

Tesis Doctoral



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

Programa de Doctorado en BIOMEDICINA, INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL Y NUEVAS
TECNOLOGÍAS EN SALUD

Facultad de Medicina

Universidad de Málaga

Validez del Factor V en el diagnóstico de la disfunción precoz de injerto tras el trasplante hepático

Doctoranda:

Claudia Sánchez González

Directores:

José Luis Fernández Aguilar

Belinda Sánchez Pérez

Tutor:

Julio Santoyo Santoyo


Málaga 2024





UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AUTORA: Claudia Sánchez González

 <https://orcid.org/0009-0000-6865-3751>

EDITA: Publicaciones y Divulgación Científica. Universidad de Málaga



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





DECLARACIÓN DE AUTORÍA Y ORIGINALIDAD DE LA TESIS PRESENTADA PARA OBTENER EL TÍTULO DE DOCTOR

D./Dña CLAUDIA SÁNCHEZ GONZÁLEZ

Estudiante del programa de doctorado EN BIOMEDICINA, INVESTIGACIÓN TRASLACIONAL Y NUEVAS TECNOLOGÍAS EN SALUD de la Universidad de Málaga, autor/a de la tesis, presentada para la obtención del título de doctor por la Universidad de Málaga, titulada: VALIDEZ DEL FACTOR V EN EL DIAGNÓSTICO DE LA DISFUNCIÓN PRECOZ DE INJERTO TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO.

Realizada bajo la tutorización de JULIO SANTOYO SANTOYO y dirección de JOSÉ LUIS FERNÁNDEZ AGUILAR Y BELINDA SÁNCHEZ PÉREZ

DECLARO QUE:

La tesis presentada es una obra original que no infringe los derechos de propiedad intelectual ni los derechos de propiedad industrial u otros, conforme al ordenamiento jurídico vigente (Real Decreto Legislativo 1/1996, de 12 de abril, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de Propiedad Intelectual, regularizando, aclarando y armonizando las disposiciones legales vigentes sobre la materia), modificado por la Ley 2/2019, de 1 de marzo.

Igualmente asumo, ante a la Universidad de Málaga y ante cualquier otra instancia, la responsabilidad que pudiera derivarse en caso de plagio de contenidos en la tesis presentada, conforme al ordenamiento jurídico vigente.

En Málaga, a 17 de ENERO de 2025.

Fdo.: CLAUDIA SÁNCHEZ GONZÁLEZ Doctorando/a	Fdo.: JULIO SANTOYO SANTOYO Tutor/a
Fdo.: JOSÉ LUIS FERNÁNDEZ AGUILAR BELINDA SÁNCHEZ PÉREZ Director/es de tesis	



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

D. José Luis Fernández Aguilar, Facultativo Especialista del Área de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplantes del Hospital Regional Universitario de Málaga

D.ª Belinda Sánchez Pérez, profesora asociada adscrita al Área de Especialidades Quirúrgicas, Bioquímica e Inmunología y Facultativa Especialista del Área de Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplantes del Hospital Regional Universitario de Málaga

D. Julio Santoyo Santoyo, profesor titular adscrito al Área de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad de Málaga y Jefe de Servicio del Cirugía General, Aparato Digestivo y Trasplantes del Hospital Regional Universitario de Málaga

CERTIFICAN QUE D.ª Claudia Sánchez González ha obtenido y estudiado personalmente bajo nuestra dirección los datos clínicos necesarios para la realización de su Tesis Doctoral, titulada: "Validez del Factor V en el diagnóstico de la disfunción precoz de injerto tras el trasplante hepático", que consideramos tiene el contenido y rigor científico necesario para ser sometido al superior juicio de la Comisión que nombre la Universidad de Málaga para optar a grado de Doctor.

Y que la publicación en coautoría que avala la presentación de esta tesis y cuya referencia es:

Sanchez-Gonzalez C, Fernández Aguilar JL, Sánchez Pérez B, Santoyo Santoyo J. Value of factor v in the diagnosis of early graft dysfunction after liver transplantation. internal validation. Liver Transpl. Published online October 2, 2024. doi:10.1097/LVT.0000000000000500

no ha sido utilizada en tesis anteriores ni en la Universidad de Málaga ni en otras universidades.

Y para que conste, en cumplimiento de las disposiciones vigentes, expedimos el presente certificado en

Málaga a 17 de enero de dos mil veinticinco.

Firman todos.

Director/es

Director: D. José Luis Fernández Aguilar Directora: Dra. Belinda Sánchez Pérez

Tutor: Dr. Julio Santoyo Santoyo



*“Pregúntate si lo que estás haciendo hoy
te acerca al lugar en el que quieres estar mañana”*

Walt Disney



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

AGRADECIMIENTOS

Quisiera dar las gracias a todas las personas fundamentales sin las cuales esta tesis doctoral no hubiese visto la luz.

En primer lugar al gran equipo que llevo detrás, o más bien de la mano a mi lado: mis directores de tesis. José Luís y Belinda, mis ejemplos a seguir en el hospital desde antes de elegir especialidad. Gracias por descubrirme, por confiar y apostar por mí, por entenderme, por cubrirme las espaldas y por enseñarme con paciencia, mucha paciencia, a ser buena cirujana sin perder la empatía con los pacientes. A ti por tu serenidad, cariño y comprensión, y a ti por tu energía, tu corazón y tu fuerza. El tiempo es el regalo más preciado que alguien puede hacerte, así que gracias por todo lo que me regaláis cada día.

A mi familia, en especial a mamá, papá, mis hermanas, Steven y mis pequeños sobrinos, por escucharme hablar tanto de esta tesis sin queja alguna, por seguir atentamente todo el proceso y por intentar comprenderla aunque se escape de vuestro entendimiento. Gracias por entender mi ausencia en algunos planes y las horas de vuestro lado que me ha robado mi tesis. Vuestro apoyo y amor dan sentido a cada paso que doy.

A mi pareja, Luís, gracias por encender el fuego de querer más, por empujarme a ser mejor. Gracias por jamás frenar mi ritmo sino impulsarme a coger más velocidad, a correr a mi lado o a dar un paso al lado cuando ha hecho falta. Por entender la ausencia y exprimir la presencia. Por ser como eres, por tu mente increíble que desafía a la mía y me pone a prueba para superarme. Gracias por vivir mis logros como tuyos. Juntos todo parece posible. Juntos todo es posible.

A Julio, mi tutor de tesis y jefe de servicio. Gracias por alentarnos a trabajar y estudiar cada día, y por exigir lo mejor de cada uno de nosotros. Gracias por todos los conocimientos y el pensamiento clínico que nos inculcas cada día.

A todos los integrantes del equipo de trasplante hepático del Hospital Regional de Málaga, tanto compañeros, como donantes, familiares y receptores. Sin la ayuda y disponibilidad de unos y la solidaridad y altruismo de los otros este trabajo no hubiese sido posible.

