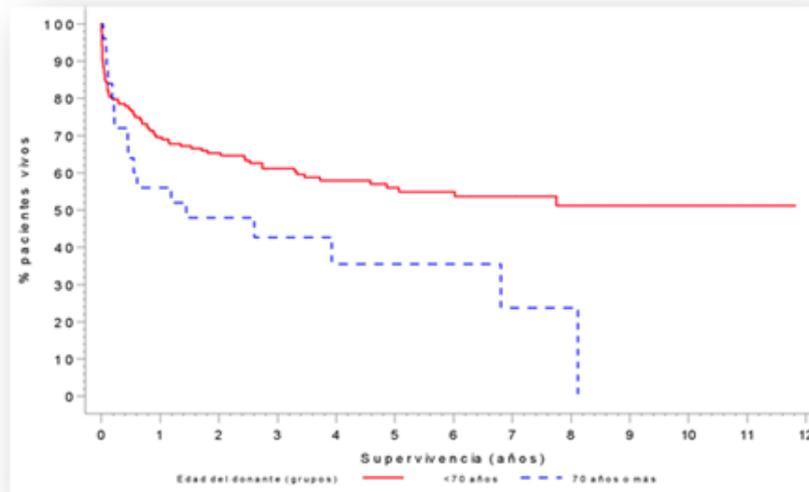


Figura 56: Supervivencia del ReTH según la edad del donante > o < 70 años.

La cuestión de si el envejecimiento del hígado afecta el resultado después de la exposición a una lesión como la cirugía, la preservación en frío o la lesión de reperfusión sigue sin resolverse. Sin embargo, los hígados de edad avanzada parecen ser más susceptibles a episodios de rechazo, complicaciones biliares, y trombosis arterial y, en consecuencia, la supervivencia a largo plazo se puede ver afectada.

Como resumen de lo observado en nuestra serie y lo reportado en la literatura:

Los injertos hepáticos procedentes de donantes mayores de 70 no deben ser aceptados de manera rutinaria para la realización de un ReTHe.

6.4.3 ANTECEDENTES DEL RECEPTOR:

6.4.3.1. Diabetes

En el paciente que va a ser sometido a un ReThe se distinguen dos tipos de diabetes: diabetes mellitus pretrasplante y diabetes de novo. Los factores más comunes recogidos en la literatura que se han relacionado con la aparición de diabetes en los receptores de trasplantes de órganos son: sexo masculino, raza, edad avanzada, obesidad, historia familiar, infección por el virus de la hepatitis C y por CMV y la inmunosupresión con corticosteroides, con anticalcineurínicos o con inhibidores del receptor de la Rapamicina (m-Tor).

La prevalencia de diabetes de novo ha sido variable y el porcentaje de pacientes diabéticos antes del trasplante hepático varía según el criterio utilizado para su diagnóstico, si el diagnóstico de diabetes se basa en la necesidad de tratamiento farmacológico antidiabético o en el hallazgo de glucemias basales por encima de la normalidad, entre un 5 y un 15% de los candidatos a TH son diabéticos (158, 159). Si basamos el diagnóstico de diabetes en los hallazgos de la prueba de tolerancia oral a la glucosa, más de la mitad de los pacientes cumplen los criterios diagnósticos (160). En EE.UU. alrededor del 30% de los pacientes incluidos en lista de espera de trasplante hepático presentan diabetes como enfermedad primaria. En el estudio de Watt KD et al (161) presentaban diabetes el 15% de los pacientes sometidos a un trasplante hepático, al año del TH el 25% son diabéticos y el 33% de los receptores de un TH en algún momento de la evolución.

En nuestro estudio apreciamos que el 39% de los pacientes (68 pacientes) eran diabéticos antes del ReThe y al igual que en los estudios de Blanco et al. (160) y Trail et al. (162), no se obtienen diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global de los pacientes, si observamos en nuestro análisis una diferencia en la supervivencia a medio y largo plazo (5 y 10 años tras el ReThe), cuando la comparamos con la población normoglucémica (48,4 % vs 55,3% y 31,6 vs 45,6%).

En el estudio sobre factores de riesgo de mortalidad del trasplante hepático realizado por Watt KD (161), tanto la diabetes pretrasplante como la diabetes de novo fueron identificados como factores de riesgo de mortalidad postrasplante, al igual que en el estudio de John PR et al (162), la diabetes pretrasplante se asoció a mayor morbilidad y mortalidad, sugiriendo que se debe ser más riguroso en la selección de los candidatos a un primer TH y ReThe ante la presencia de este factor, entendiendo que la influencia en la supervivencia de los receptores de un ReThe de la diabetes que aparece tras el trasplante es mayor que la de la diabetes diagnosticada antes del procedimiento.

De todo lo anterior se deduce que:

Existe una elevada prevalencia de diabetes en receptores de un ReThe antes del procedimiento, apreciándose una influencia negativa en los resultados de supervivencia a medio y largo plazo.

6.4.3.2. Hipertensión arterial

La hipertensión arterial es una complicación frecuente que afecta hasta el 60% de los receptores de un (TH) en algún momento de su evolución, las causas y mecanismos de su presentación son múltiples y muchos pacientes presentan varios de ellos. Una historia previa de hipertensión arterial, se presentó en el 17% de los pacientes TH del estudio de Kymberly et al (138) y no encuentra que este sea un factor de riesgo asociado a mortalidad en el primer año postrasplante hepático aunque pudiera tener influencias a medio y largo plazo.

La incidencia de hipertensión arterial ha disminuido en los últimos años a raíz de cambios en los regímenes de inmunosupresión, el descenso en las dosis de corticosteroides (163) y la utilización predominante de Tacrolimus como fármaco inmunosupresor, por ser un fármaco con menor tendencia a provocar hipertensión arterial que la ciclosporina (164). Un estudio realizado en el *Mount Sinai Medical Center* de Nueva York, encontró que la prevalencia de hipertensión arterial en pacientes con TH que sobrevivían más de cinco años era 3,07 veces mayor que la de la población general (95% de intervalo de confianza: 2,35-3,93) con características

demográficas similares (163). Basado en estas consideraciones algunos autores han planteado estrategias que contribuyen a evitar la hipertensión arterial tras el TH, demostrando una reducción significativa de la presión arterial tras retirar los corticoides (163), y Neal *et al.* (164) observó en una serie de 25 receptores de TH tratados con ciclosporina que mostraban una disminución significativa de la presión arterial al convertirlos a Tacrolimus. Otros autores sugieren que la administración retardada de inhibidores de calcineurina o la utilización de estos inmunosupresores a dosis bajas es beneficiosa y también disminuye la incidencia de hipertensión arterial (165), generalmente se suele añadir micofenolato mofetilo para mantener el grado adecuado de inmunosupresión ante gestos de minimización de fármacos anticalcineurínicos.

En nuestro análisis la HTA se presentó como antecedente previo al ReThe en el 22,5% de los receptores y hemos podido corroborar que existe una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia a largo plazo cuando comparamos estos grupos de pacientes (37,2% vs 54,7% a los 5 años y 16,3% vs 51% a los 10 años), de aquí que la presencia de HTA en el paciente que va a ser sometido a un ReThe debe ser considerada un factor de riesgo a tener en cuenta, con prácticas de tratamiento antihipertensivos adecuadas.

Según los resultados:

La HTA constituye un factor de riesgo relacionado con la supervivencia del paciente ReThe y que debe considerarse como tal en la selección de los candidatos a un retrasplante.

Programas específicos para mejorar el control de la TA podrían aportar una mejor supervivencia de los receptores de un ReThe.

6.4.3.3. Dislipemias

Las alteraciones de los lípidos en el paciente trasplantado hepático son frecuentes y afectan a más del 50% de los receptores. Niveles de colesterol por encima de 200 mg/dl y de LDL-colesterol por encima de 100 mg/dl se han observado en casi el 90% de los trasplantados de riñón. Las causas de hiperlipidemia son muchas: edad, sexo, predisposición genética, ganancia de peso, función renal, proteinuria, diabetes, inmunosupresión y agentes antihipertensivos.

Veinticinco pacientes retrasplantados de nuestro estudio presentaron dislipemia en tratamiento y no hemos encontrado diferencias en la supervivencia de los mismos con respecto a los 188 pacientes que no presentaban dislipemia (56% vs 52,7%).

La hipercolesterolemia y los niveles bajos de HDL colesterol se han asociado con enfermedad coronaria. El tratamiento de la población trasplantada hepática debe seguir los mismos principios que en la población general y su objetivo es conseguir mantener los niveles de lípidos en el rango recomendado por las guías clínicas, apoyándose en una dieta rica en grasas monosaturadas y fibra y suele ser necesario añadir tratamiento farmacológico, inhibidores de la reductasa HMG-CoA (estatinas) como simvastatina, pravastatina y atorvastatina, que actúan a nivel hepático impidiendo la formación de colesterol. Varios estudios han mostrado una mejoría en la supervivencia del enfermo trasplantados en tratamiento con estatinas.

Otro efecto beneficioso que intenta asociarse con el uso de estatinas, es su participación como inmunosupresor, por lo que empiezan a publicarse artículos donde se proyecta su uso con una reducción del rechazo en los enfermos tratados, Wenke et al en un estudio prospectivo (166) mostró menos episodios de rechazo agudo, menores tasas de enfermedad vascular en el injerto y una mejor supervivencia en receptores de trasplante cardíaco que recibieron simvastatina frente al grupo control.

6.4.3.4. Insuficiencia renal

Sea cual sea la naturaleza de la insuficiencia renal, ésta comporta un efecto negativo en los pacientes cirróticos sometidos a un primer o sucesivos TH y en numerosos estudios se ha demostrado que la creatinina y/o urea plasmáticas previas al trasplante constituyen los parámetros con mayor valor predictivo en relación a la supervivencia post-trasplante hepático de estos pacientes (167), de forma que los pacientes con valores pre-trasplante elevados de estos parámetros presentan una supervivencia post-trasplante alrededor del 15-20% inferior a la de los pacientes con valores normales (168, 169).

Numerosos autores (61, 85, 86, 104, 133, 137, 134,170) han apreciado que los niveles séricos elevados de creatinina son un factor pronóstico en la supervivencia del paciente retrasplantado hepático, asociándose a peores resultados: Facciuto et al (144) encuentra diferencias entre los retrasplantados con creatinina >2 mg/dl, Markmann (133) aprecia estas diferencias con niveles inferiores >1,6 mg/dl.

En el ReTHE esta diferencia de supervivencia sigue alcanzando hasta un 20 % durante el primer año, al igual que ocurría en el trasplante en general (168), lo que pone de manifiesto que se deben seguir aunando esfuerzos para mejorar la función renal de los pacientes sometidos a trasplante hepático.

En el análisis de los grupos españoles, el 29% de los receptores de un ReTHE presentaron valores de creatinina > 1,5 en el momento del retrasplante, aportando supervivencias a 1, 3 y 5 años del 54,4%, 40,2% y 40,2 % respectivamente, mientras que para los pacientes con creatinina < a 1,5 mg/dl la supervivencia fue de 74%, 66,5% y del 59,1%, alcanzando estas diferencias significación estadística en el estudio univariante y multivariante con un Hazard Ratio (95% CI) de 1.547 (0.869 - 2.754) P=0.1382, lo cual pone de manifiesto que debemos considerar a la insuficiencia renal un factor de riesgo asociada a supervivencia en el ReTHE.

Según los resultados:

La presencia de disfunción renal en los receptores de un primer TH y del ReThe tiene valor predictivo en la supervivencia a corto, medio y largo plazo.

Se debe aunar esfuerzos por mejorar la función renal en los receptores de un ReThe.

6.4.4- CARACTERISTICAS DEL PRIMER TH Y CAUSAS DEL ReThe.

La enfermedad de base que motiva un primer TH según los datos obtenidos del RETH son variadas (30), siendo las hepatopatías de origen alcohólicas (21,42%), las de origen viral VHC (31,2%) y hepatocarcinomas (20,53%) las más frecuentes, esta incidencia es muy similar a las frecuencias del primer TH en nuestro estudio. La discusión ha estado centrada durante muchos años en la pertinencia o no de realizar trasplantes hepáticos en pacientes que fueron trasplantados por algunas etiologías como es el caso de los pacientes con serología VHC+. Hay autores de la Universidad de California (101) que proponen que la etiología del primer TH no es un factor que influya en los resultados del ReThe. En el estudio español se refleja que la etiología del primer TH no ha sido una causa de discriminación para realizar un ReThe.

La indicación del primer TH no ha sido un factor de discriminación a la hora de indicar el ReThe.

Las etiologías que con menos frecuencia precisaron un ReThe son las hepatopatías menos frecuentes: CBP y CEP (5,8%), el fallo hepático agudo (4,9%), la cirrosis criptogénica (3%) y la cirrosis autoinmune (2,3%). Esta distribución es similar en trabajos nacionales unicéntricos realizados sobre ReThe (133,147,171) y solamente hay algún centro donde la proporción de ReThe resultó mayor en la indicaciones de origen biliar (colangiopatías) (25%) (133).

El análisis de las diferentes causas que motivaron el ReThe en el análisis de los grupos españoles refleja que la recurrencia de la enfermedad de base es la principal causa y constituye el 30,35% de los ReThe realizados, seguido de la colangiopatía isquémica (26,78 %) que supera al rechazo crónico del injerto (18,75%) y las complicaciones técnicas (14,28%), siendo en esta última la trombosis tardía de la arteria hepática,

seguida del síndrome venoclusivo de Budd Chiari, las más representadas en la serie. Estas cifras difieren de algunas series publicadas en la década de los años 90, donde se destaca un mayor porcentaje de ReThe realizados por rechazo crónico (98, 172), situación que ha podido cambiar en la siguiente etapa por la mejora de los tratamientos inmunosupresores, que ha permitido mayor y mejor control del rechazo agudo y crónico.

Por tanto en la serie analizada:

La recidiva de la enfermedad primaria junto a la colangiopatía isquémica suponen más del 50% de las indicaciones de ReThe.

Si bien hay autores (101) que consideran que la causa por la que se indicó el ReThe no influye de forma importante en los resultados, se ha cuestionado mucho su indicación en el marco de la recurrencia de la hepatitis C, por el alto riesgo de recidiva sobre futuros injertos, ya que la reinfección por el virus C es universal después del trasplante hepático y la progresión de la fibrosis se podría ver acelerada en el nuevo injerto. En ocasiones el ReThe es la única opción terapéutica para lograr una supervivencia a largo plazo en pacientes con recidiva viral y cirrosis descompensada después del primer TH y aunque no hay un consenso en relación a este aspecto, el escenario ha cambiado con la aparición de nuevos tratamientos antivirales y es por ello que algunos estudios nacionales aportan series de ReThe en los que el porcentaje de pacientes trasplantados por recurrencia del VHC fue muy elevada (147).

El hepatocarcinoma estuvo presente en el 20,53% de los pacientes ReThe de la serie en el diagnóstico de su primer TH, como es de esperar ninguno de los pacientes que fueron ReThe presentaron signos de recurrencia tumoral en el momento de su indicación ni en el momento del trasplante.

6.4.5. Tipo de injerto utilizado en el ReThe.

Entre los criterios de inclusión del estudio, se estableció que el tipo de injerto utilizado para el ReThe fuese de donante cadáver y tamaño completo (“full size”), con el objetivo de disminuir la variabilidad. Son escasos los trasplantes hepáticos comunicados con donantes no convencionales, donante vivo, dominó, asistolia o Split; Yoo (173) refiere 2 casos de ReTH realizados con injertos procedentes de donantes vivos, argumentando que la mayor ventaja al utilizar este tipo de injerto radica en evitar el deterioro clínico del receptor al permanecer menos tiempo en lista de espera, pero también indica que este programa requiere un equipo familiarizado con los entresijos del donante vivo.

En el ReTH (30) comunica 4 trasplantes (0,3%) realizados en España con donantes vivos y 3 (0,2%) con donantes dominó, y la mayoría (99,5%) se realizan con injertos completos procedentes de donantes cadáver. Esto coincide con los datos del estudio donde la totalidad de los injertos utilizados para los ReThe procedieron de donantes cadáver convencional y tamaño completo. Esto demuestra las dificultades de la donación de vivo en nuestro país para un primer TH (1,6%) y mayor aún para el ReTH urgente y electivo (tabla 141).

Tabla 141: Tipo de donante en primero y sucesivos TH según ReTH.

