

INFLUENCIA DE LA EDAD Y LA COMORBILIDAD DEL DONANTE Y DEL RECEPTOR EN LAS COMPLICACIONES PRECOCES TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO

** Influence of the donor's and the recipient's age and comorbidity on
early complications after liver transplantation **



Universidad
Zaragoza

Autor: Paula Ocabo Buil. MIR – Medicina Intensiva

Tutor: Beatriz Virgós Señor

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa

Máster Universitario en Iniciación a la investigación en Medicina

Indice de contenidos

1. Abstract.....	3
2. Introducción.....	5
2.1 Indicaciones.....	5
2.2 Contraindicaciones.....	11
2.3 Papel del donante.....	11
2.3 Complicaciones en el periodo precoz postrasplante hepático.....	13
3. Estado actual del tema	17
4. Objetivos.....	18
5. Material y métodos.....	19
6. Resultados.....	21
7. Discusión.....	26
8. Bibliografía.....	30
9. Anexo	36

1. Abstract

Introduction: Orthotopic liver transplantation (OLT) is an effective treatment in cases of terminal liver failure. The shortage of donors and the far from negligible mortality rate on the waiting list have led to more and more grafts from elderly donors being accepted.

Objective: To analyse the connection between the donor's and the recipient's age and comorbidity with the main early complications in the recipient.

Material and methods: Retrospective analytical observational study which included liver transplants performed on adults at the "Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa" between January 2016 and March 2017. We analysed baseline variables of liver donors and recipients and studied their connection with early complications in the first month after liver transplantation.

Results: A total of 41 liver transplants were included in the study period. The average age in the donor group was 61.3 ± 18.6 years, while in the recipient group it was 52.9 ± 7.36 years. The first month after liver transplantation saw 31.7% of biliary complications, 19.5% of vascular complications, 19.5% of parenchymal complications and 9.8% of mortality. There was a significant connection between the presence of diabetes mellitus (DM) in the donor and the development of biliary complications ($p=0.002$). When the recipient's age was greater than 65 years, there was a significant connection with higher mortality in the first month after transplantation ($p=0.049$). As for comorbidity, a Charlson Comorbidity Index score in the recipient of greater than or equal to 3 points was significantly related to a higher number of vascular complications, infections, and acute renal failure, while the presence of peripheral vascular disease in the recipient resulted in increased mortality and greater vascular complications.

Discussion: The use of elderly donors for liver transplantation is currently a necessity but may involve more postoperative complications in some patients. It is therefore important to avoid any factors which foresee such complications in both the donor and the recipient. The results of our study demonstrate that elderly recipients, along with comorbidities such as DM in the donor or peripheral vasculopathy in the recipient, are connected to a higher rate of complications after transplantation and even a higher mortality rate.

Introducción: El trasplante ortotópico de hígado (TOH) es un tratamiento efectivo en la disfunción hepática terminal. La escasez de donantes y la nada desdeñable mortalidad en lista de espera han favorecido que cada vez más se acepten injertos de donantes añosos.

Objetivo: Analizar la asociación entre la edad y la comorbilidad del donante y del receptor con las principales complicaciones precoces en el receptor.

Material y Métodos: Estudio retrospectivo analítico observacional que ha incluido los trasplantes hepáticos realizados en adultos en el “Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa” desde Enero de 2016 hasta Marzo de 2017. Se han analizado variables basales de los donantes y receptores hepáticos y estudiado su asociación con las complicaciones precoces en el primer mes tras el trasplante hepático.

Resultados: En el período de estudio se incluyeron un total de 41 trasplantes hepáticos. En el grupo de donantes la edad media fue de 61.3 ± 18.6 años y en el grupo de receptores la edad media fue de 52.9 ± 7.36 años. Durante el primer mes tras el trasplante hepático se produjeron un 31.7% de complicaciones biliares, un 19.5% de complicaciones vasculares, un 19.5% de complicaciones parenquimatosas y un 9.8% de mortalidad. La presencia de diabetes mellitus (DM) en el donante se asoció significativamente a aparición de complicaciones biliares ($p=0.002$). La edad del receptor mayor de 65 años se asoció significativamente a una mayor mortalidad en el primer mes tras el trasplante ($p=0.049$). En cuanto a la comorbilidad, un índice de comorbilidad de Charlson en el receptor mayor o igual a 3 puntos se relacionó significativamente con más complicaciones vasculares, infecciones e insuficiencia renal aguda, y la presencia de enfermedad vascular periférica en el receptor condicionó una mayor mortalidad y mayores complicaciones vasculares.

Discusión: El trasplante hepático de donantes añosos es actualmente una necesidad pero puede implicar mayores complicaciones postoperatorias en algunos pacientes. Por ello es importante evitar aquellos factores que tanto en el donante como en el receptor que puedan predecir dichas complicaciones. Los resultados de nuestro estudio demuestran que los receptores de edad avanzada junto a comorbilidades como la DM en el donante o la vasculopatía periférica en el receptor se asocian a una mayor tasa de complicaciones tras el trasplante e incluso a una mayor mortalidad.

2. Introducción

Ha pasado poco tiempo desde el primer trasplante ortotópico de hígado (TOH) realizado con éxito allá por 1967 en Estados Unidos, de la mano del doctor Thomas Starzl.¹ Desde aquel momento, el TOH se ha convertido en una terapia clave en el tratamiento para determinadas enfermedades agudas que cursan con fracaso hepático precoz, como en procesos hepáticos crónicos de diversa etiología, que también abocan a un fracaso en la función hepática.

Las tasas de supervivencia tras el TOH han aumentado significativamente en los últimos 25 años consiguiendo actualmente ratios de supervivencia del 96% al primer año y del 71% en los 10 años siguientes al trasplante.² Este éxito en gran parte se atribuye a los avances en los fármacos inmunosupresores, en los líquidos de preservación y en las mejoras tanto en las técnicas quirúrgicas como en el diagnóstico precoz de las complicaciones post-TOH.³ Además, también se han ampliado las indicaciones del TOH, aumentando de esta forma la población candidata a ser trasplantada. Esta mayor demanda de órganos para el trasplante ha obligado a incrementar el pool de potenciales donantes a expensas de incluir a donantes de más edad, consiguiendo de esta forma disminuir la mortalidad en lista de espera para TOH.⁴ El aumento de potenciales donantes ha sido posible gracias a la mejora en la identificación de los potenciales donantes, en las pruebas de imagen que permiten realizar precozmente el diagnóstico de muerte encefálica y su inclusión en nuevos protocolos, y a una mayor sensibilización del personal sanitario hacia los procedimientos de donación.

2.1 Indicaciones

El trasplante hepático debería considerarse en cualquier paciente con una enfermedad hepática terminal, en cuyo caso la esperanza de vida tras el TOH sería superior a la historia natural de la propia enfermedad o bien en el que se prevea una mejora significativa en su calidad de vida. En general, se acepta la inclusión en lista de espera para TOH a pacientes con una esperanza de vida en ausencia del trasplante igual o

menor a un año, o si el paciente disfruta de una calidad de vida inaceptable, como consecuencia de su enfermedad hepática.

La indicación más frecuente del TOH es la enfermedad hepática terminal secundaria a una cirrosis hepática en la que se han desarrollado sus complicaciones mayores como la hemorragia digestiva por varices esofágicas, la ascitis refractaria o de difícil control, el síndrome hepatorenal, la peritonitis bacteriana espontánea (PBE) y la encefalopatía hepática. La cirrosis hepática puede tener diferentes etiologías. La cirrosis alcohólica encabeza la lista de diagnóstico de receptores hepáticos con un 29% del total de causas, seguida de la cirrosis por infección por virus de la hepatitis C (VHC) con un 22.6%⁵. La hepatitis grasa no alcohólica ha experimentado un aumento significativo en los últimos años⁶. Otras causas de cirrosis hepática menos frecuentes son la hepatitis autoinmune, la colangitis biliar primaria, la colangitis esclerosante primaria y la hemocromatosis y enfermedad de Wilson.

En los pacientes con cirrosis hepática, la clasificación de Child- Pugh se ha empleado tradicionalmente para evaluar el pronóstico y la supervivencia de estos pacientes pero en los últimos años ha sido superada por la clasificación MELD (Model for End-stage Liver Disease).⁷ La clasificación MELD inicialmente fue pensada para evaluar el pronóstico a 3 meses de aquellos pacientes cirróticos intervenidos de TIPS (Shunt portosistémico trasjugular).⁸ ⁹Se trata de un modelo matemático que incorpora los niveles en sangre de creatinina, bilirrubina y el International Normalized Ratio (INR). Es una escala continua de puntuación que va de 6 a 40 puntos y que se correlaciona con una supervivencia a 3 meses del 90 al 7% respectivamente. Hoy en día, la clasificación MELD tiene valor pronóstico en la cirrosis y se utiliza para priorizar a los pacientes en lista de espera para TOH. Su aplicación ha demostrado que el riesgo que supone trasplantar a un paciente con una puntuación < 15 es mayor que el beneficio en la mayoría de los casos,¹⁰ salvo en los pacientes con hepatocarcinoma localizado.

