

TESIS DOCTORAL



**Influencia del
tipo de donación
-asistolia controlada
(Maastricht III)
frente a muerte encefálica-
sobre los resultados en
el trasplante hepático**

Doctoranda: María Pitarch Martínez

Directora: Belinda Sánchez Pérez

Tutor: Julio Santoyo Santoyo


**Facultad de Medicina
Universidad de Málaga
2019**





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTOR: María Pitarch Martínez

 <http://orcid.org/0000-0002-7808-9960>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObraDerivada 4.0 Internacional:

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode>

Cualquier parte de esta obra se puede reproducir sin autorización pero con el reconocimiento y atribución de los autores.

No se puede hacer uso comercial de la obra y no se puede alterar, transformar o hacer obras derivadas.

Esta Tesis Doctoral está depositada en el Repositorio Institucional de la Universidad de Málaga (RIUMA): riuma.uma.es





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

La directora de la tesis doctoral

Belinda Sánchez Pérez Facultativo Especialista de Área de Cirugía General Digestiva y Trasplantes del Hospital Universitario Regional de Málaga. Tutor clínico del Departamento de Especialidades Quirúrgicas, Bioquímicas e Inmunológicas, Área de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga.

Y el tutor de la tesis doctoral

Julio Santoyo Santoyo Médico Adjunto y Jefe de Servicio del Servicio de Cirugía General, Digestiva y Trasplantes del Hospital Universitario Regional de Málaga y Profesor Asociado del Departamento de Especialidades Quirúrgicas, Bioquímicas e Inmunológicas, Área de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga.

Certifican que:

Dña. María Pitarch Martínez ha realizado los trabajos correspondientes a su Tesis Doctoral titulada **"Influencia del tipo de donación -asistolia controlada (Maastricht III) frente a muerte encefálica- sobre los resultados en el trasplante hepático"**, y su preparación para su lectura y defensa bajo nuestra dirección, planificación y supervisión.

Lo que firmamos en Málaga a 6 de junio de 2019.

Dra. Belinda Sánchez Pérez

Prof. Dr. Julio Santoyo Santoyo



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

**Muere lentamente quien no arriesga lo cierto
por lo incierto para ir detrás de un sueño.**

Pablo Neruda



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AGRADECIMIENTOS

Quiero mostrar mi agradecimiento a diversas personas sin las cuales llegar hasta este momento no habría sido posible.

A mi directora de tesis, Belinda. Gracias por tu paciencia ante todas las dificultades, por tu apoyo y capacidad de trabajo, y por confiar en mí. Ha sido una verdadera suerte poder trabajar codo con codo con una amiga.

A mi tutor de tesis y jefe de servicio, Julio. Gracias por liderar mi formación como cirujana, por exigir lo mejor de cada uno de nosotros, por enseñarme día a día que con esfuerzo y capacidad puede llegarse tan lejos como se desee.

A todos los que conforman el equipo de trasplante hepático del Hospital Regional Universitario de Málaga, a los donantes y sus familiares, y a todos los receptores. Sin vuestra colaboración, generosidad y voluntad este estudio no podría haberse realizado.

A los compañeros que se han convertido en amigos en el mundo de la cirugía, celebrando los logros y animando en las adversidades.

A toda mi familia y en particular a mis padres, Manuela y Fernando, por vuestros sacrificios y esfuerzos para haberme hecho llegar hasta aquí. Gracias por vuestro apoyo incondicional y por creer de forma ilimitada en mí, sois mi fuerza y mis ganas.

A mi pareja Alejandro, por ser el mejor compañero de vida. Gracias por tu apoyo y por tu paciencia, por empujarme siempre que las fuerzas han flaqueado, por marcar mis objetivos como tuyos hasta que éstos se consigan.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

ÍNDICE



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

~ X ~

ÍNDICE

Abreviaturas	XV
Índice de tablas.....	XVII
Índice de figuras.....	XIX
Resumen	XXI
1. Introducción.....	1
1.1. Contexto histórico y situación actual.....	2
1.2. Donación en asistolia	5
1.3. Lesión por isquemia-reperfusión.....	15
1.4. Trasplantes hepáticos procedentes de DAC.....	17
1.5. Complicaciones biliares postrasplante.....	19
1.6. Justificación del estudio.....	24
2. Hipótesis y objetivos.....	27
2.1. Hipótesis de trabajo	29
2.2. Objetivos	30
3. Material y métodos.....	31
3.1. Diseño del estudio	33
3.2. Selección del donante.....	34
3.3. Técnicas de extracción y preservación.....	40
3.4. Selección del receptor.....	43
3.5. Técnica de implante.....	46
3.6. Postoperatorio.....	47
3.7. Definición de variables.....	48
3.8. Recogida de datos	53

3.9. Análisis estadístico	54
4. Resultados	55
4.1. Características del donante.....	57
4.2. Características del receptor	58
4.3. Características de extracción.....	60
4.4. Características intraoperatorias.....	61
4.5. Evolución postoperatoria.....	63
4.5.1. Funcionalidad del injerto.....	63
4.5.2. Resultados analíticos postoperatorios.....	64
4.5.3. Inmunosupresión.....	67
4.5.4. Complicaciones postoperatorias.....	69
4.5.5. Estancia hospitalaria.....	71
4.6. Seguimiento.....	72
4.6.1. Complicaciones a medio plazo.....	72
4.6.2. Seguimiento analítico.....	72
4.7. Complicaciones biliares.....	74
4.7.1. Colangiopatía isquémica.....	76
4.8. Supervivencia.....	79
4.8.1. Retrasplante y supervivencia del injerto.....	79
4.8.2. Mortalidad y supervivencia del paciente.....	82
5. Discusión.....	87
5.1. Origen y objetivos del estudio.....	89
5.2. Resultados clave.....	90
5.3. Selección de donantes.....	90
5.3.1. Edad.....	90



5.3.2. Tiempo de isquemia.....	92
5.3.3. Sobrepeso.....	93
5.3.4. Estancia en UCI	93
5.4. Selección de receptores.....	94
5.4.1. MELD	94
5.4.2. Etiología	95
5.4.3. Retrasplante	96
5.4.4. Otros factores	96
5.5. Funcionalidad del injerto.....	97
5.6. Insuficiencia renal postrasplante	100
5.7. Complicaciones biliares y colangiopatía isquémica.....	102
5.8. Supervivencia del injerto.....	108
5.9. Supervivencia del paciente.....	111
5.10. Limitaciones	112
6. Conclusión	113
7. Bibliografía.....	117



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

ABREVIATURAS

ATP: Adenosintrifosfato	IC: Intervalo de confianza
BT: Bilirrubina total	IMC: Índice de masa corporal
CHC: Carcinoma hepatocelular	INR: International Normalized Ratio
CI: Colangiopatía isquémica	IRA: Insuficiencia renal aguda
CPRE: Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica	LIR: Lesión por isquemia-reperfusión
CPTH: Colangiopancreatografía transhepática	LTSV: Limitación del tratamiento de soporte vital
DA: Donación / donante en asistolia	MELD: Model for End-Stage Liver Disease
DAC: Donación / donante en asistolia controlada	ONT: Organización Nacional de Trasplantes
DME: Donación / donante tras muerte encefálica	OR: Odds ratio
DPI: Disfunción primaria del injerto	PCR: Parada cardiorrespiratoria
ECMO: Oxigenación por membrana extracorpórea	PO: Postoperatorio
ENA: Estenosis no anastomótica	PMN: Polimorfonucleares
EE.UU.: Estados Unidos	PRN: Perfusión regional normotérmica
FA: Fosfatasa alcalina	RCP: Reanimación cardiopulmonar
FPI: Fallo primario del injerto	TH: Trasplante hepático
GGT: Gamma glutil transpeptidasa	TIC: Tiempo de isquemia caliente
GOT: Glutamato-oxalacetato transaminasa (AST: Aspartato amino transferasa)	TICF: Tiempo de isquemia caliente funcional
GPT: Glutamato-piruvato transaminasa (ALT: Alanina aminotransferasa)	TICT: Tiempo de isquemia caliente total
	TIF: Tiempo de isquemia fría
	TP: Tiempo de protrombina
	VHC: Virus de hepatitis C
	UCI: Unidad de Cuidados Intensivos



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1	Clasificación de Maastricht modificada	8
Tabla 2	Complicaciones al año del TH en receptores de DAC, 2012-2016 (Fuente: ONT)	19
Tabla 3	Resultados de TH con DAC vs DME (Fuente: Tang. Transplant Proc, 2018.)	20
Tabla 4	Grados de DPI (Fuente: Olmedilla. Liver Transpl, 2009)	51
Tabla 5	Valores de referencia de determinaciones analíticas en HRU Málaga	53
Tabla 6	Características del donante: variables cuantitativas	57
Tabla 7	Características del donante: variables cualitativas	58
Tabla 8	Características del receptor: variables cuantitativas	59
Tabla 9	Características del receptor: variables cualitativas	59
Tabla 10	Soluciones de preservación	61
Tabla 11	Tiempos durante la extracción de donante en asistolia	61
Tabla 12	Aspectos intraoperatorios: variables cuantitativas	62
Tabla 13	Aspectos intraoperatorios: variables cualitativas	62
Tabla 14	Funcionalidad del injerto	63
Tabla 15	Valores analíticos postoperatorios: enzimas hepáticas	64
Tabla 16	Valores analíticos postoperatorios: función renal	65
Tabla 17	Valores analíticos postoperatorios: coagulación	65
Tabla 18	Inmunosupresión	68
Tabla 19	Complicaciones postoperatorias	70
Tabla 20	Otras complicaciones postoperatorias	70
Tabla 21	Estancia	71
Tabla 22	Complicaciones en el seguimiento	72
Tabla 23	Valores analíticos durante el seguimiento	73
Tabla 24	Complicaciones biliares	74
Tabla 25	Complicaciones biliares en receptores de DME	75
Tabla 26	Complicaciones biliares en receptores de DAC	76
Tabla 27	Factores de riesgo de colangiopatía isquémica en DAC	78
Tabla 28	Seguimiento a largo plazo	79
Tabla 29	Supervivencia media	79



Tabla 30	Supervivencia del injerto	82
Tabla 31	Supervivencia del paciente	85
Tabla 32	Incidencia de FPI	98
Tabla 33	Incidencia de colangiopatía isquémica	103
Tabla 34	Incidencia de complicaciones biliares	104

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1	Evolución de lista de espera en España durante los últimos 10 años (Fuente: ONT)	5
Figura 2	Donantes no convencionales en 2018 (Fuente: ONT)	6
Figura 3	Donantes en asistolia en España, 2002-2017 (Fuente: ONT)	10
Figura 4	Trasplantes hepáticos procedentes de DA: Evolución en España (Fuente: ONT)	11
Figura 5	Evolución de edad en donantes en asistolia tipo III en España (Fuente: ONT)	13
Figura 6	Tiempos de isquemia caliente en DAC	13
Figura 7	Técnica de extracción abdominal en DAC en España, 2012-2017 (Fuente: ONT)	15
Figura 8	Fisiopatología de la lesión por isquemia-reperfusión hepática	16
Figura 9	Tipos de complicaciones biliares tras TH	21
Figura 10	Imagen radiológica de colangiopatía isquémica con afectación difusa	24
Figura 11	Tratamiento de CI en DAC en España, 2012-2016 (Fuente: ONT)	25
Figura 12	Distribución de la muestra	34
Figura 13	Modelo de gestión de lista de espera de TH en Andalucía	45
Figura 14	Distribución de etiologías de enfermedad hepática	60
Figura 15	Evolución de transaminasas en postoperatorio	66
Figura 16	Evolución de enzimas de colestasis en postoperatorio y seguimiento	66
Figura 17	Evolución de creatinina en postoperatorio	67
Figura 18	Inmunosupresión	68
Figura 19	Evolución de bilirrubina total	73
Figura 20	Causas de pérdida del injerto	80
Figura 21	Curva de supervivencia del injerto (muestra)	81
Figura 22	Curva de supervivencia del injerto (DAC vs DME)	81
Figura 23	Causas de mortalidad	83
Figura 24	Curva de supervivencia del paciente (muestra)	84
Figura 25	Curva de supervivencia del paciente (DAC vs DME)	84



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

RESUMEN

Introducción

La donación en asistolia ha experimentado un progresivo crecimiento en los últimos años debido a la necesidad de nuevas fuentes de órganos que puedan satisfacer la demanda existente. A nivel hepático, si bien los resultados son prometedores, se ha detectado un incremento en complicaciones derivadas de la lesión por isquemia-reperusión.

Hipótesis de trabajo

La donación en asistolia controlada (Maastricht tipo III) en el trasplante hepático permite obtener resultados similares a los obtenidos con injertos procedentes de donación tras muerte encefálica tanto en el postoperatorio inmediato como a medio plazo.

Material y métodos

Estudio de cohortes prospectivo que incluye 100 trasplantes hepáticos realizados en el Hospital Regional Universitario de Málaga entre 2014 y 2017, divididos de acuerdo al tipo de donante en proporción 3:1, existiendo 75 donantes tras muerte encefálica (DME), seleccionados mediante muestreo aleatorio sistemático, y 25 donantes en asistolia controlada (DAC).

Resultados

Datos mostrados como DAC/DME. Existió homogeneidad respecto a las características del donante, excepto por algunas variables entre las que cabe reseñar la edad - los DAC fueron más jóvenes (edad media 52/60 años, $p=0,009$) – y la causa de la muerte, con una mayor frecuencia de encefalopatía anóxica en los DAC (40%/6,7%, $p<0,001$), si bien el ACV fue la causa más frecuente en ambos grupos. En cuanto a los receptores, el MELD medio fue inferior en los DAC (16/19, $p<0,001$). En la DAC, el tiempo de isquemia caliente funcional y total medio fue 16 y 24 minutos respectivamente. No se evidenciaron diferencias en cuanto a los tiempos de isquemia del implante, ni al desarrollo de síndrome postreperusión o coagulopatía. La disfunción primaria

del injerto aconteció más a menudo en los DAC (60%/30,7%, $p=0,009$); sin embargo, esto no se tradujo en mayor fallo primario del injerto (0/1,3%, $p=0,75$). La insuficiencia renal no fue más frecuente en los DAC (12%/32%, $p=0,06$). La estancia postoperatoria fue equiparable. La tasa de complicaciones biliares fue similar (20%/26,7%, $p=0,5$), al contrario que la colangiopatía isquémica, más frecuente en los DAC (12%/1,3%, $p=0,047$). La necesidad de retrasplante fue semejante (8%/5,3%, $p=0,63$), al igual que la supervivencia del receptor, que alcanza a los 3 años un 88% en los DAC y un 86,7% en los DME ($p=0,66$).

Conclusión

El uso de donación en asistolia controlada en el trasplante hepático alcanza resultados similares a los de la donación tras muerte encefálica, siempre y cuando se realice una adecuada selección de donantes y receptores.



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

1. INTRODUCCIÓN

1.1 CONTEXTO HISTÓRICO Y SITUACIÓN ACTUAL

El desarrollo del trasplante hepático (TH) tuvo lugar durante mediados del siglo XX. Inicialmente se realizaron cirugías experimentales en animales que permitieron avances y una sistematización de la técnica. No obstante, no fue hasta 1963 cuando se llevó a cabo el primer TH en el ser humano por el equipo de Thomas E. Starzl en Denver (EE.UU.)¹. El receptor fue un niño de 3 años afecto de una atresia congénita de vías biliares que falleció durante la cirugía consecuencia de complicaciones hemorrágicas. El resultado de éste y los dos siguientes trasplantes, si bien nefastos (el segundo receptor falleció al 22º día postoperatorio y el tercero al 7º día postoperatorio, ambos debido a embolia pulmonar) no desalentaron a este equipo de investigadores, siendo esta experiencia pionera la que sentó las bases para el progreso hasta la realidad actual.

Las complicaciones infecciosas y el rechazo fueron los principales obstáculos a los que se enfrentaron los primeros equipos de trasplante. Es por ello que el éxito real de estas intervenciones llegaría años más tarde, gracias al desarrollo de las técnicas quirúrgicas y anestésicas, la rigurosa selección de los candidatos a trasplante, la mejoría de los cuidados postoperatorios y el avance acontecido en el campo de la inmunología y la farmacología, que permitió la aparición de medicación inmunosupresora y antimicrobiana adecuada². Todos estos factores son hoy los pilares que sustentan el TH como una terapia efectiva.

A partir de 1983, tras la celebración de la conferencia de consenso del National Institute of Health en Bethesda (EE.UU.)³, se aceptó la utilidad terapéutica del TH para ciertas indicaciones de enfermedad hepática terminal. En dicha reunión se declaró una supervivencia entorno al 60-80% a un año, claramente superior a la esperada en ausencia del trasplante. Gracias a lo expuesto en esta declaración a lo largo de la década de los 80 se fueron implantando programas de TH en diversos países, fundamentalmente en EE.UU. y Europa.

Introducción

En España el primer TH tuvo lugar en 1984 en el Hospital de Bellvitge, realizado por Carles Margarit y Eduardo Jaurrieta. Desde entonces el número de TH realizados ha crecido progresivamente, de manera que según datos de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) actualmente se han implantado más de 23000 injertos hepáticos en nuestro país⁴. En este momento existen 26 centros hospitalarios a nivel nacional en los que se realiza esta compleja cirugía. En el Hospital Regional Universitario de Málaga el programa de TH entró en funcionamiento en 1997, y desde entonces se han realizado más de mil trasplantes. En la actualidad, de acuerdo a los datos publicados por el Registro Español de Trasplante hepático (RETH) en 2016⁴, la supervivencia del receptor y del injerto hepático al año en nuestro país es del 86,1% y 79,1% respectivamente.

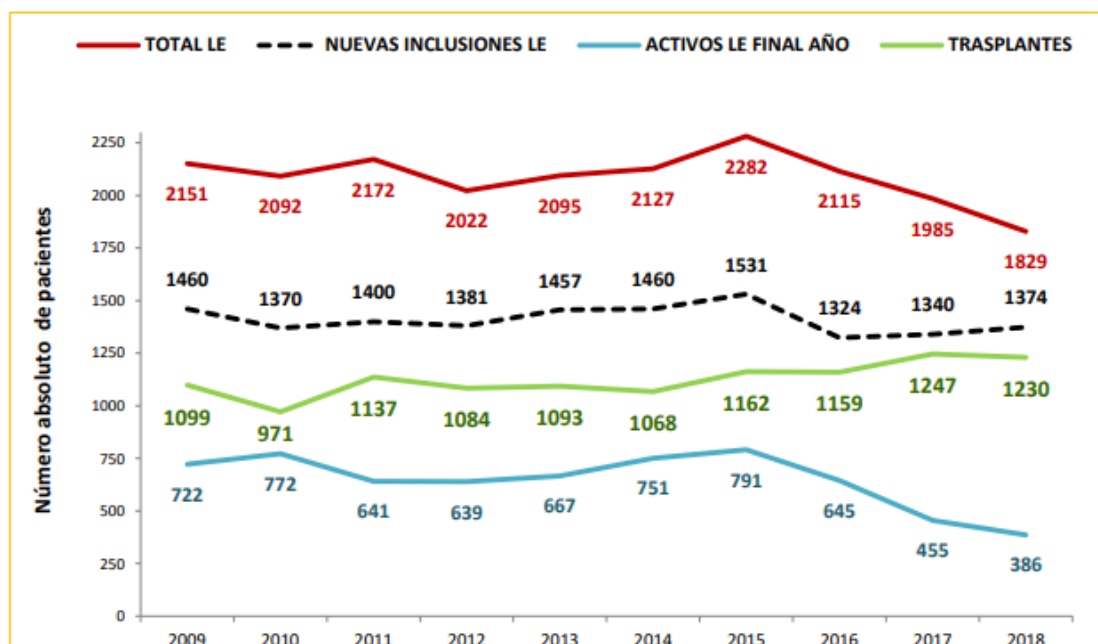
Por otro lado, a nivel mundial España se ha consolidado como uno de los países líderes en donación y trasplante de órganos: según los registros internacionales⁵ en el pasado año 2018 se contabilizaron 48 donantes y 26,3 TH por millón de población (pmp). En total en 2018 se realizaron 1230 TH (1167 en adultos)⁶. Esto supone que en nuestro país se realizan el 4,5% de los TH globales, algo relevante dado que la población española tan solo representa un 0,7% de la población mundial⁵.

A pesar de estos excelentes números a nivel de donación, estos no han sido capaces históricamente de cubrir la necesidad de órganos. Según datos de la ONT en relación a la evolución de lista de espera (figura 1)⁶, cada año se conservaba una amplia diferencia entre el número de nuevas inclusiones y de TH realizados, de manera que la oferta se mantenía siempre inferior a la demanda. Del mismo modo, la permanencia media en lista de espera se ha mantenido estable en los últimos 15 años en torno a 130-150 días. Todo ello recaía sobre un potencial perjuicio para los pacientes, cuya situación durante dicho tiempo podría agravarse hasta el punto de fallecer o ser excluidos de la lista por empeoramiento. Sin embargo, en los últimos años esta tendencia parece estar invirtiéndose asemejando más las cifras de inclusiones

Introducción

y TH realizados, de modo que en 2018 la probabilidad de trasplante alcanzó el 67,2%⁶. De hecho, la mejoría en la oferta de órganos está permitiendo considerar la posibilidad de nuevas indicaciones de TH como las metástasis hepáticas de cáncer colorrectal⁷ o el colangiocarcinoma intrahepático⁸.

Figura 1. Evolución de lista de espera en España durante los últimos 10 años (Fuente: ONT)



Asimismo, el perfil de donante clásico se ha ido modificando en las últimas décadas. Por un lado, gracias a las mejorías tecnológicas y a las campañas de concienciación de tráfico ha disminuido el número de donantes procedentes de accidentes de circulación: los traumatismos craneoencefálicos han pasado de representar más del 30% de las donaciones hace 20 años al 15% actual, cuyo origen es un accidente de tráfico en menos de la mitad de los casos. Por otro lado, la mejoría en el tratamiento de los pacientes neurocríticos ha producido un descenso en las muertes por enfermedad cerebrovascular^{4,6,9}. Todo ello ha repercutido en un descenso progresivo en la potencialidad de donación en muerte encefálica en nuestro país.

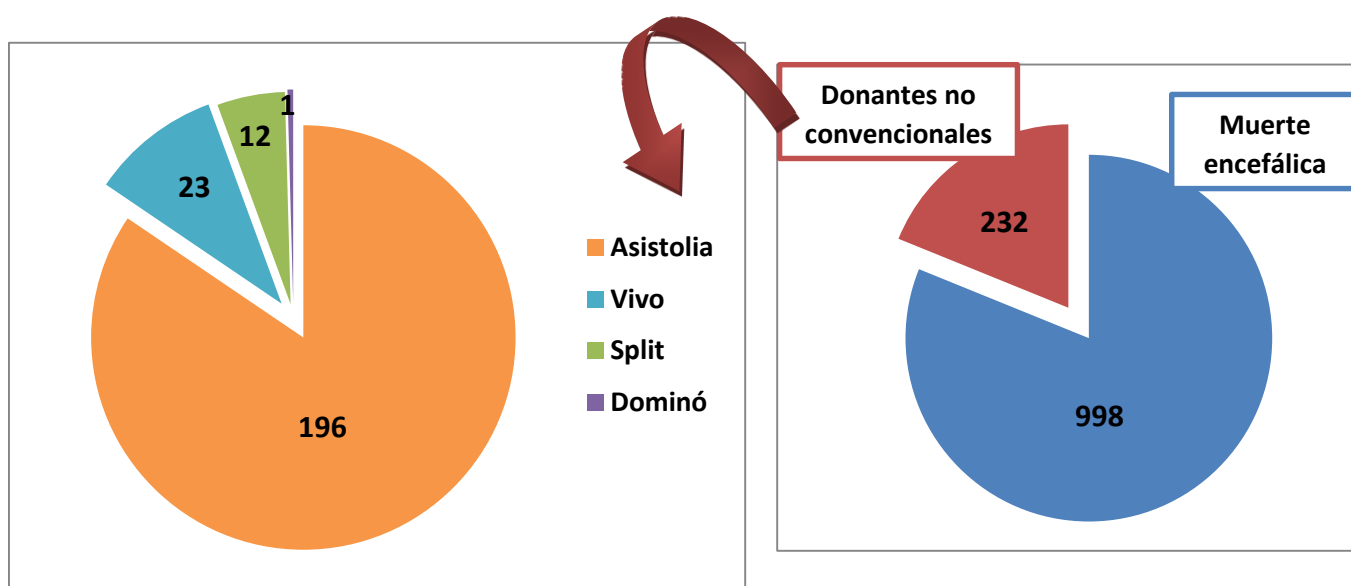
En base a todo lo anteriormente expuesto, en las últimas décadas surgió la necesidad de expandir los criterios de aceptabilidad de órganos¹⁰. Aunque no existe un consenso para su

Introducción

definición, entre los criterios extendidos de donación o donantes subóptimos se incluyen la edad avanzada, la presencia de esteatosis, los tiempos de isquemia fría prolongados, la posibilidad de transmisión de enfermedades (como donantes VHC+) y las nuevas fuentes de órganos o donantes no convencionales.

Entre los donantes no convencionales están incluidos los donantes en asistolia, el trasplante dominó, los splits y los donantes vivos, siendo la asistolia la principal fuente alternativa de órganos en nuestro país (Figura 2)⁶. Durante 2018 se llevaron a cabo 196 TH procedentes de donantes en asistolia, lo cual supone un 15,9% del total.

Figura 2. Donantes no convencionales en 2018 (Fuente: ONT)



1.2 DONACIÓN EN ASISTOLIA

➤ DEFINICIÓN

La donación en asistolia (DA) se define como aquella en la que la determinación de la muerte se basa en el cese de las funciones circulatorias y respiratorias¹¹, a diferencia de la DME, en la que se constata el cese de las funciones cerebrales.

Introducción

En realidad, el término “donación en asistolia” parece inadecuado, ya que el fallecimiento de la persona no viene determinado por la pérdida irreversible de la función cardiaca. Es por ello que en el mundo anglosajón la terminología referente a la DA se ha ido modificando con el paso de los años, de manera que la denominación actual se ajusta más a la propia definición: “donation after circulatory determination of death”.

En España, la DA se reglamenta mediante el Real Decreto 1723/2012 del 28 de diciembre de 2012¹³, por el que se regulan las actividades de obtención, utilización clínica y coordinación territorial de los órganos humanos destinados al trasplante y se establecen requisitos de calidad y seguridad. Según este decreto, se define la DA:

- El diagnóstico de muerte por criterios circulatorios y respiratorios se basará en la constatación de forma inequívoca de ausencia de circulación y de ausencia de respiración espontánea, ambas cosas durante un período no inferior a 5 minutos.
- Como requisito previo al diagnóstico y constatación de la muerte, deberá cumplirse una de las siguientes condiciones: que se apliquen durante un tiempo adecuado de maniobras de reanimación cardiopulmonar avanzada infructuosas, o que no se considere indicada la realización de dichas maniobras en base a razones médica y éticamente justificables.
- La ausencia de circulación se demostrará mediante la presencia de al menos uno de los siguientes hallazgos:
 - Asistolia en un trazado electrocardiográfico continuo.
 - Ausencia de flujo sanguíneo en la monitorización invasiva de la presión arterial.
 - Ausencia de flujo aórtico en un ecocardiograma.

➤ **CLASIFICACIÓN**

La clasificación de Maastricht¹² describió las distintas categorías de DA en 1995 y fue modificada en Madrid en 2011 adecuándola a nuestro medio.

Tabla 1. Clasificación de Maastricht modificada

Donación en asistolia no controlada	Tipo I	Fallecido a la llegada	Incluye víctimas de una muerte súbita acontecida fuera del hospital sin maniobras de RCP.
	Tipo II	Reanimación infructuosa	Incluye pacientes que sufren una parada cardiorrespiratoria y reciben RCP no exitosa. Ila. Extrahospitalaria Ilb. Intrahospitalaria
Donación en asistolia controlada	Tipo III	A la espera del paro cardíaco	Incluye pacientes a los que se les aplica LTSV.
	Tipo IV	Paro cardíaco en muerte encefálica	Incluye pacientes que sufren una PCR no esperada durante el procedimiento de donación tras muerte encefálica.

➤ **EVOLUCIÓN Y SITUACIÓN ACTUAL**

En los inicios del trasplante clínico, los injertos renales eran obtenidos o bien de donantes vivos o bien de donantes en asistolia no controlada (DANC). Hace más de 40 años un equipo estadounidense liderado por García-Rinaldi¹⁴ publicó su experiencia con preservación in situ mediante doble balón en DANC en el trasplante renal. Más tarde, la aceptación del concepto de muerte encefálica¹⁵ y la elaboración de unos criterios para el diagnóstico del fallecimiento en este contexto¹⁶ hicieron que la donación tras muerte encefálica (DME) se expandiera reemplazando casi por completo a la DANC.

Introducción

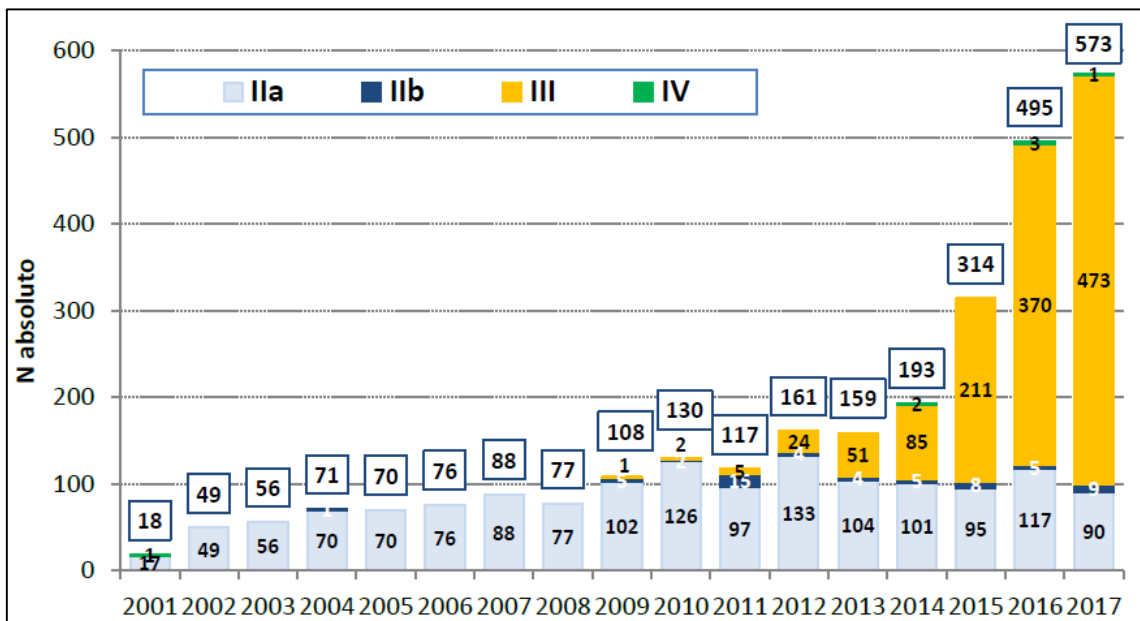
Sin embargo, con el paso del tiempo diversas circunstancias han suscitado un interés renovado por la DA. Por un lado, la escasez de órganos para trasplante, junto al cambio progresivo del perfil de donante y la consiguiente disminución relativa de los potenciales donantes tras muerte encefálica⁶ motivó la necesidad de buscar criterios extendidos de donación¹⁰. Por otro lado, los resultados conseguidos por ciertos grupos que continuaron su experiencia con DA^{17,18} han sido cada vez más prometedores. Así, se han ido desarrollando diversas conferencias de consenso y guías de actuación que han tratado de contrastar las cuestiones técnicas, éticas y legales referentes a este tipo de donación.