TIPO DE DONANTE	NÚMERO DE TRASPLANTE				
	PRIMERO	SEGUNDO	TERCERO	CUARTO	TOTAL
CADÁVER	16097 (97.7%)	1392 (99.5%)	140 (100%)	10 (100%)	17639 (97.9%)
VIVO	269 (1.6%)	4 (0.3%)	-	-	273 (1.5%)
DOMINÓ	109 (0.7%)	3 (0.2%)	-	-	112 (0.6%)
TOTAL	16475 (100%)	1399 (100%)	140 (100%)	10 (100%)	18024 (100%)

Según los datos de registros y del análisis:

El ReThe en España es realizado con injertos completos procedentes de donantes convencionales.

6.4.6. Aspectos quirúrgicos relacionados con el ReThe.

El trasplante hepático es un procedimiento técnicamente exigente, y **el momento** de la intervención quirúrgica juega un papel importante en los resultados. La complejidad del procedimiento del ReThe se complica con frecuencia por la presencia de densas adherencias postoperatorias vascularizadas como consecuencia de las cirugías anteriores, la necesidad frecuente de realizar reconstrucciones vasculares complejas y el estado hemodinámico de los pacientes.

La pérdida de sangre intraoperatoria en la mayoría de los casos refleja una cirugía técnicamente compleja y/o el mal funcionamiento del nuevo injerto hepático. La complejidad del trasplante implica un mayor **tiempo quirúrgico** en la mayoría de los ReThe cuando los comparamos con el ReTHu o con un primer TH y que pueden tener un impacto directo en la supervivencia (174), cuando analizamos la supervivencia precoz (3m) de los pacientes según los tiempos quirúrgicos, se aprecia que la supervivencia global a 3 meses de los pacientes trasplantados que precisaron tiempos quirúrgicos de < 6h fue mayor (85%) que en aquellos con tiempos quirúrgicos igual o > 6 h. (69,9%), alcanzando significación estadística.

Según los resultados:

Tiempos quirúrgicos > 6 h. empleados en el ReThe se relacionan con peores resultados en la supervivencia tras el ReThe.

El impacto de algunos de los aspectos quirúrgicos tienen también una relación directa con el tiempo de preservación del injerto, también llamado **tiempo de isquemia fría**, de forma que en la literatura se considera un factor predictor independiente de la supervivencia de los receptores de un primer TH (80), aplicable de igual forma a los receptores de un ReThe. La mediana del tiempo de isquemia de la serie analizada está muy bien ajustada a tiempos de isquemia bien tolerados y que no suponen riesgos para el injerto (< 360 minutos), lo que habla en favor de una logística adecuada en los grupos a la hora de organizar a los equipos de donación e implante durante un ReThe. No obstante sí que hemos observado que la escasa proporción de pacientes que

sufrieron tiempos de isquemia mayor de 6 h, presentaron diferencias significativas en la mortalidad global a lo largo del tiempo de seguimiento (67,8% Vs 44,3%), a expensas de un descenso en la supervivencia durante el primer año tras el ReThe (50% Vs 71%). Por ello a la hora de planificar un ReThe debemos tener en consideración una adecuada logística del transporte del injerto junto a las posibles dificultades quirúrgicas con las que nos podamos encontrar durante la cirugía, con objeto de disminuir el tiempo de isquemia fría.

Según los resultados:

El tiempo de isquemia fría soportado por el injerto hepático utilizado en el ReThe es un factor predictor independiente de la supervivencia del paciente durante el primer año.

La técnica quirúrgica planteada a la hora de realizar un ReThe no difiere de la de un primer TH- La hipertensión portal puede resultar agravada durante el procedimiento del TH y trasplante de hígado, causando edema intestinal que conduce a un aumento de la permeabilidad del intestino y la translocación bacteriana que junto a la liberación de diversos mediadores tóxicos, citoquinas, y endotoxinas en la circulación portal (175, 176) pueden deteriorar el estado hemodinámico de los receptores. Con el objeto de mejorar algunos aspectos hemodinámicos del receptor durante la cirugía se propone la realización de técnicas de preservación de la vena cava retro hepática (Piggy-Back) y shunts porto-cava que eviten el estasis de la sangre en el territorio de la vena cava inferior y en el territorio esplácnico y que se asocian a un menor daño del injerto por isquemia reperfusión, menores fenómenos hemorrágicos intraoperatorios y mejor supervivencia del injerto especialmente en injertos considerados marginales (177).

El trasplante hepático es el paradigma de situación prevista en la que puede llegar a necesitarse un soporte hemoterápico intensivo tanto en volumen como en perentoriedad, en pacientes que además suelen presentar trastornos de la coagulación debida a la enfermedad hepática, que determina la necesidad del trasplante, hay estudios (89, 144, 145) que han demostrado una fuerte correlación

entre el **consumo de sangre intraoperatoria** en los ReThe realizados entre los 15-180 días del primer TH y la supervivencia del paciente, en comparación con los pacientes con menor agudeza de la enfermedad que se someten a un ReThe tras 2 años del primer TH.

El 89% de los procedimientos analizados en el estudio se practicaron con técnicas de preservación de vena cava, pero las dificultades técnicas para la realización de técnicas derivativas porto-sistémica han podido ser la causa de que esta se realice en escasa proporción de los procedimientos analizados. Este efecto beneficioso es más pronunciado en los receptores con alta puntuación Meld y en receptores de órganos procedentes de donantes marginales, por ello debemos recomendar la realización de estas técnicas derivativas siempre que sea posible.

La presencia de complicaciones arteriales y venosas son más frecuentes en la población de pacientes ReThe que en la población de pacientes que reciben su primer TH, justificado por el deterioro de la estructuras vasculares y las dificultades técnicas en muchas ocasiones para la realización de las anastomosis.

Los datos demuestran que:

Los procedimientos destinados a mejorar el estado hemodinámico y minimizar la pérdida de sangre pueden jugar un papel importante para mejorar la supervivencia después de ReThe.

La técnica de **reconstrucción biliar** en el ReThe parece tener un efecto directo en los resultados de supervivencia, lo que podría indicar que las complicaciones derivadas de esta anastomosis son marcadores de disfunción del injerto y una fuente de infección potencial o recurrente, particularmente cuando se relacionan con colangitis (139). Las técnicas de reconstrucción utilizadas son similares en un primer TH y en el ReThe, aunque según los datos de nuestro análisis la tasa de reconstrucción más utilizada fue la anastomosis colédoco-coledocianas (65,3%) con o sin tubo en T, se aprecia un mayor uso de las técnicas de derivación bilio-entérica con asa desfuncionalizada en Y de Roux en el ReThe que el TH primario, consecuencia de la elevada proporción de pacientes que desarrollan problemas isquémicos, colangíticos, estenosis,... y requieren manipulaciones de la vía biliar previas al ReThe.

Según los datos obtenidos apoyado en la literatura

El tipo de reconstrucción biliar no afecta a la supervivencia del paciente con ReThe en series recientes publicadas (138) y sobre la base de este análisis de cohortes, no parece ser una razón de peso proponer estandarizar la técnica de reconstrucción biliar en el trasplante hepático para mejorar los resultados, a menos que se encuentren determinadas cuestiones anatómicas que la dificulten.

Los cirujanos de trasplante deben ser muy conscientes de la posibilidad de que existan complicaciones biliares y de su naturaleza particularmente perjudicial en el entorno del trasplante, por ello se debe examinar cuidadosamente las técnicas dirigidas a su prevención, e intervenir adecuada y tempranamente una vez que ocurren.

Pocos estudios han reflejado la tasa de **complicaciones biliares (CB)** tras el ReThe y su impacto en la supervivencia. La prevalencia de las CB aportadas en la literatura en el ReThe se encuentra entre un 9% y 37% (140, 178) y se han implicado numerosos factores que van desde la más graves (isquemia ductal por trombosis de la arteria hepática), hasta las formas más sutiles de la lesión isquémica relacionados con la disección periductal y otros factores técnicos relacionados con la colocación del tubo en T y tipo de reconstrucción biliar.

Las complicaciones de la vía biliar incluyen estenosis intrahepática y extrahepática o ambos, fugas biliares y colangiopatía isquémica. La última es una de las CB más

mórbidas y se ve más comúnmente en el marco de la donación después de parada cardiaca (179, 180). La universidad de Pensilvania (139) aporta datos referentes a la prevalencia de CB del 20,9% en la serie de ReTH unicéntrico, ligeramente inferior a la de nuestro análisis (28,8%), motivada por la exclusión del ReTH urgente en nuestro estudio. La fuga biliar y las estenosis fueron las complicaciones más frecuentes en la literatura y en nuestra serie (13% y 11,1% respectivamente) y la tasa de complicaciones biliares no difirió según la técnica de reparación utilizada.

El impacto negativo de la presencia de CB tras el ReThe en la supervivencia de paciente e injerto está demostrado en la literatura (139), de tal forma que la tasa de supervivencia a 5 años se ve reducida a menos de la mitad en pacientes que presentaron CB tras el ReTH. ¿Por qué hay un riesgo tan profundo en las CB tras el ReThe?, aunque no hay una respuesta clara a esta pregunta crítica, varios son los factores que pueden contribuir, en primer lugar, estas complicaciones son marcadores de disfunción del injerto y una fuente de infección potencial o recurrente en el hígado y sistémicas, particularmente cuando se relacionan con colangitis manifiesta, además, estos pacientes tienen estancias hospitalarias más prolongadas y al someterse a varias intervenciones y/o procedimientos aumenta el riesgo de complicaciones adicionales.

Del análisis destacamos que:

Las CB ocurridas tras el ReThe influyen negativamente en los resultados del ReThe.

Las CB más frecuentes fueron las estenosis anastomóticas y las fugas biliares.

A modo de resumen:

Los tiempos quirúrgicos utilizados en el ReThe > 6 h, los mayores tiempos de isquemia fría y las complicaciones biliares surgidas, influyen negativamente en los resultados del ReThe, sin que influya el tipo de reconstrucción biliar realizada.

6.4.7. Análisis histológico del explante en el ReTHe.

El análisis histológico del hígado procedente del explante en la serie española, permite aclarar algunas dudas en cuanto al origen del fallo del órgano implantado, se han identificado diferentes causas, que por orden de prevalencia estuvieron implicadas en la indicación del ReTHe: la recidiva de la enfermedad primaria, colangiopatía isquémica, rechazo crónico y rechazo agudo.

Las estenosis biliares no anastomóticas que implican sólo el árbol biliar del injerto se producen después del TH en pacientes con trombosis de la arteria hepática, rechazo crónico ductopénico y ante incompatibilidad de grupo sanguíneo ABO. Esta complicación también puede ocurrir en ausencia de estos factores de riesgo conocidos. Los resultados demuestran que el desarrollo de las estenosis biliares está fuertemente asociado con la duración del almacenamiento en isquemia fría de los injertos en las soluciones de preservación. Los resultados también demuestran que las estenosis no se han relacionado con el tipo de reconstrucción biliar o la enfermedad primaria del hígado, infección por citomegalovirus, el rechazo agudo o la presencia de una prueba de crossmatch positivo (181). Recientemente, se ha reducido notablemente la incidencia de estenosis biliar no anastomóticas al disminuir el tiempo de isquemia, por lo tanto estenosis biliares no anastomóticas parecen ser el resultado de la lesión tisular inducida por reperfusión-isquemia asociada con la extracción y el implante de los injertos. El uso del tubo en T y el prolongado tiempo de isquemia caliente (>60 mtos) se han relacionado igualmente con las lesiones isquémicas de la vía biliar (182).

La mayoría de las complicaciones de las vías biliares del TH pueden controlarse exitosamente con endoscópica y la intervención radiológica, debido a su disponibilidad, la exactitud del diagnóstico, la eficacia del tratamiento, y seguridad de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) se deben utilizar como el procedimiento de primera línea para el tratamiento de complicaciones del tracto biliar (181), sin embargo, en las lesiones biliares de tipo isquémico secundaria a la trombosis y/o estenosis de la arteria hepática, el ReTHe es el único tratamiento eficaz posible.

En la serie analizada hubo 66 pacientes que fueron ReThe con el diagnóstico de colangiopatía isquémica. No hubo diferencias en cuanto a la supervivencia global cuando lo comparamos con el resto de las indicaciones de ReThe. Si se apreció una mayor mortalidad durante el primer año en el grupo de colangiopatías isquémicas (33,8% vs 26,5%). Zhu et al (183) presentan resultados similares de supervivencias en este grupo de indicaciones de ReThe, y reconoce como posibles factores relacionados con la mortalidad tiempos de isquemia fría > 8 h, índice de Meld > 16,5 así como la presencia de infecciones previas.

La recidiva de la enfermedad primaria es la primera causa de ReThe de la serie analizada, siendo la recidiva viral la más frecuente, consecuencia de ello los resultados de supervivencia presentan diferencias significativas cuando comparamos la supervivencia de los receptores que reciben un ReThe por recidiva de la enfermedad primaria con el resto de las indicaciones, apreciándose que estas diferencias se mantienen a 1,3 y 5 años (63,4%, 51,7%, 42,2% vs 77,9%, 68,1%, 64,4%). Wall (109) en su análisis observa que la supervivencia fue menor en los pacientes retrasplantados con serología VHC+ en comparación con aquellos con hepatitis autoinmune (HAI) y la hepatitis B (P <0,01).

Según los resultados:

La recidiva de la enfermedad primaria seguida de la colangiopatía isquémica fueron las entidades más frecuentemente halladas en el estudio histológico del injerto hepático.

6.5. ¿SE DEBEN ESTABLECER DIFERENCIAS ANTE UN ReThe EN LOS PACIENTES CON SEROLOGÍA DEL VHC +/- ?.

La cirrosis hepática por el virus de la hepatitis C (VHC) es una de las principales indicaciones de TH en la mayoría de los países occidentales. La historia natural del VHC después del TH incluye la persistencia de una viremia positiva y una infección viral recurrente en casi todos los pacientes y aunque el curso del VHC después del trasplante a menudo se mantiene relativamente benigno y se puede controlar con fármacos antivirales, hasta la fecha, aproximadamente el 20% de los receptores desarrollan nuevamente cirrosis dentro de los primeros 5 años y hasta un 10% presentan una recurrencia fulminante en forma de una hepatitis colostáticas aguda (185).

El retrasplante hepático es la única opción terapéutica potencialmente curativa en los casos de cirrosis avanzada del injerto, pero su uso en los receptores con serología VHC+ es una cuestión de debate porque varios estudios multicéntricos hace años han mostrado peor supervivencia en este grupo de receptores en comparación con los pacientes con serología VHC - (173,186), justificado porque la recurrencia viral tiene una influencia negativa sobre la supervivencia (133,127). Sin embargo, algunos receptores de un TH con serología VHC + que secundariamente desarrollan insuficiencia hepática tras el primer TH pueden tener buenos resultados de supervivencia y deben ser considerados candidatos para un ReThe basado en la observación de resultados similares entre VHC + y VHC - (184). Algún grupo Español (185) aporta resultados basados en datos del registro español de trasplante hepático (RETH) donde no se aprecian diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia cuando se comparan los receptores VHC+ frente a otras etiologías. Esta variabilidad en los datos ha dado lugar a un intenso debate para identificar que individuos tendrán mayor probabilidad de supervivencia tras el ReThe y de ahí el interés de algunos autores en seleccionar ese subgrupo de pacientes con serología VHC+ que pudieran tener mejores resultados tras el ReThe.

Modelos de supervivencia para predecir el resultado de trasplante hepático no muestran que el VHC sea una variable independiente que aporte pobres resultados y autores como Sheiner et al (186) han demostrado en su análisis, que los resultados de supervivencia de los receptores de un primer TH por hepatopatía VHC+ eran similares a la de los pacientes que recibieron un ReThe por recurrencia de la enfermedad por VHC+.

El ReThe por recurrencia del VHC+ representa casi el 40% de los ReTH realizados en EEUU y este número se prevé que aumente en los próximos años (148). A pesar de ello, la experiencia del ReTH en receptores VHC + ha estado limitada por estudios con muestras pequeñas y con escasa uniformidad de criterios (definición de recurrencia viral, fracaso del injerto,...), en los que la elevada morbimortalidad inmediata del ReThe se ha asociado a la sepsis y al fallo multiorgánico relacionado con los problemas técnicos del ReThe y no precisamente con la recurrencia de la enfermedad viral.

