

TRABAJOS ORIGINALES

Supervivencia del injerto tras trasplante hepático: aproximación a un nuevo índice de riesgo español

Juan José Araiz Burdio^{1,2,3,4}, María Trinidad Serrano Aulló^{3,4,5}, Agustín García Gil^{4,6,7}, Ana Pascual Bielsa^{2,4}, Alberto Lue^{3,4,5}, Sara Lorente Pérez^{3,4,5}, Beatriz Villanueva Anadón² y Miguel Ángel Suárez Pinilla^{2,3,4}

¹Coordinación de Trasplantes. Hospital Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. ²Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. Departamentos de ³Medicina y ⁷Cirugía. Universidad de Zaragoza. Zaragoza. ⁴Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón). Zaragoza. ⁵Departamento de Gastroenterología. Unidad de Hígado. Hospital Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. ⁶Departamento de Cirugía. Unidad de Cirugía Hepática. Hospital Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

Recibido: 22/01/2018 · Aceptado: 23/05/2018

Correspondencia: Juan José Araiz Burdio. Coordinación de Trasplantes. Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Universitario Lozano Blesa. Av. San Juan Bosco, 15. 50009 Zaragoza. e-mail: jjaraiz@unizar.es

RESUMEN

Introducción: existen diversos indicadores para la valoración de la supervivencia del injerto hepático (DRI americano y ET-DRI europeo, entre otros), pero existen diferencias importantes entre los programas de trasplante de los diferentes países y podría ser que dichos indicadores no sean válidos en nuestro medio.

Objetivos: el objetivo de este estudio es describir un nuevo indicador nacional de riesgo del injerto hepático a partir de los resultados del Registro Español de Trasplante Hepático (RETH) y validar el DRI y el ET-DRI.

Metodología: el RETH incluye un análisis de Cox de los factores relacionados con la supervivencia del injerto. En base a sus resultados se define el indicador *graft risk index* (GRI). Las variables que contempla dependen del proceso de donación: *edad, causa de muerte, compatibilidad sanguínea y tiempo de isquemia fría*; y del receptor: *edad, enfermedad de base, virus C, número de trasplante, estado UNOS y técnica quirúrgica*. Se obtuvo la curva de la regresión logística y se calcularon las curvas de supervivencia del injerto por estratificación. La precisión se evaluó mediante el área ROC.

Resultados: un GRI de 1 se corresponde con una probabilidad de pérdida del injerto del 23,25%; cada punto de aumento del GRI supone que la probabilidad se multiplica por 1,33. El GRI mostró la mejor discriminación por estratificación. El área ROC del DRI fue 0,54 (95% IC, 0,50-0,59) y del ET-DRI, 0,56 (95% IC, 0,51-0,61), frente al GRI 0,70 (95% IC, 0,65-0,73) ($p < 0,0001$).

Conclusiones: el DRI y el ET-DRI no parecen útiles en nuestro medio y sería necesario disponer de un indicador propio. El GRI requiere un estudio nacional que profile más el indicador y realice una validación más amplia.

Palabras clave: Trasplante de hígado. Supervivencia del injerto. Marcador pronóstico. Validación externa.

INTRODUCCIÓN

El resultado del injerto es uno de los factores que más condicionan la evolución posterior del paciente sometido a un trasplante hepático. Este riesgo es valorado minuciosamente por los equipos de trasplante y depende: a) de variables relacionadas con el donante, aún más cuando el uso de órganos se ha ampliado a donantes con criterios expandidos; b) de variables relacionadas con el proceso donación-trasplante, que pueden ser diferentes de unos programas a otros; y c) de variables relacionadas con el receptor, aún más cuando se han ampliado las fronteras previamente definidas de las indicaciones de trasplante a nuevos receptores.

Por ello, se han descrito indicadores para la valoración de la supervivencia postrasplante hepático, tanto del injerto como del receptor: MELD y CTP (1), NDDF (2), SOLD (3), DRI (4), SOFT (5), D-MELD (6), BAR (7), ET-DRI (8), NN-CCR y NN-MS (9), NN_{top15} (10) y DLI (11) (Tabla Suplementaria 1).

Sin embargo, existen diferencias importantes entre los programas de donación-trasplante de los diferentes países y organizaciones, tanto en lo que se refiere a las características de los donantes como a los resultados del trasplante (Tabla Suplementaria 2). Estas diferencias resultan más llamativas en cuanto a la edad y etnia de los donantes, el número de donantes en muerte encefálica (DBD) vs. donantes en muerte cardiaca (DCD), las causas de la DBD y las ofertas de bipartición hepática, entre otras. Todo lo anterior demuestra que los donantes y los receptores pueden ser bastante distintos entre los países y/o regiones y, por tanto,

Araiz Burdio JJ, Serrano Aulló MT, García Gil A, Pascual Bielsa A, Lue A, Lorente Pérez S, Villanueva Anadón B, Suárez Pinilla MA. Supervivencia del injerto tras trasplante hepático: aproximación a un nuevo índice de riesgo español. Rev Esp Enferm Dig 2018;110(12):782-793.

DOI: 10.17235/reed.2018.5473/2018

Tabla Suplementaria 1. Indicadores de supervivencia en trasplante hepático

Cita	Autor	Referencia		Estudio		Resultados					
		Año	País (ISO 3166_alpha_3)	Diseño	Pacientes (años)	Metodología	Variables	Indicador (Rango)	Supervivencia del injerto	Supervivencia del paciente	Validación ¹ (AUC-ROC [IC 95%] o "c-statistic")
1	Brown <i>Liver Transplant</i> 8:278	2002	EE.UU.	S	42 (1998-2000)			MELD (6-40)			1,00 (0,88-1,12) ¹
2	Desai <i>Transplantation</i> 77:99	2004	EE.UU.	MS (UNOS)	2.565 (hasta 2001)	Regresión logística Análisis multivariante	3 5 5	CTP (5-15)		3 meses	1,49 (0,65-3,41) ¹
3	Ioannou <i>Liver Transplant</i> 12:1594	2006	EE.UU.	MS (UNOS)	20.301* (1994-2003)	Regresión logística Análisis multivariante	7 13 1 9	NDDF		3 meses	0,54 (0,50-0,59)
4	Feng <i>Am J Transplant</i> 6:783	2006	EE.UU.	MS (SRTR)	20.023 (1998-2002)	Regresión logística Análisis multivariante	6 2 1 3	SOLD	90-días 1-, 2-, 5-años	3 meses	0,65 (0,61-0,69)
5	Rana <i>Am J Transplant</i> 8:2537	2008	EE.UU.	MS (UNOS)	21.673 (2002-2006)	Regresión logística Análisis multivariante	18 4 1 13	SOFT (5-71)		3 meses	0,83 (0,82-0,83)
6	Halldorson <i>Am J Transplant</i> 9:318	2009	EE.UU.	MS (UNOS)	17.942* (2003-2006)	Donante _(edad) x MELD	4 1	D-MELD	1 año	1 año	≥ 1,600 vs. < 1,600 ^{††}
7	Dutkowsky <i>Ann Surg</i> 25:745	2011	& DEU	MS (Zurich)	37.255 (2002-2010)	Regresión logística Análisis multivariante	6 1 _(TF) 4	BAR	1 año	1 año	45% vs. 77,3% 66,9% vs. 81,4%
8	Braat <i>Am J Transplant</i> 12:2789	2012	EUR	MS (ET)	5.723 (2003-2007)	Regresión logística Análisis multivariante	3 1 1	ET-DRI	3 meses 1 año 3 años	7 años	0,5, 0,6, 0,6, 0,7 0,7