ÍNDICE



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

ÍNDICE

Abreviaturas	17
Índice de tablas	19
Índice de figuras	21
Resumen	23
I. Introducción	25
1. <u>Contexto histórico y situación actual del trasplante hepático</u>	27
2. <u>Complicaciones del trasplante hepático</u>	32
A. <i>Complicaciones inmediatas o precoces</i>	32
B. <i>Complicaciones intermedias</i>	33
C. <i>Complicaciones tardías</i>	33
3. <u>Disfunción primaria de injerto hepático</u>	35
3.1 Disfunción precoz y fallo primario de injerto	35
3.2 Causas de la disfunción primaria de injerto	36
A. <i>Relacionados con el donante</i>	36
B. <i>Relacionados con el acto quirúrgico</i>	38
C. <i>Relacionados con el receptor</i>	40
3.3 Criterios diagnósticos	41
A. <i>Test funcionales</i>	42
B. <i>Test analíticos</i>	43
C. <i>Escores clínicos</i>	43
4. <u>Factor V de la coagulación</u>	49
5. <u>Glutámico-pirúvico transaminasa: GPT</u>	50
II. Hipótesis y objetivos.....	53
1. <u>Hipótesis de trabajo</u>	55
2. <u>Objetivos</u>	56

2.1	Objetivos primarios	56
2.2	Objetivos secundarios	56
III.	Material y métodos	57
1.	<u>Diseño del estudio y selección de pacientes</u>	59
1.1	Estudio piloto.....	59
1.2	Validación interna.....	60
2.	<u>Recogida de datos</u>	61
3.	<u>Definiciones de variables</u>	62
4.	<u>Factor V de la coagulación</u>	62
5.	<u>Análisis estadístico</u>	63
6.	<u>Cumplimiento de principios éticos en materia de investigación biomédica</u>	65
IV.	Resultados	67
1.	<u>Estudio piloto</u>	69
1.1	Pacientes a estudio.....	69
1.2	Factor V de la coagulación.....	71
1.3	Glutamato pirúvico transaminasa: GPT.....	73
1.4	Factor V + glutamato pirúvico transaminasa.....	75
2.	<u>Validación interna</u>	77
2.1	Pacientes a estudio.....	77
2.2	Pérdida de injerto a los 90 días	79
2.3	Pérdida de injerto a los 7 días	82
2.4	Supervivencia.....	85
2.5	Comparación con el Model for Early Allograft Function	87
2.6	Comparación con la proteína C reactiva.....	90
V.	Discusión	95
1.	<u>Estudio piloto</u>	97
1.1	Muestra del estudio.....	97

1.2 Factor V de la coagulación.....	98
1.3 Glutamato pirúvico transaminasa: GPT.....	102
1.4 Factor V + glutamato-pirúvico transaminasa	105
2. <u>Validación interna</u>	108
2.1. Muestra del estudio	109
2.2. Pérdida de injerto a los 90 días	111
2.3. Pérdida de injerto a los 7 días	119
2.4. Supervivencia	123
2.5. Comparación con el Model for Early Allograft Function	124
2.6. Comparación con la proteína C reactiva	129
3. <u>Limitaciones del estudio</u>	133
3.1 Limitaciones del estudio piloto.....	133
3.2 Limitaciones de la validación interna	133
4. <u>Consideraciones para futuras investigaciones</u>	134
VI. Conclusión.....	137
VII. Bibliografía	141

ABREVIATURAS

AH: arteria hepática	FPI: fallo primario de injerto
ATP: adenosín trifosfato	FV: factor V de la coagulación
AUC: área bajo la curva	GH: hormona del crecimiento
BT: bilirrubina total	GOT: glutámico-oxalacético transaminasa
CES: células endoteliales sinusoidales	GPT: glutámico-pirúvico transaminasa
CH: concentrado de hematíes	ICG: verde de indocianina
CHAID: Chi-squared Automatic Interaction Detector	IMC: índice de masa corporal
CI95: intervalo de confianza al 95%	INR: índice internacional normalizado
DA: donante en asistolia	IV: via intravenosa
DPI: disfunción precoz de injerto	L-GrAFT: Liver Graft Assessment Following Transplantation score
DPO: día postoperatorio	LiMAx: test de aliento con metacetina
E: especificidad	LIR: lesión por isquemia-reperusión
EASE: Early Allograft Failure Simplified Estimation score	ME: muerte encefálica
ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea	MEAF: Model for Early Allograft Function Scoring
	MELD: Model for End-stage Liver Disease

OR: odds ratio

PCR: proteína C reactiva

RIQ: rango intercuartílico

ROC: Característica Operativa del
Receptor

ROS: radicales libres de oxígeno

S: sensibilidad

TH: trasplante hepático

TIT: tiempo de isquemia total

UCI: unidad de cuidados intensivos

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Evolución de la supervivencia del receptor tras trasplante hepático en España ..	29
Tabla 2. Algunos criterios de Disfunción Primaria de Injerto	46
Tabla 3. Comparativa criterios actuales de Disfunción Primaria de Injerto	47
Tabla 4. Características de los pacientes incluidos en el estudio piloto.....	70
Tabla 5. Media FV en los casos y los controles (DPO1, DPO2, DPO3)	71
Tabla 6. Resultados de la tabla de contingencia y χ^2 del FV.....	72
Tabla 7. Resultados de Regresión Logística de FV y de GPT	74
Tabla 8. Resultados de la tabla de contingencia y χ^2 de la GPT	74
Tabla 9. Resultados de Regresión Logística Multivariante con FV y GPT	75
Tabla 10. Resultados de la tabla de contingencia y χ^2 de ambos criterios.....	75
Tabla 11. Características de los pacientes incluidos en el estudio de validación.....	78
Tabla 12. Resultados de la tabla de contingencia y χ^2 de ambos criterios vs pérdida a los 90 días	79
Tabla 13. Resultados de Regresión Logística Multivariante: pérdida a los 90 días	79
Tabla 14. FV+GPT vs pérdida por disfunción severa a los 7 días	82
Tabla 15. Resultados de Regresión Logística Multivariante: disfunción grave.....	82
Tabla 16. Características de los pacientes del subgrupo MEAF.....	88
Tabla 17. Valores de los Componentes y del MEAF en la Población de Estudio	89
Tabla 18. Comparación de MEAF y FV+GPT para la pérdida de injerto a los 90 días.....	89
Tabla 19. Comparación de MEAF y FV+GPT para la pérdida de injerto a los 7 días.....	90
Tabla 20. Características de los pacientes del subgrupo PCR.....	91

Tabla 21. Comparación de PCR y FV+GPT para la pérdida de injerto a los 90 días.....	92
Tabla 22. Comparación de PCR y FV+GPT para la pérdida de injerto a los 7 días.....	92
Tabla 23. Pacientes con pérdida de injerto que no cumplen criterios. Piloto	108
Tabla 24. Pacientes con pérdida de injerto que no cumplen criterios. Validación	113