España fue uno de los países pioneros en el desarrollo de la DANC durante la década de los ochenta. Los programas de DANC están enfocados fundamentalmente a la donación tras una parada cardiorrespiratoria en medio extrahospitalario (tipo IIa)¹², por lo que precisan de una estrecha colaboración entre hospitales y servicios de emergencia. Los cuatro programas precursores son Complejo Hospitalario A Coruña-061 GALICIA, Hospital Clínico San Carlos de Madrid-SAMUR PC y SUMMA 112, Hospital Clínic de Barcelona-SEM y Hospital Doce de Octubre de Madrid-SUMMA112 y SESCAM. En 1996 se publicó en nuestro país el primer documento de consenso sobre donación en asistolia¹⁹, en el que se potenciaba y sistematizaba la DANC, excluyendo por el momento por cuestiones técnicas y fundamentalmente éticas el desarrollo de la DAC. Este documento de consenso acarreó un cambio legislativo que hiciese referencia a la donación tras fallecimiento por criterios circulatorios mediante la publicación del Real Decreto 2070/1999²⁰, fomentando así la DANC y permitiendo la adhesión de más programas a los cuatro previamente citados, hasta un total de 11. En cuanto a las características de este tipo de donantes, la última revisión nacional de los datos de DANC entre 2012 y 2017²¹ ha objetivado una media de edad de donantes de 48 años, inferior a la de los DME. La principal causa de muerte fue la arritmia cardíaca (49%), seguida de la cardiopatía isquémica (32%). La mediana de tiempo de parada cardiorrespiratoria fue de 10 minutos y de tiempo de maniobras de reanimación extrahospitalaria de 66 minutos. Además, los métodos utilizados para la

Introducción

preservación abdominal in situ fueron variados, predominando la perfusión abdominal normotérmica (PAN) (50%) o hipotérmica (PAH) (40%), sobre la preservación con técnica de doble balón (10%). Gracias a estos programas en la última década se han logrado obtener entre 100 y 120 DANC al año, si bien la cifra de donantes de esta clase permanece estacionaria e incluso en descenso en el último año (Figura 3).

Figura 3. Donantes en asistolia en España, 2002-2017 (Fuente: ONT)

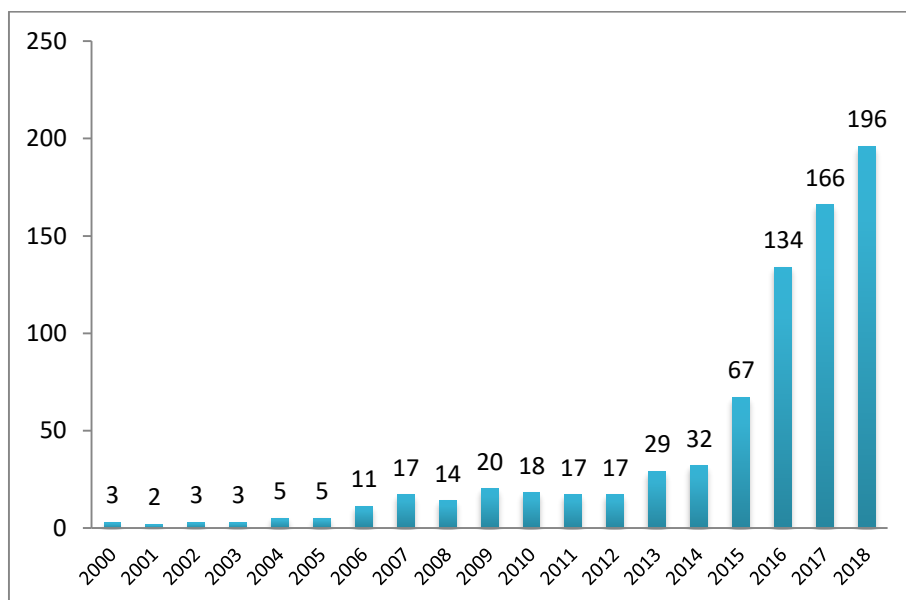


Con el paso del tiempo, la práctica de DAC en otros países europeos y EE.UU. con resultados cada vez más alentadores, junto a la necesidad persistente de órganos y el limitado número de donantes aportado por la DANC hizo reconsiderar en nuestro país la DAC²². Consecuentemente, tras la publicación del Documento de Consenso de la ONT¹¹ en 2012 y la posterior confección de una legislación acorde mediante del Real Decreto 1723/2012¹³ se produjo un marcado crecimiento en el uso de estos órganos. De esta manera, actualmente España también lidera el número de DA a nivel mundial con una cifra de 13,5 donantes pmp⁵, lo cual supone un 26% de los donantes fallecidos²¹. A nivel hepático la progresión ha sido similar (Figura 4), de manera que en 2018 se realizaron 196 TH en nuestro país procedentes de DA, lo cual supuso un 15,9% del

Introducción

total⁶. Además, la efectividad en cuanto al porcentaje de todos los donantes en asistolia que finalmente son utilizados oscila entre el 80 y el 90% en los últimos tres años; esto ocurre fundamentalmente a expensas de la DAC, cuya efectividad es mayor que la de la DANC, con valores del 88% y el 71% respectivamente en 2017. Sin embargo, apenas un 40% de los DA son potenciales donantes hepáticos, y entre estos el porcentaje de utilización se sitúa alrededor de un 60%²¹. Hoy por hoy las donaciones Maastricht tipo III suponen hasta un 82.7% del total de las DA en nuestro país. Por todo ello, este estudio se centrará de ahora en adelante en la DAC.

Figura 4. Trasplantes hepáticos procedentes de DA: Evolución en España (Fuente: ONT)



Actualmente 96 centros hospitalarios españoles participan en programas de DA y 20 hospitales realizan TH procedentes de DA. En nuestro centro el programa de DAC se inició en marzo de 2014, habiendo completado con éxito 38 trasplantes hepáticos desde entonces (entre el 10% y el 15% de los realizados cada año).

➤ **DONACIÓN HEPÁTICA EN ASISTOLIA CONTROLADA**

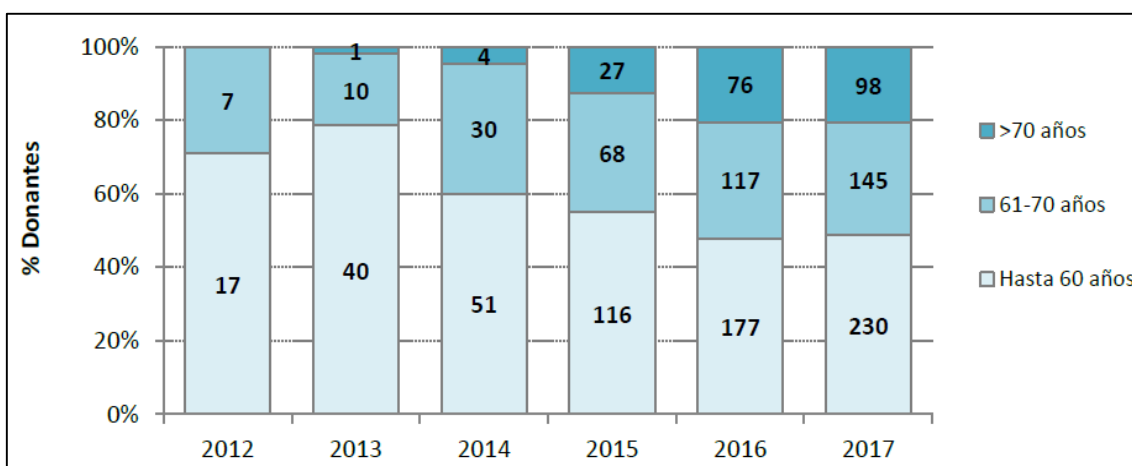
Se consideran potenciales donantes en asistolia tipo III (de aquí en adelante, mencionados como DAC) los pacientes en los que por su patología de ingreso y la posterior evolución se ha decidido la limitación del soporte vital (LTSV); se tratan en su mayoría de pacientes con patología neurológica grave de infausto pronóstico funcional en los que la evolución a muerte encefálica no es esperable, pero también pueden provenir de patologías médicas de otra índole con pronóstico desfavorable, que son dependientes de soporte respiratorio y/o hemodinámico¹¹.

En España, la mayoría de DAC fallece como consecuencia de un daño cerebral irreversible, sobre todo por accidente cerebrovascular (44%) o por encefalopatía anóxica (37%)²¹.

Según el protocolo de la ONT publicado en 2015, ante cualquier potencial DAC siempre debe considerarse la donación hepática. Deben tenerse en cuenta los siguientes criterios de carácter orientativo y sujetos a individualización²³:

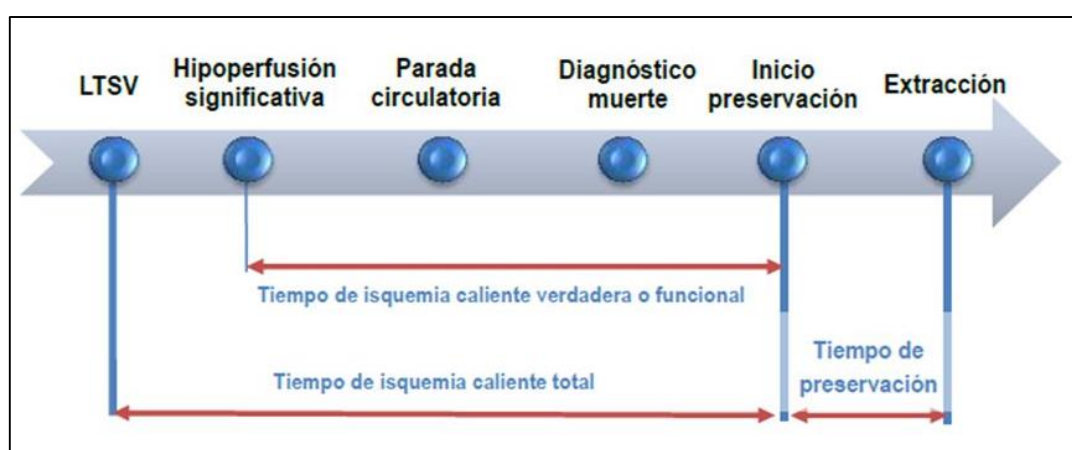
- Edad menor a 65 años. Dicha restricción se realiza en base a que a mayor edad del donante existe mayor riesgo de pérdida del injerto²⁴. Sin embargo, esta afirmación se encuentra cada vez más en entredicho, ya que la literatura actual apunta a que la edad por sí misma no genera peores resultados, de manera que puede considerarse el uso de donantes más añosos en ausencia de otros factores de riesgo^{25,26,27}. En consonancia con esta tendencia, en nuestro país en los últimos años la media de edad de los DAC es de 58 años, más próxima a la de los DME que la descrita para los DANC. De hecho, recientemente se ha llegado a una edad máxima de DAC de 87 años. Así, anualmente se va incrementando el porcentaje de donantes mayores de 60 e incluso de 70 años (Figura 5), llegando esta última franja de edad a un 20,7% en 2017²¹.

Figura 5. Evolución de edad en donantes en asistolia tipo III en España (Fuente: ONT)



- Índice de masa corporal (IMC) < 35 kg/m². El sobrepeso del donante podría tener relación con un mayor riesgo de mortalidad y de pérdida del injerto²⁸, especialmente cuando se une a otros factores de riesgo.
- Limitación de los tiempos de isquemia caliente: Tiempo de isquemia caliente funcional (TICF) < 30 minutos, tiempo de isquemia caliente total (TICT) < 90 minutos. El TICF comienza con la primera hipoperfusión significativa, definida como TA sistólica < 60 mmHg, hasta el inicio de la preservación, mientras que el TICT engloba desde la LTSV hasta el inicio de la preservación (Figura 6). Los tiempos de isquemia prolongados suponen un conocido factor de riesgo de pérdida del injerto^{24,25,28}, además de predisponer al desarrollo de colangiopatía isquémica²⁹.

Figura 6. Tiempos de isquemia caliente en DAC



Introducción

Una vez valorado el potencial donante y previa obtención del consentimiento informado de la familia, se lleva a cabo la LTSV, la cual consiste habitualmente en la extubación. Esta puede llevarse a cabo tanto en la UCI como en el área quirúrgica, y será el médico de UCI el que debe certificar la muerte cardiocirculatoria tras un periodo de observación de 5 minutos¹¹. En la actualidad en España la LTSV tiene lugar en el 80% de los casos en quirófano, si bien dicha ubicación es variable según la técnica de preservación²¹.

Para la extracción/preservación del órgano han sido descritas diversas técnicas¹¹.

- **Técnica super-rápida**

Esta técnica fue inicialmente descrita hace 30 años por el equipo de trasplantes de Pittsburgh (EE.UU.)³⁰, y consiste en realizar una laparotomía para la canulación inmediatamente tras la certificación de la muerte, permitiendo en equipos experimentados el inicio de la perfusión fría en menos de 3 minutos.

- **Doble balón con perfusión in situ**

Consiste en la canulación premortem de los vasos femorales para la inserción de un catéter de doble balón con triple luz en la aorta abdominal (el balón superior debe localizarse supraceliaco y el inferior a nivel de la bifurcación iliaca) y otro catéter de drenaje en la cava infrarrenal, que permiten iniciar la perfusión de líquidos una vez certificada la muerte. Su utilidad se limita prácticamente a la obtención de injertos renales, debido a los pobres resultados con otros órganos.

- **Perfusión regional hipotérmica (PRH)**

Se basa en la canulación (pre o post-mortem) y la utilización postmortem de un circuito de circulación extracorpórea con membrana de oxigenación (ECMO), mediante el cual se oxigena y se enfría la sangre a unos 4°C. Esta técnica permite un enfriamiento más progresivo de los órganos junto a su oxigenación continua.

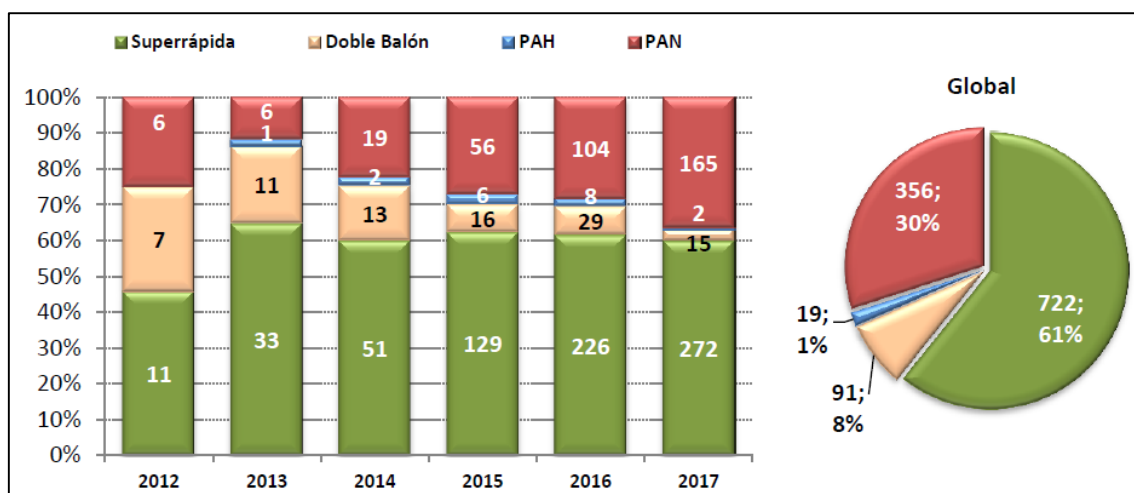
Introducción

- **Perfusión regional normotérmica (PRN)**

Este tipo de preservación comenzó a usarse en DANC y actualmente se ha expandido en la DAC. Al igual que la PRH, se basa en la canulación (pre o post-mortem) y la utilización postmortem de un circuito de circulación extracorpórea con ECMO que en este caso permite la perfusión de sangre oxigenada a una temperatura de 37°C (normotermia). La PRN parece aportar mayores ventajas en la preservación de órganos abdominales con respecto a las demás técnicas, puesto que podría ocasionar la limitación e incluso el restablecimiento de los daños por isquemia, repercutiendo así en la obtención de mejores resultados³¹.

En nuestro país, actualmente solo albergan un papel importante la técnica super-rápida y la PRN (Figura 7). La técnica super-rápida fue la primera en implementarse de forma extensa y aún se mantiene como la más usada en los últimos años (61% de DAC); sin embargo, la PRN cada vez va adquiriendo mayor relevancia (36,3% de DAC en 2017)²¹. En la actualidad la elección de la técnica de preservación/extracción depende de los recursos disponibles y de la experiencia y preferencias de los equipos de trasplante en cada lugar.¹¹

Figura 7. Técnica de extracción abdominal en DAC en España, 2012-2017 (Fuente: ONT)



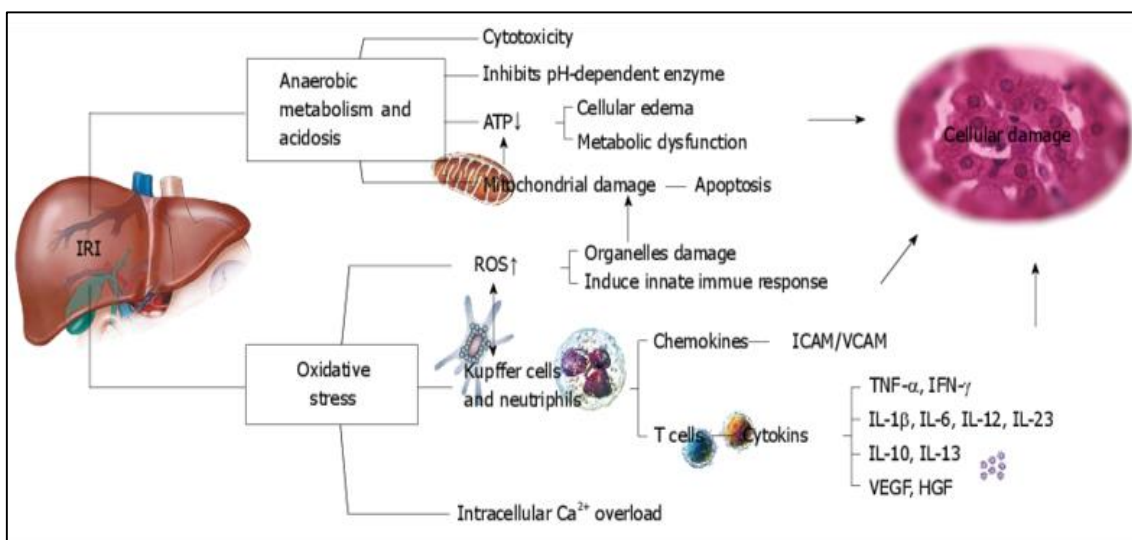
1.3 LESIÓN POR ISQUEMIA-REPERFUSIÓN

La LIR puede acontecer en cualquier trasplante de órgano sólido, puesto que es secundaria a los fenómenos celulares y moleculares que ocurren durante la ausencia temporal de flujo sanguíneo y la posterior reperfusión del injerto con sangre oxigenada.

Los órganos provenientes de DA son más susceptibles a sufrir lesiones por isquemia-reperfusión (LIR), debido al tiempo adicional de isquemia caliente que ocurre en el donante por la propia naturaleza del tipo de donación³².

A nivel hepático, durante la isquemia se afectan fundamentalmente dos tipos celulares: los hepatocitos (más sensibles a la isquemia caliente) y las células endoteliales (más sensibles a la isquemia fría). La fisiopatología de la LIR hepática consta de diversos mecanismos conocidos^{32,33,34}. Un resumen de los mismos se muestra en la Figura 8.

Figura 8. Fisiopatología de la lesión por isquemia-reperfusión hepática



Inicialmente, debido a la hipoxia se inhibe a nivel celular el proceso de fosforilación oxidativa de manera que decrece la síntesis de ATP. La ausencia de funcionamiento de las bombas de membrana dependientes de ATP desencadenan alteraciones en el transporte de iones a través

Introducción

de la membrana, aumentando la entrada de sodio de manera que se produce edema y muerte celular, junto a la entrada de calcio que a través de la activación de fosfolipasas provoca la disrupción de la membrana celular. Además, el calcio intracelular contribuye a la formación de radicales libres de oxígeno durante la reperfusión mediante la activación de la xantina oxidoreductasa.

Sin embargo, la lesión hepática real se desencadena fundamentalmente después de la reperfusión, distinguiéndose dos fases:

- Fase precoz o aguda. En las primeras 3-6 horas tras la reperfusión se activan el sistema del complemento y linfocitos T CD4, lo cual lleva a la activación de las células de Kupffer. Estas células liberan citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral y ciertas interleuquinas. Además, se producen cambios en la microcirculación del tejido que dejan zonas sin perfundir, lo cual se conoce como fenómeno de ausencia de reflujo, y cambios en la expresión de antígenos de superficie de adhesión en las células endoteliales. Todo ello condicionará posteriormente la llegada de linfocitos polimorfonucleares (PMN).
- Fase tardía o subaguda. Entre 6 y 24 horas tras la reperfusión se genera una importante infiltración por PMN. Los PMN activados liberan especies reactivas de oxígeno (EROS) y proteasas, las cuales son responsables del estrés oxidativo y finalmente de la lesión hepatocelular de gravedad.

Las consecuencias de la LIR pueden oscilar desde una leve disfuncionalidad inicial hasta el desarrollo de fallo primario del injerto hepático, mientras que a largo plazo se podrían producir complicaciones biliares de tipo isquémico³⁵. Asimismo, el correcto funcionamiento de otros órganos como los riñones o los pulmones puede verse alterado como consecuencia de la LIR hepática³³, incluso llegando a desencadenar un fallo multiorgánico.

1.4 TRASPLANTES HEPÁTICOS PROCEDENTES DE DAC

Las primeras series de casos publicadas sobre este tipo de donación mostraron de forma general peores resultados tanto postoperatorios como en el seguimiento. Posteriormente se han publicado diversos estudios comparativos unicéntricos de TH procedentes de DAC y DME, entre los que destacan los encabezados por Doyle³⁷ y Meurisse³⁸, así como el primer metaanálisis al respecto realizado por O'Neill en 2014³⁶, de manera que con distinta evidencia se ha descrito que en la DAC se desarrollan con mayor frecuencia:

1. Disfunción primaria del injerto (DPI) y fallo primario del injerto (FPI). La mala funcionalidad postoperatoria del órgano es valorada mediante la DPI, la cual se define según los criterios de Olthoff³⁹, llegando en su forma más grave a producirse un FPI. La incidencia de DPI es habitualmente del 20-25%, mientras que la FPI es muy poco habitual, con una incidencia entorno al 1-2%. Sin embargo, en los trasplantes de DAC la incidencia de DPI asciende hasta un 40-50% y la de FPI hasta un 12%⁴⁰. La aparición de DPI podría condicionar supervivencias inferiores tanto del paciente como del injerto⁴¹.
2. Insuficiencia renal aguda (IRA) postrasplante. Además de ocurrir de manera más frecuente, la IRA en estos pacientes puede desencadenar una mayor estancia hospitalaria, una probabilidad incrementada de padecer insuficiencia renal crónica y peor supervivencia del paciente⁴².
3. Complicaciones biliares y colangiopatía isquémica. Sin duda uno de los obstáculos más importantes que ha generado el uso de DAC en TH ha sido el incremento de la tasa de complicaciones biliares (incidencia media de 26%, frente al 16% de los DME) y colangiopatía isquémica (incidencia media de 16%, frente al 3% de los DME)^{36,43}. La presencia de estas complicaciones pueden afectar a la supervivencia del injerto.
4. Recurrencia de VHC. Trasplantar a un receptor VHC con un DAC podría conllevar mayor riesgo de recurrencia y por ello de pérdida del injerto⁴⁴.

Introducción

5. Reducción en la supervivencia del injerto y del paciente. Por una suma de factores entre los que se encuentran el desarrollo de las diversas complicaciones previamente citadas, en los DAC se ha descrito mayor frecuencia de pérdida del injerto y mayor mortalidad.

En España, el análisis de datos de los últimos 5 años proporciona que en la DA la supervivencia del paciente y del injerto al año son de 89% y 83,5% respectivamente. Asimismo, se expone la frecuencia de diversas complicaciones en la Tabla 2²¹.

Tabla 2. Complicaciones al año del TH en receptores de DAC, 2012-2016 (Fuente: ONT)

	Total DAC	Rápida	PRN	Doble balón
Disfunción primaria del injerto	58 (26,2%)	35 (29,2%)	21 (21,2%)	2 (100%)
Trombosis arterial	10 (4,5%)	3 (2,5%)	6 (6,1%)	1 (50%)
Rechazo	17 (7,7%)	11 (9,1%)	6 (6,1%)	0
Colangiopatía isquémica	15 (6,8%)	13 (10,7%)	2 (2%)	0
Otras complicaciones biliares	38 (17,1%)	29 (24%)	9 (9,1%)	0

Respecto a los resultados generales del TH procedente de DAC comparados con el procedente de DME, el estudio de mayor evidencia publicado recientemente es un metaanálisis de 2018⁴⁵, el cual confirma únicamente la mayor frecuencia de la morbilidad derivada de la LIR, (es decir, de DPI y CI), afirmando no encontrar diferencias significativas en cuanto a supervivencia, si bien esto acontece a expensas de una mayor tasa de retrasplante en los DAC. Los resultados se muestran en la tabla 3.

Tabla 3. Resultados de TH con DAC vs DME (Fuente: Tang. Transplant Proc, 2018.)

Resultado	Estudios, n	DAC, n	DME, n	OR/DM (IC95%)	p
<i>Supervivencia paciente</i>	12	838	5469	1.20 (0.98-1.47)	0.07
<i>Supervivencia injerto</i>	13	1444	4915	1.24 (0.99-1.56)	0.06
<i>Fallo primario injerto</i>	11	538	2772	1.74 (1-3.03)	0.05
<i>Complicaciones biliares</i>	14	840	3770	2.48 (2.05-3.00)	<0.00001
<i>Colangiopatía isquémica</i>	13	735	3140	27.73 (16.71-46)	<0.00001
<i>Trombosis arterial</i>	11	653	5090	1.17 (0.78-1.74)	0.45
<i>Trombosis portal</i>	6	278	2733	1.09 (0.52-2.28)	0.81
<i>Recurrencia de VHC</i>	3	131	193	2.27 (0.66-7.88)	0.20
<i>Estancia hospitalaria</i>	7	395	1353	0.40 (-0.58-1.38)	0.43
<i>Retrasplante</i>	13	719	5690	2.54 (1.99-3.26)	<0.00001
<i>Rechazo</i>	6	334	1632	0.89 (0.60-1.31)	0.55
<i>Pico GOT</i>	6	347	910	330 (259-401)	<0.00001
<i>Pico GPT</i>	7	402	1381	1069 (297-1840)	<0.00001

Como consecuencia de todo lo publicado en la literatura hasta este momento, parece que los injertos hepáticos procedentes de DAC podrían obtener resultados equiparables a los de DME, siempre y cuando se ajuste de forma adecuada la selección de donante y receptor y poniendo en marcha estrategias que disminuyan las LIR para reducir las tasas de CI⁴⁶.

1.5 COMPLICACIONES BILIARES POSTRASPLANTE

Las complicaciones biliares tras el TH tienen una incidencia descrita de entre el 10% y el 30%; el interés por el conocimiento de la patogénesis de las mismas y su manejo viene dado por el importante impacto que tienen en la morbilidad y la mortalidad de los receptores tanto inmediata como a largo plazo⁴⁷. Como ya se ha mencionado con anterioridad, las complicaciones biliares surgen con mayor frecuencia en los trasplantados hepáticos con injertos de DA⁴⁵.

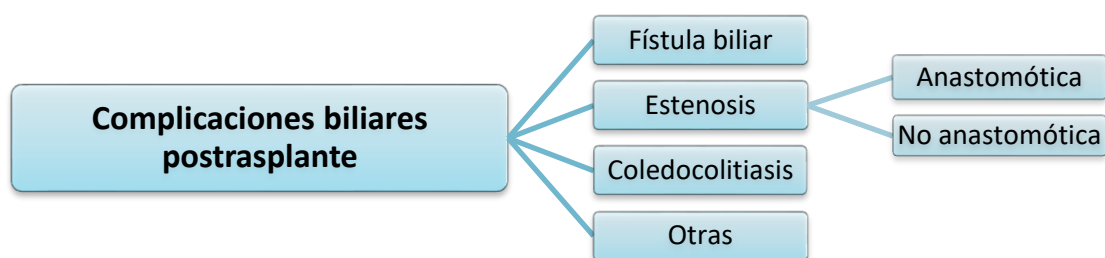
Introducción

El desarrollo de complicaciones biliares tras el TH se asocia a la presencia de determinados factores de riesgo⁴⁷:

- **Técnicos.** A nivel técnico, en la mayoría de los TH la anastomosis biliar estándar es la colédoco-coledociana termino-terminal⁴⁸; además el uso sistemático del tubo de Kehr continúa estando discutido⁴⁹, aunque nuestro grupo no lo utiliza de manera habitual. En cualquier caso, es fundamental mantener una buena vascularización, puesto que cualquier factor que comprometa un adecuado flujo arterial puede predisponer al desarrollo de complicaciones biliares.
- **Inmunológicos⁴⁷.** Existen ciertas circunstancias de carácter inmunológico detallados en la literatura relacionados con las complicaciones biliares, entre los que figuran la infección CMV, la incompatibilidad de grupo AB0/Rh, la colangitis esclerosante y la recidiva VHC.
- **Lesión isquemia-reperfusión⁴⁷.** La LIR ocasiona alteraciones en la microcirculación que se vincula estrechamente con la aparición de complicaciones biliares. Es por ello que los tiempos de isquemia alargados son considerados como un importante factor de riesgo.