Algunos autores sugieren alguna relación entre el efecto inmunomodulador del propio virus, el estado debilitado del receptor en el momento del ReTH, relacionando la morbimortalidad tardía también con factores del donante como la edad, IMC, grado de esteatosis, presencia de HBcAc+, VIH, CMV y tipo de donación, y del receptor: genotipo y carga viral, bilirrubina y función renal en el momento del ReTH (187,188, 189). Por desgracia la mayoría de estos factores no son modificables, de aquí la necesidad de identificar la forma de mejorar la supervivencia de los injertos para los receptores de un ReTH infectados por el virus C, aun asumiendo que en la era actual los rápidos cambios en el arsenal terapéutico para el control del virus C permitan obviar algunos de estos factores, como la selección de la edad y género del donante y si se consigue erradicar la infección justo antes o inmediatamente después del ReTH, situación que parece estar cerca gracias a la aparición de nuevos antivirales bien tolerados y con escasas influencias con el tratamiento inmunosupresor.

Algunos estudios unicéntricos como el de Crivellin et al (146) y Clinic (98) no aprecian diferencias en la supervivencia del receptor de un ReThe según su serología VHC +.

En la serie analizada de los grupos españoles la supervivencia global de los pacientes con serología VHC+ también fue similar a la de los pacientes con serología VHC- (50,5%

y 53,4% respectivamente), si bien se aprecia en la literatura un incremento del número de pacientes trasplantados y ReThe por VHC a lo largo de los diferentes periodos (148), algunos autores (109) han encontrado diferencias en la supervivencia de los pacientes ReThe según el periodo en que se realizó éste, alcanzando el 80 % en los VHC- y al 75% en receptores VHC+ en la última etapa 2007-2010. En la serie de los grupos españoles no se han encontrado diferencias significativas en la supervivencia global al primer año entre los receptores de un ReThe con serología VHC +/- en los dos periodos analizados y al igual que otros autores, los resultados son mejores en las etapas más recientes (129) a expensas de una mejoría en la supervivencia durante el primer año en la última etapa (70,2% Vs 65,8%), que deben estar relacionada con una mejora en la selección e indicación del retrasplante en pacientes con serología VHC+.

Las elevadas tasas de mortalidad temprana después del ReThe en pacientes con VHC han sido documentada por varios grupos (IR=2,4) en comparación con la tasa de mortalidad de los pacientes retrasplantados por otras etiologías (fallo agudo, rechazo crónico) (85,190). Una posible explicación para esto es que los pacientes con una enfermedad que progresa más lentamente pueden sufrir más complicaciones relacionadas con la hipertensión portal, efectos secundarios de la terapia inmunosupresora (cardiovascular, neoplásica,...), desgaste muscular significativo, y mayor incidencia de la insuficiencia renal en comparación con aquellos pacientes que requieren un ReTH urgente, por lo tanto, debe ser considerada la priorización de este grupo de pacientes (191).

Ante el análisis realizado:

La supervivencia de los receptores de un ReThe no muestra diferencias según sea la serología VHC +/-.

Ha ocurrido una mejora en la supervivencia del ReThe en receptores VHC+ en los últimos años, que puede estar relacionada con una más cuidadosa selección de los pacientes y una ajustada exclusión del ReThe de los pacientes con enfermedad hepática más avanzada.

La literatura atribuye a algunas variables un cierto impacto sobre la supervivencia en los receptores VHC +/- de los primeros o siguientes TH (133,188), como la edad del

receptor y del donante, creatinina, albúmina, INR en el segundo trasplante y el intervalo entre los dos trasplantes. En general, parece lógico que algunas de estas variables reflejen el *grado de insuficiencia hepática* (albúmina, INR, y, de manera indirecta, creatinina), otras como la edad del donante tienen un impacto significativo en la *calidad del injerto hepático*, como lo demuestra el Donor Risk Index, siendo su efecto más importante en los pacientes VHC + (192) y otras como *el tiempo transcurrido entre ambos trasplantes* ha demostrado influir en el resultado del ReThe en pacientes con serología VHC+ y VHC -: el tiempo más largo, mejor resultado (101,173,148).

La **edad del receptor** ha sido una variable asociada a peores resultados de supervivencia del ReThe por algunos autores (85,133, 148,193) y se ha incluido en los scores de riesgo con valor predictivo (61,79, 98, 99,194-196, 145). Apreciamos que en nuestro estudio existen diferencias significativas en la edad media de los receptores de un ReThe según sea la serología VHC+/-, siendo mayor la edad en los receptores VHC+ (52,9 años) que en los receptores VHC- (48 años), siendo el grupo de pacientes más jóvenes (18-39 años) el más numeroso en los receptores VHC- (20,69%), frente al 8,91% del grupo VHC+, justificada por la mayor prevalencia de pacientes trasplantados por cirrosis hepática por virus C en edades comprendidas entre 40-60 años (41).

Si bien el grupo de menor edad (18-39 años) es el que mejores resultados aporta en nuestro análisis de los grupos españoles, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre receptores de un ReThe según los distintos grupos de edad analizados, apreciándose que el grupo de receptores con edad > 60 años y serología VHC+ ha presentado supervivencias a 1,3 y 5 años ligeramente superiores al grupo de serología VHC-, resultados similares a los de otros autores como Hong en UCLA, California (145) que argumenta que la edad > 55 años en los receptores de un ReThe con serología VHC+ no supone un factor de riesgo en la supervivencia y tal como refiere el análisis de supervivencia del RETH (30) la edad del receptor no es un factor de riesgo en la supervivencia a corto plazo, pero si un factor de riesgo a largo plazo tanto en el análisis univariante como en el multivariante, que pudiera estar justificada por la comorbilidad asociada a edades más avanzada.

Por todo ello cabría resumir que:

No hay argumentos para contraindicar el ReThe en receptores con serología VHC+ solamente por su edad, aunque si consideramos que la edad pudiera asociarse a comorbilidades que habría que valorar a la hora de indicar un ReThe en receptores con serología VHC+ y -.

Varios estudios han relacionado la **edad de los donantes hepáticos** en los primeros y posteriores TH secundarios a recidiva del VHC como un factor independiente para la progresión de la enfermedad tras el implante, la pérdida prematura del injerto y la muerte de los receptores, otros han relacionado a los donantes de más edad con una recurrencia de la hepatitis C más severa y temprana. Incluso algunos autores han considerado que la edad del donante mayor acelera la fibrosis en el injerto. Otros también han relacionado la edad de los donantes con la supervivencia global del paciente trasplantado (149, 191, 197, 198, 199), como Carmiel Ageo (191) quien informó que la edad del donante es un factor predictivo independiente para la supervivencia del paciente, aconsejando el uso de injertos de donantes de edad avanzada para etiologías diferentes del VHC, porque edades del donante ≥ 50 años parecen estar asociadas de manera consistente con una progresión más rápida de la fibrosis y el fracaso del injerto. El efecto negativo en diferentes series publicadas a partir de donantes de > 60 años de edad (200) es mayor cuando son implantados en receptores con serología VHC+, motivo éste por el que algunos autores han recomendado seleccionar donantes con edades inferiores a 50 años para la realización de trasplantes en receptores VHC+ y ReThe por recidiva de esta enfermedad, justificado por el mayor riesgo de muerte y pérdidas de injertos (201).

En nuestro análisis mostramos que la mediana de edad de los donantes utilizados ha sido superior en el grupo de pacientes ReThe con serología VHC -, si bien las diferencias no alcanzan significación, el grupo de donantes más jóvenes (<50 años) fue destinado a los receptores con serología VHC+ y el grupo de donantes de edad avanzada (>70 años), aunque menos numeroso, fue destinado en menor proporción a los VHC+. Coincidimos con los resultados del grupo de Boin et al (197) donde la edad avanzada del donante tuvo una influencia negativa en la supervivencia del paciente para receptores de un ReThe VHC + y hemos observado que el grupo de donantes de

edad avanzada (>70 años) presentó mayor mortalidad en el receptor de un ReThe con serología VHC + y - durante el primer año.

Por tanto podemos decir que:

Ante la creciente edad media de los donantes en España, se debe desaconsejar el uso de injertos procedentes de donantes de edad avanzada para receptores de un ReThe independientemente de su serología VHC +/-, por su fuerte valor predictivo negativo en los resultados de supervivencia .

La posibilidad de hacer uso de **injertos procedentes de donantes con serología VHC +** es una opción validada y aceptada para trasplantar a receptores con serología VHC +, esto permite incrementar el pool de donantes disponibles, si bien este tipo de injertos deben reunir unas características que le hagan ser aptos para su uso: parámetros bioquímicos, aspecto macroscópico y análisis histológico del injerto. El RETH (30) aporta una incidencia baja de este tipo de injertos entre los donantes con serología VHC+, 1,3% y 2,6% (1998-2012). Finalmente tras la valoración global se desechan un elevado número de injertos y se implantan únicamente un 60% de los injertos valorados con serología VHC+. La supervivencia del injerto y receptor son comparables al grupo de trasplantes realizados con injertos procedentes de donantes con serología VHC - (202, 203) y se ha concluido que la recurrencia de la hepatitis C no es más agresiva en este grupo de receptores. Basado en los datos de registros (30), se podría recomendar el uso de injertos con serologías positivas VHC en el ReThe siguiendo las mismas directrices que para un TH primario. En nuestro estudio ninguno de los ReThe recibieron un injerto con serología VHC+, lo que podría estar en relación con la exquisita selección de los injertos utilizados.

Hay autores que han mostrado algunas diferencias en los resultados de supervivencia del injerto y receptor en contra de la existencia de disparidad entre de **género entre D y R**, siendo el género femenino del receptor el más desfavorecido, argumentado por el mayor riesgo de fibrosis asociado a los receptores de género femenino con serología VHC+ (189), El género de los receptores de un ReThe en nuestro estudio fue similar en porcentajes según la serología VHC, lo que demuestra que el género no fue un factor a tener en cuenta a la hora de hacer matching entre el D y el R.

Según nuestros datos:

No hay resultados con significación que justifiquen realizar una selección del género del receptor en el ReThe en pacientes con serología VHC+ (43).

El genotipo del virus C tiene importancia en cuanto a la virulencia del mismo y a la capacidad de respuesta ante los antivirales disponibles y recurrencia tras el ReTH. La mayor prevalencia en la muestra analizada fue del genotipo Ib. (77,14%). Los criterios de selección de pacientes con recurrencia del virus C para ser sometidos a ReThe han sido definidos por la SETH en un documento de consenso, y se recomienda contraindicar el ReThe en aquellos pacientes con recidivas agresivas durante el primer año del primer TH, con disfunción renal severa y bilirrubina > 15 mgr/dl (90), no haciendo referencia al genotipo, como factor que contraindique el ReThe.

La carga del virus C antes del ReThe si se ha considerado un factor pronóstico con implicación en la supervivencia del injerto y paciente, es por ello que se promulgue el uso de antivirales en este grupo pacientes siempre que sea posible, siendo deseable conseguir poca carga viral o respuesta viral sostenida con negativización del virus C antes del ReThe (204), situación que justificaría la indicación de ReThe, como es el caso de los 23 pacientes de nuestra serie que llegaron al ReThe sin carga viral + para el VHC.

Según los resultados:

Si bien hay genotipos del VHC relacionados con mayor agresividad (I), el genotipo del virus C, no debe ser un criterio para contraindicar el ReThe.

Los pacientes que no responden a la terapia antiviral, o los que tienen un título del VHC alto, se consideran de alto riesgo y muy probablemente no se beneficiarían de ReThe.

Hasta la fecha pocos estudios proponen un modelo predictivo que evalúe el riesgo tras el ReThe en los pacientes con serología VHC+ (86, 184). Se podría esperar de la asignación basada en el **Meld** que diese lugar a peores resultados del TH primario y del ReThe, porque los pacientes con mayor gravedad de la enfermedad son priorizados para la asignación del injerto (129,205). Sin embargo, los estudios basados en datos de la UNOS no han demostrado un aumento en las tasas de disfunción primaria o el fracaso del injerto durante el primer año postrasplante hepático en la era post- Meld (206,207). La mejora en la supervivencia en etapas posteriores a la instauración del Meld, puede ser debida a una más cuidadosa selección de los pacientes y la exclusión del ReThe de los pacientes más enfermos. El documento de consenso de la SETH (90) sugiere que el ReTH debería evitarse en pacientes con una puntuación Meld > 25 por la elevada morbi-mortalidad con que se asocia (supervivencia al 5° año < 50%). Nuestro análisis aporta diferencias significativas en la supervivencia de los receptores de un ReThe según el Meld sea > o < 25 con independencia de la serología VHC y no hemos encontrado diferencias significativas en la supervivencia entre los receptores de un retrasplante electivo con MELD >25 según la serología VHC en el momento el retrasplante.

Como resumen de lo anterior:

El Meld representa adecuadamente el grado de la enfermedad hepática en pacientes que esperan un ReThe.

Se puede recomendar que los receptores de un ReThe con Meld < 25 sean incluidos en lista de espera de ReThe independientemente de su serología VHC +/-, por aportar supervivencias aceptables a corto y medio plazo.

El Meld >25 en receptores de un ReThe constituye un factor de riesgo independientemente de su serología VHC +/-, por la elevada mortalidad inicial que presentan.

El **índice de Rosen** ha resultado ser altamente predictivo de supervivencia en el ReThe de forma que resulta alta su aplicabilidad como complemento al juicio clínico (85). Si bien en el análisis realizado no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre los receptores de un ReThe con iguales índices de Rosen categorizados (alto, moderado y bajo) independientemente de la serología VHC +/- en el momento del ReThe. Por otro lado si aceptamos como válidas las conclusiones del consenso Español (90), los receptores de un ReThe con índice de Rosen categorizado como alto, independientemente de la serología VHC +/-, presentan supervivencias que no parecen aceptables a corto, medio y largo plazo, alcanzando significación estadística en el estudio uni y multivariante al compararla con los grupos de índice de Rosen medio y bajo.

Por todo ello cabría asumir que:

El índice de Rosen aporta valor predictivo en el análisis de la supervivencia del ReThe en receptores con serología VHC +/-.

Parece adecuado indicar el ReThe en pacientes con índices de Rosen medio o bajo, independiente de la serología VHC +/-, en ausencia de otras contraindicaciones.

Contraindicar el ReThe en pacientes con índice de Rosen alto por sus malos resultados, permitirá mejorar la supervivencia de los pacientes que reciben un ReThe independientemente de la serología VHC +/-.

6.6. ¿LOS MODELOS PREDICTIVOS MELD Y ROSEN SE CORRELACIONAN CON LA SUPERVIVENCIA DEL ReTHE EN ESPAÑA?

Varios esquemas se han propuesto para aclarar qué pacientes tienen más probabilidad de beneficiarse de un ReThe y sacrificar al grupo de pacientes para quienes es realmente inútil, estas herramientas que pudieran ser útiles, hasta la fecha no existe un esquema universalmente aceptado. Hace más de 40 años que se inició el desarrollo de modelos para predecir la supervivencia de pacientes con cirrosis, con ellos se intentaba predecir **el riesgo** que presentaban los pacientes con hepatopatías al afrontar un procedimiento terapéutico y cuál era su supervivencia. Aunque el sistema de clasificación de Child-Turcotte (208) no fue el primero en estratificar el riesgo de los pacientes con cirrosis, esta clasificación ha sido, con ligeras modificaciones el método más empleado para valorar el pronóstico de los pacientes con cirrosis hepática. En la clasificación inicial (Child-Turcotte) se incluían 5 parámetros (ascitis, encefalopatía, estado nutricional, albúmina sérica y bilirrubina sérica), pocos años después, Pugh (209) modificó dicha clasificación sustituyendo el estado nutricional por el tiempo de protrombina, lo que hizo más objetiva la clasificación. Ambas índices se han empleado con gran frecuencia en estudios descriptivos y ensayos clínicos con pacientes cirróticos. La clasificación de Child-Pugh se ha utilizado en más de 1.700 artículos y adquirió su mayoría de edad cuando un panel de expertos la eligió en 1997 para desarrollar criterios de entrada en lista de espera de TH en los EE.UU. (211).