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Complicaciones del trasplante hepático según momento de aparición	34
Figura 2. Criterios comunes de donantes de criterios expandidos	38
Figura 3. Lesión por isquemia-reperfusión.....	41
Figura 4. Criterios de Fallo Primario de Injerto	48
Figura 5. Curva ROC del FV y GPT en DPO 2.....	73
Figura 6. FV < 37,5 + GPT>1539 vs supervivencia del injerto.....	76
Figura 7. Probabilidad de pérdida de injerto a los 90 días según grupos de FV y GPT	80
Figura 8. Árbol CHAID para la pérdida de injerto a los 90 días	81
Figura 9. Probabilidad de pérdida de injerto a los 7 días según grupos de FV y GPT	83
Figura 10. Árbol CHAID para la pérdida de injerto a los 7 días	84
Figura 11. . Supervivencia del injerto y supervivencia global	85
Figura 12. Supervivencia global del paciente a los 90 días	86

RESUMEN

Introducción

La disfunción primaria del injerto es una de las principales complicaciones postrasplante, no existiendo consenso en su diagnóstico. Actualmente, los criterios de Olthoff son los más usados, basados en parámetros analíticos en el séptimo día postrasplante. La falta de consenso y su diagnóstico tardío manifiestan la necesidad de unos parámetros precoces.

Hipótesis de trabajo y objetivos

El Factor V de la coagulación está estrechamente relacionado con la disfunción del injerto y puede predecir su pérdida de forma precoz.

El objetivo del estudio es valorar la aplicabilidad del factor V para el diagnóstico de la disfunción del injerto y su capacidad predictiva de la pérdida del mismo en los primeros 90 días.

Material y métodos

Se desarrolló un estudio piloto de casos y controles evaluando el factor V y la GPT. A la luz de los resultados se realizó una validación interna mediante un estudio de cohorte retrospectivo, incluyendo pacientes trasplantados hepáticos desde 2012 hasta 2023. Se comparó los niveles de FV y de GPT respecto a la pérdida de injerto a los 90 días, estudiando su capacidad discriminativa mediante curvas ROC. Se eligió el día postoperatorio con mayor poder discriminativo y se estableció el punto de corte óptimo, estudiando su capacidad predictiva para la pérdida de injerto a los 90 y a los 7 días.

Resultados

Se incluyeron 81 pacientes en el estudio piloto y 513 en la validación interna.

En el estudio piloto el FV en el segundo día postoperatorio obtuvo el AUC mayor (0,89) seleccionándose un punto de corte de 37,50 (S 70%, E 91%). La GPT obtuvo un AUC de 0,77, seleccionándose un punto de corte de 1539 (S 66%, E 82%). Al combinar ambos puntos de corte se alcanzó una especificidad del 96, con una sensibilidad del 56% y una OR de 33.

En la validación interna el FV $37,50 + GPT > 1539$ obtuvieron una especificidad del 99% con una sensibilidad del 44% y una OR de 74. En el subanálisis realizado a los 7 días, se obtuvo una sensibilidad del 100% y una especificidad del 98%. En el análisis de supervivencia actuarial se encontraron diferencias significativas tanto en la supervivencia global del paciente como del injerto entre aquellos que presentaban un FV $< 37,50 + GPT > 1539$ y los que no.

Conclusión

El factor V es un marcador fiable y precoz de la pérdida de injerto a los 90 días. La asociación de un factor V inferior a 37,50 junto con una GPT superior a 1539 presentan una alta especificidad para predecir en el segundo día postoperatorio la pérdida de injerto en los primeros 3 meses.

I. INTRODUCCIÓN

1. CONTEXTO HISTORICO Y SITUACIÓN ACTUAL DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

El trasplante de órgano sólido es considerado uno de los mayores hitos de la medicina, evolucionando desde procedimientos experimentales hasta ser considerado el tratamiento definitivo de muchas enfermedades. No fue hasta 1963 cuando se realizó el primer trasplante hepático (TH) por Thomas Starzl en la Universidad de Colorado en un niño de 3 años con diagnóstico de atresia congénita de vías biliares¹. El procedimiento tuvo un desenlace fatal durante la intervención a las 4 horas de la revascularización debido a un sangrado incontrolable. Desde entonces y hasta 1967 se llevaron a cabo nuevos intentos de TH desembocando, desgraciadamente, en exitus intra o perioperatorio². Sin embargo, estos resultados desfavorables sirvieron de motivación para continuar mejorando la técnica y la inmunosupresión hasta lograr el año de supervivencia del receptor en 1967³.

Las complicaciones infecciosas y el rechazo crónico fueron las principales causas de exitus temprano y tardío respectivamente, por lo que la mejora significativa de la supervivencia del TH apareció de la mano de nuevos inmunosupresores y fármacos antimicrobianos⁴. De hecho, en 1979 la aparición de la ciclosporina A, introducida por Calne en dos receptores, supuso un hito en la historia del TH⁵.

A pesar de todo lo anterior, el verdadero impulso en la historia del trasplante surgió en 1983 tras la conferencia de consenso del National Institute of Health en Bethesda (Maryland, USA) en el que, por fin, se consideró el TH como tratamiento de ciertas enfermedades hepáticas⁶.

Como es lógico no es posible hablar de la historia del TH sin mencionar a los donantes, parte

INTRODUCCION

imprescindible en este procedimiento. En sus inicios el número de donantes no era una preocupación, sin embargo, un problema fue su íntima relación con la definición legal de muerte encefálica (ME). Antes de la llegada del trasplante el concepto de fallecimiento no era más que el cese de latido cardiaco y respiración detectable. Con la llegada de la era del trasplante una definición más exacta era necesaria para poder iniciar la extracción de órganos. El concepto de muerte encefálica se introdujo en 1968 por el Comité Ad Hoc de la Escuela de Medicina de Harvard⁷ y fue aceptado y usado por los diferentes programas de TH². Sin embargo, el aumento en la demanda de injertos hepáticos en los años 90 llevó al desarrollo de técnicas de extracción orgánica en donantes en asistolia (DA)⁸⁻¹⁰. Este cambio de mentalidad ampliando el concepto de “solo donante en muerte encefálica” a “también en asistolia” y fundamentalmente con la aplicación de la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) ha supuesto una diversificación en la fuente de donantes, aunque la muerte encefálica se sigue postulando como la predominante hoy en día.

En España el primer TH tuvo lugar en 1974 en el Hospital de Bellvitge por el Dr. Jaurrieta y el Dr. Margarit¹¹ superando los 33.000 trasplantes en 2023¹². Con esta asombrosa evolución nos hemos posicionado en el pódium de los países que realizan trasplantes de órgano sólido, con la tasa más alta del mundo por millón de población¹³. Asimismo, hemos presenciado un cambio en el tipo de donante, con un incremento en el porcentaje de DA (un 0,20% en 2004 llegando al 37,64% en 2023)¹⁴. La supervivencia del receptor ha ido aumentando a la par que lo ha hecho la experiencia, alcanzando en el 2022 una supervivencia del 97.3% al mes y 90.7% al año (Tabla 1)¹⁵.