(Continúa en la página siguiente)

Tabla Supplementaria 1 (Cont.). Indicadores de supervivencia en trasplante hepático

Cita	Autor	Año	País (ISO 3166 alfa-3)	Diseño	Pacientes (años)	Referencia	Estudio	Variables		Metodología	Indicador (Rango)	Supervivencia del injerto	Supervivencia del paciente	Resultados
								Donante	Proceso					
9	Briceno Am J Transplant 2014;31:9318	2014	ESP	MS(11)	1.003 ^a (2007-2008)	MELD, D-MELD, P-SOFT, SOFT, BAR, DRI	Redes neurales (<i>Positive-graft survival model</i>)		57	NN-CCR	3 meses	vs. NN-CCR p < 0,67	todos < 0,61 vs. NN-CCR p = 0,001	todos < 0,61 vs. NN-MS p = 0,001
10	Lau Transplantation 2017;101:e125	2017	AUS	S	180 (1988-2013)	Redes neurales (<i>Negative-graft loss model</i>)	19	12	26	NN-MS	DRI, SOFT	30 días	DRI: 0,680 (0,6669-0,690) SOFT: 0,638 (0,632-0,645)	0,8216
11	Collett Transplantation 2017;101:786	2017	GBR	MS (UKTR)	7.929 ^a (2000-2014)	Regresión logística Análisis multivariante	12	15	7	NN _{Top15}	DLI	1,2,5 y 10 años	Regresión Lineal OR (95% IC); **Supervivencia Ajustada; ***Kaplan-Meier.	0,5500

Referencia: S: estudio unicéntrico; MS: estudio multicéntrico; UNOS: United Network for Organ Sharing; SRTR Scientific Registry of Transplants Recipients; ET: Eurotransplant; UKTR: United Kingdom Transplant Registry. *Transplantes combinados y retrasplantes excluidos. ^aTrasplantes, insuficiencia hepática aguda y donación tras muerte cardiaca excluidos. Split, donante vivo y trasplante combinado excluidos. Receptores < 16 años, hígado heterotópico o auxiliar e incompatibilidad sanguínea excluidos.

Estudio: MELD: model for end-stage liver disease; CTP: Child-Turcotte-Pugh score; NNDL: newly derived discrimination function; SOLD: score of liver donor; DRI: donor risk index; SOFT: survival outcome following liver transplantation; D-MELD: donor-MELD; BAR: balance of risk score; ET-DRI: Eurotransplant donor risk index; NN-CCR: neural network-correct classification rate; NN-MS: neural network-minimum sensitivity; DLI: donor liver index. Resultados: Salvo indicación AUC-ROC (95% IC), área bajo la curva ROC (95% intervalo de confianza). ¹Regresión Lineal OR (95% IC); **Supervivencia Ajustada; ***Kaplan-Meier.

Tabla Suplementaria 2. Actividad 2016 en las organizaciones: OPTN, ET, y ONT*

	OPTN Población	ET				ONT
		AUS HUN	BEL LUX	HRV NLD	DEU SVN	
Países (ISO 3166 _{alfa-3})	EE. UU.					ESP
Habitantes (millones) (UNFPA)	324,1			134,4		46,1
Densidad (habitantes/km ²)	35			198		92
Donación: actividad global						
Todos donantes	15.949			3.479		2.390
Donante fallecido/vivo	9.971 (62,5)	5.978 (37,5)	2.021 (58,1)	1.458 (41,9)	2.019 (84,5)	371 (15,5)
Tasa donación (pmp)	30,8	18,6	14,5	10,7	43,8	8,1
Donante fallecido: características						
<i>Tipo:</i>						
Total	9.971			2.021		2.019
DBD	8.287	(83,1)	1.803	(89,2)	1.524	(75,5)
DCD	1.684	(16,9)	218	(10,8)	495	(24,5)
No controlado	.		5 (2,3)		125 (45,5)	
Controlado	.		213 (97,7)		270 (54,5)	
<i>Sexo:</i>						
Mujer	4.014	(40,3)	917	(45,4)	836	(41,4)
Hombre	5.957	(59,7)	1.104	(54,6)	1.183	(58,6)
<i>Edad:</i>						
Media	26 (18-34)		55		60,1 ± 17,1	
Grupos de edad						
< 65	9.343	(93,7)	1.496	(74,1)	919 [‡]	(44,5)
≥ 65	628	(6,3)	525	(25,9)	1.100 [‡]	(54,5)
70-79					456 (22,6)	
≥ 80					198 (9,8)	
<i>Causa de la muerte:</i>						
Trauma	2.783	(27,9)	373	(18,5)	303	(15,0)
Anoxia/ictus/natural	6.856	(68,8)	1.549	(76,6)	1.236	(61,2)
Otras	362	(3,3)	99	(4,9)	480	(23,8)
Trasplantes hepáticos						
Donantes ofertados	8.152		1.978		1.669	
Hígados extraídos					1.537	
Donantes no usados	741		411		414	
<i>Trasplantes hepáticos:</i>						
Donante fallecido/vivo	7.496	345	1.610	122	1.131	28
Tasa (pmp)	24,2		12,9		25,1	
<i>Lista de espera:</i>						
Paciente en lista activa	24.604		4.172		2.115	
Fallecidos en lista	1.883	(7,7)	501	(12,0)	78	(3,7)
Media global (días)					150	
Adultos/ infantil					153	91