Las diversas complicaciones biliares postrasplante se exponen en la figura 9^{47,50}.

Figura 9. Tipos de complicaciones biliares tras TH



Introducción

- Fístula biliar. Actualmente infrecuente (<5%), suele tener origen en la anastomosis biliar y acontecer en el postoperatorio inmediato. Su tratamiento consiste habitualmente tan solo en un correcto drenaje; si éste no fuese correcto o la fístula se perpetua, pueden ser necesarias la colocación de prótesis mediante CPRE o más excepcionalmente la cirugía.
- Estenosis anastomótica. Su incidencia se mantiene estable en los últimos años entre el 10 y el 15%. Pueden surgir de forma precoz o tardía (más habituales, secundarias a factores isquémicos o fístulas previas). Todas aquellas con relevancia clínica o analítica deben ser tratadas. El manejo es complejo, siendo de elección la CPRE y quedando habitualmente en segunda línea los tratamientos mediante CPTH o quirúrgico.
- Estenosis no anastomótica (ENA). Son aquellas que pueden afectar a la vía biliar tanto intra como extrahepática. Su incidencia es variable (5-15%). En su presentación precoz (1er año tras TH) suelen afectar a la zona hiliar y se relacionan más con factores isquémicos (trombosis arterial o daño isquémico durante preservación), mientras que en su presentación más tardía suelen ser difusas y se asocian a factores inmunológicos. Dentro de las ENA se sitúa la colangiopatía isquémica, complicación cuya relevancia y estrecho vínculo con la DA merece una exposición específica.

COLANGIOPATÍA ISQUÉMICA

➤ DEFINICIÓN

La colangiopatía isquémica (CI) o lesión biliar de tipo isquémico se encuadra dentro de las ENA⁴⁷, cuando la estenosis acontece en ausencia de trombosis o estenosis arterial³².

➤ **EPIDEMIOLOGÍA**

La incidencia global de CI varía entre el 5 y el 15%³², pudiendo alcanzar entre un 8 y un 38% en los TH provenientes de DA (con una incidencia media de un 16%)⁴³. La mayoría de casos surgen en el primer año tras el TH; aquellos más tardíos parecen estar relacionados con factores inmunológicos^{32,51}. De acuerdo a los datos de la ONT, en nuestro país la incidencia de CI en DAC en los últimos 5 años es de un 6,8%²¹.

La literatura publicada refleja una mayor cantidad de complicaciones biliares y de CI en los receptores de DA. Según un metaanálisis publicado por Jay en 2011, los receptores de DA tienen 10 veces más probabilidad de desarrollar CI que los receptores de DME. Su relevancia recae en que la CI conlleva una menor supervivencia del injerto así como del paciente, junto a una tasa de trasplantes superior⁴³. La CI es la principal causa de pérdida del injerto procedente de DA⁵¹.

➤ **PATOGÉNESIS Y FACTORES DE RIESGO**

Su patogénesis está claramente ligada a la LIR, y se debe a la mayor sensibilidad de los colangiocitos (células del epitelio de la vía biliar) respecto a los hepatocitos, junto a la considerable afectación de las estructuras peribiliares, especialmente la vascularización. La trombosis microvascular, el daño citotóxico y el acúmulo de sales biliares hidrofóbicas se asocian igualmente al proceso^{29,51}.

Se han descrito diversos factores de riesgo relacionados con el desarrollo de CI²⁹:

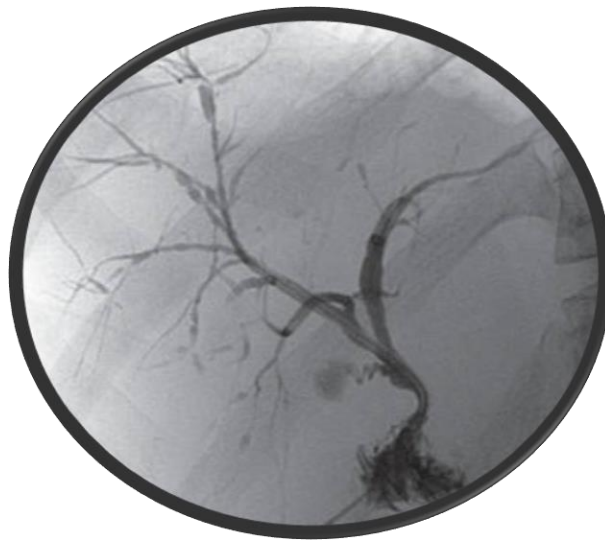
- Tiempo de isquemia fría (TIF) superior a 8-10 horas
- Tiempo de isquemia caliente (TIC) superior a 30-45 minutos
- Esteatosis macrovesicular moderada (mayor del 30%)
- Edad del donante elevada
- Índice de masa corporal del donante por encima de 30 kg/m²

➤ **MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

La CI se presenta de forma asintomática en la fase inicial, hallando únicamente una elevación progresiva de enzimas de colestasis. Posteriormente se manifiesta mediante ictericia, prurito y comienzan a sucederse colangitis de repetición, las cuales requieren múltiples ingresos hospitalarios y procedimientos invasivos que merman la calidad de vida⁵².

El diagnóstico de confirmación es radiológico o endoscópico⁵¹: debe evidenciarse dilatación, estenosis o cualquier irregularidad de la vía biliar. La afectación puede ser de distinta severidad y extensión, de manera que usualmente se inicia en la vía biliar extrahepática con afectación de la placa hiliar y en los casos más graves se afectan las ramas intrahepáticas más distales^{53,54}.

Figura 10. Imagen radiológica de CI con afectación difusa



➤ **MANEJO TERAPÉUTICO**

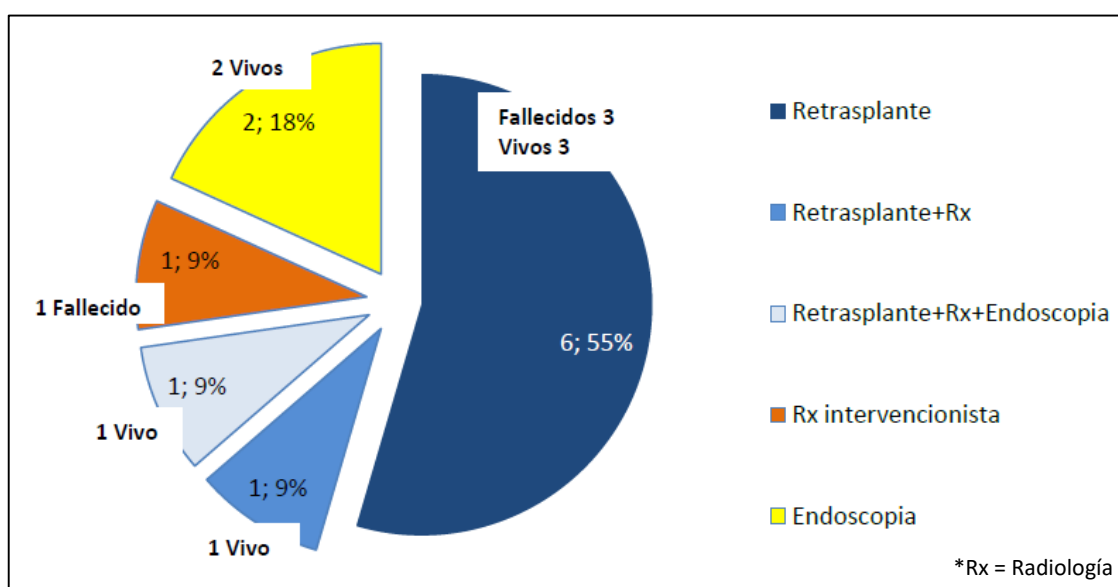
Dado que la CI es irreversible, las opciones terapéuticas son limitadas y dependientes de la localización afecta⁵¹. El tratamiento inicial consiste en dilataciones de la estenosis junto a la posibilidad de colocación de prótesis, bien mediante CPRE (como primera línea) o mediante CPTH. En algunos casos puede requerirse tratamiento quirúrgico (hepaticoyeyunostomía) o la

Introducción

colocación de un drenaje interno-externo percutáneo permanente. En última instancia cabe la posibilidad del trasplante hepático.

En nuestro país, 11 de las 15 CI registradas en el periodo 2012-2016 requirieron tratamiento, los cuales se detallan en la Figura 11. Es llamativo que más de la mitad de las CI requirieron finalmente un trasplante, con las correspondientes implicaciones a nivel de necesidad de más órganos, generación de gastos y potencial disminución de la supervivencia del receptor²¹.

Figura 11. Tratamiento de CI en DAC en España, 2012-2016 (Fuente: ONT)



1.6 JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

En base a todo lo anteriormente descrito y tras la implementación en 2014 de un programa de DAC en nuestro hospital surgió la necesidad de analizar nuestros resultados en este tipo de TH y compararlos frente a los de DME, con objeto de validar el uso de estos donantes y evidenciar si los resultados van en consonancia con la evidencia científica existente.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis y objetivos

2.1 HIPÓTESIS DE TRABAJO

La donación en asistolia controlada (Maastricht tipo III) en el trasplante hepático permite obtener resultados similares que los obtenidos con injertos procedentes de donación tras muerte encefálica tanto en el postoperatorio inmediato como a medio plazo.

2.2 OBJETIVOS

Objetivo principal

- 1) Evaluar la influencia del método de extracción (donación en asistolia controlada frente a donación tras muerte encefálica) sobre la supervivencia del injerto y la supervivencia del paciente.
- 2) Analizar la influencia del método de extracción (donación en asistolia controlada frente a donación tras muerte encefálica) sobre la aparición de disfunción primaria del injerto.
- 3) Analizar la influencia del método de extracción (donación en asistolia controlada frente a donación tras muerte encefálica) sobre el desarrollo de complicaciones biliares y colangiopatía isquémica a corto y medio plazo.

Objetivos secundarios

- 1) Analizar la influencia del método de extracción sobre las complicaciones globales.
- 2) Analizar los factores de riesgo asociados al desarrollo de colangiopatía isquémica en los donantes en asistolia controlada.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Material y métodos

3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Ante los resultados prometedores de los TH procedentes de DAC a nivel internacional y en nuestro país, junto a la instauración del programa de donación en asistolia en nuestro centro, planteamos la realización de un estudio observacional analítico prospectivo de cohortes que analizara los resultados de este tipo de trasplantes y los comparara frente a los de los DME.

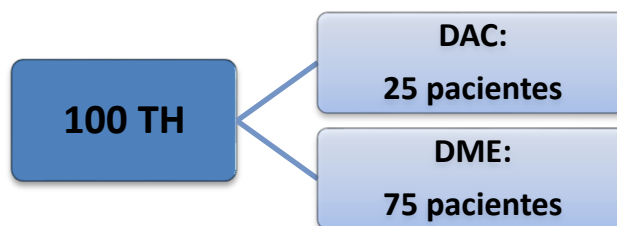
Para ello, se diseña un estudio con un tamaño muestral de 100 pacientes adultos receptores de trasplantes de hígado, los cuales fueron realizados en el Hospital Regional Universitario de Málaga entre marzo de 2014 y mayo de 2017.

Los criterios de exclusión fueron:

- Hepatitis fulminante
- Trasplante urgente
- Trasplante combinado (hepato-renal)

La muestra se dividió en dos grupos según el tipo de donante: grupo DAC (TH realizados con injertos obtenidos de donantes en asistolia controlada-Maastricht tipo III, es decir, aquellos en los que la muerte es definida en base a criterios circulatorios tras realizar una LTSV^{11,12}) y grupo DME (TH realizados con injertos obtenidos de donantes tras muerte encefálica, es decir, aquellos en los que el fallecimiento se determina por criterios de muerte encefálica¹⁶). La selección de la muestra se estableció en una proporción 3:1 correspondiente a DME y DAC respectivamente; dicha proporción se ajusta de forma representativa al porcentaje de DAC en nuestro país en la actualidad (26% de los donantes fallecidos)²¹. Los pacientes que integran el grupo control de DME fueron escogidos mediante un muestreo aleatorio sistemático para intentar compensar posibles sesgos de selección, de manera que se incluyeron los dos trasplantes previos y el trasplante posterior de DME con respecto al TH de DAC (en caso de que dichos trasplantes cumplieran criterios de exclusión, se escogerían los inmediatamente más cercanos).

Figura 12. Distribución de la muestra



Se estableció un seguimiento mínimo de un año, siendo la fecha de fin de seguimiento el 31 de mayo de 2018.

3.2 SELECCIÓN DEL DONANTE

○ DONACIÓN TRAS MUERTE ENCEFÁLICA

La determinación de la muerte encefálica se basa en los criterios aprobados por la Asociación Americana de Neurología en 2010¹⁶, estando la donación secundaria a la muerte encefálica regulada en España por el Real Decreto 1723/2012¹³. Así, el diagnóstico de muerte encefálica debe ser determinado por el cese irreversible de las funciones encefálicas, es decir, la presencia de un coma de etiología conocida y de carácter definitivo. Dicho cese de funciones debe ser determinado mediante exploración neurológica en la que deben evidenciarse los siguientes hallazgos:

- Coma arreactivo, sin ningún tipo de respuesta motora o vegetativa al estímulo algésico producido en el territorio de los nervios craneales; no deben existir posturas de descerebración ni de decorticación.
- Ausencia de reflejos troncoencefálicos (fotomotor, corneal, oculocefálicos, oculo vestibulares, nauseoso y tusígeno).

Material y métodos

- Ausencia de respuesta al Test de Atropina. Tras la administración intravenosa de 0,04 mg/Kg de sulfato de atropina no debe existir un incremento superior al 10% de la frecuencia cardíaca basal.
- Apnea, demostrada mediante el «test de apnea», comprobando que no existen movimientos respiratorios torácicos ni abdominales cuando la PCO₂ en sangre arterial sea superior a 60 mmHg.

Tras probar una exploración compatible, debe instaurarse un periodo de observación cuya duración es variable y ha de ser individualizada, tras el cual es preciso repetir la exploración neurológica siempre que el diagnóstico de muerte encefálica haya sido únicamente clínico. Las pruebas instrumentales no son obligatorias, sino de soporte diagnóstico, si bien pueden ser necesarias para confirmar el mismo en ciertas situaciones especiales; además, pueden permitir acortar o incluso omitir el periodo de observación previamente mencionado.

Una vez determinada la muerte encefálica, debe evaluarse si el fallecido puede ser un potencial donante de órganos. En este sentido, según el protocolo de nuestro centro⁵⁵, se contraindica la donación cadavérica en caso de positividad de VIH, neoplasia actual o reciente, hipertensión severa con afectación visceral, sepsis con fallo hemodinámico o isquemia del órgano.

Tras descartar dichos factores, han de tenerse en cuenta los criterios de exclusión para donación de hígado, definidos según el Protocolo de Trasplante Hepático de nuestro hospital actualizado en 2010⁵⁵:

- Edades extremas (valoración individualizada).
- Historia de alcoholismo (valoración individual y biopsia).
- Historia de enfermedad sistémica con afectación hepática bien directamente o por la medicación administrada.

Material y métodos

- Exploración anómala con ultrasonidos (valoración individual según datos generales del donante y posible receptor).
- Alteraciones importantes de análisis de GOT, GPT y GGT.
- Traumatismos o contusiones de parénquima hepático (valoración intraoperatoria).
- Hipotensión de larga evolución en las que se presume hígado isquémico.
- Antígeno HBs positivo.
- Anticuerpo VHC positivos. Tras la implantación de los nuevos antivirales con altas tasas de éxito en la erradicación viral, se ha publicado este año un documento de consenso de la ONT⁵⁶ acerca de las situaciones en las que puede aceptarse un donante con serología positiva para VHC y el protocolo a seguir.

Pese a las salvedades iniciales, la creciente demanda de órganos ha impulsado la utilización de injertos “marginales” o “subóptimos”, mediante el desarrollo de criterios expandidos de donación. Éstos se definen como “aquellos injertos con mayor riesgo de presentar FPI, DPI o llevar a cabo la transmisión de una enfermedad infecciosa o neoplásica”^{10,55}. Entre los donantes con criterios expandidos aceptados de acuerdo a nuestro protocolo se encuentran⁵⁵:

- Donantes de edad avanzada. En la actualidad, más de la mitad de los donantes son mayores de 55 años y casi un 20% tuvieron una edad superior a los 75 años⁴. Por ello, no se puede rechazar un injerto por la edad avanzada del donante, si bien debe valorarse cuidadosamente para excluir la presencia concomitante de otros factores de mal pronóstico (como TIF prolongado, esteatosis moderada-severa o receptores VHC).
- Donantes con alteraciones del perfil hepático. Múltiples situaciones, como la inestabilidad hemodinámica, el traumatismo o la sepsis, pueden generar alteración del perfil hepático en el potencial donante. La principal enzima indicativa de lesión hepatocitaria es la GGT; cuando ésta se encuentra por encima de 200 UI/L, debe

Material y métodos

hacernos considerar el resto de factores de riesgo del donante y puede justificar el uso de una biopsia hepática previa a considerar el órgano como válido.

- Esteatosis hepática. Se define hígado esteatósico como aquel que posee un contenido lipídico en triacilglicerol por encima del 5% de su peso seco. La esteatosis macrovesicular moderada (30-60%) o severa (>60%) se relaciona con una pobre funcionalidad del injerto. Deben evitarse los injertos con esteatosis severa, y valorarse afinadamente el uso de injertos con esteatosis moderada, evitando los factores de riesgo ya mencionados previamente.
- Enfermedades hepáticas benignas y traumatismo hepático. Pueden ser utilizados injertos hepáticos con tumores benignos sólidos o quísticos una vez descartado el potencial maligno. Igualmente pueden aceptarse hígados con traumatismos grados I-II de la AAST siempre y cuando se realice una exhaustiva hemostasia y biliostasia.
- Tiempo prolongado de isquemia fría. En Europa el límite se establece en 12 horas, y en EE.UU. en 10 horas; sin embargo, ante la presencia de donantes marginales este tiempo debe intentar reducirse por debajo de 8 horas.
- Infecciones bacterianas. El riesgo de transmisión en infección bacteriana de donante receptor es muy bajo y no se relaciona con la función postoperatoria del injerto. En estos casos se recomienda una profilaxis antibiótica dirigida durante la fase inicial del trasplante.
- Enfermedades neoplásicas. Aquellos donantes con historia clínica de neoplasia (tumores malignos transmisibles) sin recidiva desde hace más de 10 años se consideran curados y aptos para la donación; tampoco se contraindica la donación si el donante al fallecer padece ciertos tumores locales de crecimiento lento o bajo riesgo de metástasis como el carcinoma basocelular, el carcinoma de células claras renales <4cm y la mayoría de tumores del sistema nervioso central (excepto glioblastoma y meduloblastoma).

Material y métodos

- Donantes con serología positiva para el virus de la hepatitis C y con anticuerpos contra el antígeno Core de la hepatitis B. Los donantes VHC+ pueden ser usados de forma restringida en receptores VHC+, puesto que no existen diferencias en cuanto a supervivencia o recurrencia de la hepatitis. En cuanto a los donantes con anti-HBc, pueden ser utilizados en distintos receptores (aquellos con cirrosis por VHB o con anticuerpos antiHBs y/o antiHBc +), recibiendo o no según el caso profilaxis VHB.
 - Donante dominó. El TH secuencial o dominó ocurre cuando en un paciente con una hepatopatía crónica o un tumor primario hepático (receptor dominó) recibe un órgano completo procedente de un donante vivo que presenta una enfermedad metabólica, habitualmente polineuropatía amiloide familiar (donante dominó), el cual a su vez recibe un injerto procedente de un donante cadáver. Son considerados órganos marginales debido a las razones logísticas que implican, así como el mínimo riesgo de transmisión de enfermedad neurológica.
- **DONACIÓN EN ASISTOLIA CONTROLADA**

La donación en asistolia requiere el diagnóstico de la muerte por criterios circulatorios y respiratorios, el cual viene definido a nivel nacional por el citado Real Decreto 1723/2012¹³:

- El diagnóstico de muerte por criterios circulatorios y respiratorios se basará en la constatación de forma inequívoca de ausencia de circulación y de ausencia de respiración espontánea, ambas cosas durante un período no inferior a 5 minutos.
- Como requisito previo al diagnóstico y constatación de la muerte, deberá cumplirse una de las siguientes condiciones: que se apliquen durante un tiempo adecuado de maniobras de reanimación cardiopulmonar avanzada infructuosas, o que no se considere indicada la realización de dichas maniobras en base a razones médica y éticamente justificables.

Material y métodos

- La ausencia de circulación se demostrará mediante la presencia de al menos uno de los siguientes hallazgos:
 - Asistolia en un trazado electrocardiográfico continuo.
 - Ausencia de flujo sanguíneo en la monitorización invasiva de la presión arterial.
 - Ausencia de flujo aórtico en un ecocardiograma.

En base a esto, se consideran potenciales donantes en asistolia controlada (Maastricht III) a aquellos pacientes sin evidencia de tumor maligno, infección no controlada o disfunción multiorgánica en los que, por su patología de ingreso y su evolución posterior, se ha decidido conjuntamente con la familia la LTSV y en los que se espera que, tras la retirada de estas medidas, se produzca una parada cardiorespiratoria en las horas siguientes¹¹.

El protocolo de la ONT de 2015 establece que ante cualquier potencial DAC debe considerarse la donación hepática, considerando los siguientes criterios orientativos para la selección²³:

- Ausencia de contraindicaciones absolutas a la donación o de patología que contraindique la donación hepática
- Edad < 65 años.
- IMC < 35 kg/m².
- Tiempos de isquemia caliente: TICF < 30 minutos y TICT < 90 minutos.

En nuestro centro se publicó en 2014 un Protocolo de extracción hepática en el donante a corazón parado (Maastricht III), anexo al Protocolo de Trasplante Hepático⁵⁵, que establece las limitaciones de los potenciales DAC en base a las recomendaciones anteriores de la ONT:

- Límite de edad de 65 años.
- Estancia en UCI inferior a 5 días.
- TICF < 30 minutos.
- TIF < 10 horas.

Material y métodos

- Ausencia o mínima presencia de esteatosis.

Dichos criterios iniciales se han ido adecuando a las recomendaciones de la ONT y la evidencia científica aparecida posteriormente. En este sentido, a lo largo de los años de existencia del programa la edad ha dejado de ser un factor limitante de forma exclusiva, al igual que el tiempo de estancia en UCI y el IMC.

3.3 TÉCNICAS DE EXTRACCIÓN Y PRESERVACIÓN

○ **DONACIÓN TRAS MUERTE ENCEFÁLICA**

La técnica de extracción hepática habitual se describe en el protocolo de nuestro centro, con algunas variaciones en caso de añadir otros órganos⁵⁵. Se realiza a través de una laparotomía media xifopubiana junto con una incisión transversa a nivel umbilical. Se inicia una fase de disección normotérmica, en la que tras la exploración de la cavidad abdominal más la inspección y palpación del hígado, se procede a la exposición de los grandes vasos retroperitoneales mediante maniobras de Cattell-Braasch y Kocher, disecando y controlando mediante ligaduras aorta, cava, arteria mesentérica inferior y arteria mesentérica superior. Posteriormente se controla la aorta a nivel supracelíaco y se disecciona y controla la vena mesentérica superior o inferior para la canulación portal. Una vez realizado el control vascular, se procede a la disección del colédoco, el cual se liga y secciona a nivel suprapancreático, y tras realizar apertura de la vesícula biliar se procede al lavado con suero fisiológico de la vía biliar y la vesícula. Con todo esto se puede proceder a la canulación, previa administración de heparina iv a dosis de 3mg/kg (por orden, se canulan porta, cava y aorta) y se clampa la aorta supracelíaca. Así, se procede a la perfusión de líquidos de preservación fríos, a la vez que se realiza una incisión en aurícula derecha para el drenaje venoso. Por último, se extirpan los órganos y se procede a la fase de banco.

Material y métodos

○ **DONACIÓN EN ASISTOLIA**

En nuestro centro se utilizan tan solo dos de las técnicas descritas para la DA¹¹, las cuales también se detallan en nuestro protocolo intrahospitalario⁵⁵. Independientemente de la técnica en todos los casos la LTSV se lleva a cabo en quirófano mediante desconexión de la ventilación mecánica.

● **Técnica super-rápida**

Tras certificar la muerte, se realiza rápidamente una laparotomía xifopubiana. En primer lugar, se canula la aorta, posteriormente se clampa la aorta supracelíaca iniciando inmediatamente la perfusión fría con solución de preservación, a la vez que se realiza la incisión auricular para el drenaje venoso. También se identifica la vena cava infrarrenal, la cual se drena a través de incisión (más habitual) o canulación. Opcionalmente después puede realizarse la canulación y perfusión portal. Tras ello se inicia la disección y extracción del injerto. Esta técnica permite el inicio de la perfusión fría en escasos minutos tras la certificación de la muerte.

● **Perfusión regional normotérmica (PRN) con oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO)**

Requiere la utilización de una bomba de circulación extracorpórea con membrana de oxigenación, con acceso vascular arterial y venoso cuyo beneficio recae en la teórica mejoría de la función del injerto. En ella se requiere la canulación femoral, que habitualmente se realiza premortem tras consentimiento específico y va seguida de la heparinización (se implantan cánulas a través de arteria y vena femoral derechas y un catéter con balón a nivel de aorta supracelíaca para evitar la perfusión coronaria y cerebral a nivel femoral izquierdo)¹⁴. La canulación de los vasos femorales es llevada a cabo de forma variable según el centro de donación por un cirujano vascular en quirófano o por el médico intensivista en UCI, utilizando según el caso la vía abierta o la percutánea. Tras certificar la muerte se infla el balón aórtico y

Material y métodos

se inicia la PRN con ECMO. Se exige el cumplimiento de los siguientes parámetros para la preservación del injerto:

- Flujo de bomba de recirculación > 1,7 l/min
- Temperatura del circuito: 37 °C
- pH: 7,35-7,45
- PaO₂: 100-150 mmHg
- Hematocrito > 20%
- Sodio, potasio, glucosa, lactato dentro del rango de laboratorio
- Determinaciones de transaminasas: GOT/GPT iniciales < 3 veces el límite superior de la normalidad y GOT/GPT finales < 4 veces el límite superior de la normalidad.

El tiempo de perfusión no ha sido establecido con claridad, pero habitualmente ronda los 90-120 minutos. Durante dicho periodo se realizan al menos 3 determinaciones de transaminasas (a los 5 minutos, a los 60 minutos y a los 90 minutos) cuyos valores no deben superar los previamente mencionados. Una vez finalizado el tiempo de perfusión, se realiza la extracción con una técnica similar a la DME. Aunque las determinaciones de transaminasas son útiles para orientar la adecuada funcionalidad posterior del injerto, es el aspecto macroscópico final del órgano lo que determina finalmente la validez del mismo.

La PRN fue utilizada por primera vez por nuestro equipo de trasplante en noviembre de 2016, y desde 2018 se ha estandarizado como nuestra técnica habitual, tras alcanzar un consenso al respecto en la Comunidad Autónoma de Andalucía.

La solución de preservación usada en nuestro centro de forma habitual es HTK (Custodiol®). Esta fue la solución utilizada en todos los casos de DAC; no obstante, en algunas DME en la que la extracción fue realizada por otro equipo en un lugar distinto a Málaga se utilizaron otras soluciones, como la de la Universidad de Wisconsin o Celsior®. Las características de las distintas soluciones de preservación pueden influir en el desarrollo de la LIR y complicaciones derivadas

Material y métodos

de la misma. En base a lo anterior, entre los años 2015 y 2018 en nuestro centro tuvo lugar un ensayo clínico aleatorizado para comparar los resultados de la perfusión combinada de HTK y Wisconsin frente a solo HTK; de acuerdo a los hallazgos preliminares del mismo, la perfusión combinada parece disminuir la LIR y mejorar la función hepática inicial⁵⁷. Dado que dicho estudio se llevó a cabo en paralelo a éste, en nuestra serie se incluyen 16 DME que recibieron la perfusión combinada de HTK y Wisconsin.

3.4 SELECCIÓN DEL RECEPTOR

○ GESTIÓN DE LISTA DE ESPERA

En Andalucía, desde el año 2002 el sistema de priorización en lista de espera está basado en el MELD (Model for End-Stage Liver Disease)⁵⁵. El MELD se calcula en base a la siguiente ecuación matemática:

$$\text{MELD} = 3.78 \times \log_e \text{Bilirrubina (mg/dL)} + 11.2 \log_e \text{INR} + 9,57 \log_e \text{Creatinina (mg/dL)} + 6.4$$

El MELD es un sistema de puntuación objetivo y continuo que se correlaciona con la probabilidad de supervivencia del paciente en los siguientes meses. El establecimiento de este sistema de priorización en Andalucía ha permitido reducir la mortalidad en lista de espera sin comprometer la supervivencia postrasplante⁵⁸. El sistema de priorización andaluz y local basado en el MELD ha sufrido diversas modificaciones a lo largo de los últimos años, siendo la más reciente en el pasado mes de julio.

Con todo, existen ciertas situaciones especiales que no están contempladas por el MELD que también pueden ser indicaciones de trasplante hepático:

- Hepatocarcinoma. Inicialmente para la indicación de TH en el hepatocarcinoma se utilizaban los criterios de Milán. Sin embargo, desde 2018 ésta se basa en los criterios revisados por el mismo grupo de Milán, conocidos como “up-to-seven”⁵⁹. De acuerdo a

Material y métodos

los mismos, la suma del tamaño en centímetros del nódulo más grande junto al número de tumores debe ser menor de 7 para la inclusión en lista para trasplante.

- Síndrome hepatorenal tipo I tratado médicamente con buena respuesta.
- Ascitis y síndrome hepatorenal tipo II tratado.
- Ascitis refractaria (necesidad de dos o más paracentesis evacuadoras al mes).
- Hidrotórax recidivante, no controlable con tratamiento diurético.
- Encefalopatía hepática grave sin factores precipitantes.
- Hemorragia digestiva varicosa que no haya respondido a tratamientos médicos, endoscópicos, TIPS y/o cirugía derivativa.
- Dos o más episodios de peritonitis bacteriana espontánea, a pesar de profilaxis y sin causa desencadenante conocida.
- Síndrome hepatopulmonar con $pO_2 < 60$ mmHg.
- Hipertensión portopulmonar severa (PAPm > 45 mmHg) tratada farmacológicamente y con buena respuesta, hasta niveles que permitan el trasplante hepático.
- Colangitis de repetición que requieran ingreso hospitalario y supongan un riesgo vital para el enfermo, no controlables con ningún tratamiento médico o endoscópico.
- Poliquistosis.
- Metástasis de tumores neuroendocrinos.
- Polineuropatía amiloidótica familiar (enfermedad de Corino Andrade).

El modelo de priorización de lista de espera de TH andaluz aparece reflejado en la figura 13.