Además de la cirrosis hepática, otras indicaciones de TOH son la presencia de un carcinoma hepatocelular (HCC) localizado y la insuficiencia hepática aguda grave. El fallo hepático agudo es una indicación urgente de TOH. Infecciones víricas (especialmente por el virus de la hepatitis A y B), fármacos (como el paracetamol) y tóxicos no farmacológicos son las causas más frecuentes de fallo hepático agudo. Así,

las hepatitis seronegativas son una causa importante de TOH por fallo hepático agudo.¹¹ El TOH ha revolucionado el pronóstico del fallo hepático agudo pasando de una supervivencia del 10- 20% al 75-80% en el primer año y al 70% en los siguientes 5 años.¹² Las principales causas que conducen a un TOH en España se muestran en la Figura 1.

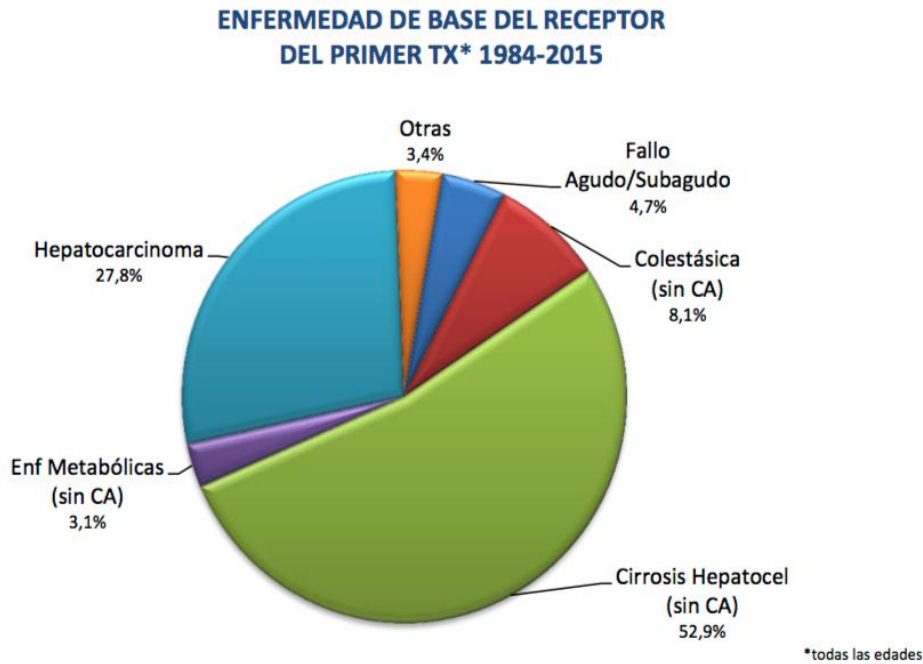


Figura 1. Enfermedad de base del receptor de TOH según el registro español de trasplante hepático de la Organización Nacional de Trasplante (ONT).

La “American Association for the Study of Liver Diseases” (AASLD) junto con la “American Society of Transplantation”, asociaciones de gran prestigio a nivel mundial en el campo de la hepatología, han establecido una serie de indicaciones y consideraciones para el TOH que se resumen y explican a continuación.

Consideraciones generales de la AASLD para el TOH

La evaluación para TOH debería considerarse en aquel paciente cirrótico con alguna complicación como ascitis, encefalopatía hepática, hemorragia por varices esofágicas o enfermedad hepática con una puntuación MELD >15 con un grado de recomendación (1A), así mismo, aunque con un grado de recomendación menor (2B), los pacientes que

experimenten un empeoramiento de su función renal evidencia de una rápida descompensación hepática, deben ser evaluados de forma temprana como candidatos a TOH.¹³

Para los candidatos a TOH en los que el MELD no refleja la gravedad de la enfermedad hepática (como por ejemplo en el síndrome hepatopulmonar o la ascitis refractaria), existen grupos de revisión que modifican la puntuación MELD ajustándola a la severidad real (1B) y pudiendo así priorizar este tipo de pacientes en la lista de espera.

Hay que remarcar, que según las recomendaciones de la ASSLD, en ausencia de comorbilidades significativas, una edad superior a 70 años no contraindica el TOH (2B). Además, los candidatos a trasplante deben tener un adecuado soporte familiar (1B). La obesidad grado 3 (IMC > 40) contraindica de forma relativa el TOH, aunque se debe llevar a cabo consejo nutricional en todos los candidatos (1A) sean o no obesos. Así mismo el consumo de tabaco debería prohibirse (1A).

Consideraciones específicas según la AASLD

Los candidatos a trasplante por VHC tienen las mismas indicaciones para TOH que cualquier otra etiología causante de cirrosis (1A) pero en ellos es fundamental la terapia antiviral pre-TOH para reducir el riesgo de recurrencia de VHC post-TOH. (1B) Lo mismo ocurre con los pacientes infectados con VHB (1A).

El TOH debe considerarse ante todo paciente con hepatitis autoinmune descompensada que no responde a otras terapias médicas (1A) o en aquellas que se presentan como fallo agudo si la recuperación es poco probable (1B). El TOH también está indicado en las descompensaciones de colangitis biliar primaria (1A) y síntomas como el prurito severo, refractario a terapia médica, puede estar también indicado (1B). Además, el TOH es una terapia efectiva para la descompensación hepática por colangitis esclerosante primaria incluyendo la colangitis recurrente y la sepsis (1A).

Los pacientes con cirrosis hepática alcohólica deben recibir una evaluación psicosocial así como fijar metas en el tratamiento y la adicción (1A). Dada la naturaleza crónica de

la dependencia del alcohol, el monitorización continuo es una parte importante de un plan de tratamiento integral (1B).

El TOH es una terapia efectiva en el hepatocarcinoma siguiendo los criterios de Milan (1A). Y debería ser una opción en aquellos hepatocarcinomas en los que inicialmente no cumplían los criterios de Milán pero que tras recibir tratamiento sí que los cumplen (2C). Los pacientes diagnosticados precozmente de colangiocarcinoma calificado como irresecable debido a la enfermedad parenquimatososa o a la localización anatómica, pueden ser valorados para TOH si antes reciben terapia neoadyuvante con quimioembolización (1B). Los pacientes con colangiocarcinoma que son potencialmente candidatos a TOH deben ser trasladados a centros con protocolos oncológicos específicos (1B).

El TOH está indicado en las descompensaciones cirróticas causadas por déficit de alfa 1 antitripsina (1A). Estos pacientes, deben realizarse un estudio de función pulmonar con tal de descartar afectación neumológica de la propia enfermedad. (1A). Además, el TOH también está indicado en la cirrosis descompensada por hemocromatosis (1A) y por enfermedad de Wilson (1A). En ambos casos el tratamiento propio de la enfermedad debe hacerse previo al trasplante (1 B).

Estudio preoperatorio al TOH

Es importante una estudio preoperatorio completo previo al TOH, siendo fundamental la evaluación cardiaca que incluye los antecedentes de factores de riesgo cardiovascular, una ecocardiografía de estrés (como screening inicial) y un cateterismo cardiaco (si estuviera clínicamente indicado) (1B). Así mismo, debería considerarse la revascularización coronaria previo al TOH en aquellos pacientes con estenosis coronarias significativas (2C).

También se debería descartar la presencia de hipertensión portopulmonar mediante ecocardiograma previo al TOH. Si esta existiera, se debe evaluar el tratamiento con fármacos vasodilatadores. En el caso en el que la resistencia sistólica en VD $> 45\text{mmHg}$ está indicado realizar un cateterismo cardiaco (1B). Así, el TOH estaría indicado en aquellos pacientes con hipertensión portopulmonar $<35\text{mmHg}$ que fueran

respondedores a terapia médica (1B). Por otra parte, en los pacientes con cirrosis hepática, el síndrome hepatopulmonar es relativamente frecuente y debería descartarse mediante pulsioximetría (1A). Un grado severo del síndrome hepatopulmonar se asocia con un incremento de la mortalidad por lo que los pacientes que lo padecen deben someterse de forma precoz a una evaluación previa al TOH. (1B)

La función renal previa al trasplante debe analizarse de forma rigurosa para determinar la etiología y el pronóstico (1A). El trasplante simultáneo de hígado y riñón está indicado en aquellos candidatos a TOH con una disfunción renal en la que el filtrado estimado sea inferior a 30 ml/ min, en el fallo renal agudo que persista tras 8 semanas de diálisis o si hay glomeruloesclerosis extensa (1B).

Los candidatos a trasplante con una neoplasia maligna extrahepática deben haber recibido tratamiento definitivo y estar éste en remisión completa antes de incluirles en lista (1 B), el resto deben someterse a los test de screening de neoplasias adecuados a su edad y factores de riesgo (1A).

Una evaluación tanto psiquiátrica como psicosocial previa al TOH es fundamental para valorar la posterior adherencia al tratamiento (1A). Aquellos pacientes ex adictos a drogas vía parenteral, que están en tratamiento con metadona no son excluidos como candidatos (1A).