(Continúa en la página siguiente)

Tabla Suplementaria 2 (Cont.). Actividad 2016 en las organizaciones: OPTN, ET, y ONT*

	OPTN		ET		ONT	
	Trasplantes hepáticos					
Por grupo sanguíneo[†]:						
0	1.162	1.27-2.401	.	.	125,8	40-279
A	1.445	1.139-1.920	.	.	78	20-206
B	385	347-428	.	.	84	21-187
AB	127	112-148	.	.	67,2	8-145
Tipo de trasplante:						
Pediátrico < 15 años	515	(6,6)	182	(10,5)	59	(5,1)
No convencional:						
DCD	447	(5,7)	117	(6,8)	134	(11,6)
Donante vivo	345	(4,4)	122	(7,0)	28	(2,4)
Domino	9	(0,1)	15	(0,9)	5	(0,4)
Split	186	(2,4)	82	(4,7)	2	(0,2)

DBD: donor brain dead; DCD: donor cardiac dead. **Datos en valor absoluto (%)**. *Basado en: OPTN: Organ Procurement and Transplantation Network. Disponible en <https://optn.transplant.hrsa.gov/>; data/. ET: Eurotransplant. Disponible en <http://statistics.eurotransplant.org/>. ONT: Organización Nacional de Trasplantes. Disponible en <http://www.ont.es/infesp/Paginas/Memorias.aspx>. Newsletter Transplant 2017. Disponible en <http://www.ont.es/publicaciones/Documents/>. [†]OPTN₂₀₁₁₋₂₀₁₄: media y 95% intervalo de confianza; ONT₂₀₁₆: mediana y rango intercuartílico. [‡]Datos < o ≥ 60 años.

sería más apropiado disponer de un sistema de puntuación cercano y que pueda ser utilizado para la aceptación y asignación de un hígado.

El Registro Español de Trasplante Hepático (RETH) recoge la experiencia del trasplante hepático en España y contiene la información sistematizada de todos los trasplantes hepáticos realizados en nuestro país. Es por esto que constituye una herramienta de conocimiento de nuestra propia experiencia.

El objetivo de este estudio es describir un nuevo indicador de riesgo del injerto hepático a partir de los resultados del RETH, que sea una combinación de los factores relacionados con el donante, con el proceso y con el receptor, y que facilite la toma de decisiones de la aceptación de un órgano y su asignación a un paciente concreto. También se pretende validar y comparar este indicador con el DRI americano (DRI) y el ET-DRI europeo (ET-DRI) en nuestra casuística.

MATERIAL Y MÉTODO

Fuentes de datos

La descripción del nuevo indicador se basó en la información recogida en la memoria anual del RETH (12). En ella se describen las características de los donantes y los resultados de los trasplantes hepáticos realizados en España; en concreto, están sistematizados los datos de 22.846 trasplantes hepáticos realizados por 24 centros de trasplante desde 1984 hasta 2016. Dicha memoria es pública y está disponible en línea.

Para la validación de los indicadores descritos se utilizaron los 600 trasplantes hepáticos adultos (mayores de 15 años) realizados consecutivamente en nuestro centro, cuyos datos son recogidos de forma prospectiva y cuyas características se describen posteriormente.

El estudio fue acorde con la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de carácter personal. El trabajo fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón, Código CEICA PI18/0097, con fecha 24 de abril de 2018.

Descripción del GRI

La metodología del estudio para el diseño y validación del GRI esta resumida en la tabla 1:

- La memoria del RETH incluye un análisis de riesgos proporcionales de regresión de Cox de los factores relacionados con la supervivencia global del injerto. En ella, los resultados se expresan como valores de CoxPH (RR) con un intervalo de confianza del 95% (95%IC) (Tabla 1A).
- A partir de la propia ecuación de la regresión de Cox [$\ln(\lambda_t) = a + b_1x_1 + b_2x_2 + \dots + b_nx_n$], se puede definir un indicador como el exponencial (logaritmo inverso) de una puntuación de riesgo lineal. Agrupando las variables con diferencias estadísticamente significativas (DES) en dicho análisis multivariante, se pudieron definir tres indicadores: índice de riesgo del donante (dRI), índice de riesgo del receptor (rRI) e índice de riesgo del injerto o *graft risk index* (GRI), siendo $GRI = dRI \times rRI$ (Tabla 1B).
- El nuevo indicador (GRI) será validado y comparado con el DRI americano (DRI) y el ET-DRI europeo (ET-DRI) en nuestra serie (Tabla 1C).

Para la evaluación de los indicadores se consideraron dos eventos:

- Evento 1: supervivencia del injerto (SI), definida como el periodo desde la fecha del trasplante hasta la fecha del retrasplante o la muerte del receptor por cualquier causa, lo que ocurriera primero.

Tabla 1. Descripción del GRI. Variables incluidas (1A), fórmula (1B) y ejemplos comparados con DRI y ET-DRI (1C)

1A. Variables con significación estadística en la supervivencia global del injerto incluidas en el GRI*					
	Variables	RR	95% IC inferior	95% IC superior	Valor p
Edad del donante	Edad < 50	1,00	.	.	
	Edad 50-74	1,28	1,22	1,35	< 0,05
	Edad > 75	1,69	1,54	1,84	< 0,05
Causa de muerte encefálica	TCE	1,00	.	.	
	ACVA	1,12	1,06	1,20	< 0,05
	Anoxia	1,13	1,01	1,25	< 0,05
	Tumor	1,44	1,14	1,82	< 0,05
	Otras	1,26	1,12	1,43	< 0,05
Estado UNOS	Casa	1,00	.	.	
	UCI	1,58	1,36	1,87	< 0,05
	Hospital	1,42	1,31	1,55	< 0,05
	Cuidados médicos	1,08	1,02	1,14	< 0,05
Receptor VHC	No	1,00	.	.	
	Sí	1,39	1,33	1,49	< 0,05
Compatibilidad sanguínea	Isogrupo	1,00	.	.	
	Compatible	1,19	1,08	1,34	< 0,05
	Incompatible	1,99	1,61	2,34	< 0,05
Edad receptor	Receptor < 60	1,00	.	.	
	Receptor niño	1,33	1,13	1,50	< 0,05
	Receptor ≥ 60	1,66	1,40	1,86	< 0,05
Causa del trasplante	Colestasis	1,00	.	.	
	IHAG	1,10	0,93	1,30	NS
	Cirrosis	1,15	1,04	1,28	< 0,05
	Cáncer	1,33	1,19	1,48	< 0,05
	Metabólico	1,05	0,90	1,25	NS
	Otras	1,58	1,36	1,83	< 0,05
Número de trasplante	1º	1,00	.	.	
	2º	1,38	1,26	1,51	< 0,05
	> 3	1,68	1,33	2,12	< 0,05
Tiempo de isquemia fría	< 6	1,00	.	.	
	6-12	1,16	1,11	1,22	< 0,05
	> 12	1,31	1,16	1,48	< 0,05
Técnica	Clásica	1,00	.	.	
	Extracorpórea	1,14	1,09	1,20	< 0,05
	Piggy-back	1,32	1,18	1,48	< 0,05
Fecha (año)	≥ 2011	1,00	.	.	
	2002-10	1,85	1,71	2,00	< 0,05
	≤ 01	1,33	1,24	1,44	< 0,05