Dentro de la lista de espera conjunta, existe prioridad del sector, y solo cuando el hospital trasplantador del sector donante no disponga de potenciales receptores el donante sería ofertado a otros sectores de la comunidad. Los pacientes con insuficiencia hepatocelular con

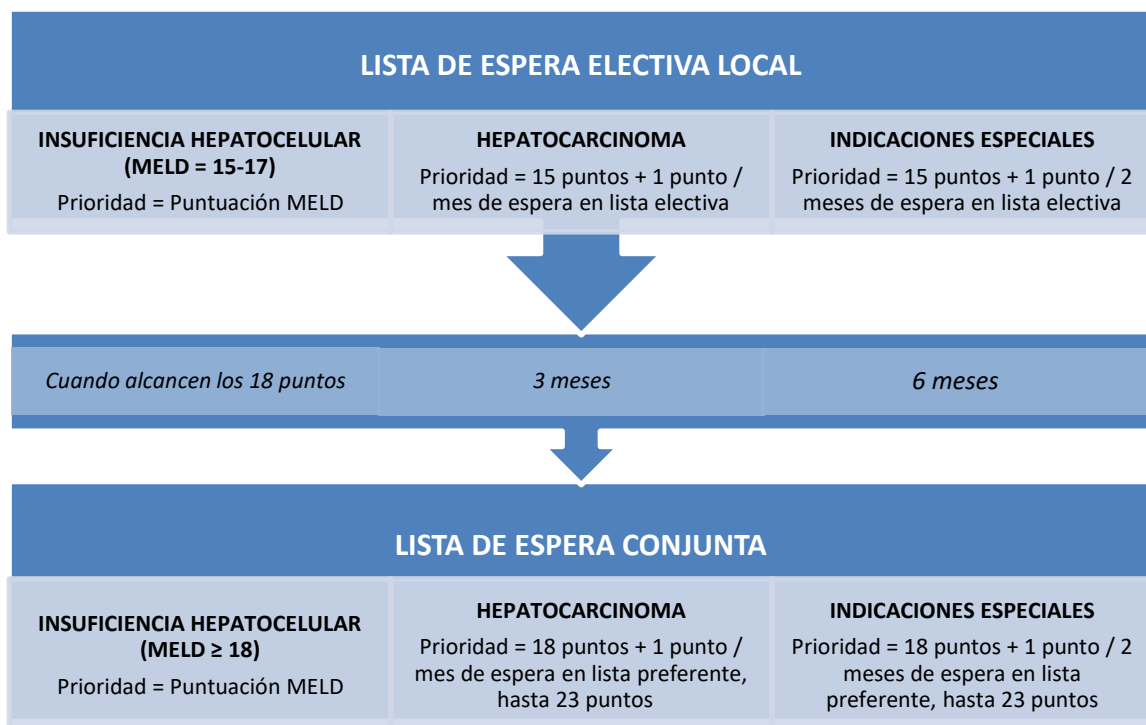
Material y métodos

MELD \geq 24 adquieren preferencia autonómica, por lo que sería trasplantado el paciente con MELD mayor con el primer órgano compatible que surgiera en la comunidad.

En cuanto a las indicaciones especiales, los donantes ofertados a Andalucía por turno general se distribuirán con el siguiente criterio:

- En caso de devolución de deuda, se ofertarán al hospital trasplantador del sector que cedió el donante, para cancelar dicha deuda.
- En el resto de los casos se ofertarán por el orden de la lista conjunta.

Figura 13. Modelo de gestión de lista de espera de TH en Andalucía



○ SELECCIÓN DE RECEPTOR PARA DA

Inicialmente, los criterios de selección del receptor de DA establecidos en el protocolo hospitalario fueron muy restrictivos⁵⁵:

- Edad menor a 65 años.
- Evitar receptores con MELD > 20.

Material y métodos

- Con respecto a la etiología, evitar VHC y hepatocarcinoma (por potenciales peores resultados) y colangitis esclerosante primaria (por problemas inherentes al diagnóstico diferencial de complicaciones biliares postrasplante).
- Evitar receptores con cirugía abdominal supramesocólica previa o trasplante previo (con objeto de reducir los tiempos de isquemia fría).
- Evitar grupos sanguíneos AB y B (por tiempos relativamente cortos en lista de espera).
- Evitar IMC > 30.
- Evitar insuficiencia renal crónica o aguda.
- Evitar pacientes anticoagulados o antiagregados (por presentar mayores tasas de coagulopatía y necesidad de hemoderivados en algunas series).

Con el paso de los años, la evidencia científica creciente junto a la propia experiencia de nuestro equipo ha hecho que algunos de estos criterios sean eliminados. Así, la hepatopatía VHC y el hepatocarcinoma han dejado de ser contraindicaciones para el uso de injertos de DA, mientras que la mayoría de los criterios se han convertido en contraindicaciones relativas, siendo lo realmente importante un adecuado emparejamiento entre donante y receptor para evitar la suma de factores de riesgo.

3.5 TÉCNICA DE IMPLANTE

En primer lugar, se lleva a cabo la fase de hepatectomía total⁵⁵. En ella, se realiza una disección cuidadosa de los elementos del hilio hepático, para el aislamiento y sección de la vía biliar, la arteria hepática y la vena porta. Tras la sección de esta última se disecciona la vena cava infrahepática con objeto de realizar un shunt porto-cava temporal. Este gesto ocupa un breve periodo de tiempo y permite mantener de forma adecuada la hemodinámica a través de la descongestión esplácnica, lo que se traduce en una menor utilización de hemoderivados y de

Material y métodos

líquidos de infusión, un mejor comportamiento renal y una menor hemorragia. Posteriormente se procede a la disección de la cava retrohepática, la cual se conserva (maniobra de “piggy-back”). Habitualmente la movilización hepática se realiza desde la izquierda del lóbulo caudado. Por último, se expone el origen de las venas suprahepáticas en la cava infradiafragmática, tras lo que se coloca un clamp que permite la sección a dicho nivel, comenzando la fase anhepática.

A partir de dicho momento da comienzo la fase de implante, que consta de la reconstrucción vascular y biliar. Las anastomosis vasculares son realizadas en el siguiente orden: vena cava suprahepática donante con muñón de las tres venas suprahepáticas receptoras, vena porta y arteria hepática. La reperusión del injerto se realiza habitualmente por vía portal, aunque también existe la posibilidad de realizar una reperusión simultánea portal y arterial. A propósito de las potenciales diferencias derivadas del tipo de reperusión en nuestro hospital se llevó a cabo un estudio que desembocó en una tesis doctoral en 2011, titulada “Influencia del tipo de reperusión del injerto – simultánea frente a secuencial- sobre parámetros hemodinámicos y clínicos en el trasplante hepático”⁶⁰. En el mismo, se concluye que la reperusión simultánea del injerto genera ligeras ventajas con respecto a la reperusión portal en relación con la estabilidad hemodinámica intraoperatoria (menor síndrome de reperusión y menor necesidad de drogas vasoactivas). Sin embargo, la reperusión portal presenta una recuperación más precoz de la función inicial del injerto, razón que ha motivado la elección de esta opción como la estándar.

Una vez finalizada la reconstrucción vascular, tiene lugar la reconstrucción biliar. Ésta es realizada mediante una anastomosis colédoco-coledociana termino-terminal con puntos entrecortados de PDS 5-0 o 6-0, la cual generalmente no se tutoriza con tubo de Kehr.

3.6 POSTOPERATORIO

Al finalizar la intervención, el paciente es trasladado conectado a ventilación mecánica a la Unidad de Cuidados Intensivos. Allí es extubado de forma precoz (normalmente entre 8 y 16

Material y métodos

horas tras finalizar el TH). En las primeras 24 horas postrasplante, generalmente a las 12 horas del mismo, se realiza un control mediante ecografía-doppler de los flujos de la arteria hepática y la vena porta. Además, se solicitan analíticas seriadas para el control de la función del injerto y se establece una profilaxis antimicrobiana de acuerdo al protocolo hospitalario⁵⁵.

Por otro lado, se inicia la inmunosupresión, la cual no difiere según el tipo de donante. La inducción se realiza mediante corticoesteroides (administrando la primera dosis intraoperatoriamente tras la reperusión, y comenzando después una pauta descendente) y un anticalcineurínico (Tacrolimus o Ciclosporina)⁵⁵. El anticalcineurínico se añade de forma inmediata o diferida según el riesgo de desarrollar disfunción renal postrasplante, realizando en dicho caso la inducción con Basiliximab⁶¹.

La estancia en UCI es de al menos dos días. Una vez transcurrido el periodo inicial, el paciente pasa a planta de Cirugía Digestiva, donde se efectúa el seguimiento postoperatorio hasta su alta. El posterior seguimiento en consulta se realiza por parte del servicio de Aparato Digestivo.

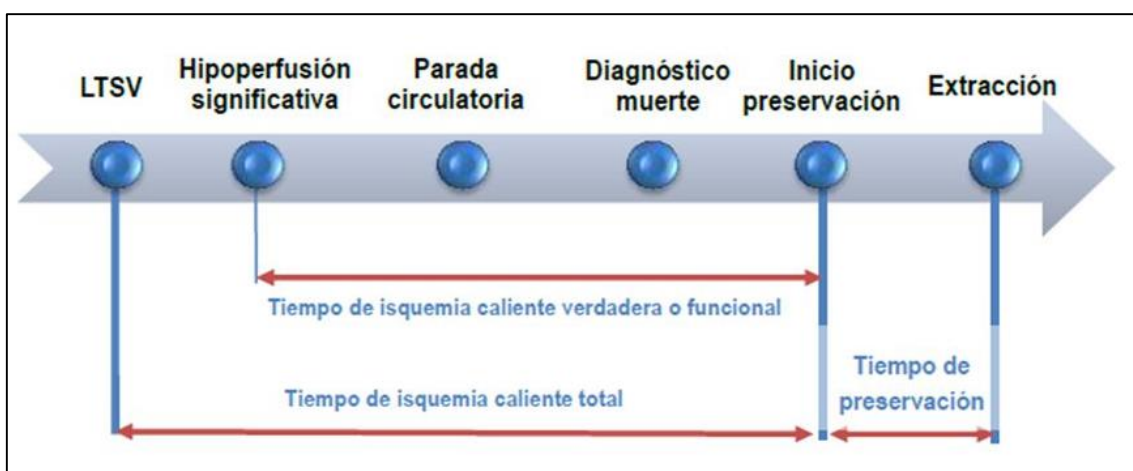
3.7 DEFINICIÓN DE VARIABLES

- **DONANTE**
- **Donante en asistolia controlada:** sí / no.
- **Sexo donante:** varón / mujer.
- **Edad donante:** el día del trasplante (años).
- **Peso donante (kg), Talla donante (cm) e IMC donante (kg/m²):** según los datos recogidos en el protocolo de donación.
- **Causa de la muerte:** ictus / encefalopatía anóxica / traumatismo craneoencefálico (TCE).
- **Lugar de la donación:** Málaga (Hospital Regional Universitario de Málaga y Hospital Virgen de la Victoria) / fuera.

Material y métodos

- **Estancia en UCI** (días).
- **Uso de drogas vasoactivas:** durante el ingreso del donante.
- **Técnica de extracción:** estándar (DME) / súper-rápida / PRN.
- **Esteatosis:** no / leve (<30%) / moderada (30-60%) – determinada en biopsia del injerto.
- **Solución de preservación:** tipo de solución utilizada y litros.
- **Tiempos de isquemia caliente** (Figura 6):
 - **Tiempo desde LTSV hasta hipoperfusión significativa**, definida por $TAs < 60\text{mmHg}$ (min).
 - **Tiempo desde hipoperfusión significativa hasta parada** (min).
 - **Tiempo desde parada hasta certificar muerte** (siempre 5 min).
 - **Tiempo quirúrgico:** desde diagnóstico de muerte hasta iniciar preservación (min).
 - **Tiempo de isquemia caliente funcional - TICF** (min): tiempo desde hipoperfusión significativa hasta inicio de preservación.
 - **Tiempo de isquemia caliente total – TICT** (min): tiempo desde la LTSV hasta inicio de preservación.

Figura 6. Tiempos de isquemia caliente en DAC



Material y métodos

○ RECEPTOR

- **Sexo receptor:** varón / mujer.
- **Edad receptor:** el día del trasplante (años).
- **Peso receptor (kg), Talla receptor (cm) e IMC receptor (kg/m²):** según los informes de visita preanestésica.
- **Etiología de enfermedad hepática:** vírica / alcohol / hepatocarcinoma (CHC) / otros. En caso de coexistir varias, para su agrupación en categorías se prioriza vírica sobre alcohol y CHC sobre vírica.
- **MELD en lista o preferencial:** según figura en la hoja de inclusión en lista de espera.
- **MELD real:** calculado en base a los valores analíticos del día del trasplante.
- **Child-Pugh:** clase y cifra, según figura en la hoja de inclusión en lista de espera.
- **Creatinina basal:** según analítica del día del trasplante (mg/dL).

○ VARIABLES INTRAOPERATORIAS

- **Tiempo de isquemia fría - TIF:** tiempo transcurrido desde la hora de clampaje hasta el comienzo de la fase de implante del injerto (min).
- **Tiempo de isquemia caliente – TIC:** tiempo transcurrido desde el final del TIF hasta la reperfusión del injerto (min).
- **Síndrome de reperfusión:** caída de la presión arterial >30% que ocurre en los primeros 5 minutos de la reperfusión hepática con una duración superior a 1 minuto.
- **Coagulopatía:** alargamiento de tiempos de coagulación (TP, TPTA) y disminución de TP% junto a presencia de sangrado.
- **Fibrinólisis:** elevación de niveles de activador tisular de plasminógeno (t-PA) durante el TH, junto a presencia de sangrado.
- **Hemoderivados:** Hematíes de banco, hematíes de recuperador, PFC y plaquetas (ml) trasfundidos durante la intervención quirúrgica.

Material y métodos

- **VARIABLES POSTOPERATORIAS**
- **Disfunción primaria del injerto (DPI):** definida según criterios de Olthoff³⁹ como presencia de bilirrubina ≥ 10 mg/dL al 7º día postoperatorio, INR ≥ 1.6 al 7º día postoperatorio, o GOT o GPT >2000 UI/L durante los 7 primeros días.

Además, se recoge el grado de disfunción de acuerdo a una clasificación establecida por un grupo de Toronto⁶²:

Tabla 4. Grados de DPI (Fuente: Olmedilla. Liver Transpl, 2009)

GRADO DPI	I	II	III	IV
AST (U/L)	<1000	>1000	>2500	>2500
Producción bilis (mL/día)	>40	>40	<40	0
Coagulopatía	Leve (INR <2)	Leve (INR <2)	Moderada (INR=2-2,5)	Grave (INR >2,5)

- **Fallo primario del injerto (FPI):** función hepática insuficiente que lleva al éxitus o al retrasplante durante los primeros siete días de postoperatorio.
- **Pico de GOT y pico de GPT:** valor máximo alcanzado en el postoperatorio (UI/L).
- **Valores analíticos al 1º día** (al menos transcurridas 24h tras el fin de la cirugía), **3º día y 5º día postoperatorios:** GOT (UI/L), GPT (UI/L), FA (UI/L), GGT (UI/L), Creatinina (mg/dL), Factor V (%), INR, Tiempo de protrombina (%).
- **Valores analíticos al 7º día:** Bilirrubina total (UI/L) e INR.
- **Valores analíticos al alta:** Creatinina (mg/dL), FA (UI/L), GGT (UI/L).
- **Inmunosupresión:** tipo de anticalcineurínico (tacrolimus, ciclosporina), uso de micofenolato mofetilo, uso de basiliximab.
- **Alteraciones en doppler:** no / trombosis arterial / estenosis arterial.
- **Complicaciones:** aquellas acontecidas en los primeros 30 días postoperatorios o mientras que dure el ingreso (sí / no).

Material y métodos

- **Complicaciones según clasificación de Clavien-Dindo⁶³.**
 - **Rechazo celular agudo:** se incluyen aquellos de diagnóstico bioquímico que precisan reciclaje esteroideo u otros tratamientos adicionales, o aquellos confirmados histológicamente.
 - **Complicaciones biliares postoperatorias:** sí / no; tipo.
 - **Insuficiencia renal postrasplante:** ascenso de creatinina por encima de valores normales cuando la basal fuese normal o elevación por encima del nivel basal cuando éste estaba previamente alterado.
 - **Necesidad de terapia renal sustitutiva:** necesidad de hemofiltración o diálisis en postoperatorio.
 - **Otras complicaciones.**
 - **Reintervención:** sí / no.
 - **Reingreso:** en los siguientes 30 días al alta, sí / no.
 - **Estancia:** UCI, planta y total (días).
- **SEGUIMIENTO**
- **Valores analíticos a los 3, 6 y 12 meses:** Bilirrubina total (mg/dL), GGT (UI/L) y FA (UI/L).
 - **Complicaciones biliares y otras complicaciones** (tipos y tratamiento) **a los 3, 6 y 12 meses.**
 - **Complicaciones biliares:** globales, precoces (< 3 meses) y tardías (> 3 meses).
 - **Tipo de complicación biliar:** fístula biliar / estenosis anastomótica / estenosis no anastomótica / colangiopatía isquémica / otras.
 - **Momento de aparición de complicación biliar:** postoperatorio / <3 meses / <1 año / >1 año.
 - **Resolución de complicación biliar:** sí / no.
 - **Colangiopatía isquémica:** definida como estenosis no anastomótica en ausencia de trombosis arterial, confirmada mediante imagen colangiográfica.

Material y métodos

- **Estado del paciente:** vivo / muerto.
- **Pérdida del injerto:** ausencia de función del injerto que condiciona retrasplante o éxitus.
- **Retrasplante:** sí / no. **Momento:** Precoz (< 1 mes) / tardío (> 1 mes).
- **Supervivencia del paciente** (días): tiempo acontecido desde el trasplante hasta el éxitus o el fin del seguimiento.
- **Supervivencia del injerto** (días): tiempo acontecido desde el trasplante hasta el retrasplante, el éxitus o el fin del seguimiento.

Los valores analíticos de referencia de nuestro laboratorio se reflejan en la tabla 5.

Tabla 5. Valores de referencia de determinaciones analíticas en HRU Málaga

	Unidad	Valores normales
GOT (AST)	UI/L	3-40
GPT (ALT)	UI/L	7-40
GGT	UI/L	15-85
FA	UI/L	45-117
BT	mg/dL	0,20-1
Creatinina	mg/dL	0,63-1,19
Factor V	%	70-120
INR		0,80-1,20
TP	%	70-130

3.8 RECOGIDA DE DATOS

La recogida de datos se ha realizado de forma prospectiva desde el comienzo del programa de DAC en el Hospital Regional Universitario de Málaga en marzo de 2014.

Para la misma se han utilizado las historias clínicas disponibles a través de los programas informáticos del centro (Diraya, AQua, UCIX) y los registros en papel.

3.9 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se plantea en distintas fases: en primer lugar, el estudio univariante o descriptivo de las variables, seguido del análisis bivariante.

El programa estadístico utilizado para el mismo ha sido el SPSS® para Windows versión 22.

La significación estadística en nuestro estudio se estableció como $p \leq 0,05$.

- **Análisis descriptivo**

En el análisis univariante se describen las distintas variables de una forma general. Se calcularon en las variables cuantitativas media, mediana, desviación estándar, mínimo y máximo, y en las variables cualitativas los porcentajes.

- **Análisis bivariante**

Se analiza la relación entre las diversas variables predictoras con la variable dependiente o resultado (en nuestro caso, donación en asistolia).

La asociación entre las variables cualitativas se estudió mediante Chi cuadrado; en caso de que algún resultado tenga una frecuencia esperada menor a 5 se usó el test de Fisher como equivalente no paramétrico.

La asociación entre una variable cualitativa dicotómica y una variable cuantitativa se estudió mediante la t de Student en caso de que la distribución fuese normal (evidenciado mediante el test de Kolmogorov-Smirnov) o mediante la U de Mann Whitney si la distribución no fuese normal. La asociación entre una variable cualitativa con tres o más categorías y una variable cuantitativa se estudió mediante ANOVA.

El análisis de la supervivencia se realizó mediante curvas de Kaplan-Meier.

4. RESULTADOS

Resultados

Resultados

4.1 CARACTERÍSTICAS DEL DONANTE

Existió en general uniformidad respecto a las características de los donantes en asistolia y los donantes tras muerte encefálica.

Las variables cuantitativas estudiadas fueron equiparables salvo por la edad, menor en los DAC (52 años/60 años, $p=0,009$) y la estancia en UCI, mayor en los DAC (8 días/3 días, $p<0,001$). (Tabla 6).

Entre las variables cualitativas analizadas se objetivaron diferencias significativas: con respecto al origen de la muerte de los donantes, si bien en ambos grupos la causa mayoritaria fue el ACV (un 70% de la muestra falleció por dicha causa), la encefalopatía anóxica se dio con más asiduidad en los DAC (40%/6,7%, $p<0,001$). Además, la necesidad de drogas vasoactivas durante el ingreso del donante fue mayor en los DME (36%/64%, $p<0,001$). (Tabla 7).

Por otro lado, la ubicación donde tuvo lugar la donación fue Málaga en casi la totalidad de los DAC (92%, frente a un 56% en los DME, $p=0,001$).

Tabla 6. Características del donante: variables cuantitativas

Variable	DAC (n=25)	DME (n=75)	p
Edad, años	52,5 ($\pm 15,1$)	59,8 ($\pm 10,2$)	0,009
Peso, kg	77,1 ($\pm 10,2$)	78,9 ($\pm 11,7$)	0,600
Talla, cm	170,5 ($\pm 5,8$)	169,8 ($\pm 8,6$)	0,871
IMC, kg/m ²	26,5 ($\pm 3,2$)	27,4 ($\pm 3,9$)	0,222
Tiempo UCI, días	8,3 ($\pm 5,7$)	2,9 ($\pm 3,4$)	<0,001

Tabla 7. Características del donante: variables cualitativas

Variable	DAC (n=25)	DME (n=75)	p
Sexo			
Varón	19 (76%)	44 (58,7%)	0,120
Mujer	6 (24%)	31 (41,3%)	
Causa muerte			
ACV	13 (52%)	57 (76%)	<0,001
Anoxia	10 (40%)	5 (6,7%)	
TCE	2 (8%)	13 (17,3%)	
Uso drogas vasoactivas	9 (36%)	61 (64%)	<0,001
Esteatosis			
No	17 (68%)	55 (73,3%)	0,699
Leve	8 (32%)	19 (25,3%)	
Moderada	0	1 (1,3%)	

4.2 CARACTERÍSTICAS DEL RECEPTOR

Los receptores fueron homogéneos en cuanto a sus características demográficas (Tablas 8 y 9), así como respecto a la etiología de la enfermedad hepática que motivó la necesidad de trasplante (siendo la más frecuente el hepatocarcinoma). La distribución detallada de las diversas etiologías puede observarse en la figura 14.

La enfermedad hepática tuvo una naturaleza más grave entre los receptores de DME, dado que el MELD medio tanto preferencial (16/19, $p < 0,001$) como real (12/16, $p = 0,013$) fue mayor que en los receptores de DAC (Tabla 8). En este mismo sentido se puede observar que en la muestra existieron más pacientes con Child-Pugh clase C entre los DME (16/44%, $p = 0,012$), sin que estas diferencias se vieran reflejadas en la puntuación media del Child-Pugh (Tabla 9).

Resultados

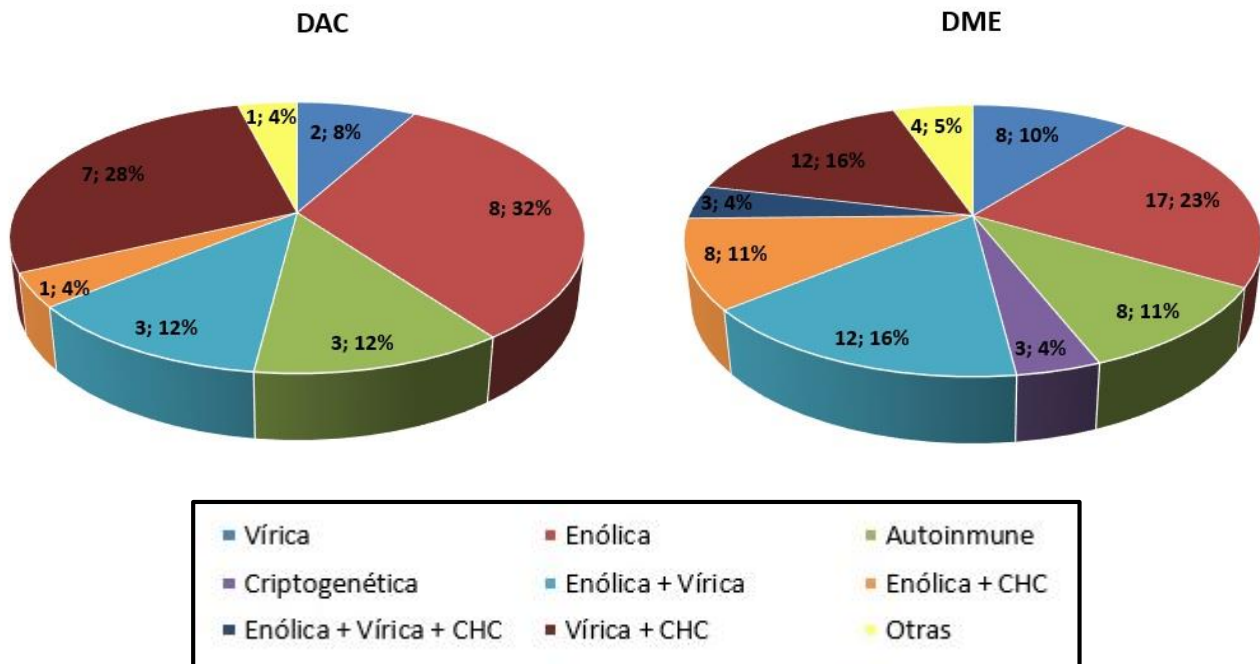
Tabla 8. Características del receptor: variables cuantitativas

Variable	DAC (n=25)	DME (n=75)	p
Edad, años	57,2 (±7)	57,5 (±8,4)	0,858
Peso, kg	76,6 (±13,2)	77 (±15,5)	0,890
Talla, cm	169,1 (±8,8)	168,4 (±8,3)	0,480
IMC, kg/m ²	26,7 (±3,7)	27,1 (±4,6)	0,787
MELD preferencial	16,2 (±2,3)	19,5 (±4,1)	<0,001
MELD real	12 (±3,3)	15,6 (±6,1)	0,013
Child-Pugh (score)	7,8 (±1,9)	8,7 (± 2,3)	0,065
Creatinina basal, mg/dL	0,92 (±0,29)	1,02 (± 0,41)	0,343

Tabla 9. Características del receptor: variables cualitativas

Variable	DAC (n=25)	DME (n=75)	P
Sexo			
Varón	20 (80%)	57 (76%)	0,681
Mujer	5 (20%)	18 (24%)	
Etiología			
Vírica	5 (20%)	22 (29,3%)	0,739
Alcohol	8 (32%)	17 (22,7%)	
CHC	8 (32%)	24 (32%)	
Otras	4 (16%)	12 (16%)	
Child-Pugh (clase)			
A-B	21 (84%)	42 (56%)	0,012
C	4 (16%)	33 (44%)	

Figura 14. Distribución de etiologías de enfermedad hepática



4.3 CARACTERÍSTICAS DE EXTRACCIÓN

En cuanto a las soluciones de preservación, si bien en todos los DAC se utilizó HTK (Custodiol®), esta también fue la solución usada en una mayoría de los DME, por lo que no se evidenciaron diferencias significativas (Tabla 10).

Respecto a los tiempos de isquemia de la donación en asistolia, la media de TICF fue 16 minutos y de TICT 24 minutos (Tabla 11). Además, en todos los casos se cumplieron los tiempos máximos establecidos por los protocolos vigentes (TICF máximo 23 minutos, TICT máximo 39 minutos).

Tabla 10. Soluciones de preservación

Solución de preservación	DAC (n=25)	DME (n=75)	p
Custodiol	25 (100%)	65 (86,7%)	0,295
Celsior	0	4 (5,3%)	
Viaspan	0	4 (5,3%)	

Tabla 11. Tiempos durante la extracción de donante en asistolia

Tiempos, minutos	Media (DS)	Rango
LTSV-Hipoperfusión	8,2 (\pm 5)	0-19
Hipoperfusión-Parada	6,7 (\pm 3,6)	2-15
Parada-Certificación éxitus	5	5
Tiempo quirúrgico	4,6 (\pm 2,4)	2-9
T. isquemia caliente funcional (TICF)	15,7 (\pm 4,1)	10-23
T. isquemia caliente total (TICT)	23,9 (\pm 7,1)	12-38

4.4 CARACTERÍSTICAS INTRAOPERATORIAS

Aunque sin alcanzar significación estadística se observó una tendencia a menor TIF en los DAC, con una media de 4 horas y 36 minutos con respecto a las 5 horas y 18 minutos de los DME. En cualquier caso, para ambos tipos de donante se cumplió siempre el TIF máximo establecido por los protocolos (máximos de 8 horas y 54 minutos y 10 horas y 30 minutos respectivamente). El TIC del implante fue semejante en ambos grupos (Tabla 12).

En cuanto a la transfusión de hemoderivados únicamente se registró una mayor necesidad de concentrados de hematíes de banco durante los implantes de DME (Tabla 12).

Resultados

Por último, no se objetivaron diferencias significativas en cuanto al desarrollo de síndrome de reperfusión (si bien este parece presentarse más frecuentemente en los DAC), coagulopatía o fibrinólisis (Tabla 13).

Tabla 12. Aspectos intraoperatorios: variables cuantitativas

Variable	DAC (n=25)	DME (n=75)	DM (IC 95%)	p
Tiempo isquemia fría, min	277 (±77)	318 (±96,5)	40,8 (-1,4 / 83,1)	0,058
Tiempo isquemia caliente, min	50 (±19,9)	50 (±15,8)	-0,2 (-8 / 7,5)	0,954
Hematíes (banco), cc	276 (±429)	593 (±655)		0,024
Hematíes (recuperador), cc	393 (±576)	311 (±523)		0,587
Plasma, cc	275 (±459)	498 (±588)		0,065
Plaquetas, cc	130 (±277)	182 (±321)		0,648

Tabla 13. Aspectos intraoperatorios: variables cualitativas

Variable	DAC (n=25)	DME (n=75)	OR (IC 95%)	p
Síndrome de reperfusión	6 (24%)	9 (12%)	2,31 (0,73-7,33)	0,194
Coagulopatía	2 (8%)	11 (14,7%)	0,51 (0,1-2,46)	0,508
Fibrinólisis	2 (8%)	13 (17,3%)	0,42 (0,09-1,98)	0,344

4.5 EVOLUCIÓN POSTOPERATORIA

4.5.1 FUNCIONALIDAD DEL INJERTO

La diferencia en cuanto al desarrollo de DPI es relevante: la probabilidad de sufrir DPI es 3,4 veces mayor en los TH de DAC que en los DME (Tabla 14). La DPI es definida según los criterios de Olthoff³⁹ ya mencionados previamente; en casi todos los casos de la muestra el criterio que determinó la DPI fue el incremento de transaminasas. En este sentido los DAC tuvieron picos más elevados de transaminasas que los DME (GOT 5256/1651, GPT 2132/1046, ambos $p < 0,001$) (Tabla 15). Además, la DPI tuvo más a menudo un carácter grave (grados III y IV) en los DAC. Sin embargo, no se encontraron diferencias en términos de FPI; de hecho, no se ha objetivado ningún caso de FPI en el conjunto de los DAC (Tabla 14).