Desde el punto de vista infeccioso, los candidatos deben someterse a pruebas de screening microbiológico previamente a su inclusión en lista de espera (1B). En el caso en el que se diagnosticara de un tuberculosis latente, debe iniciarse tratamiento profiláctico pre-trasplante durante 6 meses (1A). Previamente al TOH, los candidatos deben vacunarse contra el pneumococco, virus de la influenza, diphteria pertusis y tétanos (1A). Hay que tener en cuenta que las vacunas atenuadas, en caso en que estuvieran indicadas, deben administrarse previamente al TOH (1B). Los pacientes infectados por el VIH pueden ser candidatos a trasplante siempre y cuando su función inmunitaria sea adecuada y la carga viral indetectable (1A).

2.2 Contraindicaciones

Son contraindicaciones absolutas aquellas situaciones que dificultan de sobremanera la técnica quirúrgica o bien aquellas que disminuyen de una forma drástica la supervivencia posterior al trasplante. La trombosis completa del árbol espleno-mesentérico-portal es la contraindicación quirúrgica más frecuente. Otras contraindicaciones son la existencia de una neoplasia activa extrahepática o una enfermedad infecciosa no controlada en el momento del TOH. La infección por VIH fue durante mucho tiempo una contraindicación absoluta, debido a la creencia de que el uso de los fármacos inmunosupresores aceleraría la progresión de la infección del VIH con un pronóstico infausto. Gracias a los nuevos antirretrovirales se ha comprobado que no se produce dicho empeoramiento y que aunque no se dispongan de muchos datos en la población trasplantada con VIH parece que a medio plazo los resultados son aceptables, sobre todo si no existe coinfección con VHC.

Como último punto resaltar que la edad avanzada, por encima de 68-70 años es considerada por muchos grupos como una contraindicación por sí misma aunque como se ha expuesto previamente, la recomendaciones de la AASLD no fijan una edad concreta para contraindicar el TOH. Aunque los resultados de los estudios realizados al respecto son heterogéneos, probablemente tenga un mayor peso específico la presencia de comorbilidades.

2.3 El papel del donante

Como se ha expuesto anteriormente, la necesidad creciente de donantes ha producido que en los últimos años aumentara la edad de los mismos. El impacto de la edad del donante en el trasplante hepático ha sido ampliamente analizado en numerosos estudios con conclusiones contradictorias. Con el paso del tiempo, el hígado sufre cambios morfológicos y funcionales, incluyendo la disminución de su tamaño como consecuencia de la disminución del flujo sanguíneo hepático. Uno de los cambios más importantes asociado a la edad es la disminución de la capacidad de regeneración celular.¹⁴ La edad del donante se encuentra incluida como factor de riesgo en los scores más importantes que evalúan la supervivencia del injerto, como el “Donor Risk Index,

Model for End- stage Liver Disease”, el “Survival Outcomes Following Liver Transplantation” y el “Balance of Risk”. Anderson et al ¹⁵ analizaron 741 trasplantes hepáticos realizados entre 1990 y 2007 sin encontrar diferencias significativas entre la edad del donante superior a 60 años y la supervivencia del injerto y del receptor. Los autores de este estudio concluyeron que la edad del donante no constituye per se una desventaja para la supervivencia del injerto ni del receptor. Además observaron que los trasplantes hepáticos realizados a partir de 2001 tuvieron una mayor supervivencia del injerto y del paciente que atribuyeron a que antes de esa fecha los tiempos de isquemia fría eran significativamente más largos. Alamo et al ¹⁶ realizaron un estudio de casos- controles y examinaron los resultados de 129 trasplantes hepáticos procedentes de donantes mayores a 70 años sin encontrar diferencias significativas en cuanto a la supervivencia del receptor, aunque sí que las encontraron en lo referente a la supervivencia del injerto y la incidencia de ascitis. Además, los autores encontraron algunas características del donante asociadas con peor pronóstico: diabetes, hipertensión y peso superior a 90 kg. Kim et al ¹⁷ realizaron un estudio retrospectivo analizando los resultados de aquellos trasplantes hepáticos realizados con donantes mayores a 65 años e intentando identificar aquellos factores asociados a la supervivencia del injerto. Los resultados indicaron que esos factores fueron: VHC como causa de la enfermedad hepática, un score mayor a 20 en el MELD, glucemia >200 mg/dl en el donante y un tiempo de isquemia fría superior a 20 minutos. Los autores sugirieron que los injertos provenientes de pacientes años se deberían evaluar no atendiendo únicamente a la edad sino también a otros factores.

Además de las características del donante, el éxito del TOH depende, entre otros elementos, de la obtención de los injertos del donante con una buena calidad morfológica y funcionante. Esto requiere además de una selección adecuada del donante, de una serie de factores como un correcto mantenimiento del paciente que se encuentra en una situación de inestabilidad hemodinámica, una técnica quirúrgica meticulosa y una adecuada perfusión fría para la conservación de los injertos. Todo ello es lo que conduce en la mayoría de las ocasiones al éxito del trasplante.

Ante un paciente en muerte cerebral es fundamental conocer los criterios clínicos y analíticos que aseguran el óptimo funcionamiento de los órganos a extraer. En los últimos años se han flexibilizado los criterios de aceptación de órganos y en ello ha

tenido que ver, por una parte la experiencia acumulada por los equipos de trasplantes y por otra, como ya comentamos, la escasez de órganos y las amplias listas de espera para trasplante. Se distinguen dos tipos de criterios de aceptación, los generales que debe reunir cualquier donante de órganos y los específicos para cada órgano que va a extraerse. Los criterios generales de selección de los donantes hepáticos se basan en el grupo sanguíneo compatibilidad ABO con el receptor, la compatibilidad de tamaño entre el hígado donante y la fosa hepática del receptor, test de función hepática normales, un aspecto macroscópico normal del hígado en la laparotomía, debiéndose realizar en caso de duda una biopsia intraoperatoria, y descartar antecedentes de hepatopatía previa, traumatismo hepático severo e infección intraabdominal. Además de los anteriores también hay que tener en cuenta la edad del donante, si ha habido hipotensión arterial, parada cardiorespiratoria, los días de estancia en UCI y el uso de drogas vasoactivas a dosis altas.

Tanto la detección, como la recogida de datos para la evaluación del donante son labores fundamentales del coordinador de trasplantes. El coordinador podrá rechazar un donante siempre que existan contraindicaciones absolutas para la donación como VIH, neoplasias o sepsis no controlada, pero no debe rechazar a priori ningún órgano si el donante es válido, dejando que sean los equipos extractores los que tomen esta decisión tras mostrarle todos los datos clínicos y analíticos recopilados. Por último, durante la extracción hepática, la opinión del cirujano, junto a la valoración anatómo-patológica, serán los determinantes de la aceptación final del hígado.

2.4. Complicaciones en el periodo precoz postrasplante hepático

A pesar de las recientes mejoras en el trasplante hepático, tanto técnicas como en la adecuada selección del donante-receptor y en los cuidados postoperatorios, nos enfrentamos a un procedimiento de gran complejidad con una morbilidad considerable en el primer mes post-TOH. Por este motivo, aprender a reconocer, diagnosticar y tratar estas complicaciones se convierte en un aspecto clave para mejorar el pronóstico del paciente. Las principales complicaciones precoces las podemos dividir en vasculares, biliares y parenquimatosas.¹⁸

Complicaciones Vasculares

Son frecuentes en el postoperatorio temprano y suelen acontecer en la arteria hepática y en la vena porta (frecuencia de 4-5% y 2.2%, respectivamente en adultos)¹⁹. La ecografía Doppler tiene un papel fundamental en el diagnóstico precoz de estas entidades.

Un adecuado flujo arterial es fundamental para la recuperación funcional del injerto en el postrasplante inmediato. La causa más frecuente de la trombosis de la arteria hepática es la diferencia de calibre entre la arteria del donante y el receptor. Otra causa frecuente son las anastomosis arteriales complejas por variantes anatómicas del donante o del receptor. Las complicaciones arteriales se suelen mostrar como un deterioro brusco y progresivo de la función hepática tras un periodo variable de normofunción (a diferencia de lo que ocurre con la disfunción primaria del injerto). Otras veces se manifiestan como procesos de índole biliar (estenosis, fistulas, biliomas), que suelen corresponder a trombosis tardías. Aunque infrecuentes también existen otras formas de manifestación clínica como son la sepsis recidivante y la producción de abscesos hepáticos. Finalmente, no podemos olvidar que en algunos casos muy infrecuentes, pueden ser también procesos asintomáticos.

Ante la sospecha clínica se debe practicar una ecografía doppler urgente. Cuando no se detecte flujo o éste sea débil debe realizarse una prueba de imagen más específica. En la actualidad la arteriografía del tronco celíaco continúa siendo el patrón oro pero la prueba más empleada es el Angio-TAC. Se ha estudiado la realización de trombectomía quirúrgica o una trombosis con implantación de stent por radiología intervencionista con diferentes resultados pero en el caso en el que se detecte una trombosis de la arteria hepática con mala evolución del injerto en los primeros 7 días tras el trasplante se debe realizar un retrasplante hepático de forma urgente.