Tabla 1. Evolución de la supervivencia del receptor tras trasplante hepático en España

PERIODO TRASPLANTE	1 MES	3 MESES	1 AÑO
1984-2004	93%	89.1%	83.4%
2005-2007	95.5%	92.5%	87.4%
2008-2010	96%	92.9%	87.2%
2011-2013	96.4%	93.9%	88.1%
2014-2016	97%	95.3%	91.9%
2017-2019	97.1%	95.6%	93.4%
2020-2022	97.3%	95.3%	90.7%

En 2023, el Hospital Regional Universitario de Málaga se posicionaba como el 8º centro en cuanto a número de trasplantes realizados de los 28 que actualmente realizan trasplantes hepáticos en nuestro país¹⁴, iniciando su programa en 1997 y superando los 1200 trasplantes actualmente.

Según el protocolo de dicho hospital¹⁶ las indicaciones para el TH son las siguientes:

1. Enfermedades hepáticas crónicas:

- 1.1. Colestásicas
- 1.2. Cirrosis Biliar Primaria
- 1.3. Cirrosis Biliar Secundaria
- 1.4. Colangitis Esclerosante Primaria
- 1.5. Atresia de Vías Biliares
- 1.6. Enfermedad de Caroli

INTRODUCCION

- 1.7. Síndromes Colestáticos Familiares
 - 1.8. Parenquimatosas
 - 1.9. Cirrosis Hepática de etiología viral (B, C, D)
 - 1.10. Cirrosis Hepática en pacientes coinfectados por VIH
 - 1.11. Cirrosis Hepática Alcohólica
 - 1.12. Cirrosis Hepática inducida por Drogas
 - 1.13. Cirrosis Hepática Autoinmune
 - 1.14. Cirrosis Criptogenética
 - 1.15. Vasculares
 - 1.16. Enfermedad Venó-Oclusiva
 - 1.17. Síndrome de Budd-Chiari
 - 1.18. Fibrosis Hepática Congénita
2. Enfermedades neoplásicas hepáticas:
- 2.1. Hepatocarcinoma
 - 2.2. Metástasis de Tumores Neuroendocrinos
 - 2.3. Otras Neoplasias Hepáticas
 - 2.4. Fallo hepático agudo o subagudo
 - 2.5. Secundaria a Virus (A, B, C, D)
 - 2.6. Drogas
 - 2.7. Enfermedad de Wilson
 - 2.8. Síndrome de Reye
 - 2.9. Criptogenética

INTRODUCCION

3. Enfermedades metabólicas

- 3.1. Déficit de Alfa-1 Antitripsina
- 3.2. Enfermedad de Wilson
- 3.3. Hemocromatosis
- 3.4. Protoporfiria
- 3.5. Hiperlipoproteinemia Homocigótica del tipo II
- 3.6. Tirosinemia
- 3.7. Síndrome de Cligler-Najjar tipo I
- 3.8. Deficiencias enzimáticas en el ciclo de la Urea
- 3.9. Aciduria Orgánica
- 3.10. Hemofilia
- 3.11. Galactosemia
- 3.12. Colestasis Familiar
- 3.13. Síndrome de Sanfilippo
- 3.14. Deficiencias de factores de la coagulación

2. COMPLICACIONES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

Las complicaciones tras el TH se pueden dividir según el tiempo de aparición en¹⁶⁻¹⁹:

A. COMPLICACIONES INMEDIATAS O PRECOCES: las que ocurren en los primeros 30 días tras el TH. Principalmente incluyen:

a. Complicaciones técnicas:

- i. Complicaciones arteriales: las complicaciones de la arteria hepática (AH) son la causa más frecuente de morbimortalidad de origen vascular en el TH. Incluyen la trombosis (complicación vascular más frecuente y segunda causa de disfunción de injerto), la estenosis y el pseudoaneurisma.
- ii. Complicaciones venosas: son menos frecuentes que las arteriales. Pueden ocurrir tanto a nivel de la vena porta (trombosis o estenosis) como de la vena cava, ya sea retrohepática o suprahepática (esta última se presentará con disfunción hepática).
- iii. Complicaciones biliares: incluyen tanto la fístula biliar como la estenosis biliar.

b. Complicaciones infecciosas: con un perfil de microorganismos similares a los del paciente inmunocompetente, sobre todo, nosocomiales y fúngicas.

c. Rechazo del injerto: de tipo humoral (muy infrecuente) o celular agudo (la forma más frecuente).

d. Hemorragia postoperatoria: principalmente en las primeras 48 horas.

e. Disfunción del injerto: tema en el que se centra la presente tesis doctoral y el cual será desarrollado más extensamente en el siguiente apartado.

INTRODUCCION

B. COMPLICACIONES INTERMEDIAS: tras el primer mes y hasta el sexto mes tras el TH.

a. Complicaciones infecciosas: a medida que persiste el estado de inmunosupresión del receptor aumenta el riesgo de infecciones oportunistas y por patógenos no convencionales.

b. Rechazo crónico

c. Estenosis tardías: las trombosis de la AH tras 4 semanas del TH se presentan característicamente con afectación biliar (bilomas intrahepáticos y estenosis) pero función hepática conservada.

C. COMPLICACIONES TARDIAS: pasados los primeros 6 meses post-trasplante.

Principalmente relacionadas con problemas médicos (hipertensión, diabetes mellitus, dislipemia, insuficiencia renal, síndrome metabólico, etc.) o recurrencias de la enfermedad de base.

Figura 1. Complicaciones del trasplante hepático según momento de aparición

PRECOCES (1 ^{er} mes)	INTERMEDIAS (1-6 meses)	TARDIAS (≥ 6 meses)
Disfunción de injerto		
Complicaciones técnicas		
TAH		
Fístula biliar →		
Estenosis de anastomosis	Estenosis tardías secundarias a TAH/isquemia →	
Infecciones		
Nosocomiales → (bacteriemia, ITU, infecciones de catéter...)		
Fúngicas → (cándida, aspergillus)	Oportunistas → (Nocardia, Listeria, Pneumocistis, Toxoplasma, CMV, VEB...)	
Rechazo		
Agudo →	Crónico →	
		Médicas → (HTA, DM, DL, obesidad)
		Neoplasias →
		Recurrencia →

DL: dislipemia; DM: diabetes mellitus; HTA: hipertensión; ITU: infección del tracto urinario;

TAH: trombosis arteria hepática.

NOTA: Se recogen las principales complicaciones tras el TH según su momento de aparición, señalando con flechas el intervalo de tiempo en el que pueden darse cada una.

3. DISFUNCIÓN PRIMARIA DE INJERTO HEPÁTICO

3.1. DISFUNCIÓN PRECOZ Y FALLO PRIMARIO DE INJERTO

La disfunción primaria de injerto es una de las principales complicaciones tempranas tras el TH¹⁷⁻¹⁹. Además, se posiciona como una de las complicaciones más temidas por los cirujanos debido a sus graves consecuencias, pudiendo desembocar en la necesidad de un trasplante o en el exitus del paciente.