Tabla 14. Funcionalidad del injerto

Variable	DAC (n=25)	DME (n=75)	OR (IC 95%)	p
Disfunción primaria del injerto	15 (60%)	23 (30,7%)	3,39 (1,33-8,67)	0,009
Causa DPI				
Transaminasas	15 (100%)	21 (91,3%)		0,509
Bilirrubina	0	2 (8,7%)		
INR	0	0		
Grados DPI				
I	1 (4%)	43 (57,3%)		<0,001
II	11 (44%)	15 (20%)		
III	9 (36%)	13 (17,3%)		
IV	4 (16%)	4 (5,3%)		
Fallo primario del injerto	0	1 (1,3%)	0,99 (0,96-1,01)	0,750

4.5.2 RESULTADOS ANALÍTICOS POSTOPERATORIOS

Tabla 15. Valores analíticos postoperatorios: enzimas hepáticas

Variable	DAC (n=25)	DME (n=75)	P
Pico GOT, UI/L	5256 (±7417)	1651 (±1690)	<0,001
GOT 1PO, UI/L	2626 (±6240)	998 (±1529)	0,013
GOT 3PO, UI/L	335 (±371)	316 (±742)	0,159
GOT 5PO, UI/L	130 (±118)	101 (±79)	0,492
Pico GPT, UI/L	2132 (±2051)	1046 (±1065)	0,001
GPT 1PO, UI/L	1374 (±1468)	859 (±1005)	0,037
GPT 3PO, UI/L	630 (±468)	557 (± 667)	0,115
GPT 5PO, UI/L	365 (±294)	306 (± 276)	0,285
GGT 1PO, UI/L	238 (±223)	113 (±97)	<0,001
GGT 3PO, UI/L	488 (±416)	316 (±321)	0,023
GGT 5PO, UI/L	868 (±551)	495 (±348)	0,001
GGT al alta, UI/L	758 (±583)	525 (±424)	0,037
FA 1PO, UI/L	118 (±155)	94 (±68)	0,398
FA 3PO, UI/L	169 (±104)	138 (±105)	0,121
FA 5PO, UI/L	247 (±148)	177 (±118)	0,011
FA al alta, UI/L	280 (±184)	262 (±222)	0,319
BT 7PO, mg/dL	2,3 (±2,03)	3,7 (±4,11)	0,842

Resultados

Tabla 16. Valores analíticos postoperatorios: función renal

Variable	DAC (n=25)	DME (n=75)	P
Creatinina 1PO, mg/dL	1,08 (\pm 0,55)	1,08 (\pm 0,46)	0,747
Creatinina 3PO, mg/dL	0,95 (\pm 0,47)	0,95 (\pm 0,42)	0,658
Creatinina 5PO, mg/dL	0,9 (\pm 0,47)	0,78 (\pm 0,34)	0,539
Creatinina al alta, mg/dL	0,9 (\pm 0,38)	0,83 (\pm 0,37)	0,447

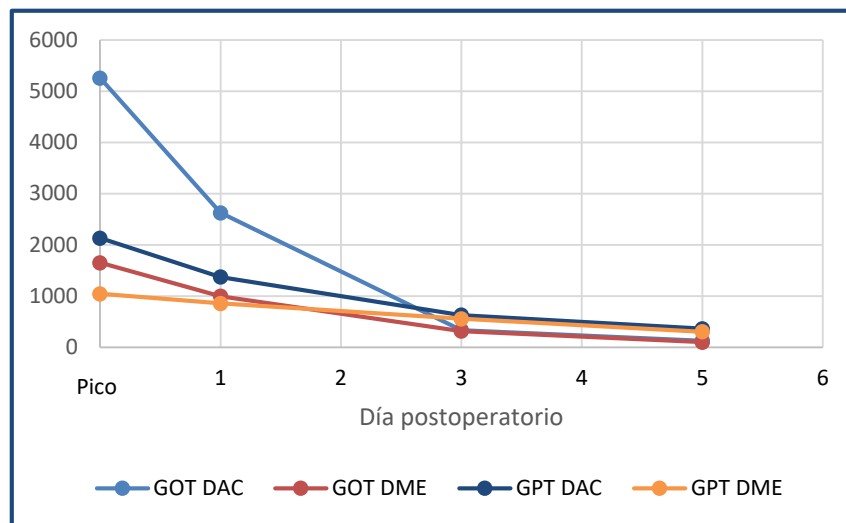
Tabla 17. Valores analíticos postoperatorios: coagulación

Variable	DAC (n=25)	DME (n=75)	P
Factor V 1PO, %	59 (\pm 34)	57 (\pm 24)	0,811
Factor V 3PO, %	99 (\pm 37)	96 (\pm 28)	0,679
Factor V 5PO, %	115 (\pm 27)	111 (\pm 28)	0,907
INR 1PO	1,7 (\pm 0,5)	1,7 (\pm 0,5)	0,599
INR 3PO	1,3 (\pm 0,3)	1,3 (\pm 0,2)	0,383
INR 5PO	1,2 (\pm 0,3)	1,2 (\pm 0,2)	0,910
INR 7PO	1,2 (\pm 0,2)	1,2 (\pm 0,2)	0,676
TP 1PO, %	48 (\pm 14)	47 (\pm 12)	0,564
TP 3PO, %	65 (\pm 17)	70 (\pm 18)	0,159
TP 5PO, %	71 (\pm 18)	73 (\pm 15)	0,695

A nivel analítico se evidenciaron cifras superiores de transaminasas (tanto GOT como GPT) entre los DAC en cuanto al pico y al primer día postoperatorio, equiparándose posteriormente (Tabla 15, Figura 15).

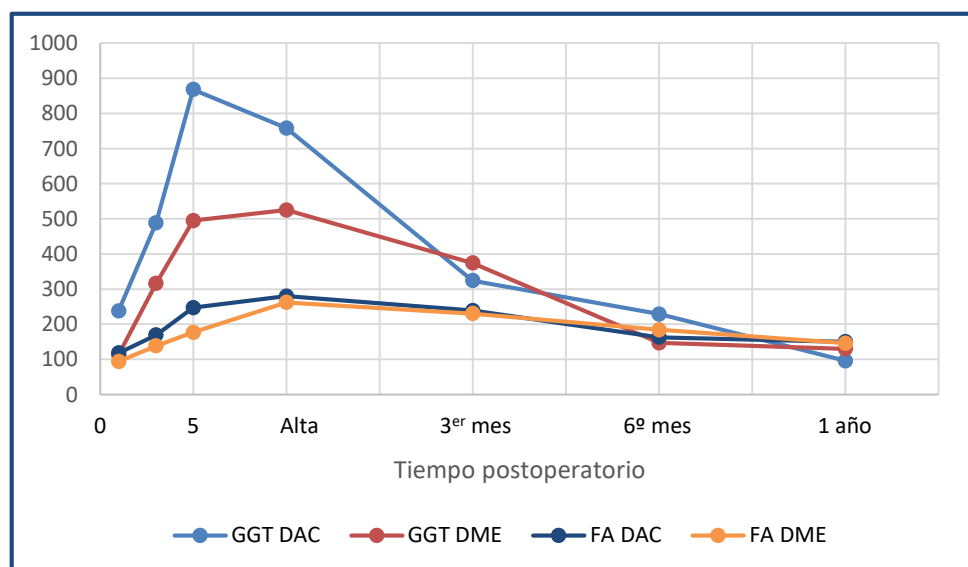
Resultados

Figura 15. Evolución de transaminasas en postoperatorio



Con respecto a las enzimas de colestasis, los valores de GGT fueron más elevados en todo el postoperatorio en los DAC, si bien se hicieron similares a los de los DME durante el seguimiento. Este hecho no se acompaña de los valores de FA, que permanecieron semejantes durante todo el postoperatorio (a excepción del 5º día) y el seguimiento (Tabla 15, Figura 16).

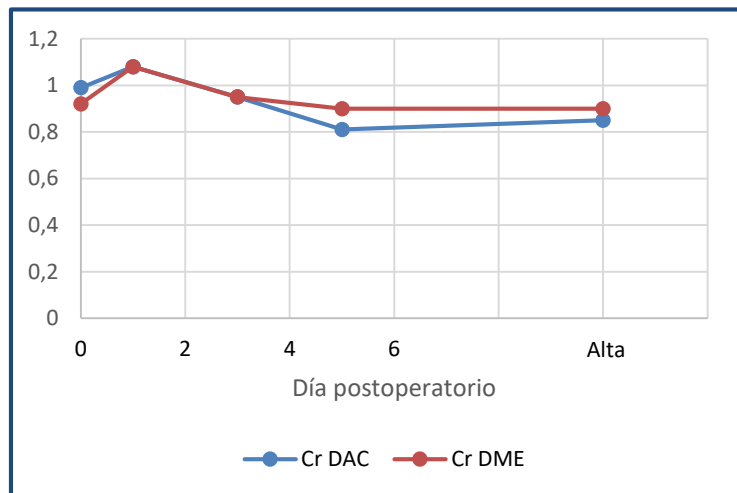
Figura 16. Evolución de enzimas de colestasis en postoperatorio y seguimiento



Resultados

Por último, es destacable la adecuada función renal en ambos grupos, que se mantuvo estable durante el postoperatorio (Tabla 16, Figura 17).

Figura 17. Evolución de creatinina



Con respecto a los valores de coagulación, no se evidenciaron diferencias postoperatorias de acuerdo al tipo de donante (Tabla 17).

4.5.3 INMUNOSUPRESIÓN

El anticalcineurínico usado dentro del régimen de inmunosupresión suele ser Tacrolimus (casi siempre en su presentación como Advagraf®, si bien en 3 casos de DME se utilizó Prograf®). El tipo de anticalcineurínico usado no muestra variación con respecto al tipo de donante. (Tabla 18).

La inducción con Basiliximab se dio con la misma frecuencia en ambos grupos.

Tampoco existieron diferencias con respecto a la necesidad de añadir micofenolato mofetilo de forma complementaria.

Resultados

El régimen de inmunosupresión elegido inicialmente tuvo que ser modificado en 7 casos de DME y en 2 casos de DAC. En la mayoría de casos se llevó a cabo el cambio de un anticalcineurínico por otro debido a un rechazo celular agudo, excepto en un único caso en el que se modificó por efectos secundarios de Tacrolimus.

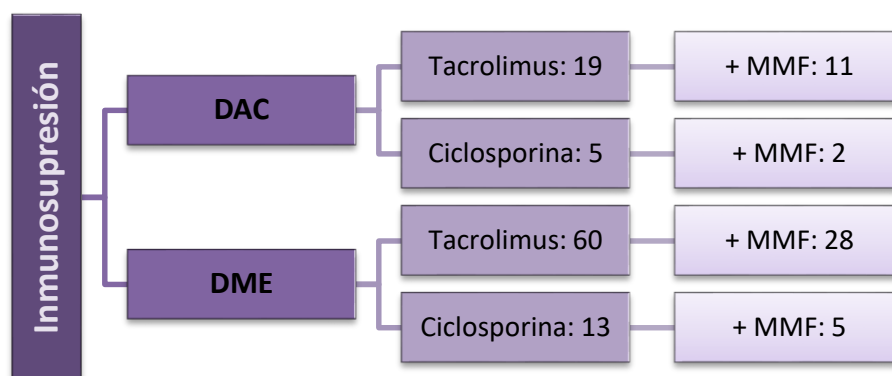
En cuanto al desarrollo de rechazo celular agudo no se registraron diferencias de relevancia.

Los inmunosupresores utilizados se resumen en la figura 18.

Tabla 18. Inmunosupresión

Variable	DAC (n=25)	DME (n=75)	OR (IC 95%)	p
Anticalcineurínico				
Tacrolimus	19 (79,2%)	60 (82,2%)	1,22 (0,38-3,85)	0,766
Ciclosporina	5 (20,8%)	13 (17,8%)		
Micofenolato mofetilo	13 (54,2%)	33 (45,2%)	1,43 (0,57-3,62)	0,446
Basiliximab	19 (76%)	47 (63,5%)	1,82 (0,65-5,11)	0,252
Rechazo celular agudo	2 (8%)	10 (13,3%)	0,57 (0,12-2,77)	0,725

Figura 18. Inmunosupresión



Resultados

4.5.4 COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS

Únicamente se evidenciaron alteraciones vasculares en el control doppler postrasplante en 4 pacientes de DME. Estas consistieron en 3 casos de trombosis arterial (manejados con reintervención quirúrgica en dos ocasiones y con arteriografía en el caso restante) y un caso de estenosis arterial (manejado con antiagregación).

La tasa de complicaciones globales de la serie fue de un 59%, cifra que apenas difiere en los distintos grupos. Tampoco se identificaron diferencias en la distribución de estas complicaciones según la clasificación de Clavien-Dindo. Las complicaciones de carácter grave (Clavien \geq III) rondaron el 30% en ambos grupos.

La mortalidad postoperatoria fue del 8% en los DAC y del 4% en los DME. Los 2 éxitos postoperatorios en DAC se debieron a un rechazo hiperagudo que se retrasplantó y finalmente falleció tras recidivar el rechazo, junto a un caso de muerte súbita con autopsia no aclaratoria. Los 3 éxitos postoperatorios en DME fueron secundarios a una sepsis respiratoria, un shock séptico por un absceso subfrénico evidenciado intraoperatoriamente y un rechazo crónico.

La tasa de complicaciones biliares postoperatorias fue semejante en DAC/DME.

La insuficiencia renal se desarrolló con menos frecuencia entre los DAC. Tampoco se hallaron diferencias con respecto a la necesidad de hemofiltración o diálisis.

Por último, la cantidad de reintervenciones fue similar en ambos tipos de donantes.

Se presentaron otras complicaciones postoperatorias que se recogen en la tabla 20.

Tabla 19. Complicaciones postoperatorias

Variable	DAC (n=25)	DME (n=75)	OR (IC 95%)	p
Complicaciones	14 (56%)	45 (60%)	0,84 (0,34-2,12)	0,725
Clavien-Dindo				0,717
I	2 (14,3%)	2 (4,4%)		
II	5 (35,7%)	20 (44,4%)		
IIIa	1 (7,1%)	5 (11,1%)		
IIIb	3 (21,4%)	7 (15,6%)		
IVa	1 (7,1%)	7 (15,6%)		
IVb	0	1 (2,2%)		
V	2 (14,3%)	3 (6,7%)		
Complicaciones graves (Clavien ≥III)	7 (50%)	23 (51,1%)	0,96 (0,29-3,18)	0,942
Alteración arterial (doppler)	0	4 (5,3%)		0,322
Complicaciones biliares postoperatorias	1 (4%)	5 (6,7%)	0,58 (0,07-5,25)	0,627
Insuficiencia renal postrasplante	3 (12%)	24 (32%)	0,29 (0,08-1,06)	0,068
Terapia renal sustitutiva	1 (33%)	10 (41,7%)	0,7 (0,06-8,82)	0,643
Reintervención	3 (12%)	8 (10,7%)	1,14 (0,28-4,69)	0,553

Tabla 20. Otras complicaciones postoperatorias

Complicación	DAC	DME
Ascitis postrasplante	2	7
Íleo postoperatorio	2	3
Infección herida	1	1
Sangrado	1	4
Rechazo hiperagudo	1	0
Cardiopulmonares	3	9
Neurológicas	2	3
Infecciosas	0	5
Otras	2	1

Resultados

4.5.5 ESTANCIA HOSPITALARIA

La estancia hospitalaria, tanto total como dividida por el paso por UCI y por planta, no albergó diferencias según el tipo de donante. La mediana de la estancia total fue de 12 días en los DME y 11 días en los DAC.

No se produjo ningún reingreso entre los DAC. Las causas de reingreso de los DME fueron variadas:

- Estenosis anastomosis (3 casos).
- Hernia inguinal incarcerada (3 casos).
- Insuficiencia respiratoria (2 casos).
- Perforación de colon (2 casos).
- Rechazo celular agudo (2 casos).
- Evisceración (1 caso).
- Síndrome febril (1 caso).
- Pancitopenia (1 caso).
- Insuficiencia renal prerrenal por síndrome emético(1 caso).

Tabla 21. Estancia

Variable	DAC (n=25)	DME (n=75)	p
Estancia total, días	15,1 (\pm 11,6) Mediana 11	16,4 (\pm 12,2) Mediana 12	0,480
Estancia UCI, días	3,9 (\pm 2,3) Mediana 3	5,1 (\pm 4,8) Mediana 4	0,301
Estancia planta, días	11,1 (\pm 9,6) Mediana 8	11,1 (\pm 9) Mediana 8	0,826
Reingreso	0	16 (21,3%)	0,010

4.6 SEGUIMIENTO

4.6.1 COMPLICACIONES A MEDIO PLAZO

No se hallaron diferencias en la presencia de complicaciones biliares u otras complicaciones a los 3 meses, 6 meses y al año del TH entre DAC/DME (Tabla 22).

Tabla 22. Complicaciones en el seguimiento

Variable	DAC	DME	p
3er mes	n=23	n=72	
Complicaciones biliares	3 (13%)	7 (9,7%)	0,700
Otras complicaciones	5 (21,7%)	16 (22,2%)	0,462
6º mes	n=22	n=68	
Complicaciones biliares	2 (9,1%)	7 (10,3%)	0,617
Otras complicaciones	2 (9,1%)	5 (7,4%)	0,427
1 año	n=22	n=68	
Complicaciones biliares	2 (9,1%)	3 (4,4%)	0,592
Otras complicaciones	3 (13,6%)	7 (10,3%)	0,318

4.6.2 SEGUIMIENTO ANALÍTICO

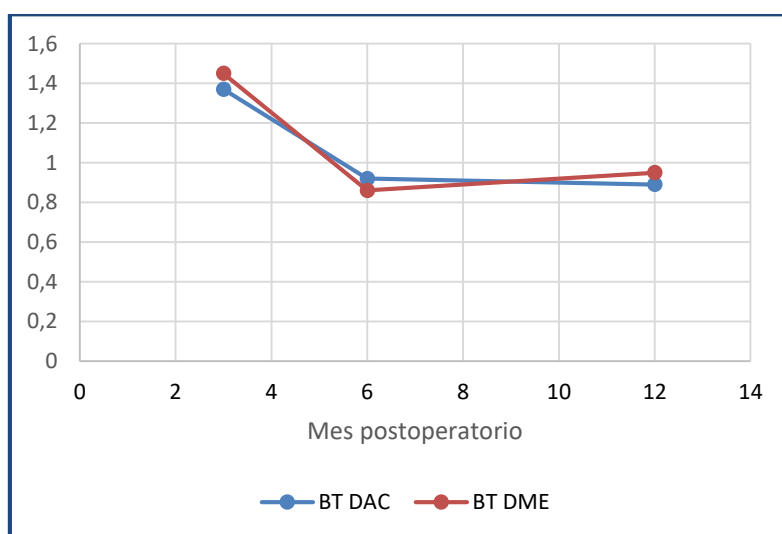
No se evidenciaron diferencias en las evoluciones analíticas con respecto a bilirrubina y enzimas de colestasis en el seguimiento de los distintos grupos (Tabla 23). Las cifras elevadas de GGT y FA se asociaron con la existencia de complicaciones biliares, mientras que no ocurre así con la bilirrubina. La evolución de las enzimas de colestasis puede visualizarse en la figura 16, mientras que se visualiza la evolución de la bilirrubina en la figura 19.

Resultados

Tabla 23. Valores analíticos durante el seguimiento

Variable	DAC	DME	P
3er mes	n=23	n=72	
BT, mg/dL	1,37 (\pm 2,29)	1,45 (\pm 4,16)	0,933
GGT, UI/L	324 (\pm 593)	374 (\pm 952)	0,961
FA, UI/L	239 (\pm 403)	230 (\pm 477)	0,482
6º mes	n=22	n=68	
BT, mg/dL	0,92 (\pm 0,77)	0,86 (\pm 0,67)	0,796
GGT, UI/L	229 (\pm 480)	147 (\pm 238)	0,707
FA, UI/L	163 (\pm 119)	184 (\pm 289)	0,814
1 año	n=22	n=68	
BT, mg/dL	0,89 (\pm 0,78)	0,91 (\pm 1)	0,659
GGT, UI/L	96 (\pm 166)	130 (\pm 233)	0,282
FA, UI/L	150 (\pm 184)	146 (\pm 107)	0,385

Figura 19. Evolución de bilirrubina total



4.7 COMPLICACIONES BILIARES

La tasa global de complicaciones biliares de la muestra fue del 25%; cuando se estratifica según el tipo de donante esta tasa fue algo superior en los DME (Tabla 24). El debut de las mismas ocurrió en ambos grupos más a menudo de forma precoz, es decir, en los primeros 3 meses tras el TH. Además, es destacable que hasta el 72% de las complicaciones de la serie se solventaron en el seguimiento. Las complicaciones más frecuentes fueron la estenosis anastomótica en los DME y la colangiopatía isquémica en los DAC.

Tabla 24. Complicaciones biliares

Variable	DAC (n=25)	DME (n=75)	OR / DM (IC 95%)	p
C. biliares globales	5 (20%)	20 (26,7%)	0,69 (0,23-2,08)	0,505
C. biliares precoces	3 (12%)	11 (14,7%)	0,79 (0,20-3,11)	0,517
C. biliares tardías	2 (8%)	9 (12%)	0,64 (0,13-3,17)	0,726
Tipo C. biliar				
Fístula biliar	1 (20%)	5 (25%)		0,010
Estenosis anastomosis	1 (20%)	14 (70%)		
Colangiopatía isq.	3 (60%)	1 (5%)		
Tiempo aparición				
Postoperatorio	1 (20%)	5 (25%)		0,405
< 3 meses	2 (40%)	6 (30%)		
3 meses – 1 año	0	6 (30%)		
> 1 año	2 (40%)	3 (15%)		
Resolución	3 (60%)	15 (75%)	0,5 (0,06-3,91)	0,597
Colangiopatía isquémica	3 (12%)	1 (1,3%)	10,09 (1-101,93)	0,047

Los detalles de las complicaciones se muestran a continuación en las tablas 25 y 26.

Tabla 25. Complicaciones biliares en receptores de DME

Tipo	Debut	Tto	Complicación 2aria	Debut C. 2aria	Tto C. 2aria	Desenlace
Fístula biliar	PO	Conservador	Estenosis anastomosis	3m	CPTH	Resuelta
Fístula biliar	PO	CPRE	Estenosis VB	6m	CPRE	Resuelta
Estenosis anastomosis	2a 8m	CPRE	No			Resuelta
Estenosis anastomosis	1a 8m	CPRE	No			Resuelta
Fístula biliar	PO	CPRE	Estenosis anastomosis	1a	CPRE	Resuelta
Colangiopatía isquémica	3m	Retrasplante	No			Resuelta
Estenosis anastomosis	3m	CPRE	No			Resuelta
Fístula biliar	PO	CPRE	Estenosis anastomosis	3m	CPRE	Recidiva estenosis 2a - Retrasplante
Estenosis anastomosis	PO	CPRE	No			Resuelta
Estenosis anastomosis	2a	CPRE	No			Resuelta
Estenosis anastomosis	1a	CPRE	No			Resuelta
Estenosis anastomosis	PO	CPRE	No			Resuelta
Estenosis anastomosis	6m	CPRE	No			Resuelta
Estenosis anastomosis	6m	CPRE	Recidiva estenosis	2a	CPRE	Recidiva estenosis 2a
Estenosis anastomosis	1a	CPRE	No			Resuelta
Estenosis anastomosis	6m	CPRE, CPTH	No			No resuelta
Estenosis anastomosis	3m	CPTH, CPRE	No			Éxito por hematoma postCPTH
Fístula biliar	PO	Conservador	No			Resuelta
Estenosis anastomosis	PO	Qx: hepatico-yeyunostomía	No			Resuelta

Tabla 26. Complicaciones biliares en receptores de DAC

Tipo	Debut	Tto	Complicación 2aria	Debut 2aria	Tto 2aria	Desenlace
Colangiopatía isquémica	3a	CPRE	No			Éxito por pancreatitis postCPRE
Colangiopatía isquémica	1a 6m	CPTH	No			Resuelta
Estenosis anastomosis	3m	Qx: hepático-yeyunostomía	Colangiopatía isquémica	1a	ReTH, 1a8m	Resuelta
Fístula biliar	PO	Qx: drenaje	Estenosis anastomosis	3m	CPTH → Qx: Hepático-yeyuno	Resuelta
Estenosis anastomosis	3m	CPRE	No			Resuelta

4.7.1 COLANGIOPATÍA ISQUÉMICA

En nuestra muestra es 10 veces más probable desarrollar CI en los receptores de DAC que en los de DME (Tabla 24).

Entre los DME se registró un caso de CI diagnosticado a los 3 meses del TH (Tabla 25). Este paciente padeció una trombosis arterial en el postoperatorio inmediato, la cual se intentó tratar mediante arteriografía sin éxito y dada la ausencia de repercusión en la función hepática se optó por actitud expectante. Sin embargo, con el paso del tiempo se produjo esta complicación, y tras sufrir colangitis de repetición precisó el trasplante, acontecido al año del TH inicial.

Entre los DAC se produjeron 3 casos (12%) de CI, todos ellos acontecidos tras una técnica de extracción super-rápida (Tabla 26):

- Paciente sin complicaciones biliares previas en seguimiento. A los 3 años del TH se objetivó una colestasis disociada por lo que se solicitó una colangiografía que mostró estenosis amplia de la vía biliar extrahepática (incluyendo la anastomosis) con dilatación de la vía biliar intrahepática. Se realizó una CPRE con colocación de prótesis metálica. El

Resultados

paciente desarrolló una pancreatitis postCPRE grave que desembocó en fallo multiorgánico y éxitus.

- Paciente sin complicaciones biliares previas en seguimiento. Un año y medio tras el TH se evidenció alteración de enzimas de colestasis por lo que se realizó colangiografía que mostró estenosis de la vía biliar a nivel de la placa hiliar. Se realizó CPTH con colocación de drenaje externo-interno, y tras varias sesiones de dilatación con balón se pudo retirar el drenaje a los 2 años del TH. Desde entonces ha pasado más de un año y permanece asintomático, con pruebas complementarias normales, considerando resuelta la CI.
- Paciente con diagnóstico de estenosis de anastomosis a los 3 meses del trasplante, que inicialmente fue tratada mediante CPTH y ante la ausencia de mejoría precisó finalmente tratamiento quirúrgico mediante hepaticoyeyunostomía; durante la cirugía se visualizó la vía biliar necrótica. Posteriormente tuvo una fístula biliar postoperatoria de bajo débito, que desembocó en una estenosis de anastomosis posterior tratada mediante CPTH, con varios ingresos por colangitis. El diagnóstico de CI fue establecido 1 año tras el TH, y finalmente precisó retrasplante a los 22 meses del TH inicial.

Entre los receptores de DAC la CI supuso una mayor frecuencia de pérdida del injerto (CI 33,3% vs No-CI 4,5%, $p=0,230$) y una mayor mortalidad (CI 33,3% vs No-CI 13,6%, $p=0,422$) que no obstante no alcanzó significación estadística.

Dentro de la cohorte de DAC se han analizado la relación de diversas variables como posibles factores de riesgo de CI, que se exponen en la tabla 27.

Resultados

Tabla 27. Factores de riesgo de colangiopatía isquémica en DAC

Variable	CI (n=3)	No CI (n=22)	P
Edad donante, años	56,7 ($\pm 10,7$)	51,9 ($\pm 10,3$)	0,466
IMC donante, kg/m ²	24,3 (± 2)	26,8 ($\pm 3,3$)	0,229
Técnica extracción			
Super-rápida	3 (100%)	18 (81,8%)	0,578
ECMO	0	4 (18,2%)	
TICF, min	18 ($\pm 2,6$)	15,4 ($\pm 4,2$)	0,311
TICT, min	24,1 ($\pm 7,3$)	22,7 ($\pm 6,5$)	0,759
TIF, min	353 (± 161)	267 (± 58)	0,451
Edad receptor, años	55 ($\pm 7,5$)	57,5 (± 7)	0,570
Pico GOT, U/L	7260 (± 5427)	4982 (± 7708)	0,316
Pico GPT, U/L	2771 (± 1825)	2045 (± 2103)	0,358
DPI	2 (66,7%)	13 (59,1%)	0,654

Ninguna de las variables analizadas mostró una relación estadísticamente significativa con el desarrollo de CI. Sin embargo, parece llamativo la presencia de tiempos de isquemia más prolongados entre aquellos que presentaron CI; además todos los casos se produjeron con técnica super-rápida.

4.8 SUPERVIVENCIA

4.8.1 RETRASPLANTE Y SUPERVIVENCIA DEL INJERTO

En la muestra 8 pacientes perdieron el injerto, de los cuales 6 requirieron un retrasplante. Las tasas de pérdida del injerto (DAC 12% y DME 6,7%) y de retrasplante (DAC 8% y DME 5,3%) fueron semejantes según el tipo de donante. Tampoco se registraron diferencias entre los grupos en cuanto al momento en el que se produjo el retrasplante (Tabla 28).

La supervivencia media del injerto fue equiparable: 1219 días en los DAC y 1280 días en los DME (Tabla 29).