En cuanto a las complicaciones venosas, existen factores de riesgo que predisponen a la trombosis de la vena porta como la trombosis portal pretrasplante con trombectomía durante el acto quirúrgico, la presencia de derivaciones venosas previas o la torsión de la anastomosis. En general son complicaciones que ocurren como consecuencia de dificultades técnicas durante la cirugía. La trombosis portal se manifiesta inicialmente como deterioro de la función del injerto en la primera semana post-TOH. La estenosis portal se manifiesta de una forma larvada y más tardíamente como hipertensión portal

perisinusoidal y hemorragia digestiva alta por varices esofágicas. En su diagnóstico también es fundamental la ecografía doppler que mostrará material ecogénico en la luz portal y un flujo ausente. En la trombosis portal está indicado realizar una trombectomía quirúrgica con posterior reconstrucción de la anastomosis y en los casos no respondedores habrá que recurrir al trasplante. En lo que se refiere a la estenosis portal, la angioplastia percutánea parece ser el tratamiento de elección²⁰.

Complicaciones biliares

Las complicaciones biliares se producen entre el 11 y el 25% de los pacientes trasplantados, con una mortalidad asociada del 0 al 19% y una necesidad de retrasplante de 6- 12%. Los factores predisponentes incluyen algunos relacionados con la técnica del trasplante, con lesiones vasculares y con la patología previa de la vía biliar. La técnica diagnóstica principal es la ecografía abdominal. En los casos en los que se disponga de tubo en T, la colangiografía trans-Kehr puede delimitar la anatomía biliar. Si no existe tutorización de la vía biliar se puede recurrir a la colangiorresonancia magnética. El abordaje terapéutico puede realizarse a través de colangiografía transparietohepática o colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE).¹⁵

La fuga biliar típicamente aparece en el periodo precoz post-TOH y suele proceder de la anastomosis. La bilis que ha fugado tiene a acumularse en el lecho subhepático formando una colección. Otras veces puede provenir de la inserción del tubo de Kehr o de una necrosis del colédoco secundaria a una trombosis de la arteria hepática lo que puede conducir a una peritonitis biliar.

La estenosis biliar suele aparecer en el 5% de los pacientes pero puede aumentar hasta el 60% si existe compromiso en el flujo de la arteria hepática. Pueden ser anastomóticas o no anastomóticas. Aunque pueden ocurrir en el periodo precoz del trasplante, se suelen dar con más frecuencia entre el 2º y 6º mes. El tratamiento de elección es la dilatación de la estenosis con balón y posteriormente colocación de prótesis mediante CPRE. En los últimos años, se han realizado numerosos estudios que muestran como la edad del donante puede estar asociada a la elevada prevalencia de complicaciones biliares, otros, sin embargo, no han encontrado asociación. Thorsen et al²¹ encontraron mayor tasa de complicaciones biliares en aquellos trasplantes

realizados con donantes mayores de 75 años, en comparación con los donantes de edades comprendidas entre 20 y 49 años (29.6% vs 13%). Aunque no hubo diferencias en cuanto a la supervivencia. Verdonk et al²² observaron que la incidencia de las estenosis biliares se había incrementado desde 1995 pasando del 5.3% al 16.7% después de 1995, posiblemente en relación con el uso de injertos de donantes con criterios ampliados. Así mismo, Sundaram et al²³ encontraron mayor número de estenosis biliares después de la introducción del MELD. Heidenhain et al²⁴ analizaron de forma retrospectiva cerca de 2000 pacientes, encontrando que la edad del donante ($p = 0.028$) y el tiempo de isquemia fría ($p = 0.002$) fueron significativamente factores de riesgo para el desarrollo de colangiopatía isquémica después del trasplante hepático. En un estudio reciente, Ghinolfi et al²⁵ demostraron que el trasplante hepático realizado con donantes mayores de 80 años se asocia a una mayor incidencia de estenosis biliares no anastomóticas. Aunque los autores sugieren que con una adecuada selección de donante- receptor se pueden alcanzar buenos resultados. Una puntuación elevada en el MELD y la inestabilidad hemodinámica del donante también se ha asociado a un mayor número de estenosis biliares no anastomóticas así como una menor supervivencia del injerto.

Complicaciones parenquimatosas

Se trata de aquellas complicaciones que acontecen sobre el injerto sin que una patología vascular o biliar acontezca. Las principales complicaciones parenquimatosas agudas son la disfunción primaria del injerto y el rechazo agudo.

La disfunción primaria del injerto es poco frecuente (2- 10%) pero conlleva un gran riesgo para el paciente y una alta tasa de retrasplante. Se caracteriza por una mala función del injerto desde las primeras horas tras el trasplante. Se suele diagnosticar cuando hay una hipertransaminasemia >1.000 U/l y un tiempo de protrombina superior a 20 segundos. Su etiopatogenia se relaciona con la lesión de isquemia reperfusión. La sospecha clínica se establece durante las primeras horas tras el trasplante debido a la presencia de inestabilidad hemodinámica, acidosis metabólica, coagulopatía, hipertransaminasemia y encefalopatía. Son factores predisponentes la edad avanzada del donante, la esteatosis hepática, la hipernatremia del donante, estancia prolongada en UCI, uso de drogas vasoactivas y tiempo de isquemia prolongado. Uno de los estudios

más importantes es el Concepto de Donor Risk Index, elaborado por S. Feng et al²⁶ en el que a partir de los datos recogidos en registros de 20.023 trasplantes en Estados Unidos desde 1998 a 2002 establecieron una serie de características del donante asociadas con un mayor riesgo de fallo del injerto, estos son: la edad del donante, la causa de la muerte, la raza, la altura, el tiempo de isquemia fría, la localización geográfica del injerto, si el trasplante ha sido parcial y si la donación ha sido post parada cardiaca.

El rechazo agudo tiene una frecuencia mayor (25- 75%) pero no suele comprometer la función del injerto y responde bien a tratamiento médico. Tiene un pico máximo entre la cuarta y la sexta semana. Su patogenia consiste en una respuesta inmune celular frente a antígenos HLA. Clínicamente es asintomático o se manifiesta de forma inespecífica sin soler afectar a la función del injerto. Se manifiesta con un aumento de las enzimas de la colestasis con ecografía doppler sin alteraciones²⁷.

Otras complicaciones precoces

Además de las citadas, existen otro tipo de complicaciones agudas como las que se derivan del uso de fármacos inmunosupresores como infecciones, diabetes mellitus por corticoides y la neurotoxicidad o la insuficiencia renal por anticalcineurínicos.

3. Estado actual del tema

El trasplante hepático constituye una opción de tratamiento efectivo en los casos de enfermedad hepática terminal, ya sea a consecuencia de un proceso crónico como por un fallo hepático agudo. Desde sus inicios, el número de indicaciones ha ido en aumento y con ella la de la población trasplantada. Este hecho ha ocurrido gracias a los avances quirúrgicos, en los cuidados postoperatorios, en la mejor selección y conservación del donante, a los nuevos fármacos tanto inmunosupresores como antivirales, y a la mejora en la coordinación entre los diferentes servicios implicados.

Según datos recogidos del registro de “Eurotransplat”, la edad del donante ha aumentado significativamente en las pasadas décadas y continúa en aumento. A pesar

de que no existen restricciones en cuanto a la edad del donante, en 2015 la mediana fue de 54 años (rango intercuartílico 42- 64) y un 25% de los donantes fueron mayores de 65 años. Las tasas de utilización de los injertos hepáticos han aumentado ligeramente en los últimos 10 años, siendo el incremento del uso de donantes mayores de 65 años el principal responsable. En 2006, el 65% de los hígados trasplantados provenían de donantes mayores a 65 años, en 2015 esta cifra ha aumentado hasta el 77%.

En el trasplante hepático la mayoría de los donantes fueron en muerte encefálica. Los trasplantes hepáticos a partir de donante vivo representan únicamente el 6% del total de los realizados en la pasada década²⁸. La donación en asistolia se ha cuadruplicado en los últimos 10 años aunque de una forma muy heterogénea dependiendo del país del que se trate²⁹.

En 2015 el tiempo medio en lista de espera para un trasplante electivo fue de 4.4 meses en y de 2 días para urgencia cero. La mortalidad en lista de espera fue de un 18% en 2015. La supervivencia a 1 año y a 5 años postransplante fue de un 80% y 65% respectivamente.³⁰ A pesar de los datos esperanzadores es importante tener en cuenta que el postoperatorio inmediato del trasplante hepático es siempre una situación que requiere estrecha vigilancia. Pueden aparecer complicaciones vasculares, biliares y parenquimatosas, que condicionan la supervivencia del injerto y del paciente. Su diagnóstico y tratamiento precoz es prioritario y se basa en una estrecha monitorización clínico-analítica durante las primeras semanas. Por otra parte es fundamental la identificación de factores tanto en el donante como en el receptor que nos permitan predecir la aparición de estas complicaciones precoces y por tanto el pronóstico del trasplante hepático.

4. Objetivos

El objetivo principal de nuestro estudio es analizar si existe asociación entre la edad del donante y del receptor con las complicaciones en el receptor durante el primer mes del postransplante.

El objetivo secundario es evaluar la asociación entre la comorbilidad del donante y del receptor con las complicaciones precoces en el receptor.