La disfunción primaria de injerto se puede dividir en: disfunción precoz de injerto (DPI) y fallo primario de injerto (FPI)^{20,21}. La primera hace referencia a una disfunción inicial y transitoria del injerto con posibilidad de recuperación; siendo el FPI una forma irreversible y severa de disfunción, sin una causa identificable que la justifique (ya sea problema vascular, rechazo hiperagudo, etc.). El FPI se caracteriza por necrosis hepática, rápida elevación de transaminasas, coagulopatía, elevación del lactato, inestabilidad hemodinámica, hipoglucemia y fallo renal y respiratorio, derivando en el trasplante o el exitus del paciente²²⁻²⁴. Actualmente, la mayoría de los autores consideran ambos conceptos diferentes grados de una misma complicación, siendo el FPI su máximo grado de expresión²⁵.

La incidencia de la disfunción primaria de injerto varía según las diferentes series, debido en parte a la falta de consenso en su definición. En el caso de la DPI se sitúa entre un 15% a un 30% y el FPI presenta una incidencia entre un 2% y un 9%^{25,26}. La insuficiencia del injerto

INTRODUCCION

hepático desemboca en un mayor número de complicaciones postoperatorias, un aumento de la mortalidad y un riesgo elevado de pérdida de injerto²⁷. Por tanto, con una incidencia nada desdeñable y unas consecuencias de importante repercusión, la disfunción primaria de injerto es una de las principales complicaciones para tener en cuenta en el postoperatorio inmediato del TH.

3.2. CAUSAS DE LA DISFUNCIÓN PRIMARIA DE INJERTO

Los factores de riesgo que se han relacionado con la disfunción primaria de injerto se han mantenido constantes a lo largo de los años. Estos se pueden dividir en 3 grupos en función de si están relacionadas con el donante, con la propia intervención o con el receptor^{21,25,28}:

A. RELACIONADOS CON EL DONANTE

Clásicamente se han relacionado con un mayor riesgo de disfunción de injerto la edad del donante, el sexo femenino, su índice de masa corporal (IMC), los días en una unidad de cuidados intensivos (UCI), el grado de esteatosis o el tipo de donante (DA)^{21,25,28-30}.

Actualmente, el número de pacientes en lista de espera para TH supera el de donantes. Este hecho ha propiciado la creación de medidas para aumentar la disponibilidad de órganos, en concreto, en relación a la selección de donantes³¹. Un primer paso fue la introducción de los donantes en asistolia, lo cual supuso un aumento en la disponibilidad de órganos. Sin embargo, en sus inicios los órganos procedentes de los DA presentaban un aumento de la disfunción primaria de injerto^{29,32} debido a la lesión por isquemia-reperusión (LIR) y al mayor tiempo de isquemia caliente ocasionado por el tipo de procedimiento con el que se

INTRODUCCION

realizaba la donación (técnica ultra-rápida), llegando a alcanzar hasta un 68.4% de DPI³³⁻³⁶. Estos resultados han experimentado una mejoría gracias a la llegada de tecnologías de perfusión de órganos in situ (como la utilización del ECMO) y ex situ³⁷, suponiendo un verdadero impacto en el aumento de número de donantes. De hecho, el uso del ECMO en España ha desbancado a la cirugía super-rápida (la cual ha sido la de elección durante muchos años), con una disminución de la DPI y la colangiopatía isquémica asociadas a los DA³⁷. Además, el ECMO ha permitido la donación multiorgánica en asistolia la cual ha llegado a suponer el 45% de los donantes en España en 2023¹². A pesar de la introducción de los DA, la escasez de órganos continuó siendo un problema por lo que nuevamente se amplió esta disponibilidad con los “donantes de criterios expandidos”, sobre todo para receptores en situaciones extremas con necesidad de un trasplante inminente^{38,39}. Aunque no existe una definición precisa de este concepto, se recogen en la figura 2 las principales características citadas⁴⁰. Todo ello nos lleva al uso de donantes marginales los cuales conllevan un mayor riesgo de DPI y, por supuesto de FPI³⁰.

La relación entre las características de los donantes y la disfunción de injerto es tan patente que incluso se introdujo el “Índice de Riesgo de Donante” por Feng⁴¹, en un intento de predecir el riesgo de disfunción del injerto. Dicho índice se basa en un score que incluyen las diferentes características del donante que se asocian a mayor DPI, y el cual puede ser usado como apoyo para una mejor asignación de los injertos disponibles⁴².

Figura 2. Criterios comunes de donantes de criterios expandidos



CDC: centros para el control y la prevención de enfermedades; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; TIF: tiempo de isquemia fría; UCI: unidad de cuidados intensivos

B. RELACIONADOS CON EL ACTO QUIRURGICO

Los factores perioperatorios que han sido relacionados con esta complicación han sido la propia duración del trasplante, el tiempo de isquemia fría, el tiempo de isquemia caliente, así como, la transfusión de hemoderivados.

INTRODUCCION

→ LESIÓN POR ISQUEMIA-REPERFUSIÓN

La DPI, y su forma más grave (el FPI) han sido relacionados con la LIR, siendo considerados una manifestación de la misma^{32,43-45}. Se trata de un proceso en el cual un daño celular de un órgano hipóxico se acentúa tras el restablecimiento del oxígeno. Algunos autores defienden que la LIR podría verse favorecida, también, por características particulares del donante y del receptor⁴⁵. Por tanto, diferenciamos dos fases de esta LIR.

En un primer momento, la falta de oxígeno provoca una alteración de la función de las mitocondrias con una depleción de adenosín trifosfato (ATP) y la consiguiente disfunción de las bombas de membrana dependientes de ATP. Esta alteración en la membrana altera la homeostasis del H^+ , Na^+ y el Ca^{2+} desembocando en una activación de enzimas hidrolíticas y una alteración en la regulación del volumen celular: la entrada de sodio conlleva edema y muerte celular⁴³ y la entrada de calcio activa fosfolipasas que llevan a la rotura de la membrana celular. Además, este calcio intracelular servirá de base para la formación de radicales libres de oxígeno (ROS) característicos de la siguiente fase.

Las principales células diana de la LIR son los hepatocitos y las células endoteliales sinusoidales (CES). Sin embargo, cada una se ve afectada por un tipo de isquemia diferente. Podemos diferenciar dos tipos de LIR: LIR caliente y LIR fría³². La LIR caliente causa un daño hepatocitario debido a la liberación de citoquinas mediada por las células de Kupffer. Por otro lado, las CES son más sensibles a la LIR fría desembocando en un estrechamiento de la luz y disfunción de la microcirculación^{32,43}.