*Memoria de resultados del RETH. Disponible en: <http://www.sethepatico.org>. RR: risk ratio; IC: intervalo de confianza; NS: no significativa; ACVA: accidente cerebrovascular agudo; IHAG: insuficiencia hepática aguda grave; TCE: traumatismo craneoencefálico; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; UNOS: United Network for Organ Sharing; VHC: virus hepatitis C.

(Continúa en la página siguiente)

Tabla 1 (Cont.). Descripción del GRI. Variables incluidas (1C), fórmula (1B) y ejemplos comparados con DRI y ET-DRI (1C)

1B. Fórmula del GRI prospectivo							
Cálculo prospectivo del GRI = dRI x rRI = $\exp^{\text{factores del donante}} \times \exp^{\text{factores del receptor}}$							
GRI = \exp [(0,247 si ≥ 50 edad donante ≤ 74) + (0,525 si edad donante ≥ 75) + (0,113 si DBD = ACVA) + (0,122 si DBD = anoxia) + (0,365 si DBD = tumor) + (0,231 si DBD = otras) + (0,174 si ABO = compatible) + (0,688 si ABO = incompatible) + (0,148 si T. isquemia 6-12 h) + (0,270 si T. isquemia > 12 h)] $\times \exp$ [(0,285 si receptor niño) + (0,507 si edad receptor ≥ 60) + (0,329 si receptor VHC positivo) + (0,322 si n° TOH = 2) + (0,519 si n° TOH ≥ 3) + (0,140 si cirrosis) + (0,285 si cáncer) + (0,457 si otras, no colestasis, ni fulminante, ni metabólicas) + (0,457 si UNOS = 1) + (0,351 si UNOS = 2) + (0,077 si UNOS = 3) + (0,131 si bypass extracorpóreo) + (0,278 si Piggy-back)]							
1C. Ejemplos comparados GRI, DRI y ET-DRI							
	Factor	Ejemplo referencia	Ejemplo 1	Ejemplo 2	Ejemplo 3	Ejemplo 4	(GRI máx.)
Donante	1 Edad	35	64	78	80	82	
	2 Causa DBD	Trauma	ACVA	ACVA	Anoxia	Tumor	
	3 ABO	Isogrupo	Isogrupo	Isogrupo	Compatible	Incompatible	
	4 T. isquemia	< 6	< 6	6-12	> 12	> 12	
dRI		1	1.433	2.195	2.977	6.347	
Receptor	5 Edad	45	55	62	64	64	
	6 VHC	No	Sí	Sí	Sí	Sí	
	7 N° TOH	Primero	Primero	Primero	Tercero	Tercero	
	8 Enfermedad	Colestasis	Cirrosis	Cirrosis	Cirrosis	Otras	
	9 UNOS	4	4	4	2	1	
	10 Bypass	Clásico	Piggy-back	Piggy-back	Piggy-back	Piggy-back	
rRI		1	2.111	3.504	8.365	12.769	
GRI global		1	3.025	7.691	24.903	81.045	
DRI _(Feng)		0.954	1.686	1.914	1.916	1.770	
ET-DRI _(Braat)		0.956	1.651	1.865	1.866	1.730	

En negrita, ejemplo de referencia (riesgo 1); en cursiva, variables modificadas respecto a referencia. Para el cálculo del DRI y ET-DRI las variables no contempladas en el GRI se han considerado de valor 0 (riesgo 1).

- Evento 2: supervivencia del injerto sin fallo (Slsf), definida como el periodo desde la fecha del trasplante hasta la fecha del retrasplante o la muerte del receptor con disfunción crónica del injerto, lo que ocurriera primero.

Función logística del GRI

Se usó el test de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow ($p > 0,05$) para evaluar el ajuste al modelo. Después, se obtuvieron los valores para dibujar la curva de la regresión logística: coeficientes de regresión (β_0 y β_1) con sus correspondientes errores estándar, el valor del estadístico de Wald y el valor de la "odd ratio" OR = $e^{(\beta_1)}$, con su intervalo de confianza.

Comparación de indicadores: valores, supervivencia del injerto y hazard ratio (HR) según estratificación

Se calcularon las curvas de supervivencia del injerto por grupos de riesgo de los indicadores usando las estimaciones de Kaplan-Meier. Se estimó la HR de cada grupo de riesgo respecto del grupo estándar mediante una regresión de Cox.

Curvas ROC

La precisión del DRI, del ET-DRI y del GRI para predecir la supervivencia del injerto se evaluó mediante el cálculo del área bajo la curva en un análisis de ROC, en el que un valor de 1 representa una discriminación perfecta, mientras que un valor de 0,5 representa una discriminación no superior al azar.

Un valor de p Wald < 0,05 se consideró significativo. Todos los análisis se realizaron con IBM® SPSS® Statistics versión 22.0 (©Copyright IBM Corporation 1989-2013, Chicago, IL, USA).

RESULTADOS

Descripción y cálculo del DRI, RRI y GRI

A partir de los datos del análisis de regresión logística de COX de supervivencia global del injerto del RETH se obtuvieron los indicadores dRI, rRI y GRI (Tabla 1). En ella, puede apreciarse un ejemplo de GRI con riesgo 1 y un ejemplo de riesgo máximo (GRI: 81.045); los ejemplos descritos se acompañan de los valores del DRI y del ET-DRI.