5. Material y métodos

Se trata de un estudio de diseño retrospectivo, analítico y observacional.

Se han incluido los trasplantes hepáticos realizados en adultos en el “Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa” desde Enero de 2016 hasta Marzo de 2017. Todos los trasplantes incluidos se han realizado a partir de donantes fallecidos por muerte encefálica.

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica a través de las bases de datos de PubMed y Medline y llevado a cabo una selección de artículos a partir de las principales revistas científicas en el campo de la hepatología y el trasplante hepático. También se han tomado datos publicados en el registro español de trasplante hepático (OTN).

La información del donante en el momento previo a la extracción se ha extraído a partir del cuaderno de donación de la ONT. Mediante la historia clínica electrónica se han recogido las variables del receptor, haciendo un seguimiento de un mes posterior a la fecha del implante. Los datos se han recogido en un programa de gestión de datos que ha permitido proteger su confidencialidad (por medio de contraseña e inclusión de clave de identificación del paciente) y establecer filtros y controles de inconsistencias lógicas y errores de introducción de datos. Se han recogido los datos de manera anonimizada por lo que se ha solicitado la exención de consentimiento informado.

A continuación se exponen las variables analizadas tanto del donante como del receptor y las variables de resultado del estudio.

Variables analizadas del donante

Edad, IMC, causa de la muerte, procedencia, grupo sanguíneo, realización de biopsia hepática, sexo, tensión arterial de mantenimiento, días de ventilación mecánica,

diuresis, uso de drogas vasoactivas, parada cardiorrespiratoria, variables de la analítica sanguínea (Na, K, Cl, urea, creatinina, GOT, GPT, GGT, BT, BD, FA, colesterol, amilasa, FiO2 del ventilador, Sat O2, pO2, pCO2, HCO3, hematocrito, hemoglobina, leucocitos, neutrófilos, plaquetas, actividad de protrombina, tiempo de protrombina), variables serológicas y antecedentes personales según el índice de comorbilidad de Charlson (Anexo 1).

Variables analizada del receptor

Edad en la fecha del TOH, IMC, causa de TOH, número de TOH, tiempo en lista de espera, realización de trasplante doble, tipo de prioridad del trasplante, puntuación Child, puntuación MELD, antecedentes según índice de comorbilidad del Charlson.

Variables resultado

Complicaciones biliares, parenquimatosas, vasculares, infecciosas, neurotoxicidad, diabetes mellitus de nueva aparición, insuficiencia renal aguda y exitus en el primer mes tras el trasplante hepático.

Análisis de datos

El informe estadístico contendrá la descripción de las características basales de los pacientes, y el análisis de las variables explicativas y variables de resultado del estudio.

Cada variable será caracterizada utilizando distribuciones de frecuencia para las variables cualitativas y estadísticos de tendencia central como la media y mediana y de variabilidad como la desviación estándar o el rango intercuartílico para las cuantitativas en función de sus características distribucionales. Se determinará la normalidad de las variables cuantitativas mediante el test de Shapiro-Wilk.

Comparaciones entre grupos e intragrupos se realizarán utilizando test paramétricos siempre que las características distribucionales de los datos lo permitan, en caso contrario se utilizarán pruebas no paramétricas. Las comparaciones entre dos variables continuas se realizarán mediante la correlación de Pearson o de Spearman, dependiendo

de las características distribucionales. La comparación de proporciones entre variables cualitativas se llevará a cabo por medio test de Chi cuadrado o su correspondiente corrección de Fisher. Los test estadísticos empleados se resumen en la Tabla 1.

El análisis se realizará utilizando el programa SPSS versión 22.0

Variable explicativa	Variable resultado	Normalidad	Test
Cualitativa	Cualitativa	-	Chi cuadrado
Cualitativa 2 categorías	Cuantitativa	No	U de Mann-Whitney
Cuantitativa	Cualitativa 2 categorías	No	U de Mann-Whitney
Cualitativa 2 categorías	Cuantitativa	Sí	T de Student
Cuantitativa	Cualitativa 2 categorías	Sí	T de Student
Cualitativa >2 categorías	Cuantitativa	No	Kruskal-Wallis
Cuantitativa	Cualitativa >2 categorías	No	Kruskal-Wallis
Cualitativa >2 categorías	Cuantitativa	Sí	ANOVA
Cuantitativa	Cualitativa >2 categorías	Sí	ANOVA

Tabla 1. Test estadísticos empleados en el análisis analítico.

6. Resultados

Durante el período de estudio se realizaron 41 trasplantes hepáticos en la Comunidad Autónoma de Aragón. De ellos, un 82.9% se realizaron de manera electiva, un 9.8% fueron trasplantes por urgencia de zona y un 7.3% se llevaron a cabo mediante procedimiento de urgencia cero. Un 17.1% fueron retrasplantes y un 7.3% trasplantes dobles hepático-renales. El tiempo en lista de espera medio fue de 6.1 ± 5.29 meses.

En el grupo de donantes (n = 41) la edad media fue de 61.3 ± 18.6 años, 27 (67.5%) fueron varones y la mayoría de ellos procedían de la propia Comunidad Autónoma de

Aragón (n=29, 70.7%). Todos los donantes presentaron muerte encefálica por diferentes causas, 24 por hemorragia cerebral (58.5%), 5 por accidente cerebrovascular isquémico (12.2%), 9 por traumatismo craneoencefálico (22%) y 3 de ellos por anoxia (7.3%). Cabe destacar que 8 (20.5%) donantes requirieron ventilación mecánica durante más de 7 días, 18 (46.2%) presentaron hipotensión arterial y 19 (46.3%) tuvieron un sodio plasmático mayor de 145 mEq/L. Un 31,4 % de los hígados donantes requirieron biopsia hepática previa para asegurar que fueran aptos para el trasplante. Las características antropométricas y comorbilidades (según el índice de comorbilidad de Charlson, ICC) de los donantes se muestran en la Tabla 2.

En el grupo de receptores (n=41), la edad media fue de 52.9 ± 7.36 años y 32 (78%) fueron varones. En cuanto al grado de insuficiencia hepática, el MELD medio al trasplante fue de 18.29 ± 6.01 , un 20 % de los receptores eran CHILD A, un 40% CHILD B y un 40% CHILD C. La etiología más frecuente fue la alcohólica (30.1%) seguida de la infección por virus de la hepatitis C (21.1%). Otras etiologías que indicaron el trasplante hepático fueron la presencia de hepatocarcinoma (12.2%), infección por virus de la hepatitis B (2.4%), autoinmune (4.9%), colangitis esclerosante (2.4%), hepatitis fulminante idiopática (2.4%), poliquistosis hepatorenal (7.3%), retrasplante por trombosis de la arteria hepática (14.6%) y retrasplante por fallo primario del injerto (2.4%) (Figura 2). Las características antropométricas y comorbilidades (según el índice de comorbilidad de Charlson, ICC) de los receptores se muestran en la Tabla 3.

Durante el primer mes tras el trasplante hepático se produjeron un 31.7% de complicaciones biliares, un 19.5% de complicaciones vasculares, un 19.5% de complicaciones parenquimatosas, un 56,1 % de infecciones y un 9.8% de mortalidad. En cuanto a las complicaciones biliares, la más frecuente fue la fuga biliar (17.1%), seguida de la estenosis biliar (9.8%) y de la colangiopatía isquémica (4.9%). En lo referente a las complicaciones vasculares, se desarrollaron un 9.8% de trombosis de la arteria hepática, un 2.4% de trombosis portales y un 7.3% de hemorragias que requirieron reintervención quirúrgica. Las complicaciones parenquimatosas consistieron en un 12.2% de fallos primarios del injerto y un 7.3% de rechazos agudos. Finalmente, un 12.19% de los pacientes desarrollaron neurotoxicidad por anticalcineurínicos, un 19.51% insuficiencia renal aguda y un 14.63% diabetes mellitus de novo post-trasplante.