INTRODUCCION

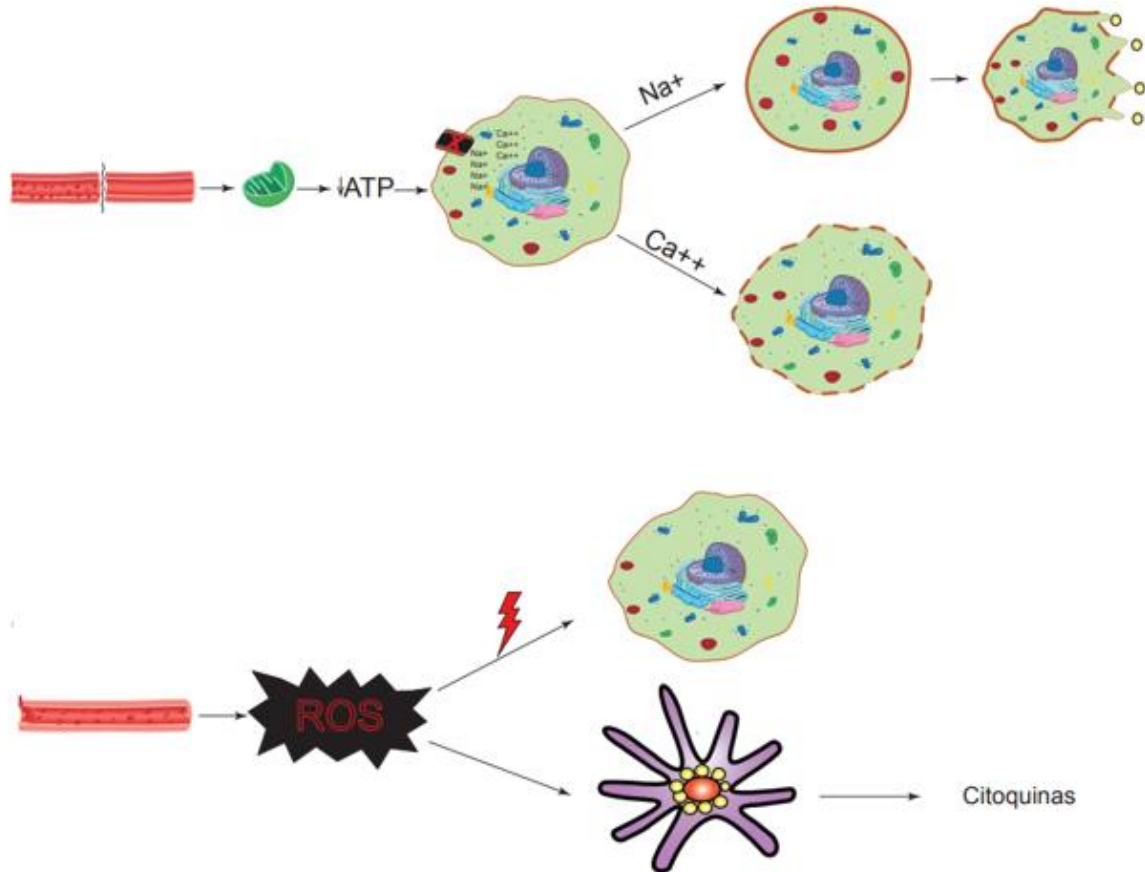
Tras la reperfusión del injerto, sobreviene la segunda fase causante del verdadero daño hepático. Con el restablecimiento de la oxigenación del tejido isquémico se produce la liberación de ROS, los cuales por un lado producen un daño celular directo y, por otro, estimulan a las células de Kupffer para que secreten citoquinas proinflamatorias (como el factor de necrosis tumoral α o la interleuquina 1β). Además, se produce un infiltrado de neutrófilos en el injerto exacerbando el daño producido por los ROS y la liberación de proteasas^{28,46-48}.

Todo lo anterior crea un sustrato para el desarrollo de DPI o FPI, con un aumento del riesgo de pérdida de injerto tanto a corto como largo plazo. Asimismo, se ha relacionado con fallo renal agudo en el postoperatorio del TH³², pudiendo llegar a un fallo multiorgánico.

C. RELACIONADOS CON EL RECEPTOR

El Model for End-stage Liver Disease (MELD) preoperatorio del receptor, su edad, raza, IMC o la presencia de disfunción renal pretrasplante son factores del receptor relacionados con la disfunción de injerto.

Figura 3. Lesión por isquemia-reperfusión



ATP: adenosín trifosfato; ROS: radicales libres de oxígeno

3.3. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Actualmente no existe consenso respecto a la definición de disfunción primaria de injerto.

Desde la definición de Makowka en 1987⁴⁹ hasta la propuesta de la proteína C reactiva (PCR)

y urea en 2023 por Halle-Smith et al.⁵⁰, diferentes autores han propuesto criterios que

puedan definir la DPI y el FPI (Tabla 2). Esta falta de consenso supone un problema a dos

INTRODUCCION

niveles: por un lado, para los estudios, los cuales utilizan diferentes definiciones como punto de partida lo que implica una heterogeneidad que dificulta las comparaciones entre ellos y la obtención de conclusiones sólidas; y por otro, para la práctica diaria, complicando la toma de decisiones en una situación que amenaza la vida del paciente y que requiere de un diagnóstico y un tratamiento precoz.

Para el estudio de la DPI se han empleado test funcionales, test analíticos y scores clínicos³⁸:

A. TEST FUNCIONALES:

- a. Verde de indocianina (ICG): es un colorante no tóxico que se puede administrar por vía intravenosa (IV) y ser detectado mediante un sensor de densitometría transcutánea^{51,52}. Debido a que es eliminado de la circulación sistémica exclusivamente por el hígado a través de la excreción biliar sin experimentar metabolismo o recirculación, se asume que su tasa de eliminación depende únicamente del flujo arterial y función hepática³⁸. Ha sido usado durante más de 25 años para estimar la función hepática⁵³ y, específicamente, en el estudio de la disfunción de injerto tras el TH objetivándose una rápida recuperación de sus valores normales con la adecuada recuperación de la función del injerto^{54,55}.
- b. Test de aliento con metacetina (LiMAx): se trata de una prueba de aliento en tiempo real. Se administra metacetina IV la cual es metabolizada de forma selectiva por el citocromo P450, expresado de forma exclusiva por los hepatocitos, y excretada por la respiración³⁸. Al ser estudiado en el TH, los

INTRODUCCION

pacientes sin disfunción de injerto mostraron valores más elevados de LiMAX que aquellos con DPI⁵⁶.

B. TEST ANALÍTICOS:

- a. Recuento plaquetario, factor V de la coagulación (FV), transaminasas, bilirrubina total (BT), índice internacional normalizado (INR).
- b. Lactatos: son los productos de desecho del metabolismo celular y son metabolizados por el hígado. Es por ello, que tras un TH los niveles de lactato pueden servir como un indicador para monitorizar la función hepática y su recuperación. Así mismo, el propio daño hepático puede ser causa de elevación del lactato³⁸. Se ha relacionado estadísticamente un aclaramiento de lactato mayor en pacientes sin DPI al compararlos frente a paciente con DPI⁵⁷.
- c. IGF1: la disfunción hepática afecta a los diferentes procesos bioquímicos que tienen lugar en dicho órgano, entre ellos, el eje de la hormona del crecimiento (GH) – IGF1. Los niveles de GH e IGF1 se correlacionan con las enzimas comunes para evaluar la función hepática y reflejan su regeneración tras el TH⁵⁸. De hecho, valores significativamente bajos fueron detectados en pacientes que habían desarrollado DPI^{59,60}.