En los últimos años este dominio de la clasificación de Child-Pugh en el campo de las enfermedades hepáticas ha cambiado con la introducción de un nuevo índice pronóstico, la puntuación MELD (*Model for End-stage Liver Disease*), que al igual que la clasificación de Child, surgió como un modelo para predecir la supervivencia en pacientes sometidos a *shunt* porto sistémicos (TIPS). El modelo MELD fue desarrollado en la Clínica Mayo a través de un análisis de regresión de riesgos, usando variables clínicas y de laboratorio en un grupo heterogéneo de pacientes sometidos a la colocación de un TIPS (211), con el propósito inicial de predecir la supervivencia de los pacientes e identificar a aquellos cuya supervivencia post-TIPS sería inferior a los 3

meses, usando únicamente variables objetivas y sencillas de determinar, como la concentración sérica de bilirrubina, creatinina e INR (*international normalized ratio*), a partir de estas variables, se obtiene una puntuación (MELD *Risk score*=R) que es predictiva de supervivencia:

$$R = 10 \times [0,957 \times \log_e (\text{creatinina en mg/dl}) + 0,38 \times \log_e (\text{bilirrubina en mg/dl}) \\ + 1,120 \times \log_e (\text{INR}) + 0,643]$$

Los mismos autores comprobaron que este modelo también puede predecir mortalidad a la semana y a los 3 meses de diversos grupos de pacientes con enfermedades crónicas hepáticas sin ser sometidos a procedimientos.

Donde el modelo MELD ha recibido el apoyo definitivo es en los pacientes que se hallan en lista de espera de TH ya que la fiabilidad del sistema MELD para predecir la supervivencia a corto plazo llevó al equipo de la UNOS a utilizar este índice en EE.UU. para asignar los órganos a pacientes en lista de espera de un primer y sucesivos TH a partir del año 2002, de forma que los pacientes con puntuación MELD mayor (menos supervivencia esperada) tuvieran alguna prioridad para recibir antes un hígado, ya que podrían disminuir la mortalidad en la lista de espera hasta en un 30% (53). Este modelo ha sido adaptado por grupos de trasplante hepático en España, como Andalucía desde el año 2003 (112) y Cataluña en 2009 en el sistema de asignación de órganos para pacientes en lista de espera de un primer y sucesivos TH.

El modelo MELD tiene también limitaciones, por ejemplo, el efecto de la edad, el sexo y la masa corporal sobre el valor sérico de creatinina que pueden introducir un sesgo independiente en la gravedad de la enfermedad hepática. También un deterioro reversible y transitorio de los índices por una causa intercurrente, puede inapropiadamente avanzar al paciente en la lista de espera. Otro de los problemas que presenta la asignación de hígados de acuerdo con el modelo MELD es el de los pacientes a los que se indica un trasplante cuyo MELD no indica el estadio de la enfermedad, como es el caso de la enfermedad tumoral, si en ellos se aplicara únicamente el criterio de la puntuación MELD real, sólo recibirían el trasplante cuando ya hay diseminación tumoral y se ha propuesto añadir puntos a su MELD basal (54).

El modelo MELD proporciona una estimación de la supervivencia de los pacientes durante el periodo de espera de un TH y ReThe y actualmente constituye la base sobre la que se asignan los órganos en la mayoría de los grupos españoles y en la UNOS, basado en la asignación de órganos a los pacientes más enfermos y que más lo necesitan (105). Algunos estudios han sugerido que el MELD también predice la mortalidad tras el TH y el ReThe (212) y aunque esto es controvertido, se han postulado peores resultados en los pacientes trasplantados con Meld más alto y serología VHC +. Al igual que con el primer TH, la puntuación MELD es un indicador preciso de la mortalidad de los pacientes que esperan ReThe (106, 129). Generalmente los pacientes sometidos a un ReThe tienen puntuaciones de Meld más altas, habitualmente relacionado por niveles de bilirrubina y creatinina sérica más elevados, que junto a los problemas técnicos e infecciosos del ReThe hacen que la supervivencia se vea disminuida, situación que no suele ocurrir en el ReTH urgente donde la posibilidad de priorizar al paciente evita el deterioro en lista de espera y los resultados suelen ser mejores), el ReThe no recibe ninguna consideración especial (priorización) en el sistema de asignación de órganos basado en el MELD.

El análisis del MELD de nuestros pacientes en el momento de su inclusión en la LE fue ligeramente superior en el grupo de receptores con serología VHC+, aunque sin apreciarse diferencias significativas con los pacientes con serología VHC -. Estas diferencias se hacen mayores en el momento del ReThe debido al deterioro que sufren los pacientes durante la espera de un injerto hepático, deterioro que se hace mayor en el grupo de receptores VHC+ (Meld 20,07 y 22,1).

Según los resultados:

El Meld de los receptores de un ReThe sufre un incremento durante el periodo de estancia en LE hasta el ReThe, lo que indica un deterioro de su función hepática durante su permanencia en LE.

La supervivencia temprana del ReThe es inversamente proporcional a la puntuación MELD en el momento del ReThe para puntuaciones > 20 (196). Varios grupos han comprobado la correlación directa entre el aumento de las puntuaciones MELD de los pacientes en el momento del ReThe y la mortalidad de dicho procedimiento (211, 213), de forma que la supervivencia se reduce a menos del 60% en el transcurso del primer año para receptores con MELD > 25 (129). Un informe basado en más de 2.000 pacientes retrasplantados hepáticos de la base de datos de la UNOS con MELD alto, no observó diferencias específicas para cada etiología y MELD (129). Si bien solamente el 26,8% de los pacientes ReThe de nuestro estudio multicéntrico lo hicieron con un Meld >25, también pudimos apreciar un efecto inverso entre este índice y la supervivencia global, siendo mayor el impacto negativo en la supervivencia durante el primer año (51,9%).

Teniendo en cuenta que en España los candidatos a un ReThe compiten en el mismo sistema de asignación de órganos que los receptores de un primer TH a diferencia de lo que sucede en otras indicaciones consideradas excepciones al MELD que reciben algún tipo de priorización, como es el hepatocarcinoma, ascitis refractaria, CBP, ReTH urgente..., el ReThe ha de esperar a que se incremente su puntuación MELD (deterioro de la función hepática) para que le sea asignado un injerto. En el análisis de nuestra muestra, aunque en la mayoría de los pacientes se indicó el ReThe de forma temprana y se retrasplantaron con Meld < 25, el incremento del MELD ocurrido durante su estancia en LE en un grupo de pacientes, es de prever que haya influido de forma negativa en los resultados de supervivencia tras el ReThe.

Otros autores también han sugerido que el MELD score representa un factor pronóstico en la supervivencia del trasplante. Ravaioli et al. (195) en 2004 obtiene una peor supervivencia en el grupo de pacientes con Meld > 25 validando el Meld score como un indicador de supervivencia en el ReTH. De aquí que el trasplante puede exhibir una tasa de mortalidad significativamente mayor que en el trasplante inicial para Meld > 25, de forma que para mejorar los resultados del trasplante, se debe intentar realizar éste con una puntuación MELD inferior a la utilizada para el primer TH. Este principio se ilustra en el estudio de Burton et al. (127) con el uso de curvas ponderadas, donde el valor máximo para el trasplante se logró a una

puntuación MELD 21 para la hepatitis C (VHC+) y 24 puntos para los pacientes no VHC (Fig. 57), Álamo et al (214) aprecian en su serie una relación directa entre la puntuación MELD y la tasa de complicaciones ocurridas tras el procedimiento.

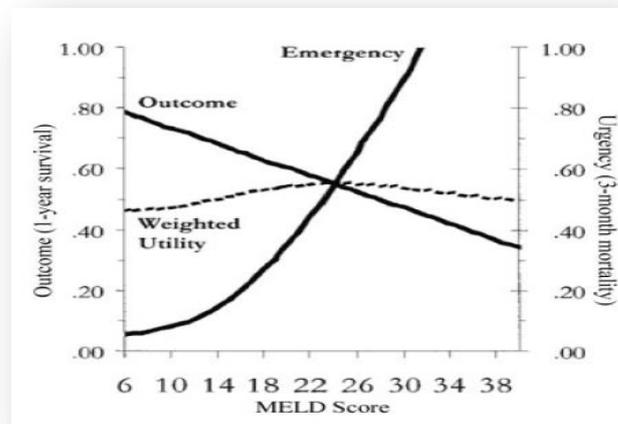


Figura 57.- Utilidad del Meld en el ReThe

Basados en los datos de nuestro análisis, donde la supervivencia a 1,3 y 5 años del grupo con Meld < 25 puntos fue considerada adecuada (75,3%, 64,7% y 57,4% respectivamente), y las diferencias significativas en la supervivencia de los pacientes según el índice de MELD > o < 25, podríamos decir que: la puntuación MELD previa al ReThe ha tenido un valor predictivo en la mortalidad y es prudente restringir el ReThe en pacientes con puntuaciones MELD > 25, independientemente de la etiología que provoca la disfunción del injerto.

Los datos preliminares de la Clínica Mayo, analizados por los Dres. WR Kim y PS Kamath (108), demuestran que la puntuación MELD en el momento del ReTH pareció estratificar la supervivencia de los pacientes durante el primer año después del trasplante hepático, relación que se pierde después de aproximadamente 5 años, donde las curvas de supervivencia para los diferentes rangos de puntuación MELD se superpusieron. De aquí que el actual sistema de asignación basado en MELD ha sido abordado por algunos autores (108) con objeto de valorar su utilidad en el ReTH, encontrando que existe un sesgo de asignación por tener generalmente puntuaciones más altas los pacientes que precisan un retrasplante y que por lo tanto se podrían beneficiar del menor tiempo en lista de espera. No obstante en este estudio también

se pone de manifiesto que este supuesto beneficio ocurre hasta scores de MELD = 25, a partir de aquí la supervivencia del retrasplante disminuye notablemente y sin embargo se aprecia una mortalidad mayor de los candidatos a un retrasplante en lista de espera para cifras de MELD < 25, por ello pensamos que se debe priorizar el ReThe en lista de espera y evitar el deterioro de los pacientes, basado en que una subida de 5 puntos en la puntuación MELD durante su permanencia en LE, independiente del tiempo en que ocurra, triplica el riesgo relativo de muerte y disminuye la supervivencia postrasplante, cuando lo comparamos con los pacientes sin incremento del Meld (149).

Como resumen en lo que respecta a la valoración del MELD:

El MELD predice la mortalidad de los pacientes en lista de espera de un ReThe.

El mayor MELD de los pacientes en el momento del ReThe, implica mayor deterioro y peores resultados de supervivencia.

Teniendo en cuenta que el ReThe está considerado un procedimiento de alto riesgo en todos los candidatos y el fundamento de cualquier sistema de asignación de órganos debe ser mejorar los resultados para todos los pacientes, parece necesario que al grupo de pacientes en lista de espera de un ReThe se les debe facilitar el acceso al retrasplante de forma más temprana y limitarlo en pacientes con Meld > 25.

Rosen (137) con los datos de 1.356 adultos sometidos a ReTH de la UNOS entre 1990 y 1996 ha validado un modelo de fácil aplicabilidad que sirve como complemento al juicio clínico a la hora de establecer la indicación de ReTH, y en él se confirma que el estado preoperatorio del receptor de un retrasplante hepático basado en la edad, bilirrubina y creatinina sérica, es de suma importancia junto al tiempo transcurrido desde el primer TH, para la predicción de la supervivencia después del ReThe, y establece la posibilidad de predecir la supervivencia del ReTH a los 2-3 años basado en 3 grupos de riesgo (bajo, moderado y alto riesgo), con impacto directo en la morbilidad, mortalidad y costes directos del procedimiento (130, 215). La supervivencia esperada de los pacientes con riesgo moderado y bajo fue similar a la de un primer TH (figura 58).

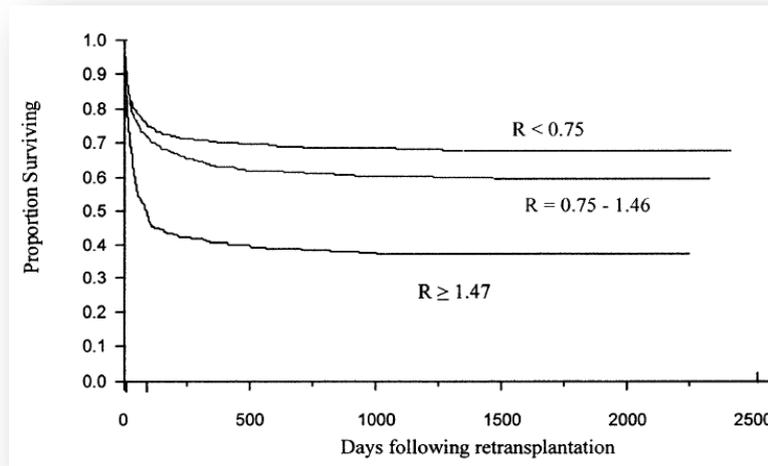


Figura 58.- Supervivencia del ReTH según índice de Rosen.

Podríamos confirmar que:

El modelo propuesto por Rosen confirma el principio de que el estado del receptor de un ReThe, ya sea evaluada directamente (bilirrubina, creatinina sérica), o indirectamente (estatus UNOS) es de suma importancia en la predicción de la supervivencia después del ReThe.

En el análisis de nuestro estudio la cuantificación media del índice de Rosen fue similar en el momento de la entrada en LE y en el momento del ReThe (Rosen bajo:15,6 y 15,5 respectivamente), siendo ligeramente superior el índice de Rosen de los receptores de un ReThe con serología VHC+ en el momento de su entrada en LE y en el momento del trasplante (Rosen moderado:16,8 y 16,7 respectivamente). Lo que indicaría un mayor deterioro del grupo de pacientes VHC+ desde el momento de su inclusión en LE y en el momento del ReThe. Categorizando a los pacientes en los 3 grados de riesgo propuestos por Rosen, la mayoría de los pacientes de nuestro estudio fueron incluidos en LE para recibir un segundo injerto y se retransplantaron con índices de Rosen de riesgo bajo, independientemente de la serología VHC que tuvieran, lo que da una idea de que en la mayoría de los casos el momento y la indicación de ReThe pudo ser adecuada. Esta proporción de pacientes con riesgo bajo disminuyó desde la entrada en

LE hasta el momento del ReThe, lo que indica el deterioro que sufren los pacientes durante el tiempo de espera para el ReThe.

En el análisis por categorías de riesgo (figura 59), coincidimos con Rosen (85) en que el grupo de pacientes con bajo riesgo es el más numeroso (103 pacientes) y también el que presenta mejores supervivencias a corto, medio y largo plazo (73,7% a 1 año; 65,3% a 3 años; 60% a 5 años y 50% a 10 años). El grupo de riesgo moderado, con 60 pacientes presentó resultados satisfactorios a corto y medio plazo, con supervivencias de 71,7% al primer año y 59,1% a los 3 años y 54,1% a los 5 años y sin embargo la supervivencia de los pacientes ReThe con un índice de Rosen alto se encuentra muy disminuida y no parece aceptable según las recomendaciones del documento de consenso de la SETH (90), pues tan solo alcanza supervivencias del 43,9% el primer año, el 35,5% a los 3 y del 26,3 % a los 10 años del retrasplante, encontrándose diferencias estadísticamente significativas cuando comparamos las distintas categorías de riesgo en nuestro análisis .

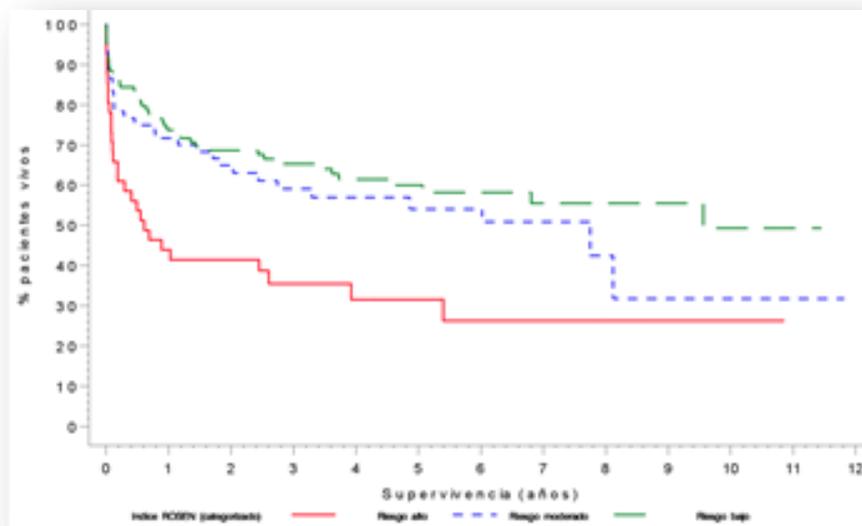


Figura 59.- Supervivencia del ReThe según categorías de Rosen.

Las variables que predicen estos resultados tienen mayor impacto en el postrasplante inmediato, contribuyendo a la caída de la supervivencia más acusada durante el primer año en las tres categorías de riesgo, si bien se hace más acusada en el grupo de riesgo alto donde la mortalidad durante el primer año resulta ser más del doble que en los riesgos bajo y moderado.