Edad media (años)	62.9 ± 7.36	EPOC	17.1%
Edad > 70 años	48.8%	Enfermedad tejido conectivo	0%
Sexo varón	67.5%	Diabetes leve	9.8%
Peso (Kg)	74.95 ± 11.9	Diabetes con complicaciones	7.3%
Talla (Metros)	1.68 ± 0.1	Úlcera péptica	0%
IMC	26.05 ± 3.9	Hepatopatía	0%
IMC > 30	17.9%	Hemiplejía	2.4%
Cardiopatía isquémica	17.5%	Insuficiencia renal	4.9%
Insuficiencia cardíaca	4.9%	Diálisis previa	0%
Vasculopatía periférica	7.3%	Leucemia/Linfoma	0%
Demencia	0%	Neoplasia activa	0%
Enfermedad cerebrovascular	14.6%	SIDA	0%
ICC ≥ 3 puntos	63.41%	ICC ≥ 4 puntos	41.46%

Tabla 2. Características antropométricas y comorbilidades de los donantes (n= 41)

Edad media (años)	61.3 ± 18.6	EPOC	14.6%
Edad > 60 años	22%	Enfermedad tejido conectivo	0%
Sexo varón	78%	Diabetes leve	12.2%
Peso (Kg)	79.13 ± 12.8	Diabetes con complicaciones	9.8%
Talla (Metros)	1.72 ± 0.1	Úlcera péptica	29.3%
IMC	25.82 ± 4.57	Hepatopatía	100%
IMC > 30	20%	Hemiplejía	0%
Cardiopatía isquémica	4.9%	Insuficiencia renal	9.8%
Insuficiencia cardíaca	2.4%	Diálisis previa	0%
Vasculopatía periférica	12.2%	Leucemia/Linfoma	0%
Demencia	0%	Neoplasia activa	12.2%
Enfermedad cerebrovascular	0%	SIDA	0%
ICC ≥ 3 puntos	34.1%	ICC ≥ 4 puntos	24.4%

Tabla 3. Características antropométricas y comorbilidades de los receptores (n= 41)

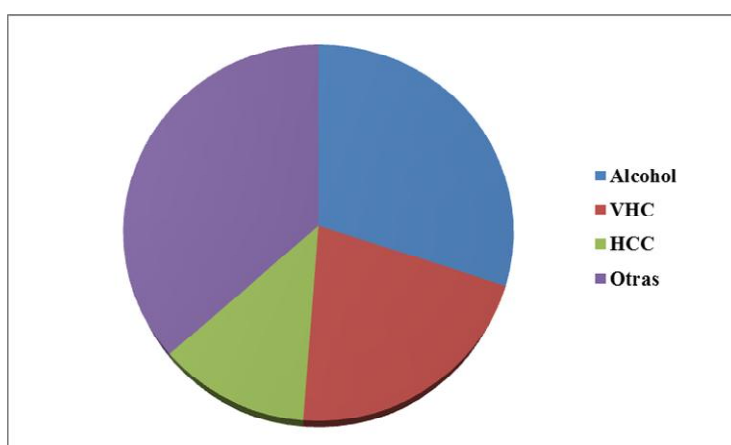


Figura 2. Etiología que motivó el trasplante hepático.
VHC: Infección por virus de la hepatitis C. HCC: Hepatocarcinoma.

Influencia de las características del donante en la complicaciones post-trasplante

Se analizó la influencia de las diferentes características de los donantes en la aparición de complicaciones en el primer mes tras el trasplante hepático. La presencia de diabetes mellitus en el donante se asoció significativamente a aparición de complicaciones biliares ($p = 0.002$) y neurotoxicidad ($p = 0.01$) tras el trasplante hepático. La mortalidad en los trasplantes hepáticos procedentes de donantes con diabetes mellitus también fue cuantitativamente mayor aunque no se alcanzó la significación estadística ($p = 0.15$) (Tabla 4). En cuanto a la edad del donante, los pacientes trasplantados con hígados de donantes mayores a 70 años presentaron más complicaciones biliares, parenquimatosas e infecciones aunque la asociación no llegó a alcanzar la significación estadística. Además, la edad del donante mayor de 75 años se asoció a una mayor mortalidad aunque de nuevo no se llegó a alcanzar significación estadística (Tabla 5).

Complicaciones	Diabetes Mellitus	No Diabetes Mellitus	p
Biliares	90%	24,3%	0.002
Vasculares	25%	18.9%	0.77
Parenquimatosas	50%	16.2%	0.10
Infecciosas	75%	54%	0.42
Neurotoxicidad	50%	8.1%	0.01
Mortalidad	33.3%	7.89%	0.15

Tabla 4. Aparición de complicaciones en función de la presencia de diabetes mellitus en el donante.

Complicaciones	Edad ≥ 70	Edad < 70	p
Biliares	40%	23.8%	0.26
Vasculares	10%	28.6%	0.84
Parenquimatosas	25%	14.3%	0.44
Infecciosas	65%	47.6%	0.26
	Edad ≥ 75	Edad < 75	
Mortalidad	18.2%	6.7%	0.27

Tabla 5. Influencia de la edad del donante en las complicaciones tras el trasplante hepático.

Influencia del tipo de trasplante y el tiempo en lista en la complicaciones post-trasplante

La realización del trasplante hepático de manera electiva se asoció significativamente a menos complicaciones parenquimatosas (Electivo: 12.1% vs No electivo: 50%, $p = 0.015$) y cuantitativamente a menos complicaciones vasculares (Electivo: 15.1% vs No

electivo: 37.5%, $p = 0.15$), insuficiencia renal (Electivo: 15.1% vs No electivo: 37.5%, $p = 0.15$) y mortalidad (Electivo: 6.1% vs No electivo: 25%, $p = 0.15$). Cuando se llevó a cabo un trasplante hepático se produjo significativamente más insuficiencia renal aguda (Retrasplante: 57.1% vs No Retrasplante: 11.8%, $p = 0.006$), y más complicaciones vasculares, parenquimatosas, infecciosas y mortalidad sin alcanzar significación estadística. Además, un tiempo en lista de espera mayor de 6 meses se relacionó significativamente con más complicaciones biliares tras el trasplante hepático (Tiempo ≥ 6 m.: 53.8%, Tiempo < 6 m.: 23.1%, $p = 0.045$).

Influencia de las características del receptor en las complicaciones post-trasplante

La edad del receptor mayor de 65 años se asoció significativamente a una mayor mortalidad en el primer mes tras el trasplante (Edad ≥ 65 años: 40%, Edad < 65 años: 7.69%, $p = 0.049$). En cuanto a la comorbilidad, un índice de comorbilidad de Charlson mayor o igual a 3 puntos se relacionó significativamente con más complicaciones vasculares, infecciones e insuficiencia renal aguda (Tabla 6). La presencia de enfermedad vascular periférica en el receptor condicionó una mayor mortalidad y mayores complicaciones vasculares (Tabla 7). Por último, la edad al trasplante mayor de 60 años ($p = 0.025$) se asoció a más infecciones y la indicación del trasplante por HCC se asoció a un menor número de infecciones ($p = 0.04$).

Complicaciones	ICC ≥ 3	ICC < 3	p
Biliares	42.8%	25.9%	0.27
Vasculares	35.7%	11.1%	0.04
Parenquimatosas	21.4%	18.5%	0.82
Infecciosas	78.6%	44.4%	0.037
Insuficiencia renal	35.7%	11.1%	0.04
Mortalidad	21.4%	3.7%	0.07

Tabla 6. Impacto de la comorbilidad en las complicaciones tras el trasplante hepático.

Complicaciones	EVP	No EVP	p
Biliares	40%	30.5%	0.67
Vasculares	60%	13.9%	0.015
Parenquimatosas	40%	16.6%	0.21
Infecciosas	60%	55.5%	0.85
Neurotoxicidad	20%	11.1%	0.57
Insuficiencia renal	40%	16.6%	0.21
Diabetes Mellitus	0%	16.6%	0.32
Mortalidad	40%	5.5%	0.015

Tabla 7. Enfermedad vascular periférica (EVP) y complicaciones tras el trasplante hepático.

7. Discusión

Los profesionales de la salud que trabajan en el ámbito del trasplante deben enfrentarse día a día a la decisión de aceptar o no un injerto para un determinado receptor. La escasez de donantes menores a 65 años y la existencia de una nada desdeñable mortalidad en lista de espera han favorecido que cada vez más se acepten injertos de donantes más añosos. La controversia, en general, aparece cuando el donante tiene por encima de 70 años y muy particularmente cuando además de la edad se suman otras comorbilidades.

Numerosos estudios se han pronunciado al respecto con resultados contradictorios. El objetivo principal de nuestro estudio fue analizar si existe asociación entre la edad del donante y del receptor y la aparición de complicaciones en el primer mes post-TOH. El objetivo secundario fue analizar la comorbilidad del donante y del receptor y analizar si existe algún tipo de asociación con dichas complicaciones. Para ello, se recogieron las variables analizadas en el donante y en el receptor de forma retrospectiva en el período de enero de 2016 a marzo de 2017.

Nuestros resultados ponen de manifiesto que la edad del donante superior a 75 años está relacionada con un aumento de la mortalidad en el primer mes post-TOH aunque no se alcanzó la significación estadística probablemente por un insuficiente tamaño muestral. Este resultado está en consonancia con otros estudios y hay que resaltar que la edad del donante está incluida como factor de riesgo dentro de los principales test validados para la supervivencia del injerto como el “Donor Risk Index”, el “Donor age and Model for End-stage Liver Disease”, el “Survival Outcomes Following Liver Transplantation” y el “Balance of Risk” (Tabla 8).

Modelo	Variables incluidas	Ref.
DRI	D-edad, d-altura, d-raza, donación en asistolia, trasplante parcial, causa muerte, localización del injerto y TIF.	Feng et al ²⁶
ET-DRI	D-edad, donación en asistolia, trasplante parcial, GGT, reasignación de injerto subóptimo de rescate	Braat et al ³¹
SOFT	D-edad, causa muerte, d-creatinina, r-edad, r-IMC, reTOH, Qx abdominal previa, r-albumina, diálisis, estado UNOS, MELD score, encefalopatía, trombosis venosa portal, ascitis, sangrado portal, soporte vital, localización, TIF	Rana et al ³²
D-MELD	D-edad, MELD score	Halldorson et al ³³
BAR	MELD score, TIF, r- edad, d- edad, reTOH, soporte vital	Dutkowski et al ³⁴

Tabla 8. Variables incluidas en los scores de supervivencia más relevantes.