C. SCORES CLÍNICOS:

- a. MELD: el uso del MELD preoperatorio tiene un bajo poder predictivo de la supervivencia del paciente y del injerto. Sin embargo, su uso en el

INTRODUCCION

postoperatorio tras el TH sí ha demostrado un alta capacidad predictiva del fallo de injerto a los 90 días⁶¹.

- b. CLIF-SOFA: el SOFA es un score para clasificar pacientes críticos el cual se modificó (CLIF-SOFA) para aplicarlo a pacientes con enfermedad hepática en fase terminal⁶². Al aplicarlo en pacientes tras TH se observó un alto poder discriminatorio para predecir su mortalidad a los 3 y 12 meses⁶³.

Actualmente, los criterios más usados son los de Olthoff los cuales se basan en los niveles de INR, transaminasas y bilirrubina durante los 7 primeros días postoperatorios (DPO)²⁹. Este diagnóstico tardío a la semana ha justificado la propuesta reciente de nuevos criterios prometedores que han sido validados por diferentes grupos en un intento de dar respuesta a esta falta de consenso (Tabla 3). A diferencia de los criterios propuestos antiguamente, todos estos autores más recientes consideran la pérdida de injerto como necesidad de retrasplante o exitus y la mayoría lo hacen en los primeros 3 meses post-trasplante pues se considera como un periodo fiable para valorar la supervivencia del injerto^{33,34,41}. Además, aunque algunos intentan definir esta complicación en un tiempo más corto^{34,50}, otros siguen perpetuando tiempos más largos e incompatibles con la evolución de la DPI^{33,64}.

A pesar de que la DPI y el FPI se consideran diferentes grados de una misma complicación, algunos autores intentaron definir el FPI de una forma independiente a la disfunción en sí. Aun así, a pesar de que la mayoría de autores consideran el exitus o el retrasplante como el hecho definitorio de FPI, no existe un consenso en el tiempo para su diagnóstico, variando entre ellos desde 7 días, 10 días o, incluso, 14 días^{26,65,66}. Las autoridades de trasplantes de

INTRODUCCION

Reino Unido⁶⁷ y Estados Unidos de América⁶⁸ han propuesto, respectivamente, unos criterios para definir el FPI que puedan ser aplicados en la actualidad y puedan servir de guía para indicar un retrasplante urgente⁶⁹ (Figura 4).

Tabla 2. Algunos criterios de Disfunción Primaria de Injerto

1987 - Makowka et al. ⁴⁹	<p>Función pobre: ALT \geq2500U/L, AST \geq3500U/L</p> <p>Función moderada: ALT 2500 - 1000 U/L, AST 3500 – 1500U/L, TP > 25 seg</p> <p>Buena función: ALT<1000U/L, AST <1500 U/L, TP <25seg</p>
1993 – Ploeg et al. ²⁶	<p>Desde el 2º DPO al 7º DPO: AST> 2000 U/L, PT > 16 seg, Amonio > 50 μmol/L, no producción de bilis, TP < 30% a pesar de plasma, deterioro neurológico relevante</p>
1994 – D’Alessandro et al. ⁷⁰	<p>Función inicial pobre: en 2º DPO AST>2000 U/L, TP>16, amonio >50</p>
1994 – Gonzalez et al. ⁷¹	<p>Primeras 72 horas: ALT máxima: <1000 U/L =1; 1000-2500 U/L = 2; >2500 U/L=3 Producción de bilis media: >100mL/día = 1; 40-100ml/día = 2; <40ml/día = 3 TP: >60% = 1; >60% con plasma = 2; <60% a pesar de plasma = 3 Buena función: 3-4 puntos Disfunción moderada: 5-6 puntos Disfunción grave: 7-9 puntos</p>
1998 – Deschenes et al. ⁴⁴	<p>2º DPO al 7º DPO: Bb 10mg/dL, TP\geq17seg, encefalopatía</p>
1999 – Ardite et al. ⁷²	<p>ALT máxima en las primeras 72 horas: Daño leve-moderado: ALT<2500 U/L Daño grave: ALT >2500</p>
2002 – Nanashima et al. ⁷³	<p>Primeras 72 horas post-TH: AST y/o ALT >1500 U/L en 2 valores consecutivos</p>
2009 – Cieslak et al. ⁷⁴	<p>Primera semana post-TH: AST/ALT >2500 U/L, TP <50%</p>
2010 – Dhillon et al. ⁷⁵	<p>2º DPO (AST+ALT) /2: Buena función: <285 U/L Función intermedia: 285 – 986 U/L DPI: >986 U/L</p>
2010 – Lock et al. ⁵⁶	<p>Test LiMAX primeras 24 horas post-Tx: Disfunción inicial: \leq64 μg/Kg/h</p>
2010 – Nemes et al. ⁷⁶	<p>En 5º DPO: Bb (μmol/L) /TP (%) >1</p>

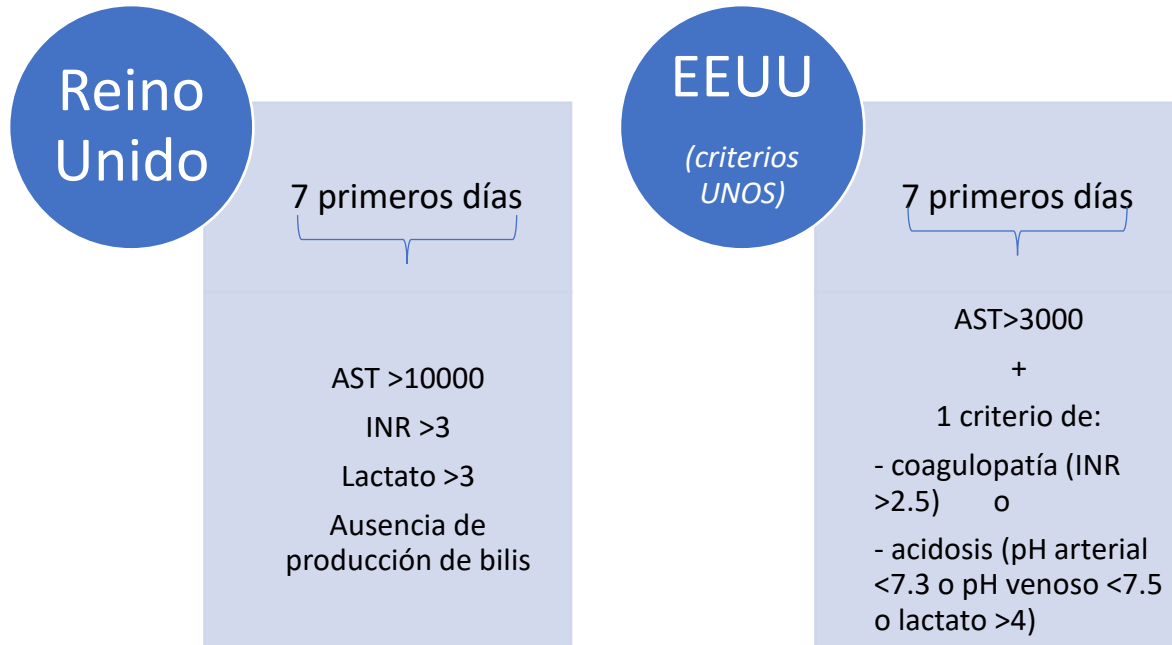
ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; Bb: bilirrubina; DPO: día postoperatorio; TH: trasplante hepático; TP: tiempo de protrombina