Algunos autores (98) han decidido adoptar este modelo de Rosen como sistema de valoración de los candidatos a un ReThe a la hora de decidir su inclusión en la lista de espera, de forma que se ha contraindicado el trasplante a pacientes con índice de Rosen $> 20,5$ ya que según el trabajo original (85) se asocian con supervivencia estimada del 54% a 90 días y del 42% al primer año, mientras que cuando el candidato presenta un índice $< 20,5$ (riesgo bajo o moderado) la supervivencia se alcanza el 82% y 75% respectivamente al primer año.

Por todo ello podemos considerar que:

El índice de Rosen es una buena herramienta para categorizar la gravedad de un receptor de un ReThe y ayuda junto al juicio clínico a indicar, contraindicar o replantear el momento más adecuado para el ReThe.

6.7. ¿SE DEBE CONTRAINDICAR EL RETRASPLANTE HEPATICO ELECTIVO?. PERSPECTIVAS PRESENTES.

El Trasplante hepático ortotópico se ha establecido como el tratamiento definitivo para todos los tipos de insuficiencia hepática en fase terminal y a pesar de los avances en el manejo peroperatorio y la inmunosupresión, hasta un 22% de los pacientes sufren fallo del injerto hepático después del TH en algún momento de su evolución (216) y el ReTH es la única opción para la supervivencia del paciente.

En la actualidad los ReTH constituye aproximadamente el 10% del número total de los TH realizados en los Estados Unidos (217) y el 9,2 % de los TH realizados en España (30), con un incremento previsible para las próximas décadas debido al mayor número de pacientes trasplantados hepáticos acumulados con sobrevida y órganos de peor calidad. Aunque el ReTH ofrece resultados excelentes en grupos seleccionados (145), sigue siendo polémico debido a la injusticia percibida al utilizar un recurso escaso con resultados de supervivencias inferiores en comparación con un TH primario (101, 104, 133).

A pesar de la ampliación en la definición de trasplantes con injertos procedentes de injertos cadavéricos aceptables, el empleo de injertos parciales de los donantes vivos y el desarrollo de técnicas de bipartición hepática que permiten incrementar el número de injertos, el número de muertes en lista de espera pendiente de un TH también está aumentando. Esta disparidad entre el número de pacientes que figuran para la TH y el número casi fijo de órganos trasplantables alimenta el debate en torno a la asignación de órganos en el retraspante hepático en general. La asociación de un segundo trasplante con mayor mortalidad está bien documentada (86, 133, 85). En la actualidad, este debate se ha centrado más en el retraspante secundario a enfermedad recurrente frente a la pérdida temprana del injerto. En definitiva la

mayor mortalidad tras el trasplante hepático, la limitada disponibilidad de órganos procedentes de personas que fallecen en muerte encefálica, y la muerte de los candidatos a un TH primario durante su estancia en la lista de espera alimentan la preocupación por el trasplante hepático. Sin embargo, el trasplante hepático sigue siendo la única opción viable para los pacientes con fallo del injerto secundario a la recurrencia de la enfermedad primaria y puede ir acompañada de una razonable supervivencia a corto plazo cuando se realiza de forma temprana (218).

La pregunta ya no es si "*deberíamos o no deberíamos trasplantar*" a un paciente determinado, las preguntas ahora son "*quién*" debe ser trasplantado y "*cuándo*" debe ser trasplantado". El objetivo es evitar el trasplante de "inútil" para maximizar los beneficios de un recurso escaso. Sin embargo, para aplicar este tipo de modelos es preciso definir los resultados específicos de supervivencia del trasplante por debajo del cual hay que evitarlo.

Existe un interés creciente por el estudio del trasplante hepático a nivel mundial y hay evidencias científicas que apoyan la asociación de numerosos factores de riesgo con los resultados del ReTH. En la actualidad, no existe una guía de práctica universalmente aceptada para facilitar la toma de decisiones para los pacientes que necesitan ReThe. Utilizar un modelo clínico que sirva de herramienta disponible para guiar la selección del donante y receptor de un ReThe sería de gran valor para optimizar los resultados de este procedimiento considerado de alto riesgo, es aquí donde índices pronósticos como MELD y Rosen han aportado gran valor y mejoras en los resultados. El sistema de asignación basado en MELD tiene limitaciones, al no impedir realizar un emparejamiento de los injertos más límites y los receptores de alto riesgo, como es el receptor de un ReThe, lo que ha ampliado aún más la brecha entre la oferta y la demanda, sin embargo ha aportado evidencias en cuanto al tipo de pacientes que deben ser excluidos del ReThe (MELD > 25).

Rosen ha aportado un sistema de estratificación pronóstica basada en datos del receptor de un ReThe que permita tomar decisiones con el fin de lograr el mejor uso de un recurso escaso. Otros estudios han validado el valor predictivo de este modelo (85, 119) pero su uso ha demostrado ser poco práctico, ya que no incluye otras variables importantes, como los factores relacionados con los donantes y factores quirúrgicos, que sin duda tienen una influencia significativa en los resultados después del trasplante (101). Las recomendaciones actuales implican una estrategia para la estratificación del riesgo de los candidatos a ReThe, que permitan establecer una selección adecuada del receptor de un ReThe.

Una reacción de súper-responsabilidad puede ser considerada como una reacción humana normal, especialmente por el equipo quirúrgico en relación con los pacientes cuyos injertos han fracasado, incluso para aquellos que parecen tener mínimas posibilidades de supervivencia, debido a un sentimiento de culpa que sienten los cirujanos, hepatólogos y todo el equipo de trasplantes debido al fracaso del mismo, incluso si no ha habido ningún error médico. Según Ubel et al. (131), este sentimiento proviene principalmente de la implicación emocional del equipo y su reparto efectivo del sufrimiento con el receptor del trasplante. Es normal que estos equipos deseen que sus pacientes se recuperen y tengan una supervivencia a largo plazo razonable. Sin embargo, este sentimiento no debe servir como justificación para penalizar a los pacientes que están esperando recibir un órgano para su primer trasplante.

Las decisiones sobre si se debe o no realizar un ReThe deben hacerse de forma individual para cada paciente, en función de la existencia de perspectivas razonables de supervivencia a largo plazo.

El retrasplante también suscita controversias por motivos económicos: el procedimiento es más caro (101) y en el contexto de la escasez económica niega inevitablemente órganos a los destinatarios de un primer TH (131, 215). El análisis de

los resultados de estudios basados en el Registro Europeo de TH (ELTH) (104) sugiere la existencia de un resultado claro diferencial entre los grupos de trasplante electivo y de urgencia. El grupo electivo exhibe curvas de supervivencias que no se diferencian de las del grupo de TH primario. Por lo tanto, el trasplante es plenamente justificable cuando se realiza de forma electiva. Si hubo una tendencia hacia una mayor estancia hospitalaria y costes más altos en el grupo de trasplante, sin alcanzar significación estadística, puede ser debido al efecto de la curva de aprendizaje del trasplante, como se sugiere por la correlación entre la carga anual de trasplante y los resultados de trasplante (121,169).

La cuestión de si se debe realizar un **ReThe para los pacientes con VHC recurrente** seguirá siendo un tema en constante debate, pero tres observaciones guían nuestra práctica actual sobre este tema. El primero es que el curso de la cirrosis VHC recurrente después del primer TH no predice el curso de la recurrencia posterior. En segundo lugar, el tratamiento posterior al trasplante del VHC con inhibidores de la proteasa modernos es todavía una terapia relativamente nueva que probablemente va a disminuir las tasas de cirrosis recurrente después del TH, y posteriormente dar lugar a una disminución de la tasa de ReThe o llegar al ReThe sin infección viral y en tercer lugar, los regímenes de tratamiento libres de interferón actualmente en desarrollo, altamente eficaces y con un perfil de efectos secundarios mucho más favorable va a cambiar drásticamente las normas de tratamiento para el VHC antes y después del trasplante.

Una pregunta persistente es si el riesgo de muerte después del ReThe debido a un fallo inicial del injerto es diferente al del ReThe. Por ello la decisión de cuándo trasplantar a un paciente con disfunción inicial del injerto puede ser extremadamente difícil. Pocos estudios abordan estas cuestiones. La asociación temporal entre el fracaso del injerto y el intervalo de trasplante se ilustra en algunas publicaciones (77), donde la mortalidad escala dramáticamente en relación al intervalo de tiempo cada vez mayor entre el primer y segundo trasplante. En general, la

supervivencia fue del 57% en caso de retrasplante dentro de los 3 días del primer trasplante, pero desafortunadamente, este se redujo a 24% si el ReTH ocurrió entre el 4 y 30 días. Curiosamente, si el retrasplante hepático se realizó después de un intervalo de tiempo > 1 año a partir del primer TH, la supervivencia aumentó a 83%. Otros estudios (103) aportan resultados del ReTH antes de 30 días similares a los del TH primario. Un estudio de la Universidad de Pittsburgh de manera similar reveló que la probabilidad de fallo del injerto después de retrasplante aumentó constantemente 0.58 veces en el día 0 hasta un máximo de 0,8 en el día 38, seguido por una disminución lenta a partir de entonces (Figura 60) (79). Por lo tanto, en general la mortalidad y el fracaso del injerto son dependientes del intervalo de tiempo transcurrido desde el primer TH hasta el ReTH.

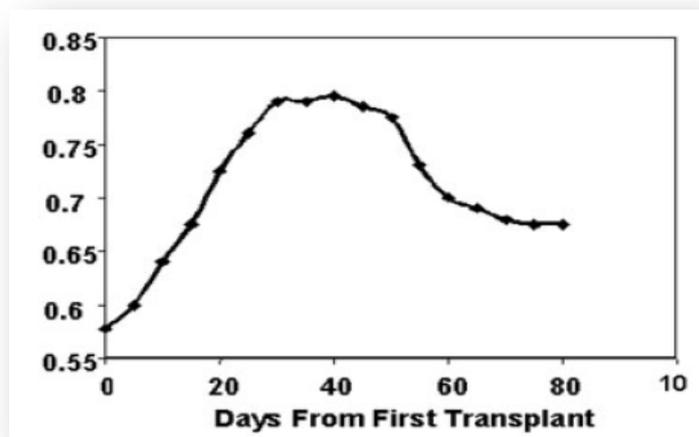


Figura 60 : Probabilidad de supervivencia del paciente tras el ReThe

según tiempo desde el primer TH (Doyle et al).

EL ReThe puede exhibir tasas de supervivencia similares al TH primario en pacientes seleccionados y es más probable que tenga éxito en los receptores más saludables, con una puntuación MELD más bajos tal como ocurre en el análisis aportado, donde La supervivencia de los pacientes ReThe con un índice de MELD <25 fue del 75,3% al primer año, 64,7% a los 3 años, 57,4 % a los 5 años y del 51 % a los 10 años del retrasplante.

Sobre la base de los predictores de resultados actuales, el ReThe debe ser evitado en los receptores gravemente enfermos y en enfermedad hepática avanzada, que pueden definirse como aquellos con puntuaciones de MELD > 25, las personas con insuficiencia renal avanzada, necesidad de ventilación mecánica, y los candidatos de mayor edad.

CAPÍTULO 7

CONCLUSIONES

1. *La supervivencia del ReThe en el análisis de los grupos españoles se sitúa por encima del 50% a los 5 años, cumpliendo con los criterios del documento de consenso de SETH.*
2. *La recidiva de la enfermedad primaria junto a la colangiopatía isquémica suponen más del 50% de las indicaciones de ReThe, desplazando al rechazo crónico a la tercera indicación. La supervivencia en la colangiopatía isquémica y el rechazo crónico están dentro de los criterios del consenso de la SETH.*
3. *En nuestro estudio existió una mejora en la supervivencia del ReThe en la última etapa. El mayor descenso en la supervivencia se produjo durante el primer año.*
4. *La supervivencia de los receptores de un ReThe no muestra diferencias según sea la serología VHC +/- . En los últimos años se ha producido una discreta mejoría en la supervivencia del ReThe en receptores VHC+.*
5. *Respecto a los factores de riesgo que pueden influir en la supervivencia del ReThe, la presencia de **disfunción renal e hipertensión arterial** en el receptor en el momento del ReThe, los injertos procedentes de **donantes mayores de 70 años**, así como **tiempos de isquemia fría > 10 h y tiempos quirúrgicos > 6h** se relacionan con peores supervivencias.*
6. *Al evaluar si los índices de Meld y Rosen son adecuados como predictores en el ReThe, se observó que:*
 - *Puntuaciones de **MELD > 25** independientemente de la etiología que provoca la disfunción del injerto, están relacionados con peores resultados.*
 - *Los pacientes con **índice de Rosen** alto tienen supervivencias inferiores a los estándares aceptados.*

•

CAPÍTULO 8

BIBLIOGRAFIA

1. Druml, W *The beginning of organ transplantation: Emerich Ullmann*. Wien Klin Wochenschr (1861-1937), 2002, Vol. 114 (4), págs. 128-371.
2. Carrel, A. and C.C. Guthrie. *Functions of a Transplanted Kidney*. Science, 1905, Vol. 22 (563), pág. 473.
3. Hamilton, D.N. and W.A. Reid, Yu. *Voronoy and the first human kidney allograft*. Surg Gynecol Obstet, 1984, Vol. 159 (3) , PAG: 289-94..
4. Merrill, J.P., et al. *Successful transplantation of kidney from a human cadaver*. JAMA, 1963, Vol. 185, págs. 347-53.
5. Jean Dausset (1980) Nobel Lecture. *The Major Histocompatibility Complex in man Past, p., and future concepts*. <http://Nobelprize.org>.
6. Goodrich, E.O., Jr., et al. *Homotransplantation of the canine liver*. Surgery, 1956 Vol. 39 (2), págs. 244-51.
7. Starzl, T.E., et al. *Homotransplantation of the Liver in Humans*. Surg Gynecol Obstet, 1963, Vol. 117, págs. 659-76.
8. Calne, R.Y. *Immunosuppression for organ grafting*. Int J Immunopharmacol, 1979, Vol. 1(3), págs. 163-4.
9. Schwartz, R. and W. Dameshek, *The effects of 6-mercaptopurine on homograft reactions*. J Clin Invest, 1960, Vol. 39, págs. 952-8.
10. Marchioro, T.L., et al. *The Role of Adrenocortical Steroids in Reversing Established Homograft Rejection*. Surgery 1964, Vol. 55, págs. 412-7.
11. Calne, R.Y., et al. *Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers*. Lancet, 1979, , Vol. 2 (8151), págs. 1033-6.
12. Starzl, T.E., et al *Liver transplantation with use of cyclosporin a and prednisone*. N Engl J Med, 1981, Vol. 305 (5), págs. 266-9.
13. Transplantation, National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: liver transplantation. Hepatology, 1984, Vol. 1, págs. 1075-1105.
14. Bilbao, I., I. Pou, and M. C., *Tacrolimus en el trasplante hepático*. , in Tacrolimus, M. Brunet, J.M. Campistol, and A. Rimola, Drug Farma: Madrid., 2000, págs. 133-48.
15. Fabregat, J., et al. *Hepatic allograft rejection under quadruple immunosuppressive regimen with cyclosporine A in liver transplantation: incidence of viral and fungal infection*. Transplant Proc, 1994, Vol. 26 (5), págs. 2697-9.
16. Margarit, C. and I. Bilbao. *Evolución de la inmunosupresión en el trasplante hepático*.. supl , Cir Esp, 2002 Vol. 71(1), págs. 34-40.