Tabla 28. Seguimiento a largo plazo

Variable	DAC (n=25)	DME (n=75)	OR / DM (IC 95%)	p
Mortalidad	4 (16%)	10 (13,3%)	1,24 (0,35-4,36)	0,745
Pérdida del injerto	3 (12%)	5 (6,7%)	1,91 (0-42-8,64)	0,409
Retrasplante	2 (8%)	4 (5,3%)	1,54 (0,27-8,98)	0,638
Retrasplante precoz	1 (4%)	1 (1,3%)	3,08 (0,19-51,2)	0,439
Retrasplante tardío	1 (4%)	3 (4%)	1	1

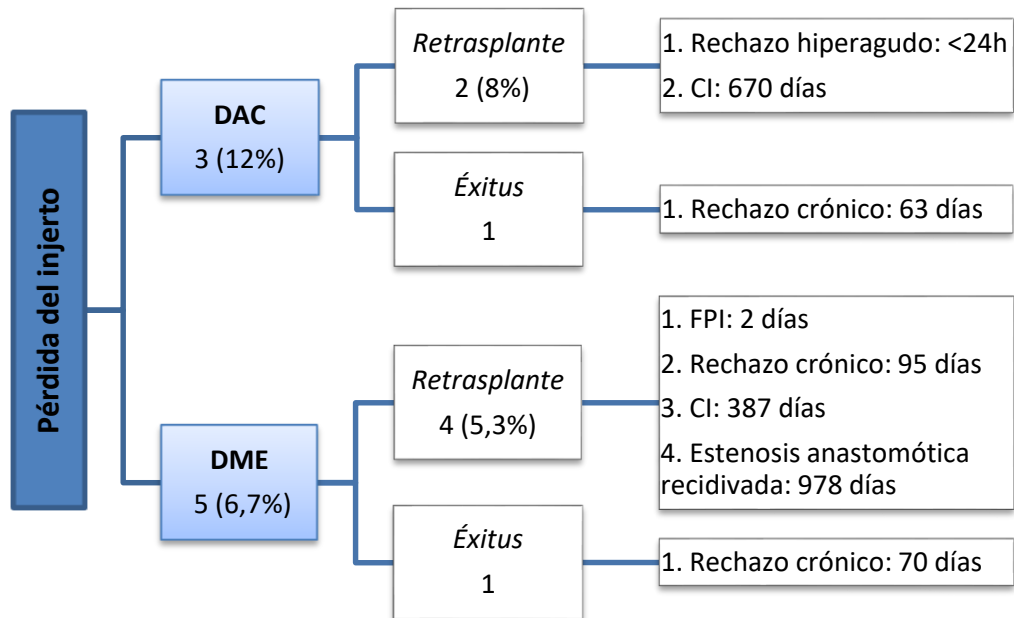
Tabla 29. Supervivencia media

Variable	DAC (n=25)	DME (n=75)	p
Supervivencia paciente, días	1276 (±107)	1353 (±54)	0,660
Supervivencia injerto, días	1219 (±115)	1280 (±62)	0,839

Resultados

La figura 20 muestra las causas de pérdida del injerto según el tipo de donante.

Figura 20. Causas de pérdida del injerto



Las figuras 21 y 22 muestran las curvas de supervivencia del injerto en la muestra y estratificada según el tipo de donante.

Resultados

Figura 21. Curva de supervivencia del injerto (muestra)

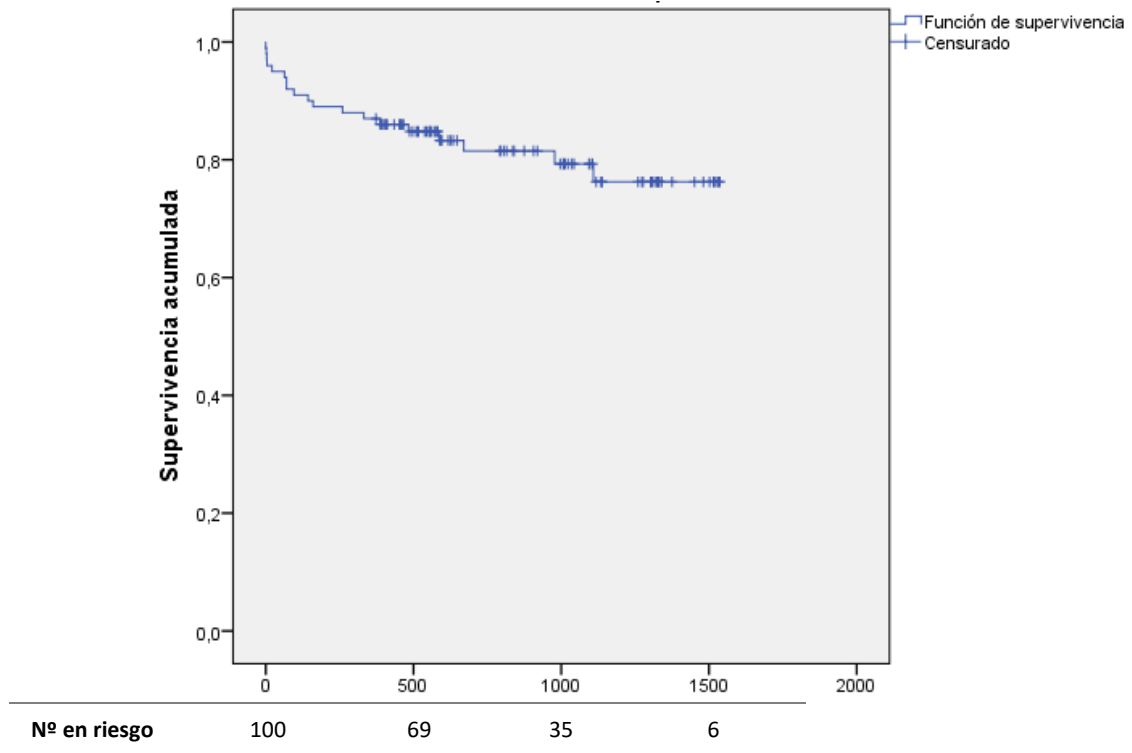
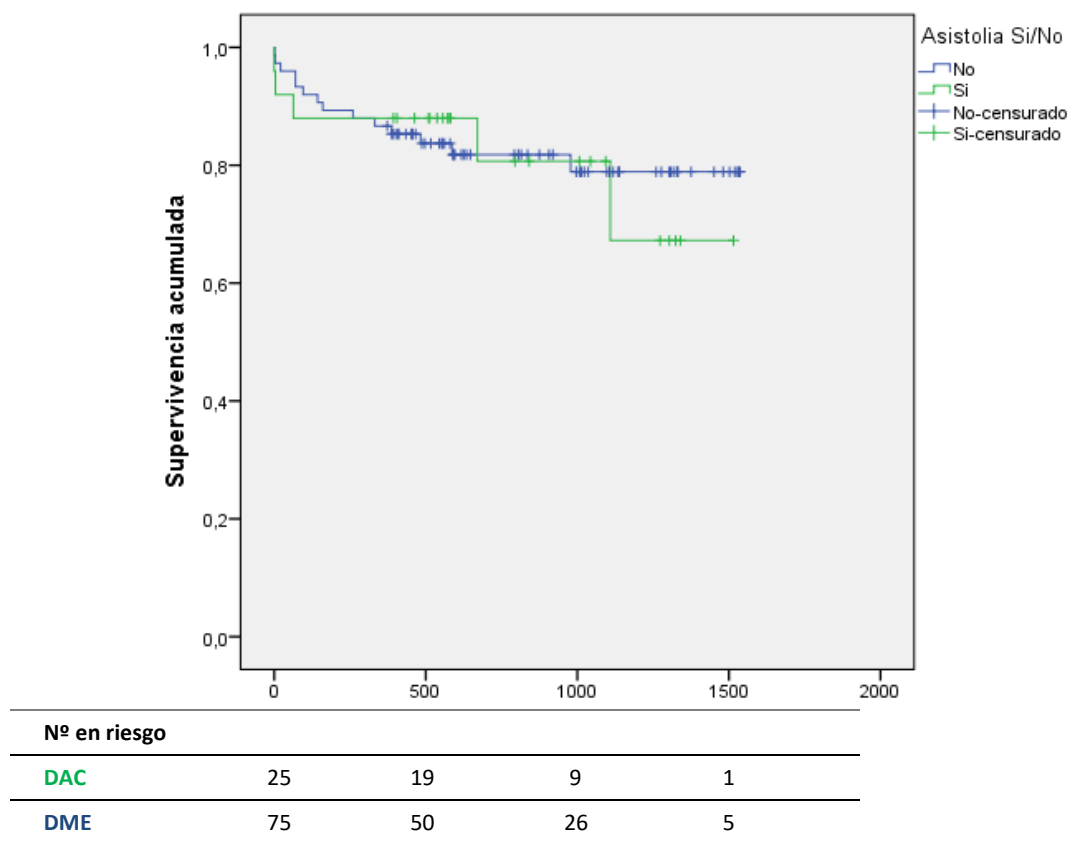


Figura 22. Curva de supervivencia del injerto (DAC vs DME)



Resultados

No existen diferencias significativas en las curvas de supervivencia del injerto entre los DAC y los DME.

En base a estas curvas, la supervivencia del injerto se muestra en la tabla 30.

Tabla 30. Supervivencia del injerto

Supervivencia del injerto	Muestra	DAC	DME
1 año	87%	88%	86,7%
2 años	83%	84%	82,6%
3 años	82%	84%	81,3%

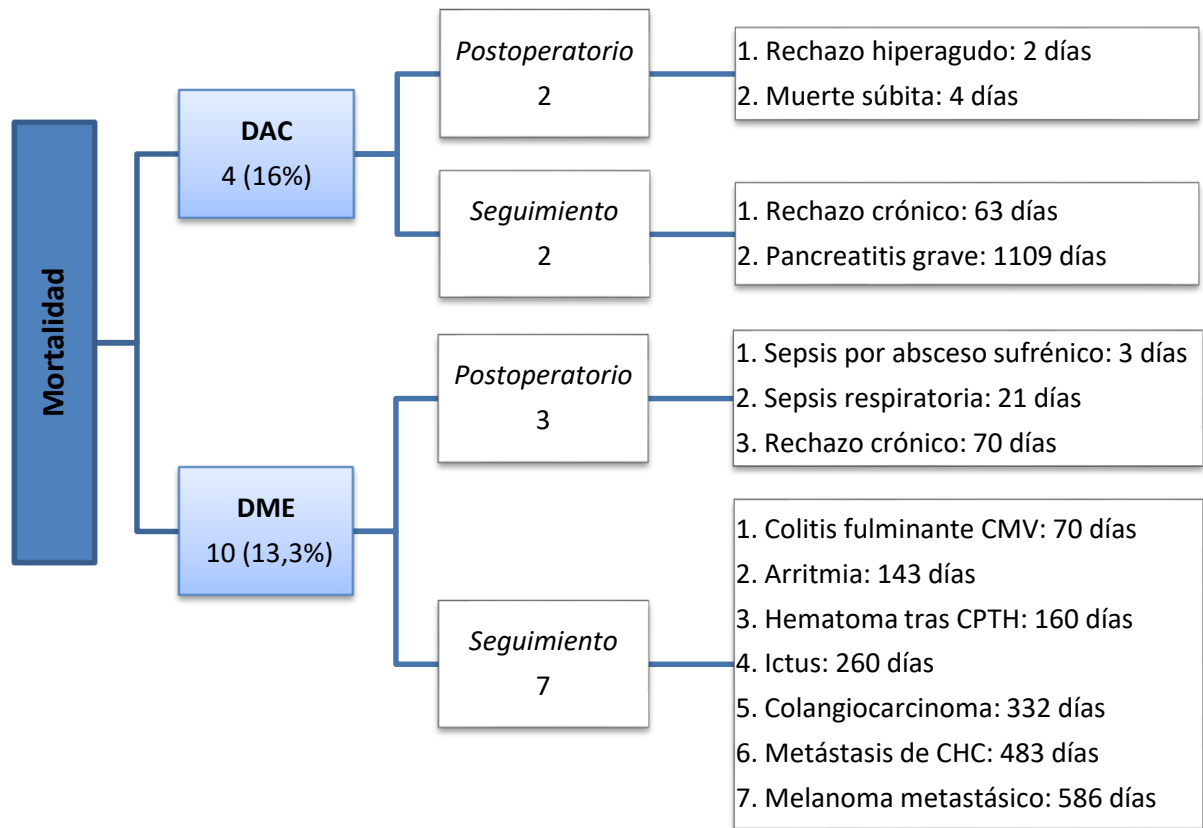
4.8.2 MORTALIDAD Y SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE

Durante el seguimiento de la muestra fallecieron 14 pacientes, con tasas semejantes según el tipo de donante (DAC 16% y DME 13,3%) (Tabla 28).

La supervivencia media del paciente también fue parecida: 1276 días en los DAC y 1353 días en los DME (Tabla 29).

La figura 23 muestra las causas de muerte según el tipo de donante.

Figura 23. Causas de mortalidad



Las figuras 24 y 25 muestran las curvas de supervivencia del paciente en la muestra y estratificada según el tipo de donante.

Resultados

Figura 24. Curva de supervivencia del paciente (muestra)

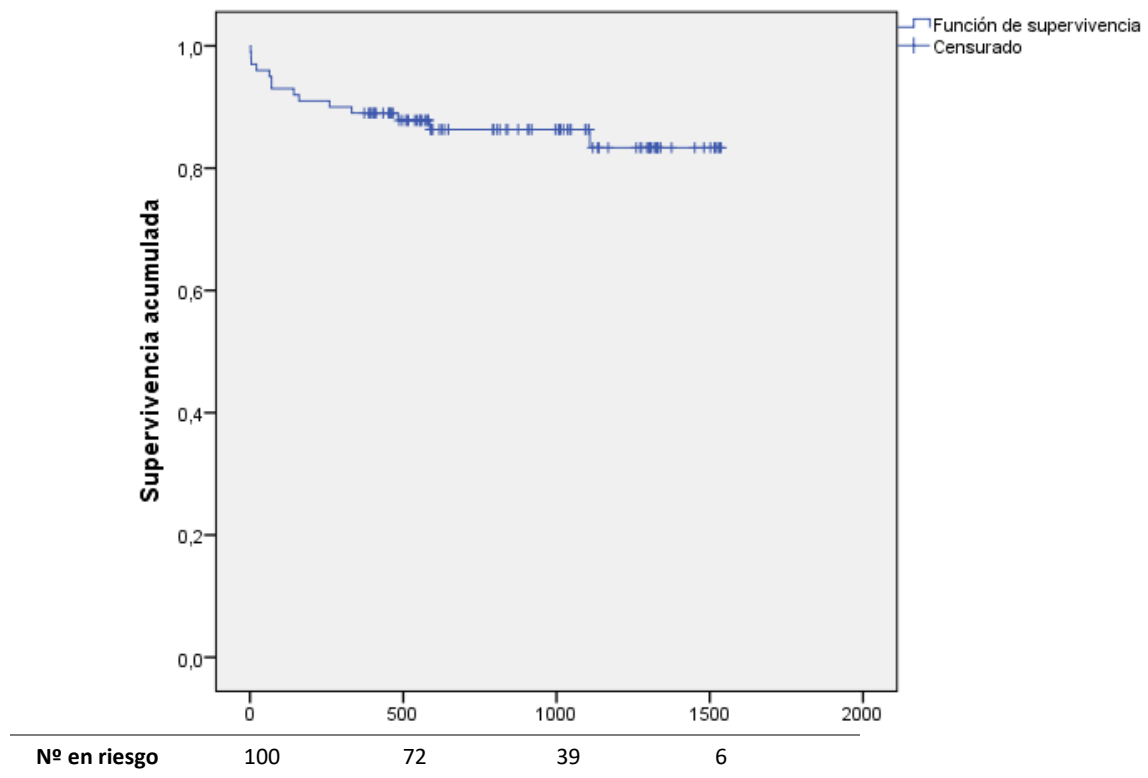
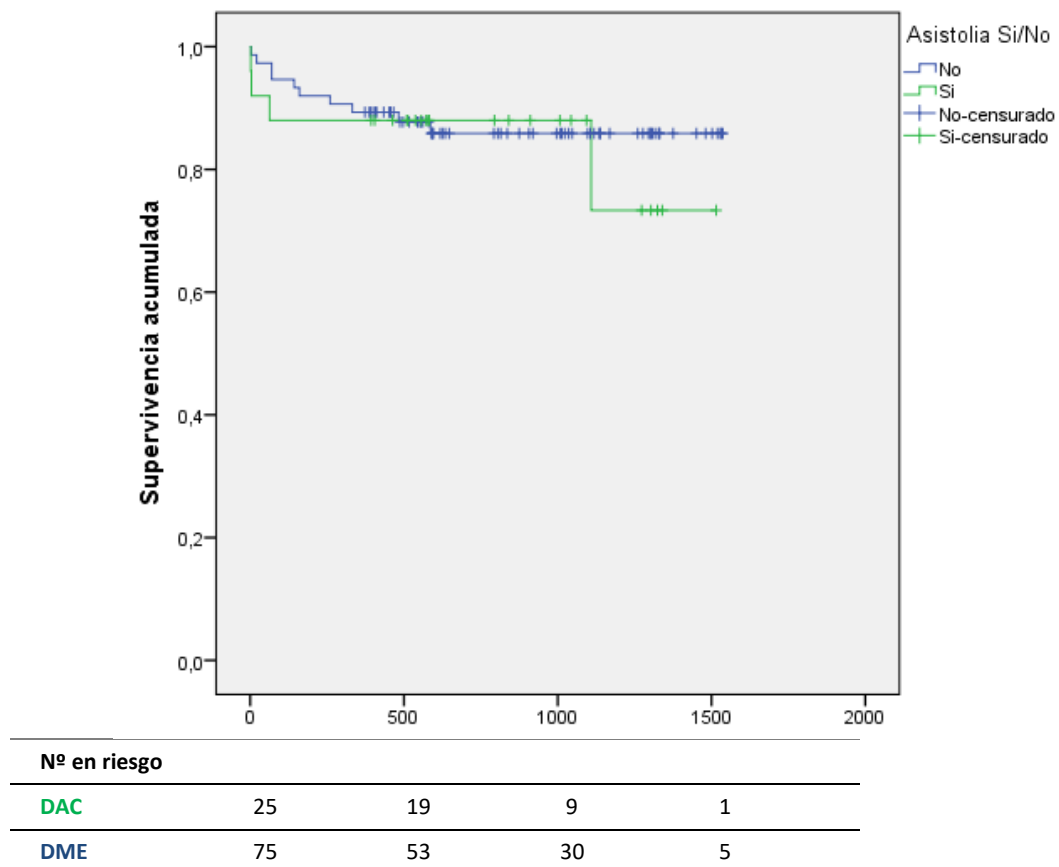


Figura 25. Curva de supervivencia del paciente (DAC vs DME)



Resultados

No existen diferencias significativas en las curvas de supervivencia del paciente entre los DAC y los DME.

En base a estas curvas, la supervivencia del paciente se muestra en la tabla 31.

Tabla 31. Supervivencia del paciente

Supervivencia del paciente	Muestra	DAC	DME
1 año	89%	88%	89,3%
2 años	87%	88%	86,7%
3 años	87%	88%	86,7%

Resultados

5. DISCUSIÓN

Discusión

5.1 ORIGEN Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO

Como ha sido comentado con anterioridad, la DA aparece de forma creciente hace unos años motivada por la situación de desequilibrio entre la oferta y la demanda de órganos. Por un lado, pese a que nuestro país es uno de los líderes mundiales a nivel de donación y trasplante⁵, la evolución histórica de la lista de espera muestra un mayor número de inclusiones con respecto a la cantidad de TH realizados⁶, si bien esta tendencia parece estar invirtiéndose recientemente. Por otro lado, la donación tras muerte encefálica se encontraba en una situación de estancamiento e incluso descenso debido a la disminución de accidentes de tráfico y la mejoría del manejo de los pacientes neurocríticos tras sufrir un accidente cerebrovascular^{6,9}. Dichas razones originaron la búsqueda de nuevas fuentes de órganos a través de los criterios extendidos de donación, entre los que figura la DA¹⁰.

Sin embargo, los resultados de las primeras series de TH con DAC fueron algo alarmantes al mostrar un incremento en ciertas complicaciones como la disfunción primaria del injerto y las complicaciones biliares, particularmente la colangiopatía isquémica, repercutiendo negativamente sobre la supervivencia del injerto y del receptor^{36,37,52}. Con el paso del tiempo, dichas complicaciones se han ido minimizando a través de estrategias de selección de donante y receptor, lo cual ha permitido equiparar cada vez más los resultados de los TH procedentes de DAC a los de DME^{45,46}.

La implementación de un programa de DAC en nuestro hospital en 2014 ocasionó la necesidad de analizar nuestros resultados en este tipo de TH y compararlos frente a los de DME, con objeto de validar el uso de estos donantes y evidenciar si los resultados van en consonancia con la evidencia científica existente.

5.2 RESULTADOS CLAVE

Nuestro estudio arroja con respecto a los objetivos planteados los siguientes resultados fundamentales que contrastaremos a continuación:

- La disfunción primaria del injerto aconteció más a menudo en los DAC. Sin embargo, esto no se tradujo en mayor fallo primario del injerto.
- A nivel general, la aparición de complicaciones postoperatorias no presentó diferencias entre los grupos.
- La insuficiencia renal no fue más frecuente en los DAC.
- La tasa de complicaciones biliares fue similar. Sin embargo, la colangiopatía isquémica fue más frecuente en los DAC (12% y 1,3% respectivamente, $p=0,047$). Ninguno de los potenciales factores de riesgo de CI analizados mostró una relación estadísticamente significativa con su desarrollo.
- Las curvas de supervivencia del injerto fueron semejantes. La necesidad de retrasplante no difirió entre los grupos.
- Las curvas de supervivencia del receptor fueron semejantes.

5.3 SELECCIÓN DE DONANTES

La selección de los donantes se realiza de forma estandarizada en base a los protocolos nacionales e intrahospitalarios que ya han sido referidos con anterioridad^{14,30}.

5.3.1 Edad

Inicialmente en los protocolos se estableció una edad límite recomendada para los DAC de 65 años, lo cual explica la menor edad media de este grupo de donantes en nuestra serie.

Discusión

Dicha limitación tuvo origen en los estudios iniciales, como los de los americanos Mateo²⁴ y Lee⁶⁴ en 2006, basados en datos de la UNOS (United Network for Organ Sharing), los cuales mostraron que la edad del donante era un factor de riesgo para la pérdida del injerto^{24,64}.

Sin embargo, el límite de edad va quedando cada vez más en entredicho. Estudios europeos unicéntricos más recientes como el de Detry²⁵ en 2014 y el de Schlegel²⁶ en 2018 analizaron específicamente la relación de la edad del donante con los resultados del TH de DAC, evidenciando que no existían diferencias en el desarrollo de complicaciones ni en la supervivencia con donantes más añosos en comparación a DAC más jóvenes. Dichos autores respaldan no establecer límites en la edad a la vez que se minimizan otros factores de riesgo del donante. En el mismo sentido apunta el estudio multicéntrico planteado por Croome⁶⁵ en 2018, también basados en datos de la UNOS, que no mostró discrepancias en la incidencia de colangiopatía isquémica en DAC más mayores en comparación a DAC más jóvenes, así como en la supervivencia del injerto y del receptor entre DAC mayores y jóvenes como frente a DME de edad similar.

En base a estas publicaciones es posible afirmar en la actualidad que la edad por sí sola no debe suponer un impedimento para el uso de estos injertos, teniendo en cuenta otros factores tanto del donante como del receptor para considerar su validez⁶⁶.

Según datos de la ONT²¹, la edad media de los DAC fue de 59,9 años en 2017, con un rango entre 14 y 85 años. Los donantes mayores de 70 años ya suponen más de un 20% de los DAC. Este incremento en la utilización de donantes más añosos se apoya en la ausencia de diferencias en la supervivencia del injerto en función de la edad del donante ($p=0,402$).

En nuestro estudio, la edad media de los DAC fue de 52,5 años, con un rango entre 22 y 66 años. La evidencia actual ha permitido que en los siguientes años del programa de DAC de nuestro centro se hayan elegido un mayor número de donantes mayores de 65 años.

Discusión

5.3.2 Tiempo de isquemia

El principal factor de riesgo conocido para la pérdida del injerto es el tiempo de isquemia prolongado (tanto TICF del donante como TIF del implante)^{24,28,64}, que también predispone al desarrollo de colangiopatía isquémica²⁹.

De acuerdo a las recomendaciones iniciales de la ONT^{11,23}, en nuestro protocolo intrahospitalario⁵⁵ se aconsejaba la limitación de los tiempos de isquemia hasta un máximo de 30 minutos en el caso del TICF y de 8-10 horas en el caso del TIF. Dichos límites son cumplidos estrictamente en nuestra serie: el TICF medio es de 15,7 minutos, con un máximo de 23 minutos; el TIF medio en los DAC es de 4h 36min (frente a 5h 18min en los DME), con un máximo de 9 horas en los DAC.

Sin embargo, el informe de donación en asistolia de la ONT publicado en 2017²¹ demuestra diferencias con tendencia a la significación estadística ($p=0.082$) en la supervivencia del injerto cuando el TICF es mayor de 15 minutos (77% frente a 86%). En cualquier caso, en nuestro estudio el TICF medio se aproxima a dicha limitación.

Asimismo, dicho informe de la ONT²¹ apunta a la necesidad de disminuir aún más el TIF, ya que la supervivencia del injerto es menor cuando se superan las 5 horas de isquemia (77% vs 92%; $p=0.008$). En nuestro estudio, la media del TIF en los DAC es inferior a 5 horas.

Los hechos mostrados por el análisis de datos de la ONT apuntan a la necesidad de ser aún más restrictivos en la selección de donantes en base a su TICF y TIF.

Por otro lado, por razones organizativas en nuestro centro la LTSV siempre se lleva a cabo en quirófano. En sintonía con nuestros datos, según la ONT en España el 80% de las DAC de los últimos 5 años han realizado la LTSV en quirófano, situación que tiene lugar en la práctica totalidad de las donaciones cuando la técnica empleada es la super rápida²¹. No obstante, parece

Discusión

lógico que el traslado de un lugar a otro pueda prolongar el TIC y consecuentemente influir negativamente en los resultados del posterior trasplante. En este sentido el grupo de Cao llevó a cabo un metaanálisis en 2016⁶⁷ acerca de la influencia de la localización de la LTSV sobre los resultados del TH procedente de DAC. Dicho estudio concluye que la realización de la LTSV en el quirófano frente a la UCI reduce la diferencia de la supervivencia del injerto y del receptor entre los DAC y los DME, además de disminuir la incidencia de CI en los DAC.

5.3.3 Sobrepeso

El sobrepeso del donante puede asociarse con un mayor riesgo de mortalidad y de pérdida del injerto²⁸; es por ello que el protocolo recomienda seleccionar donantes con $IMC < 35 \text{ kg/m}^2$, sin que esto suponga un criterio estricto de exclusión. No obstante, la mayoría de nuestros DAC no eran obesos (IMC medio de 26,5).

5.3.4 Estancia en UCI

En nuestra serie la estancia en UCI de los DAC fue más prolongada que la de los DME (8 frente a 3 días, $p < 0,001$). Esto podría explicarse por una hipotética espera de la evolución neurológica del donante hacia una potencial muerte encefálica que finalmente no se produce. Este hecho no parece tener mayores implicaciones en la evolución de los receptores.

Según un estudio británico que compara los resultados de los DAC con criterios clásicos de selección frente a los DAC con criterios extendidos, la presencia de un único factor de riesgo en el donante puede no condicionar los resultados siempre que se evite la concomitancia de otros factores de riesgo⁶⁸.

Inicialmente los criterios de selección del donante fueron muy restrictivos, pero con el tiempo en base a los buenos resultados obtenidos se recomienda individualizar cada caso sin que

Discusión

existan criterios totalmente excluyentes en la actualidad. El único factor que ha demostrado una asociación establecida con peores resultados es la presencia de tiempos de isquemia prolongados. Según el análisis multivariante llevado a cabo por la ONT, un tiempo de isquemia fría superior a 5 horas supone un riesgo 2.8 veces mayor de pérdida del injerto en el primer año en los DAC²¹.

5.4 SELECCIÓN DE RECEPTORES

5.4.1 MELD

Existe cierta controversia sobre qué perfil de paciente sería el más adecuado para recibir órganos de DAC⁴⁶. Por un lado, los pacientes más enfermos (es decir, aquellos con MELD más altos⁶⁹ o en situaciones críticas⁷⁰) podrían beneficiarse de recibir este tipo de órganos. De acuerdo a un estudio de supervivencia, calidad de vida y coste-efectividad llevado a cabo por Jay⁷¹, los TH procedentes de DAC favorecen a receptores con MELD por encima de 20 o con hepatocarcinoma sin puntos de excepción. Sin embargo, debido a su estado basal estos pacientes podrían tener una capacidad inferior para soportar eventuales complicaciones⁴⁶. Además, los estudios sobre factores de riesgo de pérdida del injerto llevados a cabo por Lee⁶⁴ y Mateo²⁴ demuestran un impacto negativo en la supervivencia del injerto al usar DAC en estos receptores más enfermos, teoría que también suscribe Mathur²⁸, quien asimismo relaciona este perfil de receptor con peor supervivencia del paciente.

Por otro lado, los pacientes más sanos (es decir, aquellos con MELD más bajos o en situaciones menos comprometidas) tienen en general mejores resultados que los más enfermos a la vez que pueden tolerar mejor las teóricas complicaciones asociadas a un injerto marginal^{72,73}; esta última consigna es la más usada y aceptada a nivel global. Sin embargo, los detractores de esta posición, entre los que figuran Dubbeld⁶⁹ y Jay con su artículo previamente mencionado⁷¹, afirman que se

Discusión

expone innecesariamente a un paciente que puede permitirse esperar durante más tiempo a un mayor riesgo personal.

En conclusión, ante la ausencia de una clara evidencia se deben balancear los riesgos y beneficios individualizando a la hora de seleccionar al mejor receptor. En nuestro centro se evitó la DAC en pacientes con MELD elevados (por encima de 20). Es por ello que en nuestra muestra la enfermedad hepática de los receptores de DAC tenía un carácter más leve en términos de MELD (16 frente a 19, $p < 0,001$) y Child-Pugh (clase C 16% frente a 44%, $p = 0,012$).

5.4.2 Etiología

Originalmente se recomendaba evitar trasplantar con injertos de DAC a pacientes con infección por VHC debido a un mayor riesgo de recurrencia y de pérdida del injerto^{28,44}. Sin embargo, en 2014 un metaanálisis de Wells⁷⁴, el cual incluye 3 estudios que comparan TH en pacientes VHC+ procedentes de DAC y DME, únicamente mostró una frecuencia mayor de fallo primario del injerto al utilizar DAC en estos receptores, sin diferencias en términos de complicaciones biliares, recurrencia de VHC, supervivencia global o del injerto. En el mismo sentido, en un estudio comparativo más reciente realizado por Townsend⁷⁵ la única diferencia al emplear DAC en receptores VHC+ recae en que las recidivas de VHC se producen de forma más temprana, pero la frecuencia de las mismas es semejante. Por todo ello, no existe evidencia en la actualidad que sustente evitar los DAC en receptores con VHC. En nuestro centro, pese a que en el protocolo⁵⁵ se mencionaba la posibilidad de obviar el uso de DAC en la etiología viral, realmente desde la puesta en marcha del programa DAC no se ha realizado ninguna restricción al respecto. De hecho, en nuestra muestra la etiología viral tiene una frecuencia similar entre DAC y entre DME (20% y 29,3% respectivamente).