Serie de validación

Para la validación de los nuevos indicadores y del DRI y ET-DRI, se han utilizado los datos de 600 trasplantes hepáticos de adultos de nuestro centro. Los datos de la serie de validación se describen en la tabla 2.

Función logística del GRI

El test de Hosmer-Lemeshow reveló que las probabilidades observadas eran similares a las esperadas para los tres indicadores: DRI ($p = 0,883$), ET-DRI ($p = 0,317$) y GRI ($p = 0,210$). En la figura 1 se observa la curva de la ecuación logística junto con los valores observados por intervalos de GRI. Un valor del GRI de 1 se corresponde con una probabilidad de pérdida del injerto del 23,25%; cada punto de aumento del GRI supone que la probabilidad de sufrir una pérdida del injerto se multiplica por 1,33 (IC 95%: 1,24-1,44).

Comparación de indicadores: valores, supervivencia del injerto y HR según estratificación

La media del DRI no muestra diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con y sin supervivencia del injerto: 1,54 (IC 95%: 1,50-1,58) vs. 1,60 (IC 95% 1,55-1,65), respectivamente. El ET-DRI muestra ligeras diferencias con significación estadística: 1,51 (IC 95%: 1,47-1,55) vs. 1,60 (IC 95%: 1,56-1,63), $p < 0,05$, respectivamente. Finalmente, el GRI presenta diferencias estadísticamente muy significativas entre ambos grupos: 4,27 (IC 95%: 4,06-4,49) vs. 6,46 (IC 95%: 5,98-6,93), $p < 0,0001$.

Las diferencias de supervivencia del injerto entre los índices más altos y los más bajos son evidentes para los tres indicadores. Sin embargo, de los tres indicadores, el GRI es el que mostró una mejor discriminación de supervivencia en los grupos intermedios, pudiendo observarse cómo esta disminuye de forma progresiva hasta que un valor de GRI ≥ 9 supone una supervivencia del injerto al año del 47,5% (IC 95%: 34,6-59,3), con diferencias muy significativas respecto del grupo estándar (HR 4,03, IC 95%: 2,63-6,19; $p < 0,0001$) (Tabla 3).

Curvas ROC

El área bajo la curva en el análisis ROC del DRI fue igual a 0,54 (IC 95%: 0,50-0,59) y del ET-DRI, igual a 0,56 (IC 95%: 0,51-0,61), lo que significa que su capacidad de predicción de supervivencia del injerto no es superior al azar. El área del GRI fue igual a 0,70 (IC 95%: 0,65-0,73), con diferencias muy significativas respecto de las otras dos (test de DeLong, $p < 0,0001$) (Fig. 2).

Analizando la capacidad predictiva del GRI en términos de posible futilidad del trasplante, merece destacar que un GRI ≥ 10 supuso una pérdida del injerto siempre: especificidad 100%, sensibilidad 14,4%, valor predictivo positivo 100% y valor predictivo negativo 54,2%.

Todos los resultados respecto del evento 2 (Slsf) son superponibles a los descritos para el evento 1 (SI) (datos no publicados).

Tabla 2. Principales características de la cohorte

Variables*	Trasplantes n = 600	
Edad (años)	54,2 ± 9,7	
	55 (48-61)	15-69
Sexo: hombre (vs. mujer)	447	(74,6)
<i>Grupo sanguíneo:</i>		
O	252	(41,9)
A	283	(47,2)
B	49	(8,2)
AB	16	(2,7)
MELD	16,2 ± 5,9	
<i>Child-Pugh (n = 464)</i>		
A	78	(16,8)
B	165	(35,6)
C	221	(47,6)
<i>UNOS:</i>		
UCI	50	(8,3)
Hospital	102	(17,0)
Cuidados continuos	277	(46,2)
En casa	17	(28,5)
<i>Causas</i>		
Colestasis	6	(1,0)
Metabólicas	10	(1,7)
Cáncer	16	(2,7)
Fulminante	20	(3,4)
Otras	84	(14,0)
Retrasplantes	78	
Cirrosis	464	(77,3)
Enólica	234	(39,0)
Vírica	181	(30,2)
VHB	27	(4,5)
VHC	154	(25,7)
Coinfección HCV + HBV	3	
Coinfección HCV + HIV	10	
Criptogenética	22	(3,7)
Autoinmune	15	(2,5)
Biliar	12	(2,0)
Total cirrosis con HCC	120	
<i>Lista de espera:</i>		
Media	80,4 ± 103	
<i>Tiempo según grupo sanguíneo</i>		
O	47	(13-122)
A	49	(11-112)
B	36	(9-109)
AB	26	(6-73)

HCV: hepatitis C virus; HIV: hepatitis immunodeficiency virus; MELD: model for end-stage liver disease; UNOS: United Network for Organ Sharing; HCC: hepatocellular carcinoma; HBV: hepatitis B virus. *Variables cuantitativas se presentan como: **media ± desviación estándar, mediana (rango intercuartílico) y rango**. Variables cualitativas se presentan como n (%).

Tabla 2 (cont.). Principales características de la cohorte

Variables*	Trasplantes n = 600	
	Variables del donante	
		52,9 ± 17,8
Edad (años)	56 (40-68) 11-87	
Sexo masculino (vs. femenino)	364	(60,7)
Días en UCI	2,9 ± 2,1	
<i>Causa de la muerte:</i>		
ACVA	401	(66,8)
Trauma	144	(24,0)
Anoxia	41	(6,8)
Tumor	3	(0,5)
Otras	11	(1,8)
<i>Localización:</i>		
Local	415	(69,2)
Regional	22	(3,7)
Nacional	163	(27,1)
<i>Hemodinámica:</i>		
Noradrenalina	402	(67,0)
Paro cardiaco	82	(13,7)
Diabetes insípida	189	(31,7)
<i>Análisis:</i>		
Sodio (mmol/l)	147 ± 11	138-194
AST (IU/l)	51 ± 73	5-920
ALT (IU/l)	40 ± 52	4-497
		65,8 ± 78,1
GGT	34 (17-85) 3-612	
HBcAb positivo	49	(8,2)
CMV positivo	497	(82,8)
<i>Esteatosis:</i>		
Ligera	61	(10,2)
Moderada	3	(0,5)
Variables peritrasplante		
Electivo (vs. urgente)	544	(90,7)
<i>Correlación (donante vs. receptor)</i>		
Sanguínea		
Isogrupo	576	(96,0)
Compatible	19	(3,2)
Incompatible	5	(0,8)
Isosexo	343	(57,2)
<i>Técnica:</i>		
Solución preservación (UW)	362	(60,3)