17. Charco, R., et al. *Early use of tacrolimus as rescue therapy for refractory liver allograft rejection*. *Transpl Int*, 1998, Vol. 11 (1), págs. 5313-7.
18. Bismuth, H. and D. Houssin, *Reduced-sized orthotopic liver graft in hepatic transplantation in children*. *Surgery*, 1984, Vol. 95, (3) págs. 367-70.
19. Broelsch, C.E., et al. *Application of reduced-size liver transplants as split grafts, auxiliary orthotopic grafts, and living related segmental transplants*. *Ann Surg*, 1990 Vol. 212 (3), págs. 368-77 discussion.
20. Emond, J.C., et al. *Transplantation of two patients with one liver. Analysis of a preliminary experience with 'split-liver' grafting*. *Ann Surg*, 1990, Vol. 212 (1), págs. 14-22.
21. Tanaka, K., et al. *Surgical techniques and innovations in living related liver transplantation*. *Ann Surg*, 1993, Vol. 217 (1), págs. 82-91.
- 22 Reddy, S., et al.. *Liver transplantation from non-heart-beating donors: current status and future prospects*. *Liver Transpl*, 2004, Vol. 10, págs. 1223-32.
23. Rimola, A.. *liver transplantation*. *Med Clin (Barc)*, 1991, Vol. 97 (10), págs. 388-94.
24. Gilbert, J.R., et al. *Evolving trends in liver transplantation: an outcome and charge analysis*. *Transplantation*, 1999, Vol. 67 (2), págs. 246-53.
25. *Documento de consenso . Indicaciones de trasplante hepático*. SETH. *Gastroenterología y Hepatología* , 2003, Vol. 26 (6).
26. Poynard, T., et al., International Hepatitis Interventional T. *Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus*. *International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT)*. (9138), *Lancet*, Vol. 352 (9138), págs. 1426-32.
27. Wedemeyer, H., W.H. Caselmann, and M.P. Manns, *Combination therapy of chronic hepatitis C: an important step but not the final goal!*. *J Hepatol*, 1998, Vol. 29 (6), págs. 1010-4.
28. Starzl, T.E., A.J. Demetris, and D. Van Thiel, *Liver transplantation (1)*. *N Engl J Med*, 1989, Vol. 321 (15), págs. 1014-22.
29. Lake, J.R. *Changing indications for liver transplantation*. *Gastroenterol Clin North Am*, 1993, Vol. 22 (2), págs. 213-29.
30. Registro Español de trasplante Hepático. *Dossier Hepático 2013* . <http://www.ont.es/>
31. Shabahang, M., et al. *Comparison of hepatic resection and hepatic transplantation in the treatment of hepatocellular carcinoma among cirrhotic patients*. *Ann Surg Oncol*, 2002, Vol. 9, págs. 881-6.
32. G, Sapisochin, CR, De Lope y Gastaka M, et al. *Intrahepatic Cholangiocarcinoma or Mixed Hepatocellular-Cholangiocarcinoma in Patients Undergoing Liver Transplantation: A Spanish Matched Cohort Multicenter Study*. *Amm Surg*. 2014, Jan (16) 944-52.

33. De Vreede I, Steers JL, Burch PA, Rosen CB, Gunderson LL, Haddock MG, et al. *Prolonged disease-free survival after orthotopic liver transplantation plus adjuvant chemoradiation for cholangiocarcinoma.* Liver Transpl. 2000 May;6(3):309-16.
34. *Liver transplantation in patients with liver metastases of neuroendocrine tumors.* Frilling, A., et al. Transplant Proc, 1998, Vol. 30 (7), págs. 3298-300.
35. Le Treut, Y.P., et al. *Results of liver transplantation in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. A 31-case French multicentric report.* Ann Surg, 1997, Vol. 225 (4), págs. 355-64.
- 36 Figueras, J. and J. Torras. *Metástasis hepáticas, in Manual de la Asociación Española de cirugía.* Panamericana, Editor, 2004, págs. 495-519.
37. Hay, J.E , *Liver transplantation for primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis: does medical treatment alter timing and selection? .* 5 Suppl 1, 1998, Liver Transpl Surg, Vol. 4, págs. S9-17.
38. Hoofnagle, J.H., et al. *Fulminant hepatic failure: summary of a workshop.* Hepatology, 1995, Vol. 21 (1), págs. 240-52.
39. Lee, W.M. *Acute liver failure.* Am J Med, 1994,, Vol. 96 (1A), págs. 3S-9S.
40. Williams, R. and A.E. Gimson. *Intensive liver care and management of acute hepatic failure.* Dig Dis Sci, 1991, Vol. 36 (6), págs. 820-6.
41. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. *Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure.* Gastroenterología. 1989 Aug; 97 (2) :439-45.
42. Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP. *Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes.* Semin Liver Dis. 1986 May; 6 (2) :97-106.
43. O'Grady JG, Schalm SW, Williams R *Acute liver failure: redefining the syndrome.* Lancet 1993 31 de julio, 342 (8866) :273-5.
44. Castells A, Salmerón JM, Navasa M, Rimola A, Saló J, Andreu H, et al. *Liver transplantation for acute liver failure: analysis of applicability.* Gastroenterology. 1993 Aug; 105 (2) :532-8.
- 45 Prados E, Cuervas-Mons V, De la Mata M, Fraga E, Rimola A, Prieto M, et al. *Outcome of autoimmune hepatitis after liver transplantation.* Transplantation. 1998 Dec 27;66(12):1645-50.
46. H.R.U.C. Haya, Editor . Málaga. Protocolo de trasplante hepático. Hospital regional universitario Carlos Haya. 2001, págs. 36-42.
47. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. edit. Junta de Andalucía. Consejería de salud. 2002, 2011, ISBN: 978-84-694-2312-7. Sevilla, págs. 81-86.
48. Bernuau, J., B. Rueff, and J.P. Benhamou *Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes.* Semin Liver Dis, 1986 Vol. 6 (2), págs. 97-106.

49. Pitre, J., et al. *How valid is emergency liver transplantation for acute liver necrosis in patients with multiple-organ failure?* . Liver Transpl Surg, 1996Vol. 2 (1), págs. 1-7.
50. Reuben A. *Child comes of age*. Hepatology, 2002,Vol. 35, págs. 244-5.
51. Child, CG, Turcotte, JG.*Surgery and portal hypertension. In: The Liver and Portal Hypertension, Child*. CG (Ed), Saunders, Philadelphia, 1964, pág. 50.
52. Kamath, P.S., et al.*A model to predict survival in patients with end-stage liver disease*. Hepatology, 2001, Vol. 332, págs. 464-70.
53. Freeman RB, Rohrer RJ, Katz E, Lewis WD, Jenkins RL, Cosimi AB, et al. *Preliminary results of a liver allocation plan using a continuous medical severity score that de-emphasizes waiting time*. Liver Transpl , 2002,Vol. 7, pág. 173.
54. V. Vargas y M. Ortiz., V. *Prognostic models of liver cirrhosis. The Model of End-Stage Liver Disease (MELD)*. Gastroenterol Hepatol. 2003 Apr;26(4):257-9.
55. Cheng SJ, Freeman RB, Wong JB *Predicting the probability of progression-free survival in patients with small hepatocellular carcinoma*. Liver Transpl, 2002, Vol. 8, págs. 323-8.
56. Prieto M, Aguilera V, Berenguer M. *Candidate selection for liver transplantation.*, Gastroenterol Hepatol. 2007, Vol. 30, págs. 42-53.
57. Dickson ER, Grambsch PM, Fleming TR, Fisher LD, Langworthy .A. *Prognosis in primary biliary cirrhosis: model for decision making*. Hepatology, 1989,Vol. 10, págs. 1-7.
58. Lee YM, Kaplan MM.*The natural history of PBC: has it changed?*. Semin Liver Dis, 2005,Vol. 25, págs. :321-6. .
59. A., Parés *Colangitis esclerosante primaria*. Gastroenterol Hepatol, 2004, Vol. 27, págs. 545-51.
60. Boberg KM, Rocca G, Egeland T, Bergquist A, Broome U, Caballeria L, et al.*Time-dependent Cox regression model is superior in prediction of prognosis in primary sclerosing cholangitis.*, Hepatology, 2002Vol. 35, págs. 652-7.
61. Rosen HR1, Madden JP, Martin P. *A model to predict survival following liver retransplantation*. Hepatology. 1999 Feb;29(2):365-70.
62. Mato Ruiz R. *Estudio de factores de riesgo que influyen en el alargamiento de la estancia hospitalaria tras el trasplante hepático.*. Barcelona: Universitat de Barcelona. Facultat de Medicina, 2002,pag. 249.
63. H.R.U.C. Haya, Editor. Málaga.*Complicaciones inmediatas más frecuentes. Identificación y tratamiento*. Protocolo de Trasplante Hepático. 2001, págs. 125-135.
64. Banff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus document. Hepatology. 1997 Mar;25(3):658-63.

65. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. edit. Junta de Andalucía. Consejería de salud. 2002, 2011, ISBN: 978-84-694-2312-7. Sevilla, págs. 147-149.
66. Cuende, N. *Resultados del registro español de trasplante hepático*. Cir Esp, 2002, Vol. 71 (1), págs. 3-14.
67. Calne, R.Y., et al. *Cyclosporin A in patients receiving renal allografts from cadaver donors*. Lancet, 1978, Vol. Dec. 23-30,2 (8104-5) págs. 1323-7.
68. Sollinger, H.W. *Mycophenolate mofetil*. Kidney Int, Suppl, 1995, Vol. 52, págs. 14-7.
69. Cohn, R.G., et al. *Mycophenolic acid increases apoptosis, lysosomes and lipid droplets in human lymphoid and monocytic cell lines*. Transplantation, 1999, Vol. 68 (3), págs. 411-8.
70. Cramer, D.V., et al. *The effect of a new immunosuppressive drug, brequinar sodium, on concordant hamster-to-rat cardiac xenografts*. Transplant Proc, 1992, Vol. 24 (2), págs. 720-1.
71. Okubo, M., et al. *Effect of Bredinin on cellular and humoral immune responses and on canine kidney allograft survival*. Transplant Proc, 1980, Vol. 12 (3), págs. 515-9.
72. Iwasawa, H., et al. *Synthesis of (-)-15-deoxyspergualin and (-)-spergualin-15-phosphate*. J Antibiot (Tokyo), 1982, Vol. 35 (12), págs. 1665-9.
73. Pons, J.A., et al. *Immunosuppression in the immediate postoperative period after liver transplantation*. Gastroenterol Hepatol, 2004, Vol. 27, supl 4, págs. 79-86.
74. Haya, H.R.U.C. Editor Málaga. *Inmunosupresión y rechazo*. Protocolo de trasplante hepático. Hospital regional universitario Carlos .Haya, 2001, págs. 140-164.
75. European Liver Transplant Registry (ELTR). <http://www.eltr.org>.
76. Registry UNOS data. <http://www.unos.org>.
77. Powelson JA, Cosimi AB, Lewis WD, Rohrer RJ, Freeman RB, Vacanti JP, et al. *Hepatic retransplantation in New England, a regional experience and survival mode*. Transplantation. 1993 Apr;55(4):802-6.
78. D'Alessandro AM, Ploeg RJ, Knechtle SJ, Pirsch JD, Stegall MD, Hoffmann R, et al. *Retransplantation of the liver – a seven-year experience*. Transplantation. 1993 Apr;55(4):807-13.
79. Doyle HR, Morelli F, McMichael J, Doria C, Aldrighetti L, Starzl TE, et al *Hepatic Retransplantation – an analysis of risk factors associated with outcome*. Transplantation. 1996 May 27;61(10):1499-505.
80. Yoong KF, Gunson BK, Buckels JA, McMaster P, Mayer AD. *Repeat orthotopic liver transplantation in the 1990s: is it justified?* . Transpl Int. 1998;11 Suppl 1:S221-3.
81. Wong T, Devlin J, Rolando N, Heaton N, Williams R. *Clinical characteristics affecting the outcome of liver retransplantation*. Transplantation. 1997 Sep 27;64(6):878-82.

82. Balupuri S, Manas D, Thick M, Talbot D *Early regrafting after primary liver transplantation carries increased risk of death*. BMJ. 1999 Feb 13;318(7181):467.
83. Sánchez-Bueno F, Acosta F, Ramírez P, Robles R, Rodríguez JM, Munitiz V, et al. *Incidence and survival rate of hepatic retransplantation in a series of 300 orthotopic liver transplants*. Transplant Proc. 2000 Dec;32(8):2671-2
84. Kashyap R, Jain A, Reyes J, Demetris AJ, Elmagd KA, Dodson SF, et al. *Causes of retransplantation after primary liver transplantation in 4000 consecutive patients: 2 to 19 years follow-up*. Transplant Proc. 2001 Feb-Mar;33(1-2):1486-7.
85. Rosen HR, Prieto M, Casanovas-Taltavull T, Cuervas-Mons V, et al. *Validation and refinement of survival models for liver retransplantation*. Hepatology, 2003, Vol. 38, págs. 460-469.
86. Ghobrial RM, Gornbein J, Steadman R, Danino N, Markmann, et al. *Pretransplant model to predict posttransplant survival in liver transplant patients*. Ann Surg. 2002 Sep;236(3):315-22; discussion 322-3.
87. Sánchez Bueno F, Cuende N, Matesanz R, et al. *Emergency organ transplantation in Spain: liver emergency and outcomes*. Transplant Proc , 2005, Vol. 37, pág. 3878.
88. Pfitzmann R, Benschmidt B, Langrehr JM, Schumacher G, Neuhaus R, *Trends and experiences in liver retransplantation over*. Liver Transpl, 2007, Vol. 13:, págs. 248–257.
89. Chen GH Fu BS, Cai CJ, Lu MQ Y, Yi SH et al. *A single centre experience of retransplantation for liver transplant recipients with a failing graft*. Transplant Proc. 2008 Jun;40(5):1485-7.
90. Sociedad Española de Trasplante Hepático. SETH. *Documento de consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático. Acceso al trasplante hepático, indicaciones controvertidas, priorización de la lista de espera*. Cir. Esp., 2008, Vol. 83 (6), págs. 290-300.
91. Biggins S W. *Futility and rationing in liver retransplantation: When and how can we say no?*. Journal of Hepatology, 2012 , Vol. 56 (6), págs. 1404-1411.
92. Zimmerman MA, Ghobrial RM. *When shouldn't we retransplant?*. Liver Transplant, 2005, Vol. suppl 2, págs. 14-20.
93. Marudanayagam R, Shanmugam V, Sandhu B, Gunson BK, Mirza DF, Mayer D, Buckels J, Bramhall SR. *Liver retransplantation in adults: a single-centre, 25-year experience*. HPB, 2010, Vols. 217-224.
94. Neuberger J, James O *Guidelines for selection of patients for liver transplantation in the era of donor-organ shortage*. s.l. : Lancet, 1999, Vols. 354:1636–1639., págs. 1636–1639.
95. Olthoff KM, Brown Jr RS, Delmonico FL, Freeman RB, McDiarmid SV, Merion RM, et al. *Summary report of a national conference: evolving concepts in liver allocation in the MELD and PELD era*. Liver Transpl , 2003, Vols. A6–A22.

96. OPTN. OPTN/STRR Annual Report Table 9.7a.
http://www.ustransplant.org/annual_reports/current/907a_prevorgtx_lihtm.
97. Neuberger J, Gimson A, Davies M, Akyol M, O'Grady J, Burroughs A, et al *Selection of patients for liver transplantation and allocation of donated livers in the UK*. Gut, 2008, Vol. 57, págs. 252–257.
98. Martí J, Charco R, Ferrer J, Calatayud D, Rimola A, Navasa M, Fondevila C, Fuster J, García-Valdecasas JC. *Optimization of liver grafts in liver retransplantation: a European single-center experience*. Surgery, 2008, Vol. 144 (5), págs. 762-769.
99. B. Pérez-Saborido, J.C. Menéu-Díaz, S. Jiménez de los Galanes, V. Barra, Y. Fundora, M. Abradelo, et al. *Short- and Long-Term Overall Results of Liver Retransplantation: "Doce de Octubre" Hospital Experience*. Transplantation Proceedings, 2009, Vol. 41, págs. 2441-2443.
100. Schaubel DE, Guidinger MK, Biggins SW, Kalbfleisch JD, Pomfret EA, Sharma P et al. *Survival benefit-based deceased-donor liver allocation*. Am J Transplant. 2009 Apr;9 (4 Pt 2):970-81.
101. Markmann JF, Markowitz JS, Yersiz H, Morrissey M, Farmer. *Long-term survival after retransplantation of the liver*. Ann Surg, 1997, págs. 408-18.
102. Doyle HR, Morelli F, McMichael J, Doria C, Aldrighetti L, et al. *Hepatic Retransplantation— an analysis of risk factor asociated with outcome*. 1996, s.l. : transplantation, Vol. 61, págs. 1499-1505.
103. Kim WR, Wiesner RH, Poterucha JJ, Therneau TM, Malinchoc. *Hepatic retransplantation in cholestatic liver disease: Impact of the interval to retransplantation on survival and resource utilization*. Hepatology, 1999, Vol. 30, págs. 395-400.
104. Azoulay D, Linhares MM, Huguet E, Delvart V, Castaing D, et al. *Decision for retransplantation of the liver: An experience an cost based analysis*. Ann Surg, 2002, Vol. 236, págs. 713-21.
105. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath et al. *Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor liver*. Gastroenterology, 2003, Vol. 124, págs. 91-6.
106. Edwards E, Harper A. *Does MELD work for relisted candidates?* . Liver Transpl, 2004, Vol. 10, págs. 510-516.
107. Busuttil RW, Farmer DG, Yersiz H, Hiatt JR, McDiarmid SV, Goldstein LI, et al. *Analysis of long-term outcomes of 3200 liver transplantations over two decades: a single-center experience*. Ann Surg , 2005, Vol. 241, págs. 905-916.
108. Kim HJ, Larson JJ, Lim YS, Kim WR, Pedersen RA, Therneau TM, et al. *Impact of MELD on waitlist outcome of retransplant candidates*. Am J Transplant, 2010, Vol. 10, págs. 2652–2657.
109. WJ., Wall. *Recurrent disease after liver transplantation: implications for the future*. Liver Transplant Surgery, 1997, Vol. 6, págs. 362-7.