Por otro lado, la ONT²³ también recomienda evitar la utilización de DAC cuando la etiología del TH es una colangitis esclerosante primaria. Esto es debido tanto a la dificultad del diagnóstico

Discusión

diferencial de una recidiva de la enfermedad frente a colangiopatía isquémica, como a una potencial peor supervivencia del injerto descrita en la literatura en estos casos⁷⁶. Por ello, en nuestro protocolo⁵⁵ también se desestiman los órganos procedentes de DAC para esta etiología.

5.4.3 Retrasplante

El uso de DAC en retrasplantes es discutido, si bien la evidencia existente es limitada existiendo gran heterogeneidad entre los equipos trasplantadores. A propósito de este tema el grupo de la Clínica Mayo realiza un estudio descriptivo de su experiencia, el cual muestra que los retrasplantes con DAC ofrecen resultados pobres en términos de supervivencia del injerto cuando el MELD del receptor es elevado⁷⁷. Una justificación para evitar el uso de DAC en retrasplante es el potencial aumento del TIF debido a la mayor complejidad técnica. En nuestro centro no se ha utilizado ningún DAC para un retrasplante. Sin embargo, algún grupo nacional como el de Bilbao⁷⁸ sí ha llevado a cabo algunos retrasplantes con injertos DAC.

5.4.4 Otros factores

Otros factores a considerar en la selección del receptor de un DAC dado su posible impacto negativo en la evolución son^{24,28}:

- La edad del receptor. De acuerdo a la ONT, ésta no está asociada con la pérdida del injerto ($p=0.333$)²¹. En nuestro centro no se realiza ninguna diferenciación con respecto al límite de edad para recibir injertos DAC.
- La presencia de insuficiencia renal previa. La asociación entre los TH procedentes de DAC con el desarrollo de insuficiencia renal aguda⁴² ha motivado que en nuestro hospital intentemos evitar receptores con insuficiencia renal pretrasplante. Así, ningún paciente con injerto DAC tenía una creatinina basal por encima de 1,5 mg/dL.

Discusión

- Otras consideraciones en nuestro centro de cara a evitar TH con DAC consisten en el fallo hepático agudo o la cirugía previa del área supramesocólica que pudiera condicionar una prolongación del TIF.

5.5 FUNCIONALIDAD DEL INJERTO

El marcador principal de la función postoperatoria del injerto es la DPI, la cual se define según los criterios de Olthoff previamente referidos³⁹.

La incidencia global de DPI tras un TH se sitúa entre el 20-25%, mientras que el desarrollo de la forma más grave, el FPI, es muy poco habitual, con una incidencia entorno al 1-2%⁴¹.

La DPI acontece de manera más habitual en los injertos hepáticos procedentes de DAC. La serie de 205 TH con DAC analizada por Lee en 2014⁴¹ es la primera en validar la definición de Olthoff para la DPI, la cual se desarrolló en un 39,5% de los casos. La incidencia de DPI en los injertos procedentes de DAC puede incluso llegar a triplicar la de los DME (68% frente a 21%) de acuerdo a un estudio realizado por el grupo de Croome⁷⁹. En España, la incidencia media reportada en los últimos 5 años es de un 26,2%²¹. En el presente estudio, la frecuencia de DPI en los DAC es de un 60%, mientras que en los DME se sitúa en un 30,7% ($p=0,009$). De acuerdo a nuestro análisis estadístico, en nuestra muestra la probabilidad de desarrollar DPI en los DAC tres veces mayor que en los DME (OR 3,39; IC95%=1,33-8,67).

No obstante, la mayoría de estudios comparativos entre DAC y DME indican únicamente sus tasas de FPI, las cuales oscilan entre el 0 y el 5%. Éstas son generalmente superiores en los DAC, si bien a menudo no condicionan resultados con significación estadística probablemente por el bajo número de casos. Sin embargo, cuando estos datos son agrupados a través de metaanálisis sí muestran claramente una mayor probabilidad de desarrollar FPI en los receptores de DA: un metaanálisis de 2011 del grupo de Chicago⁴³ refleja una OR de 3,6 (IC95% = 2,1-6,4), mientras

Discusión

que otro más reciente ejecutado por Tang⁴⁵ sitúa la OR en 1,74 (IC95% = 1-3,03). En nuestro estudio, no se ha registrado ningún caso de FPI entre los receptores de DAC, si bien nuestra muestra consta solo de 25 pacientes, por lo que dicho aspecto deberá ser analizado posteriormente cuando haya crecido el número de TH realizados con DAC.

Tabla 32. Incidencia de FPI

Estudio	FPI DAC	FPI DME	p
Pine, 2009	5,1%	0	0,494
Skaro, 2009	3,1%	0,4%	0,22
Dubbeld, 2010	2%	1,5%	0,844
Foley, 2011	2,3%	1,2%	0,31
Meurisse, 2012	0	0	-
Taner, 2012	2,5%	1,4%	-
Doyle, 2015	0	0	-
Tang, 2018	4,4%	2,2%	0,05
Nuestro estudio	0	1,3%	0,75

La importancia de este incremento de DPI y FPI en los DAC recae en los efectos a medio-largo plazo sobre el TH. El ya citado estudio de la Clínica Mayo, liderado por Lee⁴¹, evidencia que la presencia de DPI en los DAC condiciona supervivencias inferiores tanto del paciente como del injerto⁴¹. Sin embargo, en nuestra serie la mayor presencia de DPI en los DAC no se traduce en mayor pérdida del injerto o mayor mortalidad de forma global, como será detallado en posteriores apartados.

De acuerdo al análisis de nuestros datos, la DPI se definió en la práctica totalidad de los casos por la presencia de una marcada hipertransaminasemia, ya que los DAC alcanzan picos de GOT y GPT muy superiores a los de los de DME. El pico de GOT medio fue de 5256 en DAC y 1651 en DME ($p < 0,001$), mientras que el pico medio de GPT fue de 2132 en DAC y 1046 en DME ($p = 0,001$). Los elevados picos de transaminasas son particularmente característicos de los DAC, de acuerdo al metaanálisis de Tang⁴⁵ (Tabla 3). Además, en nuestra casuística dentro de los DAC parece llamativa la diferencia en los valores máximos de transaminasas alcanzados según la

Discusión

técnica de extracción/preservación empleada, puesto que con la PRN los picos de transaminasas fueron menores que con la super rápida: GOT 6030/1190 y GPT 2384/806 respectivamente (ambos $p=0,01$).

Debido a los mayores picos de transaminasas habituales los criterios de Olthoff podrían no suponer la mejor definición de DPI en los DAC, ya que en estos receptores dicha concepción de DPI parece no predecir la supervivencia del paciente o del injerto. Croome⁷⁹ analiza el concepto de DPI según Olthoff en los TH con DAC. De acuerdo a su estudio, no existen diferencias en aquellos con DPI y sin DPI ni en la pérdida del injerto (11,5%/16,7%, $p=0,664$) ni en la mortalidad (3,8%/8,3%, $p=0,565$). Nuestros datos se correlacionan parcialmente con esta afirmación, ya que en aquellos con DPI y sin DPI la pérdida del injerto fue similar (13,3%/10%, $p=0,8$), si bien la mortalidad aconteció en todos los casos en aquellos que sufrieron DPI (26,7%/0%, $p=0,125$). Por otro lado, Croome apunta a que una definición más correcta podría centrarse en el valor del INR al 7º día postoperatorio, puesto que la pérdida del injerto a los 6 meses en aquellos DAC en los que la DPI fue definida por el criterio del $\text{INR} \geq 1.6$ al 7º día postoperatorio alcanzó el 37,5%, frente al 6,7% en aquellos con INR menor ($p=0,022$)⁷⁹. En nuestro estudio no se ha podido validar esta afirmación puesto que en todos los pacientes el INR estaba dentro de rango al 7º día postoperatorio.

De manera general, se han intentado idear diversas clasificaciones para estratificar la DPI según su gravedad, utilizando para ello los niveles de transaminasas y su asociación o no a los demás criterios de Olthoff⁸⁰. Una de ellas es una adaptación⁶² de la publicada en 1989 por un grupo de Toronto⁸¹ y es la que se ha incluido en nuestro estudio. De acuerdo a ésta, en nuestra serie la severidad de la DPI fue mayor en los DAC (grado \geq III en 52% de DAC y 22,6% de DME, $p<0,001$). Sin embargo, ninguna de estas clasificaciones ha conseguido implementarse de forma sistemática dada su ausencia de relación clara con los resultados posteriores.

Discusión

En la búsqueda de mejores definiciones de DPI que se puedan adaptar a los DAC podría incluirse el MEAF (Model for Early Allograft Function)⁸², un score calculado en base a las cifras máximas de GOT, BT e INR alcanzadas en los 3 primeros días postoperatorios, cuya valoración de la función del injerto parece ser más exacta encontrándose más estrechamente relacionado con la supervivencia del mismo⁸³. Pese a ello, el MEAF score no ha conseguido erigirse por el momento como el estándar para definir la DPI en el TH, y no ha sido descrito en la literatura para su uso específico en los DAC.

Al respecto de esta dificultad para asociar la DPI con ulteriores complicaciones, un grupo californiano diseñó en 2011 un índice predictivo para la supervivencia del injerto tras TH DAC basado en variables clínicas que se habían catalogado como factores de riesgo tras un análisis multivariante⁸⁴. Estas variables incluían: obesidad en el donante, donantes con anti-HBc positivo, TA media por debajo de 60mmHg durante más de 20 minutos tras la LTSV, TIF mayor a 6 horas y la etiología de VHC. A dichos ítems se les asignaba una puntuación, que permitía finalmente estratificar los DAC en grupos según el riesgo de pérdida del injerto (bajo, intermedio y alto). Dicho estudio evidenció que la supervivencia del injerto a 5 años fue mayor en el grupo de bajo riesgo (83%) frente al de riesgo intermedio (62%) y alto (0%), con $p < 0,001$. Si bien la aplicabilidad de este índice es limitada, fundamentalmente debido a que gran parte de los teóricos factores de riesgo utilizados han sido rebatidos por la evidencia posterior, quizá en los DAC la supervivencia del injerto sea más fácilmente predecible en base a esta clase de scores de tipo clínico.

5.6 INSUFICIENCIA RENAL POSTRASPLANTE

Algunos estudios respecto a los resultados de los DAC, como el unicéntrico de Doyle³⁷, han descrito una mayor frecuencia de insuficiencia renal aguda (IRA) postrasplante y de necesidad de terapia de sustitución renal postoperatoria con respecto a los DME. En una revisión de 1152

Discusión

TH en Reino Unido⁸⁵, la IRA tuvo el doble de frecuencia en los DAC que en los DME (14,7%/7,3%, $p < 0,001$). Sin embargo, esto no se ha puesto de manifiesto en nuestro estudio, de manera que la IRA es mucho más frecuente entre los DME (32%) que los DAC (12%). Este hallazgo no es secundario a los valores basales de creatinina, semejantes en ambos grupos (media de 0,92 mg/dL y 1,02 mg/dL respectivamente). Tampoco fue precisa con más asiduidad hemofiltración o diálisis en el postoperatorio de los pacientes que desarrollaron IRA (33% en DAC frente a 41,7% en DME).

La etiología de la IRA tras el TH es de origen multifactorial. Diversos factores que predisponen a su desarrollo son: en el receptor presencia de IR preoperatoria, MELD elevados o factores de riesgo cardiovascular; pérdidas sanguíneas, necesidad de drogas vasoactivas o de hemoderivados durante el implante; desarrollo de DPI y el uso de determinados inmunosupresores. Asimismo, el uso de donantes con criterios extendidos, entre los que se encuentran los DAC, se relaciona con su aparición⁸⁶. La LIR hepática, que como ya ha sido mencionado acontece más habitualmente en los TH con DAC, tiene un papel fundamental en el desarrollo de la IRA postrasplante. Esto ocurre debido a su capacidad de influir en el correcto funcionamiento de otros órganos, entre los que figura particularmente el riñón, el cual puede verse afectado a través de diversos mecanismos moleculares y celulares³³. De hecho, de acuerdo al estudio británico de Rahman⁸⁶, el pico de GOT como marcador de la LIR se relaciona con el desarrollo de IRA postrasplante. De acuerdo a nuestros datos, si bien esto no alcanza significación estadística, los picos de GOT fueron mayores en aquellos pacientes que desarrollaron IRA frente a los que no (media 2869/2435), diferencia que se amplía en el caso de los receptores de DAC (media 8971/4748). El 100% de los receptores DAC que padecieron IRA tras el trasplante también tuvieron DPI. Además, la presencia de IRA y DPI de modo concomitante tras un TH puede incrementar la probabilidad de no recuperar la función renal⁸⁷. Entre los factores de riesgo para el desarrollo de IRA en los DAC destaca el tiempo de isquemia. Particularmente se destaca el TIC, tanto funcional del donante como el receptor, de acuerdo a

Discusión

una publicación de Kalisvaart⁸⁸: así, se apunta a que, si ambos juntos exceden una hora, existe mayor riesgo de IRA grave.

En un estudio unicéntrico británico⁴² se analizó de forma específica la relación entre la IRA y los DAC, en el que además de confirmar la mayor frecuencia de IRA en estos pacientes, ésta parece vincularse a una mayor estancia hospitalaria, una probabilidad incrementada de padecer insuficiencia renal crónica y peor supervivencia del paciente. De acuerdo a otro estudio liderado por Ruebner⁸⁹, la DAC también se asocia con un riesgo incrementado de insuficiencia renal crónica en estadio terminal (es decir, que precisa diálisis o trasplante renal). En nuestro grupo de DAC la estancia total fue superior en aquellos que sufrieron IRA (13 días/28 días, $p=0,043$), pero no se encontraron diferencias respecto a la supervivencia del injerto ni del receptor. Del mismo modo, todos los DAC con IRA recuperaron una adecuada función renal, y tan solo uno precisó hemofiltración durante la fase aguda.

En base a la evidencia existente antes de empezar nuestro programa de DAC hepática respecto a la citada asociación con el desarrollo de IRA, se decidió instaurar una terapia de inmunosupresión renoprotectora (inducción con Basiliximab⁶¹) en todos aquellos receptores de injertos hepáticos de DAC. No obstante, tras constatar que en nuestra serie no se producía la IRA con mayor frecuencia que en el resto de donantes, dicho criterio ha sido puesto en discusión. Es por ello que en nuestra serie más de tres cuartas partes de los DAC recibieron Basiliximab.

5.7 COMPLICACIONES BILIARES Y COLANGIOPATÍA ISQUÉMICA

A pesar de los múltiples beneficios que ha supuesto la introducción de programas de donación en asistolia para el TH, su principal punto débil es la mayor frecuencia de complicaciones biliares, y en concreto de colangiopatía isquémica⁴³.

Discusión

En las tablas 33 y 34 se enumeran las incidencias de complicaciones biliares y colangiopatía isquémica recogidas en la gran parte de los estudios publicados en la literatura.

Tabla 33. Incidencia de colangiopatía isquémica

Estudio	Tipo estudio	DAC	DME	OR (IC 95%)	p
Pine, 2009	Cohortes retrospectivo	20,5%	0		0,005
Skaro, 2009	Cohortes retrospectivo	37,5%	1,7%		<0,001
Dubbeld, 2010	Cohortes retrospectivo	24%	7,9%		<0,001
Jay, 2011	Metaanálisis	16%	3%	10,8 (4,8-24,2)	<0,001
Foley, 2011	Cohortes retrospectivo	34%	1%		<0,01
DeOliveira, 2011	Cohortes retrospectivo	2,5%	0		0,005
Meurisse, 2012	Cohortes retrospectivo	33,3%	12,5%		0,001
Taner, 2012	Cohortes retrospectivo	12%	1,9%		-
ONeill, 2014	Metaanálisis	16%	3%	10,5 (5,7-19,5)	<0,001
Doyle, 2015	Cohortes retrospectivo	8,5%	0		-
ONT, 2017	Descriptivo	6,8%	-		-
Tang, 2018	Metaanálisis	-	-	27,7 (16,7-46)	<0,001
Nuestro estudio		12%	1,3%	10 (1-101)	0,047

Tabla 34. Incidencia de complicaciones biliares

Estudio	Tipo estudio	DAC	DME	OR (IC 95%)	P
Pine, 2009	Cohortes retrospectivo	33%	10,2%		-
Skaro, 2009	Cohortes retrospectivo	53,1%	21,5%		<0,001
Dubbeld, 2010	Cohortes retrospectivo	28%	8,3%		<0,001
Jay C, 2011	Metaanálisis	29%	17%	2,4 (1,8-3,4)	<0,001
Foley, 2011	Cohortes retrospectivo	47%	26%		<0,01
DeOliveira, 2011	Cohortes retrospectivo	19,7%	12,5%		0,09
Meurisse, 2012	Cohortes retrospectivo	50%	28,3%		0,012
ONeill, 2014	Metaanálisis	26%	16%	2,4 (1,9-3,1)	<0,001
ONT, 2017	Descriptivo	23,9%	-		-
Tang, 2018	Metaanálisis	30,8%	19%	2,5 (2-3)	<0,001
Nuestro estudio		20%	26,7%		0,505

De acuerdo a estas publicaciones, la probabilidad de desarrollar complicaciones biliares es el doble para los receptores DAC que para los DME, mientras que la probabilidad de desarrollar colangiopatía isquémica se incrementa alrededor de 10 veces.

A diferencia de la mayoría de estudios, en nuestra muestra la tasa de complicaciones biliares es equiparable en ambos grupos, y en los receptores de DAC (20%) se ubica similar a la media española reflejada por la ONT (23,9%)²¹.

La incidencia de CI de nuestra serie va en línea con la literatura existente (12% en DAC y 1,3% en DME). En la tabla 33 podemos objetivar que los estudios de mayor antigüedad refieren incidencias de CI superiores al 20% en los DAC, mientras que los más recientes ya la sitúan por debajo del 10%, posiblemente en relación a criterios de selección de donante y receptor más estrictos. Es destacable la tasa de tan solo un 2,5% referida por el grupo del Kings College londinense⁹⁰ en 2011; dicho equipo emplea únicamente la técnica super-rápida y los citados

Discusión

resultados son los mejores publicados con dicha técnica. Igualmente, la ONT²¹ notifica una incidencia de tan solo el 6,8% de CI en los últimos 5 años. A finales de 2018 nuestro equipo llevaba realizados 35 TH con DAC, y no se ha registrado ningún nuevo caso de CI, por lo que si consideráramos estos datos y no solo los de la muestra de nuestro estudio, nuestra tasa real de CI en la actualidad es de un 8,5%.

Por otro lado, parece llamativo que 2 de los 3 casos de CI en los DAC surgieron de forma tardía (al año y medio y a los 3 años). Esto induce a cuestionar la verdadera relación de estos casos con la LIR secundaria a la donación en asistolia. De hecho, las CI que aparecen a partir del año tras un TH parecen vincularse más a factores inmunológicos que a daños isquémicos; entre dichos factores se han descrito la incompatibilidad ABO, el rechazo, la infección por CMV y la colangitis esclerosante primaria^{32,51}. Así, aquellas CI que debutan de forma temprana son las que se relacionan con tiempos de isquemia prolongados⁵³.

Debido al marcado impacto de la CI en la calidad de vida y en la supervivencia del injerto⁵² de aquellos receptores DAC, es claramente necesario encontrar estrategias que disminuyan o prevengan su desarrollo. Dentro de ellas a lo largo del tiempo se han descrito las siguientes opciones²⁹:

- Limitar la edad del donante a 60-65 años. En experiencias iniciales se objetivó una relación directa entre la edad del donante y el riesgo de desarrollar CI⁵¹. Sin embargo, publicaciones posteriores que analizan los resultados de los DAC según la edad describen tasas similares de CI en donantes más añosos^{25,65}, de manera que la edad por sí misma no parece hoy en día influir en la aparición de CI.
- Evitar donantes con sobrepeso u obesidad. Chan⁹¹ realiza un análisis multivariante en el que uno de los factores de riesgo de CI en los DAC resulta ser el peso del donante superior a 100kg. En un análisis específico de factores de riesgo de complicaciones biliares elaborado por Foley⁹² la obesidad no se asocia a mayor riesgo de complicaciones

Discusión

biliares ni CI en los DAC; pero sí al desarrollo de estenosis anastomóticas tanto en los DAC como en los DME.

- Evitar órganos con esteatosis macrovesicular mayor al 30%²⁹. La esteatosis del injerto condiciona peores resultados, entre los que figura un incremento de las complicaciones biliares⁹³.
- Acortar el TIC funcional, con un máximo de 30 minutos. El TIC del donante es un conocido factor de riesgo para pérdida del injerto^{24,64} y para la aparición de complicaciones relacionadas con la LIR como la CI y el FPI⁹⁴. El grupo de la Clínica Mayo⁹⁵ realizó un examen específico de los eventos durante la extracción super-rápida que se relacionan con la CI, objetivando que el tiempo que acontece desde la asistolia hasta la canulación es el que se asocia al desarrollo de CI.
- Acortar el TIF, con un máximo de 8-10 horas. De acuerdo al estudio de Foley⁹² ya citado con anterioridad, los TIF más prolongados duplican el riesgo de CI en los DAC.
- Usar soluciones de preservación de alta viscosidad (como Universidad de Wisconsin). Pese a teorías iniciales que soluciones de baja viscosidad (como HTK) podrían disminuir las estenosis biliares por su mejor difusión por la vascularización biliar, algunos estudios han mostrado peor supervivencia del injerto de DAC con HTK que con UW⁹⁶. Sin embargo, esta medida para prevenir la CI carece de suficiente evidencia actualmente.
- Emplear durante la extracción la PRN. Experiencias preliminares como la del grupo del Hospital Marqués de Valdecilla, que publicó los resultados de la primera serie española de diversos tipos de trasplante con PRN³¹, apuntan a que el uso de PRN mejora los resultados de distintos injertos mediante la limitación e incluso el restablecimiento de los daños por isquemia. De acuerdo al informe de la ONT²¹ tanto las complicaciones biliares como la CI son menos frecuentes en aquellos hígados extraídos que fueron mantenidos con PRN con respecto a la técnica super rápida, evidenciando valores de 2% y 10,7% respectivamente con cada técnica ($p=0,011$). El año pasado el grupo de Bilbao⁷⁸,

Discusión

uno de los equipos con más volumen de DAC en nuestro país, publicó su experiencia con la PRN en el TH: no se registró ningún caso de CI ni de pérdida del injerto entre los 46 receptores. De manera más reciente un estudio multicéntrico español ha analizado los resultados de la PRN frente a la técnica super rápida en el TH con injertos DAC⁹⁷, de manera que la PRN reduce significativamente las complicaciones biliares con respecto a la técnica super rápida (8%/31%, OR 0,14, $p < 0,001$), así como específicamente las lesiones biliares de tipo isquémico (2%/13%, OR 0,11, $p = 0,008$). Dichos hallazgos repercutieron consiguientemente en una menor pérdida del injerto (12%/24%, $p = 0,008$). En nuestro centro, si bien nuestra experiencia con PRN en el TH se ciñe tan solo a 9 casos hasta final de 2018, ninguno de ellos ha presentado CI en el seguimiento. Por tanto, el papel de la PRN parece prometedor de cara a la prevención de esta complicación, si bien son necesarios más estudios específicos al respecto.

- Preservación ex-vivo de injerto con máquinas de perfusión en lugar de la conservación en frío²⁹. Pese a resultados alentadores en estudios experimentales con animales, las series en humanos han mostrado inconvenientes que han limitado su extensión.
- Uso de agentes fibrinolíticos (tPA)²⁹. Se basa en la discutida teoría de la formación de microtrombos en las arteriolas peribiliares durante la parada cardiaca. Algunos estudios como el de Kubal⁹⁸ han mostrado mejores resultados con esta medida, pero en general son de baja evidencia científica y no muestran claros beneficios⁹⁹; además, el riesgo de hemorragia y coagulopatía postreperfusión deben ser tenidos en consideración.

En conclusión, la reducción de los tiempos de isquemia (tanto TIC del donante como TIF del implante) parece ser clave en la prevención del desarrollo de esta temida complicación, si bien los alentadores resultados de las primeras series publicadas con el uso de PRN constituyen un importante avance a tener en cuenta.

Discusión

En nuestra muestra ninguno de los potenciales factores de riesgo de CI en los DAC analizados alcanzó una relación con significación estadística. No obstante, objetivamos que aquellos que padecieron CI frente a los que no la tuvieron, una edad del donante superior (57/52 años), tiempos de isquemia más prolongados (TICF 18/15,4 min; TIF 353/267 min) y picos de transaminasas más elevados (pico GOT 7260/4982, pico GPT 2771/2045). Asimismo, todos los casos de CI en los DAC se produjeron tras el empleo de una técnica super-rápida. Probablemente lo limitado de la muestra (tan solo se han evidenciado 3 casos de colangiopatía isquémica) impiden que el análisis de estos factores de riesgo obtenga significación estadística pese a las claras evidencias, las cuales van en consonancia con lo descrito con anterioridad.

5.8 SUPERVIVENCIA DEL INJERTO

En la literatura existente se ha descrito históricamente una inferior supervivencia del injerto en los DAC con respecto a los DME de manera prácticamente unánime. Estudios unicéntricos publicados hace una década como el de Foley⁹² y Pine¹⁰⁰ fueron precursores en la identificación de esta disparidad. Otro ejemplo al respecto es un estudio multicéntrico de Bélgica y Países Bajos que alberga los 1292 TH realizados entre 2003 y 2007¹⁰¹, el cual expone supervivencias del injerto al año del 74,8% en DAC y 77,7% en DME, que descienden a 54,4% y 65,6% respectivamente a los 5 años ($p=0,038$). Más adelante fue realizado un metaanálisis por O'Neill⁹⁶, incluyendo 7 publicaciones realizadas entre 2006 y 2013 cuyo tamaño muestral analizado era de más de 26000 pacientes, con un total de 921 TH procedentes de DAC. De acuerdo al mismo, la supervivencia del injerto en los DAC es del 79% tras 1 año y del 73% a los 3 años, mientras que en los DME es del 81% tras 1 año y del 74% a los 3 años, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Esta situación se justificaría por la mayor frecuencia descrita entre los receptores de DAC de ciertas situaciones que condicionan el trasplante, como son el fallo primario del injerto, la colangiopatía isquémica y las alteraciones vasculares⁷³.

Discusión

Con el paso del tiempo, la experiencia junto a las mejoras técnicas y la introducción de una selección más exhaustiva de donantes y receptores ha permitido que las supervivencias del injerto en los DAC hayan mejorado cada vez más. Un estudio de la Clínica Mayo que compara los resultados de todos los TH de DAC realizados en EE.UU. en distintos periodos temporales¹⁰² muestra una mejoría progresiva en las supervivencias alcanzadas en las distintas etapas. Así, la supervivencia del injerto a 1, 3 y 5 años fue del 72%, 62% y 55% en la Era 1 (2003-2006), 79%, 69% y 63% en la Era 2 (2007-2010), y 85%, 75% y 67% en la Era 3 (2011-2014). Estudios de elevado tamaño muestral realizados más recientemente también proporcionan supervivencias del injerto en los DAC más equiparables a las de los DME. Por ejemplo, el artículo de Doyle³⁷ de 2015 refiere supervivencias a 1, 3 y 5 años de 93,6%, 86% and 79,5% en los DAC frente a 92,6%, 81,4% and 78,1% en los DME ($p=0,1$). Otro artículo canadiense de 2017¹⁰³, en la misma línea, apunta a supervivencias a 1, 3 y 5 años de 88,3%, 83,2%, and 69,2% en los DAC frente a 90,2%, 84,2%, y 79,9% en los DME ($p=0,24$). Esta equiparación progresiva ha llegado hasta el punto en que el metaanálisis más reciente publicado por Tang⁴⁵, cuyos principales resultados aparecen en la Tabla 3 del apartado de Introducción, no muestra diferencias significativas con relación a la supervivencia del injerto, si bien a este respecto los estudios incluidos albergan una importante heterogeneidad y la p obtenida está muy cercana a significación estadística ($p=0,06$). Es más, este metaanálisis sí muestra diferencias con respecto a la necesidad de retrasplante, con una probabilidad 2,5 veces superior en los DAC.

En España, la supervivencia del injerto al año alcanza un 83,5%, de acuerdo a la ONT²¹ una vez analizados los datos de los TH procedentes de DAC entre 2012 y 2016. Las principales causas de pérdida del injerto fueron el FPI, seguido de la CI y la trombosis arterial.

En conclusión, si bien los TH procedentes de DAC han mostrado reiterativamente una supervivencia del injerto menor que los TH procedentes de DME, es evidente la existencia de una tendencia a acortar cada vez más esta diferencia.

Discusión

En nuestra serie la supervivencia del injerto es similar a las publicadas de forma más reciente, siendo comparable entre receptores de DAC y DME: la supervivencia a 1 año fue del 88% y 86,7% respectivamente, mientras que a 3 años fue del 84% y 81,3% respectivamente ($p=0,839$). Asimismo, no se evidenciaron diferencias con respecto a la necesidad de retrasplante (DAC 8%, DME 5,2%). Entre los receptores de DAC se produjeron 3 pérdidas del injerto, de las cuales es necesario remarcar que tan solo una es atribuible al tipo de donante empleado (debido a CI).

Múltiples factores han sido relacionados con la pérdida del injerto en los DAC^{24,64}, los cuales se citan previamente en los apartados 5.3 y 5.4. Limitar dichos factores a través de una cuidadosa selección de donante y receptor parece ser la clave para que la supervivencia del injerto en los TH procedente de DAC sea cada vez más óptima.

La ONT llevó a cabo un análisis de factores relacionados con la supervivencia del injerto hepático en la DAC²¹. De este modo, ni la edad del donante ni la edad del receptor (con un punto de corte de 60 años) muestran relación con la pérdida del injerto ($p=0,402$ y $p=0,333$ respectivamente). Además, si bien el TICF aceptado es hasta 30 minutos, se observan diferencias en la supervivencia del injerto a los 15 minutos: 86% frente a 77% ($p=0,082$). Asimismo, la supervivencia es menor cuando se sobrepasan las 5 horas de TIF: 77% frente a 92%, $p=0,008$; el TIF es también el único factor significativo en el análisis multivariante. Con respecto a la técnica de extracción/preservación, la supervivencia del injerto es mayor en los hígados preservados con PRN que en los que se practicó la técnica super rápida: 87% frente a 79% ($p=0,116$).