(Continúa en la columna siguiente)

Tabla 2 (cont.). Principales características de la cohorte

Variables*	Trasplantes n = 600	
	Técnica	
		353 ± 114
Tiempo de isquemia fría (min)	330 (276-410) 125-792	
Tiempo de cirugía (min)	325 ± 64	
<i>Sucesos intraoperatorios:</i>		
S. postreperfusión	88	(14,7)
Mortalidad	0	
AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; GGT: gamma glutamil transpeptidasa; HBcAb: antígeno central de la hepatitis B; CMV: citomegalovirus; UW: Universidad de Wisconsin. Localización: local, en la ciudad; regional, < 200 km; nacional, > 200 km. *Variables cuantitativas se presentan como: media ± desviación estándar, mediana (rango intercuartílico) y rango. Variables cualitativas se presentan como n (%).		
Tabla 2 (cont.). Principales características de la cohorte		
Variables*	Trasplantes n = 600	
	Evolución hospitalización	
No/disfunción primaria	7	(1,2)
<i>Complicaciones:</i>		
Rechazo agudo	46	(7,7)
Vascular	21	(3,5)
Biliar	36	(6,0)
Días en UCI	7,9 ± 8,2	
Días en planta	15,2 ± 11,9	
Días hospitalización	23,0 ± 15,2	
Retrasplantes:	74	(12,3)
<i>Causas³</i>		
No/disfunción primaria	5	(6,8)
Recurrencia	14	(18,9)
Rechazo crónico	18	(24,3)
Complicación vascular	18	(24,3)
Complicación biliar	13	(17,6)
Otras	6	(8,1)
<i>Supervivencia injerto: Kaplan-Meier</i>		
1 año	75,3 (71,6-78,6)	
3 años	66,3 (62,2-70,1)	
5 años	61,4 (57,1-65,4)	
<i>Supervivencia del paciente:</i>		
		2.280,4 ± 1.978,9
Tiempo de seguimiento (días)	1.880,5 (452-3.715) 1-6.956	

(Continúa en la página siguiente)

Tabla 2 (cont.). Principales características de la cohorte

Variables*	Trasplantes n = 600	
Mortalidad global	224†	(37,3)
<i>Función del injerto</i>		
DDG	104	(46,4)
DFG	120	(53,6)
<i>Supervivencia paciente: Kaplan-Meier</i>		
1 año	80,7 (77,3-83,6)	
3 años	72,9 (69,0-76,4)	
5 años	68,3 (64,2-72,0)	

Variables de evolución clínica categorizadas como en el RETH. DDG: muerto con disfunción del injerto; DFG: muerto con injerto funcional. *Variables cuantitativas se presentan como: media ± desviación estándar, mediana (rango intercuartílico) y rango. Variables cualitativas se presentan como n (%). Kaplan-Meier: media (95% intervalo de confianza). †Veintiún pacientes fallecieron en lista de espera de retrasplante.

DISCUSIÓN

Los indicadores clásicos para valorar el pronóstico de la cirrosis (Child-Pugh) o la mortalidad en lista de espera de trasplante (MELD) no son válidos para predecir la supervi-

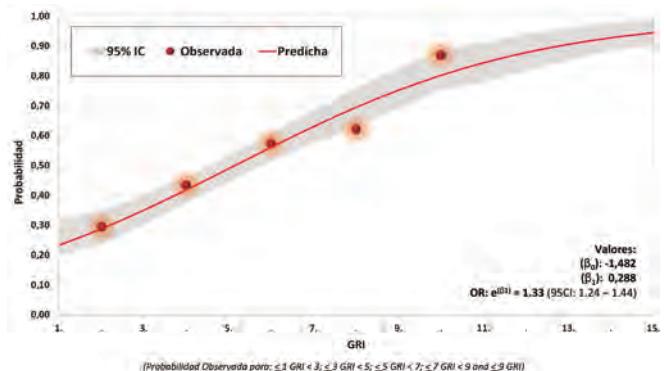


Fig. 1. Función logística del GRI: probabilidad predicha del evento con IC 95%.

vencia del paciente postrasplante (1,2). Los últimos indicadores creados a partir de redes neurales son complejos, basados en experiencias limitadas, con baja capacidad de generalización y difícilmente extrapolables a la práctica clínica diaria (9,10). Finalmente, las validaciones externas de algunos indicadores (DRI, MELD, D-MELD y SOFT [7]; DRI y ET-DRI [13] y DRI y SOFT [10]) no parecen confirmar su validez cuando se aplican en escenarios distintos de aquellos en los que fueron descritos, al igual que ocurre

Tabla 3. Supervivencia del injerto ajustada a 1, 3 y 5 años y hazard ratio (HR) de acuerdo a la estratificación de los índices

Índices	Supervivencia del injerto												Regresión de COX	
	Casos (n = 600)		Eventos (n = 298)		Kaplan-Meier y 95% IC									
	n	%	n	%*	1 año	DRI _{Feng} estratificación	3 años	5 años	HR	95% IC	p			
DRI < 1,2	110	18,3	52	47,3	77,3	68,3-84,1	70,6	61,0-78,3	64,2	54,2-72,6				
1,2 ≤ DRI < 1,6	210	35,0	100	47,6	79,8	73,6-84,7	70,1	63,3-75,6	65,7	58,6-71,9	1,07	0,76-1,49	NS	
1,6 ≤ DRI < 2	213	35,5	103	48,4	75,4	68,9-80,7	66,5	59,6-72,5	61,7	54,2-68,3	1,29	0,92-1,80	NS	
2 ≤ DRI	67	11,2	43	64,2	58,0	45,1-68,9	46,0	33,4-57,7	42,4	30,0-54,3	2,09	1,39-3,14	< 0,001	
Log-rank valor p < 0,001														
ET-DRI _{Braat} estratificación														
ET-DRI < 1,2	103	17,2	47	45,6	77,7	68,4-84,6	70,5	60,7-78,3	63,7	53,3-72,4				
1,2 ≤ ET-DRI < 1,6	209	34,8	96	45,9	80,2	74,0-85,1	71,9	65,1-77,6	67,5	60,6-73,5	1,06	0,75-1,51	NS	
1,6 ≤ ET-DRI < 2	227	37,8	116	51,1	75,1	68,9-80,3	64,8	57,9-70,8	59,0	51,8-65,5	1,46	1,03-2,06	< 0,05	
2 ≤ ET-DRI	61	10,2	39	63,9	55,7	42,3-67,1	44,9	31,9-57,0	42,9	31,0-56,1	2,10	1,37-3,23	< 0,001	
Log-rank valor p < 0,001														
GRI estratificación														
1 ≤ GRI < 3	119	19,8	35	29,4	83,8	75,8-89,3	77,1	67,8-84,0	73,2	63,2-80,9				
3 ≤ GRI < 5	240	40,0	104	43,3	81,0	75,5-85,4	70,0	63,7-75,4	67,9	61,4-73,5	1,35	0,92-1,98	NS	
5 ≤ GRI < 7	122	20,3	70	57,4	72,1	63,1-79,2	63,8	54,5-71,7	55,9	46,6-64,2	1,77	1,18-2,65	< 0,01	
7 ≤ GRI < 9	58	9,7	36	62,1	70,5	56,9-80,5	62,5	48,4-73,7	54,4	40,2-66,6	2,06	1,29-3,29	< 0,01	
9 ≤ GRI	61	10,2	53	86,9	47,5	34,6-59,3	39,3	27,1-51,3	32,8	21,5-44,6	4,03	2,63-6,19	< 0,0001	
Log-rank valor p < 0,0001														