110. Llado L, Castellote J, Figueras J. *Is retransplantation an option for recurrent hepatitis C cirrhosis after liver transplantation?* J. Hepatol, 2005, Vol. 42, págs. 468-72.
111. C.B. Bellido, J.M.Á. Martínez, G.S. Artacho, et al. *Have We Changed the Liver Retransplantation Survival?* . Transplantation Proceedings, 2012, Vol. 44, págs. 1526–1529.
112. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. edit. Junta de Andalucía. Consejería de salud. 2002, 2011, ISBN: 978-84-694-2312-7. Sevilla. pag:11-14.
113. Kim HJ1, Larson JJ, Lim YS, et al. *Impact of MELD on Waitlist Outcome of Retransplant candidates.* Am J Transplant. 2010 Dec;10(12):2652-7.
114. Edwards E, Harper A. *Does MELD work for relisted candidates?* S10-S16, s.l. : Liver Transplantation , 2004, Vol. 10.
115. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL et al. *Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index.* Am J Transpl , 2006, Vol. 6, págs. 783-790.
116. Briceño J, Solorzano G, Pera C. *A proposal for scoring marginal liver grafts.* Transpl Int, 2000, Vol. 13:, págs. S249–S252.
117. Northup PG, Pruett TL, Kashmer DM et al. *Donor factors predicting recipient survival after liver retransplantation: the retransplant donor risk index.* Am J Transplant, 2007, Vol. 7, págs. 1984-1988.
118. Schmitt TM, Pruett TL, Kashmer D et al. *Liver retransplantation for hepatitis C: do extended criteria donors affect.* Liver retransplantation, 2007, Liver Transplant , Vol. 13 (supl 1), pág. 443.
119. Marti J, Fuster J, Navasa M, et al. *Effects of Graft Quality on Non-Urgent Liver Retransplantation Survival: Should We Avoid High-Risk Donors?*. World J Surg , 2013, Vol. 36, págs. 2914–2922.
120. Reese PP, Yeh H, Thomasson AM, Shults J, Markmann JF. *Transplant center volume and outcomes after liver retransplantation.* Am J Transplant. 2009 Feb;9(2):309-17.
121. Edwards EB, Roberts JP, McBride MA, Schulak JA, Hunsicker LG. *The effect of the volume of procedures at transplantation centers on mortality after liver transplantation.* N Engl J Med, 1999, Vol. 341, págs. 2049–53.
122. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. *CDC definitions for nosocomial infections, 1988.* Am J Infect Control 1988;16:128-140.
123. Ljungman P, Griffiths P, Paya C. *Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients.* Clin Infect Dis 2002;34:1094-1097.
124. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, Stevens DA, Edwards JE, Calandra T, et al.; for European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal

Infections Cooperative Group and National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group Consensus Group. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. *Clin Infect Dis* 2008; 46:1813-1821.

125. Rosen HR, O'Reilly PM, Shackleton CR, McDiarmid SV, Holt C, Busuttil RW, Martin P. Graft loss following liver transplantation in patients with chronic hepatitis C. *Transplantation*. 1996 Dec 27;62(12):1773-6.

126. Jiménez M, Turrión VS, Lucena JL, Alvira LG, Ardáiz J. Late liver retransplantation versus early liver retransplantation: indications and results. *Transplant Proc*. 2002 Feb;34(1):304-5.

127. Burton JR, Jr., Sonnenberg A, Rosen HR. Retransplantation for recurrent hepatitis C in the MELD era: Maximizing utility. *Liver Transpl*. 2004 Oct;10(10 Suppl 2):S59-64.

128. Meneu Diaz JC, Moreno Gonzalez E, Vicente E, García I, et al. Early mortality in liver retransplantation: a multivariate analysis of risk factors. *Transplant Proc*. 2002 Feb;34(1):301-2.

129. Watt KD, Lyden ER, McCashland TM. Poor survival after liver retransplantation: is hepatitis C to blame. *Liver Transpl*. 2003 Oct;9(10):1019-24.

130. Reed A1, Howard RJ, Fujita S, Foley DP, Langham MR, et al. Liver Retransplantation: A Single-Center Outcome and Financial Analysis. *Transplant Proc*. 2005 Mar;37(2):1161-3.

131. Ubel PA, Arnold RM, Caplan AL. Rationing failure. The ethical lessons of the retransplantation of scarce vital organs. *JAMA* 1993;270:2469-74.

132. Zinberg JM. Legal, regulatory and economic issues facing transplantation In *Transplantation 2000*. Makowka L, Sher LS, editors. Austin, Tex: RG Landes Co; 1994.

133. Bellido CB, Martínez JMA, Gómez LMM, et al. Indicaciones and survival after liver retransplantation. *Transplant Proc*. 2010, March 42(2): 637-640.

134. Bernal Bellido C, Álamo Martínez+ JM, Marín Gómez+ LM, Suárez Artacho G, Serrano Díaz Canedo J, Barrera Pulido L, Padillo Ruiz J, Ferrer T, Sousa JM, Pascasio Acevedo JM, Sayago M, Giraldez A, Cordero E, Gómez Bravo MA. ¿Ha variado la supervivencia en el trasplante hepático?. *Actualizaciones en trasplantes 2012*. Pag 158-164; ISBN 13: 978-84-695-8224-4 Sevilla, 25 de Junio de 2013.

135. De Irala J, Martínez-González MA, Seguí-Gómez M. Diseños de investigación epidemiológica. Editores. *Epidemiología aplicada*. Barcelona: Ariel; 2004. p. 167-256.

136. Yoo HY, Maheshwari A, Thuluvath PJ. Retransplantation of liver: primary graft nonfunction and hepatitis C virus are associated with worse outcome. *Liver Transpl* 2003;9:897-904.

137. Linhares MM, Azoulay D, Matos D, et al. Liver retransplantation: a model for determining long-term survival. *Transplantation* 2006; 81:1016-1021.

138. Sibulesky L , Heckman MG , Perry DK , Taner CB , Willingham DL , Nguyen JH. A single-center experience with biliary reconstruction in retransplantation: duct-to-duct or Roux-en-Y choledochojejunostomy. *Liver Transpl.* 2011 Jun;17(6):710-6.
139. Enestvedt CK, Malik S, Reese PP, Maskin A, Yoo PS, Fayek SA, Abt P, Olthoff KM, Shaked A. Biliary Complications Adversely Affect Patient and Graft Survival After Liver Retransplantation. *Liver Transpl.* 2013 Sep;19(9):965-72.
140. Gastaca M. Biliary complications after orthotopic liver transplantation: a review of incidence and risk factors. *Transplant Proc.* 2012 Jul-Aug;44(6):1545-9.
141. Axelrod DA, Guidinger MK, McCullough KP, Leichtman AB, Punch JD, Merion RM. Association of center volume with outcome after liver and kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2004 Jun;4(6):920-7.
142. Howard RJ. The challenging triangle: Balancing outcomes, transplant numbers and costs. *Am J Transplant.* 2007 Nov;7(11):2443-5.
143. Shaw B, Gordon R, Iwatsuki S, et al: Hepatic retransplantation. *Transplant Proc.* 1985 Feb;17(1):264-271.
144. Facciuto M, Heidt D, Guarrera J, Bodian CA, Miller CM, Emre S, et al. Retransplantation for late liver graft failure: predictors of mortality. *Liver Transpl* 2000;6:174–179.
145. Hong JC, Kaldas FM, Kositamongkol P, et al. Predictive Index for Long-Term Survival After Retransplantation of the Liver in Adult Recipients. Analysis of a 26-Year Experience in a Single Center. *Annals of Surgery* 2011; sep. 254(3):444-449.
146. Crivellin C , De Martin E , Germani T C et al. Risk Factors in Liver Retransplantation: A Single-Center Experience. *Transplantation Proceedings* 2011; 43: 1110–1113.
147. Torres-Quevedo R, Moya-Herraiz A, San Juan F, et al. Indications and results of liver retransplantation: experience with 1181 patients in the hospital universitario La FeCir Esp. 2010 Jun; 87(6): 356-63.
148. Ghabril M, Dickson R, Wiesner R. Improving outcomes of liver retransplantation: an analysis of trends and the impact of hepatitis C infection. *Am J Transplant* 2008; 8: 404–411.
149. 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 27;71(12):1765-71.
150. Greig PD, Forster J, Superina RA, et al. Donor-specific factors predict graft function following liver transplantation. *Transplant Proc.* 1990 Aug;22(4):2072-3.
151. González FX, Rimola A, Grande L, Antolin Met al. Predictive factors of early graft function in human liver transplantation. *Hepatology.* 1994 Sep;20(3):565-73.
152. Yersiz H, Shaked A, Olthoff K, et al. Correlation between donor age and the pattern of liver graft recovery after transplantation. *Transplantation.* 1995 Oct 27;60(8):790-4.

153. Hoofnagle JH, Lombardero M. Liver donor age and outcome of liver transplantation. *Hepatology*. 1996 Jul;24(1):89-96.
154. Kim M, Olthoff Robert S, Brown, Jr., Francis L, Delmonico, Richard B, Freeman, Sue V, McDiarmid, Robert M, Merion, J, Michael Millis, John P, Roberts, Abraham Shaked,1 Russell H, Wiesner, and Michael R, Lucey. Summary Report of a National Conference: Evolving Concepts in Liver Allocation in the MELD and PELD Era. *Liver Transpl*. 2004 Oct;10(10 Suppl 2):A6-22.
155. Marino IR, Doyle HR, Doria C, et al. Outcome of liver transplantation using donors 60 to 79 years of age. *Transplant Proc*. 1995 Feb;27(1):1184-5.
156. Grazi GL, Jovine E, Frena A, et al. Influence of donor data on the outcome of liver transplantation. *Transplant Proc*. 1991 Oct;23(5):2483-4.
157. Alexander JW, Vaughn WK. The use of 'marginal' donors for organ transplantation: the influence of donor age on outcome. *Transplantation*. 1991 Jan;51(1):135-41.
158. Stockmann M, Steinmüller T, Noiting S, et al. Posttransplant diabetes mellitus after orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc*. 2002 Aug;34(5):1571-2
159. Navasa M, Bustamante J, Marroni C, et al. Diabetes mellitus after liver transplantation: prevalence and predicitive factors. *J Hepatol*. 1996 Jul;25(1):64-71.
160. Blanco JJ, Herrero JI, Quiroga J, Sangro B, Gómez-Manero N, Pardo F, et al. Liver transplantation in cirrhotic patients with diabetes mellitus: mid-term results, survival and adverse events *Liver Transpl*. 2001 Mar;7(3):226-33.
161. Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, et al. Evolution of Causes and Risk Factors for Mortality Post Liver Transplant: Results of the NIDDK Long Term Follow-up Study. *Am J Transplant*. 2010 Jun;10(6):1420-7.
162. John PR, Thuluvath PJ, Outcome of liver transplantation in patients with diabetes mellitus: a case-control study. *Hepatology*. 2001 Nov;34(5):889-95.
163. Hricik D, Lautman J, Bartucci MR, Moir EJ, Mayes JT, Schulak JA. Variable effects of steroid withdrawal on blood pressure reduction in cyclosporine-treated renal transplant recipients *Transplantation*. 1992 Jun;53(6):1232-5.
164. Neal D, Gimson A, Gibbs P, Alexander G. Beneficial effects of converting liver transplant recipients from cyclosporine to tacro- limus on blood pressure, serum lipids and weight. *Liver Transpl*. 2001 Jun;7(6):533-9.
165. Reding R. Steroid withdrawal in liver transplantation: benefits, risks, and unanswered questions. *Transplantation*. 2000 Aug 15;70(3):405-10.
166. Wenke K, Meiser B, Thiery J, et al. Simvastatin reduces graft vessel disease and mortality after heart trans- plantation. A four-year randomized trial. *Circulation*. 1997 Sep 2;96(5):1398-402.

167. Rimola A, Navasa M, Grande L: Liver transplantation in cirrhotic patients with ascites. En: Arroyo V, Ginés P, Rodes J, Schrier RW (eds.). Ascites and renal dysfunction in liver disease. Pathogenesis, diagnosis, and treatment. Abingdon: Blackwell Science, Ltd. 522-537, 1999.
168. González E, Rimola A, Navasa M, Andreu H, Grande L, García-Valdecasas JC, Cirera I, Visa J, Rodés J: Liver transplantation in patients with non-biliary cirrhosis: prognostic value of preoperative factors. *J Hepatol.* 1998 Feb;28(2):320-8.
169. Adam R, Cailliez V, Majno P, et al. Normalized intrinsic mortality risk in liver transplantation: European Liver Transplant Registry study. *Lancet.* 2000 Aug 19;356(9230):621-7.
170. Yao FY, Saab S, Bass NM, Hirose R, Ly D, Terrault N, et al. Prediction of survival after liver retransplantation for late graft failure based on preoperative prognostic scores. *Hepatology* 2004;39:230–238.
171. Bilbao I, Figueras J, Grande L, et al. Risk Factors for Death Following Liver Retransplantation. *Transplantation Proceedings* 2003; 35: 1871–1873.
172. Bilbao I, Figueras J, Grande L, et al. Risk Factors for Death Following Liver Retransplantation. *Transplantation Proceedings* 2003; 35: 1871–1873.
173. Yoo PS, Umman V, Rodriguez-Davalos MJ, Emre SH. Retransplantation of the liver : review of current literature for decision making and technical considerations. *Transplantation Proceedings* 2013: 45;854-859.
174. Hideya Kamei, MD, Mamoun Al-Basheer, MD, Jeffrey Shum, MD, et al. Comparison of short- and long-term outcomes after early versus late liver retransplantation: a single-center experience. *Journal of surgical research* 185 (2013) 877-882.
175. Steib CJ, Gerbes AL, Bystron M, et al. Kupffer cell activation in normal and fibrotic livers increases portal pressure via thromboxane A(2). *J Hepatol.* 2007 Aug;47(2):228-38.
176. Fiorini RN, Shafizadeh SF, Polito C, et al. Anti-endotoxin monoclonal antibodies are protective against hepatic ischemia/reperfusion injury in steatotic mice. *Am J Transplant.* 2004 Oct;4(10):1567-73.
177. Pratschke S, Meimarakis G, Bruns CJ, Kaspar M, Prix N, Zachoval R, Guba M, Jauch KW, Loehe F, Angele MK . Temporary intraoperative porto-caval shunt: useless or beneficial in piggy back liver transplantation?. *Transpl Int.* 2013 Jan;26(1):90-8.
178. Pascher A, Neuhaus P. Biliary complications after deceased-donor orthotopic liver transplantation. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2006;13(6).
179. Foley DP, Fernandez LA, Levenson G, Anderson M, Mezrich J, Sollinger HW, D'Alessandro A. Biliary complications after liver transplantation from donation after cardiac death donors: an analysis of risk factors and long-term outcomes from a single center *Ann Surg.* 2011 Apr;253(4):817-25.