GGT: Gamma glutamil transpeptidasa , IMC: Índice de masa corporal, Qx: Cirugía, TIF: Tiempo de isquemia fría, , TOH: Trasplante ortotópico hepático, UNOS: United Network for Organ Sharing.

Este aumento de la mortalidad se debe principalmente a que las complicaciones aumentan a medida que lo hace la edad del donante. Nuestro estudio muestra que los receptores con injertos hepáticos procedentes de donantes mayores a 70 años tuvieron más complicaciones biliares, parenquimatosas y más infecciones en el primer mes post-TOH que aquellos que recibieron un injerto de un donante más joven. Según datos bibliográficos previos, es conocido que con el paso del tiempo tanto el parénquima hepático como su vascularización pierden elasticidad lo que conduce a una disminución del flujo sanguíneo a su paso por la arteria hepática.³⁵⁻³⁶ En un estudio reciente llevado a cabo por Peter T et al.³⁷ Se analizó retrospectivamente a 1300 receptores trasplantados hepáticos según la velocidad de flujo de su arteria hepática. Los resultados obtenidos fueron que aquellos pacientes con un flujo arterial < 400 ml/ minuto tuvieron mayor tasa de complicaciones biliares y menor supervivencia del injerto. Investigadores de nuestro medio, también han concluido que el uso de donantes mayores de 60 años se relaciona con una menor supervivencia del injerto y con una mayor frecuencia de estenosis biliares no anastomóticas.³⁸

Tan importante es la edad del donante como sus comorbilidades, especialmente si entre los antecedentes existía historia previa de diabetes mellitus (DM). Nuestros resultados muestran una asociación entre el antecedente personal de DM en el donante y una mayor mortalidad del receptor en el primer mes post-TOH. Este resultado coincide con estudios previos como el llevado a cabo por Zheng J et al. en el que se estudió a 26.645 trasplantes hepáticos demostrando que los receptores de donantes con DM tenían mayor mortalidad (HR, 1.11; 95% CI, 1.02- 1.19)³⁹. Además, en nuestro estudio, la DM en el donante se asoció de forma significativa a mayor número de complicaciones biliares. Este tipo de asociación también ha sido estudiada previamente, Ghinolfi D et al. después de estudiar a 88 trasplantes hepáticos demostraron asociación significativa entre la historia previa de DM en el donante y la colangiopatía isquémica en el receptor con un HR de 9.5 (P= 0.009), sugiriendo que la DM promueve cambios crónicos en los conductos biliares, lo que incrementaría su susceptibilidad en el momento de isquemia-reperusión.²⁵ Otro estudio más reciente sugiere que los injertos hepáticos procedentes de donantes con DM son más susceptibles al tiempo de isquemia fría, lo que conduciría a mayor riesgo de disfunción del injerto y de colangiopatía isquémica.⁴⁰

En referente al receptor, la edad del mismo superior a 65 años, se relacionó de forma significativa con un aumento de la mortalidad en el primer mes. Al igual que en el donante, también hemos analizado la comorbilidad en el receptor. El antecedente personal de vasculopatía periférica se asoció de forma significativa con un aumento de las complicaciones vasculares y de mortalidad en el primer mes post-TOH. La arteriosclerosis puede afectar a la calidad del injerto por dos mecanismos, el primero consiste en que el injerto puede estar inadecuadamente perfundido durante su recuperación más temprana debido a la afectación del ostium del tronco celíaco por una placa de colesterol, lo que aumentaría el riesgo de fallo primario del injerto. El segundo, está más en relación con la calidad de la vascularización del donante a la hora de realizar las anastomosis quirúrgicas.⁴¹ El análisis de comorbilidad según el Índice de Comorbilidad de Charlson (ICC) con una puntuación ≥ 3 , se asoció significativamente a más complicaciones vasculares, infecciones e insuficiencia renal. A pesar de que en algunos estudios previos la comorbilidad no se asoció a un peor pronóstico ⁴², otros estudios sí que encontraron dicha asociación, es universalmente conocido que la presencia de comorbilidad aumenta el riesgo anestésico, como bien recoge la American Society of Anesthesiologists (ASA) (tabla 2). Esta misma clasificación también tiene en

cuenta la edad del paciente en su estratificación del riesgo anestésico. Dentro de las causas que indicaron el trasplante en el receptor, la indicación de TOH por hepatocarcinoma se relacionó significativamente con un menor número de infecciones en el periodo precoz post-TOH. Esto hecho es debido a que estos pacientes tienen un grado de insuficiencia hepática más conservado en el momento del trasplante y por tanto, un menor riesgo de sufrir eventos adversos infecciosos en el postoperatorio.⁴³

En nuestro estudio también se han obtenido resultados relevantes en el análisis del tipo de trasplante. Como era de esperar, el hecho de que la cirugía de trasplante fuera electiva supuso una mejor evolución postoperatoria evidenciada por una menor mortalidad, menor número de complicaciones vasculares, menos insuficiencia renal post-TOH y de forma significativa por menos complicaciones parenquimatosas. Los pacientes sometidos a un segundo trasplante hepático tuvieron significativamente más insuficiencia renal aguda, lo que se es debido a que este tipo de pacientes presentan mayor gravedad, su estancia en UCI es mayor así como la propia complejidad de la cirugía y tienen más tendencia a la hipovolemia, a la anemia, a la inestabilidad hemodinámica y a la sepsis, que son factores predisponentes a la insuficiencia renal aguda.⁴⁴⁻⁴⁵. Por otro lado, un tiempo en lista de espera superior a 6 meses se relacionó de forma significativa con mayor número de complicaciones biliares en el primer mes post-TOH.

Hay que resaltar algunas limitaciones del estudio. En primer lugar, el diseño del estudio fue retrospectivo con la mayor posibilidad de sesgos que ello conlleva. En segundo lugar, la asociación obtenida entre la edad del donante y algunas comorbilidades del donante y el receptor muestra una tendencia a una mayor tasa de complicaciones tras el trasplante pero no se alcanzó un nivel estadísticamente significativo que puede ser atribuido a un tamaño muestral no lo suficientemente grande. Además, no se ha realizado un análisis multivariante que ayudaría a eliminar sesgos de confusión entre las variables analizadas. Estas dos últimas limitaciones serán tenidas en cuenta y corregidas en subsiguientes estudios de nuestro grupo.

En conclusión, el trasplante hepático de donantes añosos es actualmente una necesidad pero puede implicar mayores complicaciones postoperatorias en algunos pacientes. Por ello es de suma importancia detectar factores tanto en el donante como en el receptor

que puedan predecir dichas complicaciones. Los resultados de nuestro estudio demuestran que los receptores de edad avanzada junto a comorbilidades como la DM en el donante o la vasculopatía periférica en el receptor se asocian a una mayor tasa de complicaciones tras el trasplante e incluso a una mayor mortalidad por lo que dicha suma de factores de riesgo debería de ser evitada para asegurar un mejor pronóstico del trasplante hepático.

8. Bibliografía

¹ Starzl TE, Marchioro TL, Porter KA, Brettschneider L. Homotransplantation of the liver. *Transplantation*. 1997;5:790- 803.

² Adam R, Karam V, Delvart V, O' Grady J, Mirza D, Klempneuer J, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol* 2012; 57: 675- 688.

³ Dutkowski P, De Rougemont O, Mullhaupt B, Clavien PA. Current and future trends in liver transplantation in Europe. *Gastroenterology* 2010; 138: 802- 809.

⁴ Dutkowski P, Linecker M, DeOliveira ML, Mullhaupt B, Clavien PA. Challenges to liver transplantation and strategies to improve outcomes. *Gastroenterology* 2015; 148: 307- 323.

⁵ Registro Español de Trasplante Hepático. Memoria resultados 2015. ONT. 2015. 11

⁶ Charlton MR, Burns JM, Pedersen RA, Watt KD, Heimbach JK, Dierkhising RA. Frequency and outcomes of liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis in the United States. *Gastroenterology* 2011; 141:1249- 1253.

⁷ Bernardi M, Gitto S, Biselli M. The MELD score in patients awaiting liver transplant: strengths and weaknesses. *J Hepatol* 2011; 54: 1297- 1306.

-
- ⁸ Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end. Stage liver disease. *Hepatology*. 2001; 33: 464- 470.
- ⁹ Fede G, D'Amico G, Arvaniti V, Tsochatzis E, Germani G, Georgiadis D, et al. Renal failure and cirrhosis: a systematic review of mortality and prognosis. *J Hepatol* 2012; 56: 810- 818.
- ¹⁰ Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RV, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5: 307- 313.
- ¹¹ Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck- Ytter Y, Alonso- Coello P, et al- GRADE, an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336: 924- 926.
- ¹² European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *Journal of Hepatology*. 2015; 1- 2.
- ¹³ Martin P, DiMartini A, Feng S, Brown R Jr, Fallon M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology*. 2014;59(3):1144-65.
- ¹⁴ Regev A, Schiff ER. Liver disease in the elderly. *Gastroenterol Clin North Am* 2001; 30: 547.
- ¹⁵ Anderson CD, Vachharajani N, Doyle M, Lowell JA, Wellen JR, Shenoy S. Advanced donor age alone does not affect patient or graft survival after liver transplantation. *J Am Coll Surg* 2008; 207: 847- 852.
- ¹⁶ Alamo JM, Olivares C, Jiménez G, Bernal C, Martín LM, Tinoco J. Donor characteristics that are associated with survival in liver transplant recipients older than 70 years with grafts. *Transplant Proc* 2013; 45: 3633- 3636.