*% Eventos sobre "n de subgrupo". NS: no significativo.

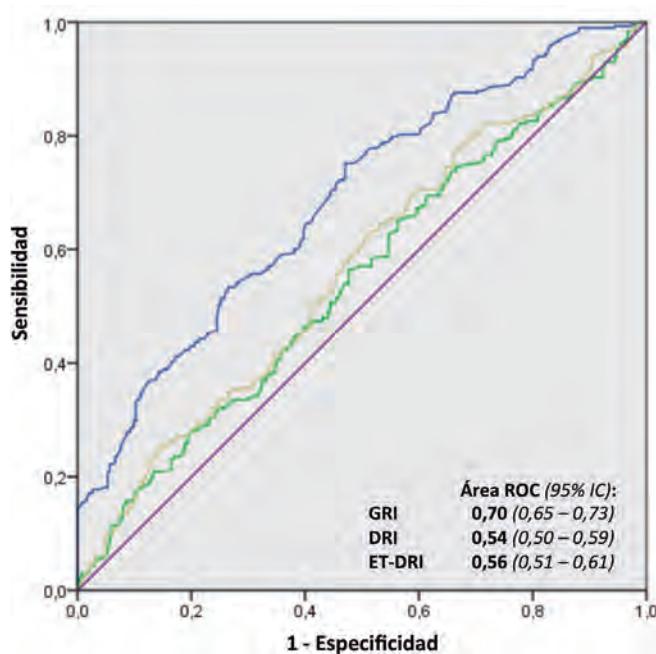


Fig. 2. Curvas ROC del GRI, DRI y ET-DRI.

en nuestro estudio. Esto último seguramente es debido a las grandes diferencias entre países y programas respecto de las características de su población donante y del proceso de donación-trasplante, y menos a las características de los receptores.

Las variables relacionadas con el donante pueden estar vinculadas con las características particulares del injerto y con las características generales del donante *per se*. La mayoría de los indicadores descritos comparten una serie de variables comunes: edad, causa de la DBD, etc. Por otro lado, algunos incluyen variables cuya justificación o relación con la supervivencia del injerto o del paciente no parecen tener una clara relación científica: tabaquismo, talla, etc.

Sin embargo, siendo la esteatosis uno de los determinantes principales de la función hepática postrasplante (14) (especialmente en el primer año), ninguno de los indicadores descritos incluye este dato ni directa ni indirectamente. Kulik y cols. (15), en un estudio reciente, destacan que los aloinjertos con un hígado graso son una causa importante de fallo primario del injerto y de una mortalidad excesiva después del trasplante.

Clásicamente, las altas concentraciones de sodio del donante se han relacionado con el fallo y la disfunción primaria del injerto (PNF) (16). En un estudio llevado a cabo por Sirivatanauskorn y cols. (17), el alto nivel de sodio del donante se asoció con hígados marginales, pero solo los niveles de ALT > 65 IU/l se asociaron con mayor incidencia de PNF. Más recientemente, Al-Freah y cols. (18) no encuentran ningún factor del donante relacionado con PNF, a excepción de la incompatibilidad ABO donante-receptor.

Finalmente deberían contemplarse en estos indicadores las variables relacionadas con el donante *per se*. Algunas de ellas son variables englobadas internacionalmente bajo el

concepto de donantes con criterios expandidos, y en España también bajo el término donantes de riesgo no estándar (DRNE), y son múltiples: abuso de drogas, intoxicaciones, tumores, infecciones, hepatitis B o C, edad mayor de 65 años, etc.

Respecto de las variables relacionadas con el receptor, la asignación de un determinado órgano al receptor más adecuado es una de las decisiones más delicadas, sobre todo en determinadas situaciones. Estamos de acuerdo con Feng y cols. (4) en que los injertos ideales son un grupo muy homogéneo y así, un órgano óptimo puede asignarse a cualquiera, mientras que los injertos no ideales son un grupo muy heterogéneo que abarca un amplio espectro de riesgo. En estos casos, la asignación de un órgano subóptimo a un receptor con un MELD alto (19,20), con patologías concretas (21) o con patologías que tienen una mayor mortalidad en lista de espera (22), juega con el riesgo de supervivencia del paciente postrasplante frente a la mortalidad en lista de espera.

Por último, en cuanto a las variables relacionadas con el proceso donación-trasplante, la mayoría de los indicadores descritos incluyen el tiempo de isquemia fría (TIF) en su diseño. El TIF puede depender a su vez de la localización del donante, de los medios de transporte disponibles, de la habilidad del cirujano y de eventos imprevisibles relacionados con la técnica quirúrgica, etc. Un buen indicador debería conocerse en el momento de la oferta del órgano y no debería incluir variables que puedan medir más o menos lo mismo (por ejemplo, localización del donante o TIF).

Quizás, en un futuro, la toma de decisiones en la medicina en general, y en los trasplantes en particular, se basará en complejas redes neuronales artificiales (23) que, analizando incontables variables más o menos evidentes (*big data*) y numerosas redes interdependientes, serán capaces de aprender, decidir y puede que incluso acertar o equivocarse. Sin embargo, a la espera de ello, seguiremos creyendo que la solución al problema de la asignación donante-receptor podrá verse facilitada por este tipo de herramientas, pero en ningún caso supondrá la eliminación del componente humano, que es la única herramienta con conciencia, conciencia y sensibilidad.