180. Abt P, Crawford M, Desai N, Markmann J, Olthoff K, Shaked A. Liver transplantation from controlled nonheart- beating donors: an increased incidence of biliary complications. *Transplantation*. 2003 May 27;75(10):1659-63.
181. Sanchez-Urdazpal L, Gores GJ, Ward EM, Maus TP, Wahlstrom HE, Moore SB, Wiesner RH, Krom RA. Ischemic-type biliary complications after orthotopic liver transplantation. *Hepatology*. 1992 Jul;16(1):49-53.
182. Wang MF, Jin ZK, Chen DZ, Li XL, Zhao X, Fan H. Risk factors of severe ischemic biliary complications after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2011, August 10(4) 374-9.
183. Zhou GW, Cai WY, Li HW, Zhu Y, Fung JJ. Experiences relating to management of biliary tract complications following liver transplantation in 96 cases. *Chin Med J (Engl)*. 2002 Oct;115(10):1533-7.
184. Andres A, Gerstel E, Combescure C, Asthana S, Merani S, Majno P, Berney T, Morel P, Kneteman N, Mentha G, Toso C. A score predicting survival after liver retransplantation for hepatitis C virus cirrhosis. *Transplantation*. 2012 Apr 15;93(7):717-22.
185. Carrión JA , Navasa M , X Forns . Retransplantation in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *J Hepatol* . 2010 Nov; 53 (5) :962-70.
186. Sheiner PA, Schluger LK, Emre S, Thung SN, Lau JY, Guy SR., et al. Retransplantation for hepatitis C. *Liver Transpl Surg*. 1997 Mar;3(2):130-6.
187. Forman LM. To transplant or not to transplant recurrent hepatitis C and liver failure. *Clin Liver Disease* . 2003 Aug (7) 3: 615-29.
188. Neff GW, O'Brien CB, Nery J, et al. Factors That Identify Survival After Liver Retransplantation for Allograft Failure Caused by Recurrent Hepatitis C Infection. *Liver Transpl*. 2004 Dec;10(12):1497-503.
189. Mario Angelico, Ilaria Lenci. M. Berenguer (ed.) Donor Recipient Matching in HCV-Infected Patients., *Hepatitis C Virus and Liver Transplantation*, 15 DOI 10.1007/978-1-4614-8438-7_2,(15-24)
190. Berenguer M, Paulo A, Morno R, et al.. Severe recurrent hepatitis C following liver. retransplantation for HCV-related graft cirrhosis. *Liver Transpl*. 2003 Mar;9(3):228-35.
191. Carmiel-Haggai M, Fiel MI, Gaddipati HC, et al: Recurrent hepatitis C after retransplantation: factors affecting graft and patient outcome *Liver Transpl*. 2005 Dec;11(12):1567-73.
192. Gastaca M. Extended criteria donors in liver transplantation: Adapting donor quality and recipient. *Transplant Proc*. 2009 Apr;41(3):975-9.
193. Álamo JM, Barrera L, Marín LM, et al. Results of Liver Transplantation With Donors Older Than 70 Years: A Case-Control Study . *Transplant Proc*. 2011 Jul-Aug;43(6):2227-9.

194. Maggi U, Andorno E, Rossi G, et al. (2012) Liver Retransplantation in Adults: The Largest Multicenter Italian Study. *PLoS ONE* 2012, 7(10).
195. Ravaioli M, Grazi GL, Ercolani G, et al. Efficacy of MELD score in predicting survival after liver Retransplantation. *Transpl Proc.* 2004, 36:2748–2749.
196. Onaca N, Levy MF, Ueno T, Martin AP, Sanchez EQ, et al. An outcome comparison between primary liver transplantation and retransplantation based on the pretransplant MELD score. *Transpl Int.* 2006, 19:282–287.
197. Boin IF, Ataide EC, Leonardi MI, Stucchi R, Seva-Pereira T, Pereira IW, Cardoso AR, Caruy CA, Luzo A, Leonardi LS.. Elderly Donors for HCV Versus Non-HCV Recipients: Patient Survival Following Liver Transplantation. *Transplant Proc.* 2008 Apr;40(3):792-6.
198. Pirenne J, Declauwe H, Aerts R: Patients transplanted for hepatitis C should not receive organs from older donors. *Hepatology* 2001 34:409.
199. Bueno FS, Ortiz ML, Bermejo J, et al: Prognostic factors for hepatitis C recurrence in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Transpl Immunol.* 2006 Dec;17(1):47-50.
200. Franco CC, Martnez JM, Bellido CB, Artacho GS, Gomez LM, Diez-Canedo JS, Aunion CD, Ruiz FJ, Bravo MA. Results of Liver Transplants From Donors Aged 70 Plus: Analysis of Andalusian Transplant Register. *Transplant Proc.* 2013 Dec;45(10):3647-9.
201. Oh CK, Sanfey HA, Pelletier SJ, Sawyer RG, McCullough CS, Pruett TL CK. Implication of advanced donor age on the outcome of liver transplantation. *Clin Transplant.* 2000 Aug;14(4 Pt 2):386-90.
202. Ballarin R, Cucchetti A, Spaggiari M . et al. Long-Term Follow-Up and Outcome of Liver Transplantation From Anti-Hepatitis C Virus-Positive Donors: A European Multicentric Case-Control Study. *Transplantation.* 2011 Jun 15;91(11):1265-72.
203. Northup PG, Argo CK, Nguyen DT, et al. Liver allografts from hepatitis C positive donors can offer good outcomes in hepatitis C positive recipients: a US National Transplant Registry analysis. *Transpl Int.* 2010 Oct;23(10):1038-44.
204. Ciria R. Pleguezuelo M, Khorsandi SE, et al. Strategies to reduce hepatitis C virus recurrence after liver transplantation. *World J. Hepatol.* 2013 May 27;5(5):237-50.
205. Habib S, Berk B, Chang CC et al. MELD and prediction of post-liver transplantation survival. *Liver Transpl.* 2006 Mar;12(3):440-7.
206. Kanwal F, Dulai GS, Spiegel BM, YeeHF, Gralnek IM. A comparison of liver transplantation outcomes in the pre- vs. post-MELD eras. *Aliment Pharmacol Ther.* 2005 Jan 15;21(2):169-77.
207. Johnson SR, Alexopoulos S, Currym, Hanto DW. Primary nonfunction (PNF) in the MELD Era: An SRTR database analysis. *Am J Transplant.* 2007 Apr;7(4):1003-9.

208. Child CG Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. En: Child CG 3rd, ed. The Liver and Portal Hypertension. Volume 1. Major Problems in Clinical Surgery. Philadelphia: Saunders, 1964; p. 1-85.
209. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding esophageal varices. *Brit J Surgery* 1973;60:646-9.
210. Reuben A. Child comes of age. *Hepatology* 2002;35:244-5.
211. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank P, Borg PCJ. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. 2000 Apr;31(4):864-71.
212. Desai NM, Mange KC, Crawford MD, et al. Predicting outcome after liver transplantation: utility of the model for end-stage liver disease and a newly derived discrimination function. *Transplantation*. 2004 Jan 15;77(1):99-106.
213. Charlton M, Kasparova P, Weston S, Lindor K, Maor-Kendler Y, Wiesner RH, et al. Frequency of nonalcoholic steatohepatitis as a cause of advanced liver disease. *Liver Transpl*. 2001 Jul;7(7):608-14.
214. Álamo JM, Gómez MA, Pareja F., et al. Morbidity and Mortality in Liver Retransplantation. *Transplant Proc*. 2006 Oct;38(8):2475-7.
215. Evans RW, Manninen DL, Dong FB. An economic analysis of liver transplantation: costs, insurance coverage, and reimbursement. The National Cooperative Transplantation Study: Final report. Seattle, WA: Battelle-Seattle Research Center, June 1991:32.
216. Busuttil RW, Farmer DG, Yersiz H, et al. Analysis of long-term outcomes of 3200 liver transplantations over two decades: a single-center experience *Ann Surg*. 2005 Jun;241(6):905-16; discussion 916-8.
217. Thuluvath PJ, Guidinger MK, Fung JJ, et al. Liver transplantation in the United States, 1999–2008. *Am J Transplant*. 2010;10:1003–1019.
218. Ghobrial RM. Retransplantation for recurrent hepatitis C. *Liver Transpl*. 2002 Oct;8(10 Suppl 1):S38-43.

ANEXOS



ANEXO I

CONSENTIMIENTO

CONSENTIMIENTO INFORMADO DEL PACIENTE

Título del estudio: "ESTUDIO OBSERVACIONAL, REPROSPECTIVO Y MULTICÉNTRICO PARA EVALUAR EL RETRASPLANTE HEPÁTICO ELECTIVO EN ESPAÑA"

Código del protocolo: AST-INM-2011-01

Yo, (nombre y apellidos)

-
- He leído la hoja de información que se me ha entregado.
 - He podido hacer preguntas sobre el estudio.
 - He recibido suficiente información sobre el estudio.
 - He hablado con el Dr.

Comprendo que mi participación es voluntaria y no repercute en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Presto los siguientes datos de contacto para que se pueda realizar correctamente el seguimiento del estudio:

Número de teléfono:

Mejor horario para recibir una llamada: de a

Fecha
Firma del participante

Fecha
Firma del investigador



ANEXO II

COMITE ETICO



ASUNTO: PROPUESTA DE RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

DESTINATARIO: D. Eugenia García

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha 13 de Junio de 2011, por **Dña Eugenia García**, en representación de **Salutis Research S.L.** para la clasificación del estudio titulado **"Estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico para evaluar el trasplante hepático electivo en España"**, con código **AST-INM-2011-01**, y cuyo promotor es **Astellas Pharma SA**, se emite propuesta de resolución.

La Subdirección General de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, ⁽¹⁾ propone clasificar el estudio citado anteriormente como **"Estudio Posautorización con Otros Diseños diferentes al de seguimiento prospectivo"** (abreviado como EPA-OD).

Se han tenido en cuenta en la presente propuesta de resolución las respuestas remitidas por el solicitante con fecha **6 de JULIO de 2011**, en contestación a las aclaraciones solicitadas el **22 de Junio**.

Para el inicio del estudio no se requiere la autorización previa de ninguna autoridad competente (AEMPS o CCAA)⁽²⁾. No obstante, salvo que haya sido presentada para la clasificación del estudio, el promotor deberá remitir a la AEMPS ⁽³⁾ la siguiente documentación antes del inicio del estudio:

- Protocolo completo (una copia en papel y otra en formato electrónico), incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma.
- Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.

A todos los efectos, se le notifica la propuesta de resolución del procedimiento de clasificación de estudio clínico o epidemiológico, y se le comunica que dispone de un plazo de quince días para presentar alegaciones y cuantos documentos estime necesaria o los que a su derecho convenga.

Madrid, a 18 de Julio de 2011
La Jefe de División de Farmacovigilancia y Farmacoepidemiología

P.a. 

María Dolores Montero Corominas

¹ Son de aplicación al presente procedimiento la Ley 30/1992, de 26 de noviembre, de Régimen Jurídico de las Administraciones Públicas y del Procedimiento Administrativo Común; la Ley 12/2000, de 29 de diciembre, de medidas fiscales, administrativas y de orden social; la Ley 29/2006, de 26 de julio, de Garantías y Uso Racional de los Medicamentos y Productos Sanitarios; el Real Decreto 203/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos; el Real Decreto 823/1999, de 26 de marzo, por el que se aprueba el Estatuto de la Agencia Española del Medicamento; el Real Decreto 1344/2007, de 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano y la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios postautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano.

² De acuerdo con la Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre.

³ Los documentos se enviarán a la siguiente dirección postal: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia, Parque Empresarial "Las Mercedes", Edificio B, C/ Congreso, 1, 28002 Madrid.



Servicio Andalúz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

CONFORMIDAD DE LA DIRECCION DEL CENTRO

D. Fco. Javier Torrubia Romero, Director Gerente del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, y vista la autorización del Comité de Ética de la Investigación de Centro,

CERTIFICA

Que conoce la propuesta realizada por el Promotor **ASTELLAS PHARMA, S.A.**, para que sea realizado en este Centro el Estudio Postautorización Observacional Prospectivo código de protocolo **AST-INM-2011-01** titulado **2011EP/015 "Estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico para evaluar el trasplante hepático electivo de España"**. Protocolo versión 1.3 de fecha 26 de agosto de 2011. Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado versión 1.1 de fecha 26 de agosto de 2011, y que será realizado por la Dra. Dña. Carmen Bernal Bellido, como Investigador Principal.

Que está de acuerdo con el contrato firmado entre el Centro y el Promotor en el que se especifican todos los aspectos económicos de este Estudio Postautorización Observacional.

Que acepta la realización de dicho Estudio en este Centro.

Lo que firma en Sevilla, a quince de febrero de 2012

Fco. Javier Torrubia Romero
DIRECTOR GERENTE

Documento de firma del protocolo por el Investigador Coordinador

Don Dr. Miguel Ángel Gómez Bravo
Servicio: Cirugía
Centro: Hospital Univ. Virgen del Rocío

Hace constar:

Que ha evaluado el protocolo del estudio titulado: "Estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico, para evaluar el trasplante hepático selectivo en España" (Título corto: Estudio RETRASPLAN).

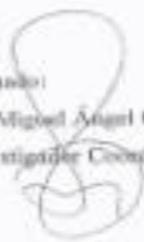
Código del promotor: Estudio RETRASPLAN-2011-01

Cuyo promotor es Astellas Pharma S.A.

- Que el estudio respeta las normas éticas aplicables a este tipo de estudios.
- Que acepta participar como investigador coordinador en este estudio observacional.
- Que cuenta con los recursos materiales y humanos necesarios para llevar a cabo el estudio, sin que ello interfiera en la realización de otro tipo de estudios ni en otras tareas que le sean habitualmente encomendadas.
- Que se compromete a que cada sujeto sea tratado y controlado siguiendo lo establecido en el protocolo con dictamen favorable por el Comité Ético de Investigación Clínica.
- Que respetará las normas éticas y legales aplicables a este tipo de estudios y seguirá las normas de buena práctica clínica en su realización.
- Que los colaboradores que necesita para realizar el estudio propuesto son idóneos.

En Sevilla, a 1 de Febrero de 2011

Firmado:
Dr. Miguel Ángel Gómez Bravo
Investigador Coordinador



PÁGINA DE FIRMAS

Código Protocolo: AST-INM-2011-01

Versión v1.3

Fecha: 26 de agosto de 2011

Promotor del Estudio:

Astellas Pharma SA
Paseo del Club Deportivo, 1. Bloque 14, 2ª Planta
28223 – Madrid

Emilio Pedrosa Alonso
Director Médico de Astellas Pharma SA

Firma

Fecha

Investigador coordinador:

Dr. Miguel Ángel Gómez Bravo
Servicio de cirugía digestiva y trasplante hepático
Hospital Virgen del Rocío
Sevilla

Sevilla


Firma

2. Sep. 2011
Fecha

Dra. Carmen Bernal
Servicio de cirugía digestiva y trasplante hepático
Hospital Virgen del Rocío
Sevilla

Sevilla


Firma

2. Septiembre 2011
Fecha

ANEXO III

CENTROS PARTICIPANTES

LISTADO DE CENTROS PARTICIPANTES

H. CENTRAL DE ASTURIAS

H. RIO HORTEGA. VALLADOLID

H. CLINICO. ZARAGOZA

H. LA FE. VALENCIA

H. PUERTA DE HIERRO. MAJADAHONDA

H. A CORUÑA

H. GREGORIO MARAÑÓN. MADRID

H. RAMÓN Y CAJAL. MADRID

H. CLINICO DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

H. DE CRUCES. BILBAO

H. REINA SOFIA. CORDOBA

H. VIRGEN DEL ROCIO. SEVILLA



ANEXO IV

ABREVIATURAS

AZA	Azatioprina
CB	Complicación biliar
CBP	Cirrosis biliar primaria
CH	Concentrados de hematíes
CI	Índice de confianza
CMV	Citomegalovirus
CPRE	Colangiografía transparietohepática
CsA	Ciclosporina
D	Donante
dl	Decilitros
DRI	Donor Risk Index
ELTH	Registro Europeo de trasplante hepático
h	Hora
HAT	Trombosis de la arteria hepática
HAI	Hepatopatía autoinmune
HTA	Hipertensión arterial
IMC	Índice de masa corporal
INR	International normalized ratio
IR	Insuficiencia Renal
IRC	Insuficiencia Renal Crónica
MELD	Model for End-stage Liver Diseases
mTOR	Mammalian Target of Rapamycin
mts	Minutos
mg	Miligramos
ONT	Organización Nacional de Trasplantes
OPTN	Organ procurement and transplantation network
PFN	Malfunción primaria del injerto
pmp	Personas por millón de población
R	Receptor
RAC	Rechazo Agudo Celular
ReTH	Retrasplante hepático
RETH	Registro Español de trasplante hepático
ReThe	Retrasplante hepático electivo
ReTHu	Retrasplante hepático urgente
SETH	Sociedad Española de Trasplante Hepático
TA	Tension arterial
TH	Trasplante hepático
TIPS	Transyugular intrahepáticos porto-sistemic shunts
UCI	Unidad de cuidados intensivos
UNOS	United network for organ sharing
VEB	Virus Epstein Bar
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus hepatitis C
VHC	Virus de la hepatitis C
VIH	Virus s de la Inmunodeficiencia humana
>	Mayor que
<	Menor que