-
- ¹⁷ Kim DY, Moon J, Island ER, Tekin A, Ganz S, Levi D. Liver transplantation using elderly donors: a risk factor analysis. *Clin Transplant* 2011; 25: 270- 276.
- ¹⁸ Koffron A, Stein JA. Liver transplantation: indications, pretransplant evaluation, surgery and posttransplant complications. *Med Clin Norh Am* 2008; 92: 861-8.
- ¹⁹ Sánchez- Bueno F, Robles R, Ramírez P, Parrilla P. Complicaciones vasculares. En: Berenguer J, Parrilla P, eds. 2^a ed. Elsevier. Madrid, 2007: 241- 6.
- ²⁰ Miraglia R, Maruzzeli L, Caruso S, Milazzo M, Marrone G, Mamone G et al. Interventional radiology procedures in adult patients who underwent liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2009; 15 (6): 684- 93.
- ²¹ Thorsen T, Aandahl EM, Bennet W, Olausson M, Ericzon BG, Nowak G. Transplantation With Livers From Deceased Donors Older Than 75 years. *Transplantation* 2015; 99: 2534-2542.
- ²² Verdonk RC, Buis CI, Porte RJ, Van der Jagt EJ, Limburg AJ, Van den Berg AP. Anastomotic biliary strictures after liver trasplantation: causes and consequences. *Liver Transpl* 2006; 12: 726- 735.
- ²³ Sundaram V, Jones DT, Shah NH, de Vera ME, Fontes P, Marsh JW. Posttransplant biliary complications in the pre- and post model for end- stage liver disease era. *Liver Transpl* 2011; 17: 428- 435.
- ²⁴ Heidenhain C, Pratschke J, Puhl G, Neumann U, Pascher A, Veltzke- Schlieker W. Incidence of and risk factors for ischemic- type biliary lesions following orthotopic liver transplantation. *Transpl Int* 2010; 23: 14- 22.
- ²⁵ Ghinolfi D, De Simone P, Lai Q, Pezzati D, Coletti L, Balzano E. Risk analysis of ischemic. Type biliary lesions after liver transplant using octogenarian donors. *Liver Transpl* 2016; 22: 588- 598.

²⁶ S. Feng, NP. Goodrich, JL Bragg- Gresham, D.M. Dykstra, J.D Punch, MA DebRoy, SM Greenstein, RM. Merion. Characteristics Associated with Liver Graft Failure: The concept of a Donor Risk Index. *American Journal of Transplantation* 2006; 6: 783- 790.

²⁷ Lipshutz GS, Ascher NL, Roberts JP. Rejection after liver transplantation. En: Busuttil RW, Klintmalm GB, eds. 2^a ed. *Transplantation of the liver*. Elsevier. Philadelphia, 2005; 1167- 82.

²⁸ Liver transplants in AII ET, by year, by organ combination, by transplant country. 1177P_ AII ET: 07.01.2016.

²⁹ Non- heartbeating donation in AII ET, by year, by organ combination, by transplant country. 1177P_ AII ET: 07.01.2016.

³⁰ Ina Jochmans MD, PhD, Marieke van Rosmalen, MD, Jacques Pirenne, MD, PhD, Undine Samuel, MD. Adult Liver Allocation in Eurotransplant. *Transplantation* 2017; 101: 1542- 1550.

³¹ Braat AE, Blok JJ, Putter H, Adam R, Burroughs AK, Rahmel AO; European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA) and Eurotransplant Liver Intestine Advisory Committee (ELIAC). The Eurotransplant donor risk index in liver transplantation: ET-DRI. *Am J Transplant*. 2012;12(10):2789-96.

³² Rana A, Jie T, Porubsky M, Habib S, Rilo H, Kaplan B. The survival outcomes following liver transplantation (SOFT) score: validation with contemporaneous data and stratification of high-risk cohorts. *Clin Transplant*. 2013;27(4):627-32.

³³ Halldorson JB, Bakthavatsalam R, Fix O, Reyes JD, Perkins JD. D MELD, a simple predictor of post liver transplant mortality for optimization of donor/recipient matching. *Am J Transplant*. 2009; 9(2):318-26.

³⁴ Dutkowski P, Oberkofler CE, Slankamenac K, Puhan MA, Schadde E, Müllhaupt B,

Geier A, Clavien PA. Are there better guidelines for allocation in liver transplantation? A novel score targeting justice and utility in the model for end-stage liver disease era. *Ann Surg.* 2011;254(5):745-53.

³⁵ Wynne HA, Cope LH, Mutch E, et al. The effect of age upon liver volumen and apparent liver blood flow in healthy man. *Hepatology* 1989; 9: 297- 301.

³⁶ Schenker S, Bay M. Drug disposition and hepatotoxicity in the elderly. *J Clin Gastroenterol.* 1994; 18: 232- 237.

³⁷ Kim PT, Fernandez H, Gupta A, Saracino G, Ramsay M, McKenna G. Low Measured Hepatic Artery Flow Increases Rate of Biliary Strictures in Deceased Donor Liver Transplantation: An Age-Dependent Phenomenon. *Transplantation.* 2017; 101(2):332-340.

³⁸ Serrano MT, Garcia-Gil A, Arenas J, Ber Y, Cortes L, Valiente C, Araiz JJ. Outcome of liver transplantation using donors older than 60 years of age. *Clin Transplant.* 2010; 24(4):543-9.

³⁹ Zheng J, Xiang J, Zhou J, Li Z, Hu Z, Lo CM. Liver grafts for transplantation from donors with diabetes: an analysis of the Scientific Registry of Transplant Recipients database. *PLoS One.* 2014; 21:9.

⁴⁰ Brüggewirth IMA, Dolgin NH, Porte RJ, Bozorgzadeh A, Martins PNA. Donor Diabetes and Prolonged Cold Ischemia Time Synergistically Increase the Risk of Graft Failure After Liver Transplantation. *Transplant Direct.* 2017; 12;3(7):173.

⁴¹ Dasari BVM, Schlegel A, Mergental H, Perera MTPR. The use of old donors in liver transplantation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2017;31(2):211-217.

⁴² Wasilewicz M, Raszeja-Wyszomirska J, Wunsch E, Wójcicki M, Milkiewicz P. Modified Charlson Comorbidity Index in predicting early mortality after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2009;41(8):3117-8.

⁴³ Kensinger CD, Feurer ID, Karp SJ. An Outcome-Based Approach to Assign MELD Exception Points for Patients With Hepatocellular Cancer. *Transplantation*. 2017;4.

⁴⁴ Yalavarthy R, Edelstein CL, Teitelbaum I. Acute renal failure and chronic kidney disease following liver transplantation. *Hemodial Int*. 2007;11 Suppl 3:S7-12.

⁴⁵ Lewandowska L, Matuszkiewicz-Rowinska J. Acute kidney injury after procedures of orthotopic liver transplantation. *Ann Transplant*. 2011;16(2):103-8.

9. Anexo

1 Índice de Comorbilidad de Charlson

Es uno de los índices más utilizados para evaluación de la comorbilidad. Se trata de una herramienta pronóstica de mortalidad a un año. Evalúa 19 situaciones clínicas diferentes y las pondera con una puntuación del 1- 6 según la gravedad.

Además, por cada década de edad superior a 40 años se añade 1 punto más.

1 Punto	Infarto agudo de miocardio
	Insuficiencia cardiaca congestiva
	Enfermedad vascular periférica
	Enfermedad cerebrovascular
	Demencia
	Enfermedad respiratoria crónica
	Enfermedad del tejido conectivo
	Úlcus péptico
	Hepatopatía leve
	Diabetes Mellitus leve
2 Puntos	Hemiplejia
	Enfermedad renal moderada- grave
	DM con lesión de órgano diana
	Cualquier tumor sin metástasis
	Leucemia (aguda o crónica)
	Linfoma
3 Puntos	Enfermedad hepática moderada- severa
6 Puntos	Tumor sólido con metástasis
	SIDA

2. Clasificación del riesgo anestésico según la American Society of Anesthesiologists

ASA I	El paciente sano
ASA II	Alteración sistémica leve o moderada
ASA III	Enfermedad sistémica grave que limita su actividad pero no es incapacitante
ASA IV	Paciente con un proceso sistémico incapacitante que es una amenaza consante para la vida
ASA V	Paciente moribundo cuya esperanza de vida probablemente no supere las 24h con o sin intervención
ASA VI	Paciente clínicamente muerto. Donante de órganos