El presente estudio tiene una serie de limitaciones: el indicador descrito está basado en un análisis no predictivo de un registro nacional de más de 22.000 trasplantes; su validación se ha hecho con una serie limitada de un único centro; será necesario perfilar y actualizar el peso real de determinadas variables en la supervivencia del injerto (el ejemplo más significativo es el virus C); y, por último, hay que considerar que con estos índices se pretende simplificar situaciones complejas que dependen de muchos factores, en muchos casos reduciendo variables cuantitativas a categóricas.

En conclusión, nuestro estudio señala que ni el DRI ni el ET-DRI parecen predecir adecuadamente el riesgo del injerto en nuestro medio. Un GRI nacional podría ser una herramienta muy útil para categorizar la asignación del injerto-receptor, por lo que es necesario un estudio nacional que profile y actualice periódicamente este indicador y realice una validación más amplia.

AGRADECIMIENTOS

Las opiniones de este trabajo solo expresan la opinión de los autores, pero no la posición del Registro Español de Trasplante Hepático (RETH).

Los autores quieren mostrar su agradecimiento a todos los responsables del RETH.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brown RS, Kumar KS, Russo MW, et al. Model for end-stage liver disease and Child-Turcotte-Pugh score as predictors of pretransplantation disease severity, post-transplantation outcome, and resource utilization in united network for organ sharing status 2A patients. *Liver Transpl* 2002;8:278-84. DOI: 10.1053/jlt.2002.31340
2. Desai NM, Mange KC, Crawford MD, et al. Predicting outcome after liver transplantation: utility of the model for end-stage liver disease and a newly derived discrimination function. *Transplantation* 2004;77:99-106. DOI: 10.1097/01.TP.0000101009.91516.FC
3. Ioannou GN. Development and validation of a model predicting graft survival after liver transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:1594-606. DOI: 10.1002/lt.20764
4. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant* 2006;6:783-90. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2006.01242.x
5. Rana A, Hardy MA, Halazun KJ, et al. Survival outcomes following liver transplantation (SOFT) score: a novel method to predict patient survival following liver transplantation. *Am J Transpl* 2008;8:2537-46. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2008.02400.x
6. Halldorson JB, Bakthavatsalam R, Fix O, et al. D-MELD, a simple predictor of post liver transplant mortality for optimization of donor/recipient matching. *Am J Transpl* 2009;9:318-26. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2008.02491.x
7. Dutkowski P, MD, Oberkofler CE, Slankamenac K, et al. 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;254:745-53. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3182365081
8. Braat AE, Blok JJ, Putter H, et al. The Eurotransplant donor risk index in liver transplantation: ET-DRI. *Am J Transpl* 2012;12:2789-96. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2012.04195.x
9. Briceño J, Cruz-Ramírez M, Prieto M, et al. Use of artificial intelligence as an innovative donor-recipient matching model for liver transplantation: results from a multicenter Spanish study. *J Hepatol* 2014;61:1020-8. DOI: 10.1016/j.jhep.2014.05.039
10. Lau L, Kankanige Y, Rubinstein B, et al. Machine-learning algorithms predict graft failure after liver transplantation. *Transplantation* 2017;101:e125-32. DOI: 10.1097/TP.0000000000001600
11. Collett D, Friend PJ, Watson CJE. Factors associated with short- and long-term liver graft survival in the United Kingdom: development of a UK donor liver index. *Transplantation* 2017;101:786-92. DOI: 10.1097/TP.0000000000001576
12. Memoria de Resultados del Registro Español de Trasplante Hepático. Disponible en: <http://www.sethepatico.org>.
13. Winter A, Féray C, Audureau E, et al. External validation of the donor risk index and the Eurotransplant donor risk index on the French liver transplantation registry. *Liver Int* 2017;00:1-10. DOI: 10.1111/liv.13378
14. Jadlowiec CC, Taner T. Liver transplantation: current status and challenges. *World J Gastroenterol* 2016;22:4438-45. DOI: 10.3748/wjg.v22.i18.4438
15. Kulik U, Lehner F, Klempnauer J, et al. Primary non-function is frequently associated with fatty liver allografts and high mortality after re-transplantation. *Liver Int* 2017;37:1219-28. DOI: 10.1111/liv.13404
16. González FX, Rimola A, Grande L, et al. Predictive factors of early postoperative graft function in human liver transplantation. *Hepatology* 1994;20:565-73. DOI: 10.1002/hep.1840200304
17. Sirivatanauskorn Y, Taweerutchanan V, Limsrichamrern S, et al. Analysis of donor risk factors associated with graft outcomes in orthotopic liver transplantation. *Transplant Proc* 2012;44:320-3. DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.12.031
18. Al-Freah MAB, McPhail MJW, Dionigi E, et al. Improving the diagnostic criteria for primary liver graft nonfunction in adults utilizing standard and transportable laboratory parameters: an outcome-based analysis. *Am J Transplant* 2017;17:1255-66. DOI: 10.1111/ajt.14230
19. Grat M, Wronka KM, Patkowski W, et al. Effects of donor age and cold ischemia on liver transplantation outcomes according to the severity of recipient status. *Dig Dis Sci* 2016;61:626-35. DOI: 10.1007/s10620-015-3910-7
20. Schlegel A, Linecker M, Kron P, et al. Risk assessment in high- and low-MELD liver transplantation. *Am J Transpl* 2017;17:1050-63. DOI: 10.1111/ajt.14065
21. Schoening W, Helbig M, Buescher N, et al. Eurotransplant donor-risk-index and recipient factors: influence on long-term outcome after liver transplantation - A large single-center experience. *Clin Transplant* 2016;30:508-17. DOI: 10.1111/ctr.12714
22. Araiz JJ, Serrano MT, García-Gil FA, et al. Intention-to-treat survival analysis of hepatitis C virus/human immunodeficiency virus coinfected liver transplant: is it the waiting list? *Liver Transpl* 2016;22:1187-96. DOI: 10.1002/lt.24474
23. Ayllón MD, Ciria R, Cruz-Ramírez M, et al. Validation of artificial neural networks as a methodology for donor-recipient matching for liver transplantation. *Liver Transpl* 2018;24(2):192-203. DOI: 10.1002/lt.24870