En este sentido, el uso de scores predictivos como el elaborado por el grupo de Birmingham, podría ser de utilidad como estrategia para desechar injertos o realizar un adecuado matching entre donante y receptor¹⁰³. El UK DCD Risk Score se basa en la asignación de puntuación a distintos parámetros clínicos que corresponden a factores de riesgo de pérdida del injerto en el análisis multivariante de los datos de todo Reino Unido: edad del donante, IMC del donante,

Discusión

TICF, TIF, edad del receptor, MELD del receptor y retrasplante. De acuerdo a la puntuación obtenida se establecen tres grupos de riesgo, en los que se basa la asignación de un injerto DAC a un determinado receptor. Dicho score fue validado posteriormente con otras cohortes, además de haber mostrado mayor especificidad y sensibilidad que otros scores similares como los elaborados por los grupos del Kings College de Londres¹⁰⁵ y de la Universidad de California¹⁰⁶, de manera que constituye una ayuda de fácil aplicabilidad en la selección de donante y receptor. De acuerdo al UK DCD Score, ninguno de nuestros injertos DAC debió haber sido desechado para su uso con los receptores empleados.

En definitiva, el acortamiento de los tiempos de isquemia (tanto TIC funcional como TIF), la selección de receptores con MELD no muy elevados, y la consideración del papel de la PRN parecen ser esenciales para mejorar los resultados en términos de supervivencia del injerto.

5.9 SUPERVIVENCIA DEL PACIENTE

Si bien la literatura no es tan categórica al respecto como acerca de la supervivencia del injerto, las primeras experiencias de DAC mostraron también peor supervivencia de los receptores⁹². Así, el análisis de los datos estadounidenses de TH realizados entre 1996 y 2007¹⁰⁷ revela una supervivencia a 1 y 3 años del 82% y 71% en los DAC, frente al 86% y 77% en los DME ($p < 0,001$).

Sin embargo, hoy en día dicha diferencia ha decrecido de manera considerable, pudiendo incluso afirmar que la supervivencia del paciente es semejante entre receptores DAC y DME. De acuerdo al metaanálisis de O'Neill mencionado con anterioridad³⁶, la supervivencia del paciente en los DAC es del 88% tras 1 año y del 82% a los 3 años, mientras que en los DME es del 91% tras 1 año y del 88% a los 3 años. Las diferencias alcanzan significación estadística únicamente a los 3 años. Más adelante, el otro metaanálisis ejecutado por Tang⁴⁵ ya no señala diferencias al respecto.

Discusión

En nuestro estudio la supervivencia del paciente para DAC y DME a 1 año fue del 88% y 89,3% respectivamente, mientras que a 3 años fue del 88% y 86,7% respectivamente. Estos datos van en consonancia con la evidencia científica. La etiología de los fallecimientos en los receptores DAC fue variada, si bien tan solo uno de los 4 acontecidos fue atribuible al tipo de donante (pancreatitis grave tras CPRE terapéutica en un caso de colangiopatía isquémica).

Diversos factores predictores de mortalidad clásicos en los DAC fueron descritos por Mathur²⁸, quien recomienda evitar aunarlos en un mismo TH. Entre dichos factores se incluyen la edad del receptor superior a 55 años, el trasplante (receptor con TH previo), la hospitalización del receptor en el momento del TH, el peso del donante superior a 100kg y el TIF por encima de 10 horas. Si bien su relación estrecha con la supervivencia del receptor no es tan clara, estos factores son orientativos para en definitiva reafirmar la necesidad de realizar una adecuada selección de donantes y receptores.

5.10 LIMITACIONES

Debido a la selección de receptores que se realiza por protocolo, los grupos de pacientes de DAC y DME son homogéneos salvo por la diferencia de MELD y Child-Pugh. Este déficit es debido a la implementación de un protocolo con unos límites estrictos respecto al MELD del receptor en la donación en asistolia dentro del periodo de estudio de esta tesis doctoral.

Además, se engloban los donantes en asistolia controlada en un mismo grupo, incluyendo las dos técnicas de extracción/preservación dentro del mismo; por tanto, el posible efecto dispar de dichas técnicas (super rápida frente a PRN) sobre los resultados queda enmascarado.

Algunos de los valores analizados no alcanzan significación estadística pese a existir marcadas diferencias; esto probablemente se vería modificado aumentando el tamaño muestral.

6. CONCLUSIÓN

Conclusión

Conclusión

1. La supervivencia del injerto en los receptores de donación en asistolia controlada es similar a la de los receptores de donación tras muerte encefálica.
2. La supervivencia del paciente en los receptores de donación en asistolia controlada es similar a la de los receptores de donación tras muerte encefálica.
3. La disfunción primaria del injerto ocurre con mayor frecuencia en los receptores de donación en asistolia controlada.
4. La incidencia de colangiopatía isquémica es significativamente mayor en los receptores de donación en asistolia controlada con respecto a los de donación tras muerte encefálica.
5. Entre los receptores de donantes en asistolia controlada no se determinan de manera significativa factores de riesgo para el desarrollo de colangiopatía isquémica.
6. La insuficiencia renal aguda postrasplante no es más común entre los receptores de donación en asistolia controlada.
7. El uso de donación en asistolia controlada en el trasplante hepático ha demostrado ser seguro y factible, permitiendo ampliar el pool de donantes toda vez que alcanza resultados similares a los de la donación tras muerte encefálica. Con objeto de alcanzar esa similitud es primordial realizar una adecuada selección de donantes y receptores.

Conclusión

BIBLIOGRAFÍA

Bibliografía

Bibliografía

1. Starzl TE, Marchioro TL, Von Kaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddel WR. Homotransplantation of the liver in human. *Surg Gynecol Obstet* 1963; 117: 659-661.
2. Meirelles Junior RF, Salvalaggio P, Rezende MB, Evangelista AS, Guardia BD, Matielo CE et al. Liver transplantation: history, outcomes and perspectives. *Einstein (Sao Paulo)*. 2015; 13 (1): 149-152.
3. Liver Transplantation. NIH Consensus Statement 1983; 4 (7): 1-15.
4. Organización Nacional de Trasplantes. Registro Español de Trasplante Hepático: Memoria de Resultados 2016 [Internet]. Madrid; 2016. Disponible en: http://www.ont.es/infesp/Registros/MEMORIA%20RETH%202016_GENERAL.pdf
5. International Registry in Organ Donation and Transplantation. Preliminary Numbers 2017 [Internet]. Barcelona: IRODaT – DTI Foundation; 2018. Disponible en: http://www.irodat.org/img/database/pdf/NEWSLETTER2017_firstedition.pdf
6. Organización Nacional de Trasplantes. Memoria de actividad de donación y trasplante hepático España 2018 [Internet]. Madrid; 2019. [http://www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria Hepático 2018.pdf](http://www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria%20Hep%C3%A1tico%202018.pdf)
7. Toso C, Pinto Marques H, Andres A, Castro Sousa F, Adam R, Kalil A, et al. Liver transplantation for colorectal liver metastasis: Survival without recurrence can be achieved. *Liver Transpl*. 2017; 23 (8): 1073-1076.
8. Goldaracena N, Gorgen A, Sapisoshin G. Current status of liver transplantation for cholangiocarcinoma. *Liver Transpl*. 2018; 24 (2): 294-303.
9. Bendorf A, Kerridge IH, Kelly PJ, Pussell B, Guasch X. Explaining failure through success: a critical analysis of reduction in road and stroke deaths as an explanation for Australia's low deceased organ donation rates. *Intern Med J*. 2012 Aug; 42(8): 866-867.
10. Vodkin I, Kuo A. Extended criteria donors in liver transplantation. *Clin Liver Dis*. 2017; 21: 289–301.

Bibliografía

11. Organización Nacional de Trasplantes. Donación en asistolia en España: Situación actual y recomendaciones. Documento de consenso nacional [Internet]. Madrid; 2012. Disponible en:
<http://www.ont.es/infesp/DocumentosDeConsenso/DONACION%20EN%20ASISTOLIA%20EN%20ESPA%C3%91A.%20SITUACION%20ACTUAL%20Y%20RECOMENDACIONES.pdf>
12. Kootstra G, Daemen JH, Oomen AP. Categories of non-heart-beating donors. *Transplant Proc.* 1995; 27 (5): 2893-2894.
13. Real Decreto 1723/2012, de 28 de diciembre, por el que se regulan las actividades de obtención, utilización clínica y coordinación territorial de los órganos humanos destinados al trasplante y se establecen requisitos de calidad y seguridad. BOE 313. 29 Diciembre 2012.
14. García-Rinaldi R, Lefrak EA, Defore WW, Feldman L, Noon GP, Jachimczyk JA, et al. In situ preservation of cadaver kidneys for transplantation: laboratory observations and clinical application. *Ann Surg.* 1975; 182 (5): 576-584.
15. A definition of irreversible coma. Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to examine the definition of brain death. *JAMA.* 1968; 205 (6): 337-340.
16. Widjicks EF, Varelas PN, Gronseth GS, Greer DM. Evidence-based guideline update: determining brain death in adults: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2010; 74 (23): 1911-1918.
17. Alvarez J, del Barrio R, Arias J, Ruiz F, Iglesias J, de Elías R, et al. Non-heart-beating donors from the streets: an increasing donor pool source. *Transplantation.* 2000; 70 (2): 314-317.
18. Fondevila C, Hessheimer AJ, Flores E, Ruiz A, Mestres N, Calatayud D, et al. Applicability and results of Maastricht type 2 donation after cardiac death liver transplantation. *Am J Transplant.* 2012; 12 (1): 162-170.
19. Matesanz R. Documento de consenso español sobre extracción de órganos de donantes en asistolia. *Nefrología* 1996; 16 (Supl 2): 48-53.

Bibliografía

20. Real Decreto 2070/1999, de 30 de diciembre, por el que se regulan las actividades de obtención y utilización clínica de órganos humanos y la coordinación territorial en materia de donación y trasplante de órganos y tejidos. BOE 3. 4 Enero 2000.
21. Organización Nacional de Trasplantes. Informe de actividad de donación y trasplante de donantes en asistolia [Internet]. Madrid; 2017. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Memorias/INFORME%20DONACION%20EN%20ASISTOLIA%202017.pdf>
22. Abradelo de Usera M, Jiménez Romero C, Loinaz Seguro C, Moreno González E. Trasplante hepático con injerto procedente de donación después de muerte cardiocirculatoria controlada: situación actual. Cir Esp. 2013; 91 (9): 554-562.
23. Organización Nacional de Trasplantes. Protocolo Nacional de Donación y Trasplante Hepático en Donación en Asistolia Controlada [Internet]. Madrid; 2015. Disponible en: http://www.ont.es/infesp/DocumentosDeConsenso/PROTOCOLO%20NACIONAL%20DE%20DONACION%20Y%20TRASPLANTE%20HEPATICO%20EN%20DONACION%20EN%20ASISTOLIA%20CONTROLADA_Agosto%202015_FINAL.pdf
24. Mateo R, Cho Y, Singh G, Stapfer M, Donovan J, Kahn J, et al. Risk factors for graft survival after liver transplantation from donation after cardiac death donors: an analysis of OPTN/UNOS data. Am J Transplant. 2006; 6 (4): 791-796.
25. Detry O, Deroover A, Meurisse N, Hans MF, Delwaide J, Lauwick S et al. Donor age as a risk factor in donation after circulatory death liver transplantation in a controlled withdrawal protocol programme. Br J Surg. 2014; 101 (7): 784-792.
26. Schlegel A, Scalera I, Perera MTPR, Kalisvaart M, Mergental H, Mirza DF, et al. Impact of donor age in donation after cardiac death liver transplantation: Is the cut-off "60" still of relevance? Liver Transpl. 2018; 24 (3): 352-362.

Bibliografía

27. Tariciotti L, Rocha C, Perera MT, Gunson BK, Bramhall SR, Isaac J, et al. Is it time to extend liver acceptance criteria for controlled donors after cardiac death? *Transplantation*. 2011; 92: 1140–1146.
28. Mathur AK, Heimbach J, Steffick DE, Sonnenday CJ, Goodrich NP, Merion RM. Donation after cardiac death liver transplantation: predictors of outcome. *Am J Transplant*. 2010; 10 (11): 2512-2519.
29. Hessheimer AJ, Cárdenas A, García-Valdecasas JC, Fondevila C. Can we prevent ischemic-type biliary lesions in donation after circulatory determination of death liver transplantation? *Liver Transpl*. 2016; 22 (7): 1025-1033.
30. Casavilla A, Ramirez C, Shapiro R, Nghiem D, Miracle K, Bronsther O, et al. Experience with liver and kidney allografts from non-heart-beating donors. *Transplantation*. 1995; 59 (2): 197-203.
31. Miñambres E, Suberviola B, Dominguez-Gil B, Rodrigo E, Ruiz-San Millan JC, Rodríguez-San Juan JC, et al. Improving the outcomes of organs obtained from controlled donation after circulatory death donors using abdominal normothermic regional perfusion. *Am J Transplant*. 2017; 17 (8): 2165-2172.
32. Cursio R, Gugenheim J. Ischemia-reperfusion injury and ischemic-type biliary lesions following liver transplantation. *J Transplant*. 2012.
33. Nastos C, Kalimeris K, Papoutsidakis N, Tasoulis MK, Lykoudis PM, Theodoraki K, et al. Global consequences of liver ischemia/reperfusion injury. *Oxid Med Cell Longev*. 2014; 2014: 906965.
34. Dogan S, Aslan M. Hepatic ischemia-reperfusion injury and therapeutic strategies to alleviate cellular damage. *Hepatol Res*. 2011; 41 (2): 107-117.
35. Ildelfonso JA, Arias Díaz J. Fisiopatología de la lesión hepática por isquemia-reperfusión. *Cir Esp*. 2010; 87 (4): 202-209.

Bibliografía

36. O'Neill S, Roebuck A, Khoo E, Wigmore SJ, Harrison EM. A meta-analysis and meta-regression of outcomes including biliary complications in donation after cardiac death liver transplantation. *Transpl Int.* 2014; 27 (11): 1159–1174.
37. Doyle MB, Collins K, Vachharajani N, Lowell JA, Shenoy S, Nalbantoglu I, et al. Outcomes using grafts from donors after cardiac death. *J Am Coll Surg.* 2015; 221 (1): 142-152.
38. Meurisse N, Vanden Bussche S, Jochmans I, Francois J, Desschans B, Laleman W, et al. Outcomes of liver transplantations using donations after circulatory death: a single-center experience. *Transplant Proc.* 2012; 44 (9): 2868-2873.
39. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, Kaminski M, Abecassis M, Emond J, et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transpl.* 2010; 16 (8): 943-949.
40. Monbaliu D, Pirenne J, Talbot D. Liver transplantation using donation after cardiac death donors. *J Hepatol.* 2012; 56 (2): 474-485.
41. Lee DD, Singh A, Burns JM, Perry DK, Nguyen JH, Taner CB. Early allograft dysfunction in liver transplantation with donation after cardiac death donors results in inferior survival. *Liver Transpl.* 2014; 20: 1447-1453.
42. Leithead JA, Tariciotti L, Gunson B, Holt A, Isaac J, Mirza DF, et al. Donation after cardiac death liver transplant recipients have an increased frequency of acute kidney injury. *Am J Transplant.* 2012; 12 (4): 965-975.
43. Jay CL. Ischemic cholangiopathy after controlled donation after cardiac death liver transplantation: a meta-analysis. *Ann Surg.* 2011; 253 (2): 259-264.
44. Hernández-Alejandro R, Croome KP, Quan D, Mawardi M, Chandok N, Dale C, et al. Increased risk of severe recurrence of hepatitis C virus in liver transplant recipients of donation after cardiac death allografts. *Transplantation.* 2011; 92 (6): 686-689.

Bibliografía

45. Tang JX, Na N, Li JJ, Fan L, Weng RH, Jiang N. Outcomes of controlled donation after cardiac death compared with donation after brain death in liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Transplant Proc.* 2018; 50 (1): 33-41.
46. Wigmore SJ. Current challenges in liver transplantation following donation after cardiac death. *Transplantation.* 2010; 90: 1048–1049.
47. Lladó L, Fabregat J, Ramos E, Baliellas C, Torras J, Rafecas A. Complicaciones biliares tras el trasplante hepático. *Cir Esp.* 2012; 90 (1): 4-10.
48. Lladó L, Figueras J. Techniques of orthotopic liver transplantation. *HPB.* 2004; 6: 69–75.
49. Riediger C, Müller MW, Michalski CW, Hüser N, Schuster T, Kleeff J, et al. T-tube or no t-tube in the reconstruction of the biliary tract during orthotopic liver transplantation: systematic review and meta-analysis. *Liver Transpl.* 2010; 16: 705–717.
50. Seehofer D, Eurich D, Veltzke-Schlieker W, Neuhaus P. Biliary complications after liver transplantation: old problems and new challenges. *Am J Transplant.* 2013; 13 (2): 253-265.
51. Mourad MM, Algarni A, Liossis C, Bramhall SR. Aetiology and risk factors of ischaemic cholangiopathy after liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2014; 20(20): 6159-6169.
52. Skaro AI, Jay CL, Baker TB, Wang E, Pasricha S, Lyuksemburg V, et al. The impact of ischemic cholangiopathy in liver transplantation using donors after cardiac death—the untold story. *Surgery.* 2009; 146 (4): 543–553.
53. Buis CI, Verdonk RC, Van der Jagt EJ, van der Hilst CS, Slooff MJ, Haagsma EB, et al. Nonanastomotic biliary strictures after liver transplantation, part 1: Radiological features and risk factors for early vs. late presentation. *Liver Transpl.* 2007; 13 (5): 708-718.
54. Giesbrandt KJ, Bulatao IG, Keaveny AP, Nguyen JH, Paz-Fumagalli R, Taner CB. Radiologic characterization of ischemic cholangiopathy in donation-after-cardiac-death liver transplants and correlation with clinical outcomes. *AJR Am J Roentgenol.* 2015; 205 (5): 976-984.



Bibliografía

55. Hospital Regional Universitario de Málaga. Protocolo Clínico de Trasplante Hepático [Internet]. Málaga; 2010. Disponible en: <http://www.hospitalregionaldemalaga.es/LinkClick.aspx?fileticket=SpOjeczuy0c%3d&tabid=537>
56. Organización Nacional de Trasplantes. Documento de consenso para la valoración de donantes con serología positiva para el virus de la hepatitis C [Internet]. Madrid; 2019. Disponible en: http://www.ont.es/infesp/DocumentosDeConsenso/Documento%20Consenso%20Valoraci%C3%B3n%20Donantes%20Virus%20C_ABRIL2019.pdf
57. León Díaz FJ, Fernández Aguilar JL, Nicolás de Cabo S, Pérez Reyes M, Sánchez Pérez B, Montiel Casado C, et al. Combined flush with Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate and University of Wisconsin solutions in liver transplantation: preliminary results. *Transplant Proc.* 2018; 50 (2): 539-542.
58. De la Mata M, Cuende N, Huet J, Bernardos A, Ferrón JA, Santoyo J, et al. Model for end-stage liver disease score-based allocation of donors for liver transplantation: a Spanish multicenter experience. *Transplantation.* 2006; 82 (11): 1429-35.
59. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *Lancet Oncol.* 2009; 10 (1): 35-43.
60. Sánchez Pérez B. Influencia del tipo de perfusión del injerto – simultánea frente a secuencial – sobre parámetros hemodinámicos y clínicos en el trasplante hepático [Tesis doctoral]. Málaga: editorial; 2011.
61. Verna EC, Farrand ED, Elnaggar AS, Pichardo EM, Balducci A, Emond JC, et al. Basiliximab induction and delayed calcineurin inhibitor initiation in liver transplant recipients with renal insufficiency. *Transplantation.* 2011; 91 (11): 1254-1260.

Bibliografía

62. Olmedilla L, Pérez-Peña JM, Ripoll C, Garutti I, de Diego R, Salcedo M, et al. Early noninvasive measurement of the indocyanine green plasma disappearance rate accurately predicts early graft dysfunction and mortality after deceased donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2009; 15 (10): 1247-1253.
63. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004; 240 (2): 205–213.
64. Lee KW, Simpkins CE, Montgomery RA, Locke JE, Segev DL, Maley WR. Factors affecting graft survival after liver transplantation from donation after cardiac death donors. *Transplantation.* 2006; 82 (12): 1683-1688.
65. Croome KP, Mathur AK, Lee DD, Moss AA, Rosen CB, Heimbach JK, et al. Outcomes of donation after circulatory death liver grafts from donors 50 years or older: a multicenter analysis. *Transplantation.* 2018; 102 (7): 1108-1114.
66. Foley DP. Avoid rejecting livers from donation after circulatory death donors based on donor age alone. *Liver Transpl.* 2018; 24 (3): 325-326.
67. Cao Y, Shahrestani S, Chew HC, Crawford M, Macdonald PS, Laurence J, et al. Donation after circulatory death for liver transplantation: a meta-analysis on the location of life support withdrawal affecting outcomes. *Transplantation.* 2016; 100 (7): 1513-1524.
68. Taricotii L, Rocha C, Perera MT, Gunson BK, Bramhall SR, Isaac J, et al. Is it time to extend liver acceptance criteria for controlled donors after cardiac death? *Transplantation.* 2011; 92 (10): 1140-1146.
69. Dubbeld J, van Hoek B, Ringers J. Use of a liver from donor after cardiac death: is it appropriate for the sick or the stable? *Curr Opin Organ Transplant.* 2011; 16 (2): 239-242.

Bibliografía

70. Taner CB, Bulatao IG, Arasi LC, Perry DK, Willingham DL, Sibulesky L, et al. Liver transplantation in the critically ill: donation after cardiac death compared to donation after brain death grafts. *Ann Hepatol.* 2012; 11 (5): 679-685.
71. Jay CL, Skaro AI, Ladner DP, Wang E, Lyukseburg V, Chang Y, Xu H, et al. Comparative effectiveness of donation after cardiac death versus donation after brain death liver transplantation: recognizing who can benefit. *Liver Transpl.* 2012; 18 (6): 630–640.
72. Selck FW, Grossman EB, Ratner LE, Renz JF. Utilization, outcomes, and retransplantation of liver allografts from donation after cardiac death: implications for further expansion of the deceased-donor pool. *Ann Surg.* 2008; 248 (4): 599-607.
73. Dubbeld J, Hoekstra H, Farid W, Ringers J, Porte RJ, Metselaar HJ, et al. Similar liver transplantation survival with selected cardiac death donors and brain death donors. *Br J Surg.* 2010; 97 (5): 744-753.
74. Wells M, Croome KM, Janik T, Hernandez-Alejandro RM, Chandok NM. Comparing outcomes of donation after cardiac death versus donation after brain death in liver transplant recipients with hepatitis C: a systematic review and meta-analysis. *Can J Gastroenterol Hepatol.* 2014; 28 (2): 103-108.
75. Townsend SA, Monga MA, Nightingale P, Mutimer D, Elsharkawy AM, Holt A. Hepatitis C virus recurrence occurs earlier in patients receiving donation after circulatory death liver transplant grafts compared with those receiving donation after brainstem death grafts. *Transplant Proc.* 2017; 49 (9): 2129-2134.
76. Sundaram V, Choi G, Jeon CY, Ayoub WS, Nissen NN, Klein AS, et al. Donation after cardiac death liver transplantation in primary sclerosing cholangitis: proceed with caution. *Transplantation.* 2015; 99: 973-978.
77. Perry DK, Willingham DL, Sibulesky L, Bulatao IG, Nguyen JH, Taner CB. Should donation after cardiac death liver grafts be used for retransplantation? *Ann Hepatol.* 2011; 10 (4):482-485.

Bibliografía

78. Ruiz P, Gastaca M, Bustamante FJ, Ventoso A, Palomares I, Prieto M, et al. Favorable outcomes after liver transplantation with normothermic regional perfusion from donors after circulatory death: a single-center experience. *Transplantation*. 2019; 103 (5): 938-943.
79. Croome KP, Wall W, Quan D, Vangala S, McAlister V, Marotta P, et al. Evaluation of the updated definition of early allograft dysfunction in donation after brain death and donation after cardiac death liver allografts. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2012; 11 (4): 372-376.
80. Salvalaggio P, Afonso RC, Felga G, Ferraz-Neto BH. A proposal to grade the severity of early allograft dysfunction after liver transplantation. *Einstein (Sao Paulo)*. 2013; 11 (1): 23-31.
81. Greig PD, Woolf GM, Sinclair SB, Abecassis M, Strasberg SM, Taylor BR, et al. Treatment of primary liver graft nonfunction with prostaglandin E1. *Transplantation*. 1989; 48 (3): 447-453.
82. Pareja E, Cortes M, Hervás D, Mir J, Valdivieso A, Castell JV, et al. A score model for the continuous grading of early allograft dysfunction severity. *Liver Transpl*. 2015; 21 (1): 38-46.
83. Jochmans I, Fieuws S, Monbaliu D, Pirenne J. "Model for Early Allograft Function" outperforms "early allograft dysfunction" as a predictor of transplant survival. *Transplantation*. 2017; 101 (8): 258-264.
84. Hong JC, Yersiz H, Kositamongkol P, Xia VW, Kaldas FM, Petrowsky H, et al. Liver transplantation using organ donation after cardiac death. A clinical predictive index for graft failure-free survival. *Arch Surg*. 2011; 146 (9): 1017-1023.
85. Leithead JA, Rajoriya N, Gunson BK, Muiesan P, Ferguson JW. The evolving use of higher risk grafts is associated with an increased incidence of acute kidney injury after liver transplantation. *J Hepatol* 2014; 60: 1180-1186.
86. Rahman S, Davidson BR, Mallett SV. Early acute kidney injury after liver transplantation: Predisposing factors and clinical implications. *World J Hepatol*. 2017; 9 (18): 823-832.

Bibliografía

87. Wadei HM, Lee DD, Croome KP, Mai L, Leonard D, Mai ML, et al. Early allograft dysfunction is associated with higher risk of renal nonrecovery after liver transplantation. *Transplant Direct.* 2018; 4 (4): 352.
88. Kalisvaart M, Schlegel A, Umbro I, de Haan JE, Scalera I, Polak WG, et al. The impact of combined warm ischemia time on development of acute kidney injury in donation after circulatory death liver transplantation: stay within the golden hour. *Transplantation.* 2018; 102 (5): 783-793.
89. Ruebner RL, Reese PP, Abt PL. Donation after cardiac death liver transplantation is associated with increased risk of end-stage renal disease. *Transpl Int.* 2014; 27 (12): 1263-1271.
90. DeOliveira ML, Jassem W, Valente R, Khorsandi SE, Santori G, Prachalias A, et al. Biliary complications after liver transplantation using grafts from donors after cardiac death: results from a matched control study in a single large volume center. *Ann Surg.* 2011; 254 (5): 716-722.
91. Chan EY, Olson LC, Kisthard JA, Perkins JD, Bakthavatsalam R, Halldorson JB, et al. Ischemic cholangiopathy following liver transplantation from donation after cardiac death donors. *Liver Transpl.* 2008; 14 (5): 604–610.
92. Foley DP, Fernandez LA, Levenson G, Anderson M, Mezrich J, Sollinger HW, et al. Biliary complications after liver transplantation from donation after cardiac death donors: an analysis of risk factors and long-term outcomes from a single center. *Ann Surg.* 2011; 253 (4): 817-825.
93. Baccarani U, Isola M, Adani GL, Avellini C, Lorenzin D, Rossetto A, et al. Steatosis of the hepatic graft as a risk factor for post-transplant biliary complications. *Clin Transplant.* 2010; 24: 631-635.

Bibliografía

94. Coffey JC, Wanis KN, Monbaliu D, Gilbo N, Selzner M, Vachharajani N, et al. The influence of functional warm ischemia time on DCD liver transplant recipients' outcomes. *Clin Transplant*. 2017; 31(10).
95. Taner CB, Bulatao IG, Willingham DL, Perry DK, Sibulesky L, Pungpapong S, et al. Events in procurement as risk factors for ischemic cholangiopathy in liver transplantation using donation after cardiac death donors. *Liver Transpl*. 2012; 18 (1): 101-112.
96. Stewart ZA, Cameron AM, Singer AL, Montgomery RA, Segev DL. Histidine-Tryptophan-Ketoglutarate (HTK) is associated with reduced graft survival in deceased donor livers, especially those donated after cardiac death. *Am J Transplant* 2009; 9 (2): 286-293.
97. Hessheimer AJ, Coll E, Torres F, Ruíz P, Gastaca M, Rivas JI, et al. Normothermic regional perfusion vs. super-rapid recovery in controlled donation after circulatory death liver transplantation. *J Hepatol*. 2019; 70 (4): 658-665.
98. Kubal C, Mangus R, Fridell J, Saxena R, Rush N, Wingler M, et al. Optimization of perioperative conditions to prevent ischemic cholangiopathy in donation after circulatory death donor liver transplantation. *Transplantation*. 2016; 100 (8): 1699-1704.
99. Pietersen L, van Hoek B, Braat AE. Use of thrombolytic therapy in DCD liver transplantation does not seem to improve outcome. *Am J Transplant*. 2018; 18 (4): 1029.
100. Pine JK, Aldouri A, Young AL, Davies MH, Attia M, Toogood GJ, et al. Liver transplantation following donation after cardiac death: an analysis using matched pairs. *Liver Transpl*. 2009; 15 (9): 1072-1082.
101. Blok JJ, Detry O, Putter H, Rogiers X, Porte RJ, van Hoek B, et al. Longterm results of liver transplantation from donation after circulatory death. *Liver Transpl*. 2016; 22 (8): 1107-1114.
102. Croome KP, Lee DD, Keaveny AP, Taner CB. Improving national results in liver transplantation using grafts from donation after cardiac death donors. *Transplantation*. 2016; 100 (12): 2640-2647.

Bibliografía

103. Kollmann D, Sapisochin G, Goldaracena N, Hansen BE, Rajakumar R, Selzner N, et al. Expanding the donor pool: donation after circulatory death and living liver donation do not compromise the results of liver transplantation. *Liver Transpl.* 2018; 24 (6): 779-789.
104. Schlegel A, Kalisvaart M, Scalera I, Laing RW, Mergental H, Mirza DF, et al. The UK DCD Risk Score: A new proposal to define futility in donation-after-circulatory-death liver transplantation. *J Hepatol.* 2018; 68 (3): 456-464.
105. Hong JC, Yersiz H, Kositamongkol P, Xia VW, Kaldas FM, Petrowsky H, et al. Liver transplantation using organ donation after cardiac death: a clinical predictive index for graft failure-free survival. *Arch Surg.* 2011; 146: 1017–1023.
106. Khorsandi S, Giorgakis E, Vilca-Melendez H, O'Grady J, Heneghan M, Aluvihare V, et al. Developing a donation after cardiac death risk index for adult and pediatric liver transplantation. *World J Transplant.* 2017; 7: 203–212.
107. Jay C, Ladner D, Wang E, Lyuksemburg V, Kang R, Chang Y, et al. A comprehensive risk assessment of mortality following donation after cardiac death liver transplant – An analysis of the national registry. *J Hepatol.* 2011; 55 (4): 808-813.