Tabla 3. Comparativa criterios actuales de Disfunción Primaria de Injerto

	Halle-Smith et al. ⁵⁰	Avolio et al. ⁶⁴	Agopian et al. ³³	Pareja et al. ³⁴	Olthoff et al. ²⁹
Año	2023	2020	2018	2015	2010
Nombre Score	<i>Sin nombre</i>	EASE score	L-GrAFT	MEAF	<i>Sin nombre</i>
Variable resultado	FPI	Fallo de injerto	Fallo de injerto	Fallo de injerto	Disfunción de injerto
Definición resultado	Exitus o ReTx 14 días	Exitus o ReTx 90 días	Exitus o ReTx 90 días	Exitus o ReTx 90 días	Exitus o ReTx 6 meses
Días de evaluación	2	10	10	3	7
N.º variables	1	7	4	3	3
Variable(s)/ fórmula	PCR Urea POD2:POD1	$0.958 + (0,044 \times \text{MELD Tx}) + (0,065 \times \text{CH}) + (2,567 \times \text{trombosis DPO1-10}) + [0,000534 \times \text{AUC}^2 \text{Ln}(\text{AST}) \text{DPO } 1, 2, 3, 7, 10] + [-0,093 \times \text{AUC Ln}(\text{PLT}) \text{DPO } 1, 3, 7, 10] + [-7,735 \times \text{pte. Ln}(\text{PLT}) \text{DPO } 1, 3, 7, 10] + (0,735 \times \text{pte. BT DPO } 1, 3, 7, 10) + (-0,402 \times \text{CAV})$	$11,27 - 0,429 \times (\text{AUC log AST}) + 0,005 \times (\text{AUC log AST}^2) + 4,607 \times (\text{pte. LogAST}) + 4,413 \times (\text{pte. Log AST}^2) + 0,890 \times (\text{log INR}_{\text{max}} - 0,049 \times (\text{AUC log BT}) + 0,004 \times (\text{AUC log BT}^2) + 5,336 \times (\text{pte. Log Bb}) - 0,046 \times (\text{AUC log PLT}) - 5,249 \times (\text{pte. log PLT}) + 13,086 \times (\text{pte. log PLT}^2)$	$[3.29/1+e^{-1.9132\text{Ln ALTmaxDPO } 1-3}-6.1723] + [3.29/1+e^{-6.8204(\text{Ln INRmaxDPO } 1-3)-0.6658}] + [3.4/1+e^{-1.8005(\text{Ln BTmaxDPO } 3)-1.0607}]$	≥ 1 de: BT ≥ 10 en DPO7 INR ≥ 1.6 en DPO7 ALT o AST > 2000 DPO1-7
AUC	PCR POD2: 0,77 Urea 2:1: 0,765	0,868	0,85	-	0,75
Punto de corte	PCR: 85,5 Urea 2:1 1,5	>0	>1.3	≥ 8	<i>No realizado</i>
Validación	No	Interna y externa	Multicéntrica (2020)	Externa	No

ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa AUC: área bajo la curva; BT: bilirrubina; CAV: centro de alto volumen; FPI: fallo primario de injerto; PCR: proteína C reactiva; PLT: plaquetas; DPO: día postoperatorio; Pte.: pendiente; ReTx: trasplante hepático

Figura 4. Criterios de Fallo Primario de Injerto



ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa, INR: Razón Normalizada Internacional

La importancia de esta situación radica en el pronóstico de estos pacientes y en las implicaciones que suponen su único tratamiento, el retrasplante. Los pacientes que desarrollan DPI presentan un riesgo incrementado de pérdida de injerto o exitus en el postoperatorio precoz⁴⁴, y el FPI lleva inevitablemente a un retrasplante^{21,26,28}.

Todo lo anterior expuesto pone de manifiesto la necesidad de unos parámetros fiables y precoces que permitan la detección temprana de la disfunción primaria de injerto, y que puedan guiar para indicar un retrasplante urgente.

4. FACTOR V DE LA COAGULACIÓN

Una de las funciones del hígado es la producción de la gran mayoría de los factores de la coagulación, por lo que juega un papel fundamental en el proceso de la coagulación. De estos factores, el FV presenta unas características únicas que lo convierten en un buen marcador de la función hepática.

Se trata de un cofactor plasmático sintetizado como forma inactiva, que una vez es activado por la trombina (o por el factor Xa) pasa a formar parte del complejo protrombinasa. Dicho complejo cataliza, sobre la superficie plaquetaria, la conversión de protrombina en grandes cantidades de trombina^{77,78}. Por tanto, el FV interviene en la activación de la trombina, interactúa con otros factores de la coagulación y regula la cascada de la coagulación al servir de cofactor en la regulación del factor VIII^{38,79}.

El FV es uno de los factores de la coagulación que no es dependiente de la vitamina K lo cual implica que depende únicamente de la buena función hepática para su síntesis. Además, tiene una vida media corta (entre 12-36 horas) por lo que sus niveles en plasma se relacionan con la función hepática en el momento de la medición. Estas características han determinado que actualmente se consideren los niveles de FV para el diagnóstico de la insuficiencia hepática aguda, siendo uno de los parámetros de los criterios de Clichy^{80,81}. Sin embargo, no fue hasta 2015 cuando se estudiaron los niveles de FV en relación con el TH, demostrando que se trataba de un biomarcador pronóstico de mortalidad a corto plazo tras el mismo⁸². Posteriormente, en 2019, se analizó el FV como posible marcador de la DPI tras

INTRODUCCION

el TH demostrando que el FV es un marcador de la DPI y un buen predictor de la pérdida de injerto tras el TH⁸³.

En este contexto es lógico pensar que el FV podría postularse como un criterio diagnóstico fiable de DPI y del FPI, siendo necesaria la realización de estudios validados no existentes hasta hoy día.

5. GLUTÁMICO-PIRÚVICO TRANSAMINASA: GPT

La glutámico-pirúvico transaminasa (GPT) y la glutámico-oxalacético transaminasa (GOT), también conocidas simplemente como “transaminasas”, son enzimas intracelulares que participan en el metabolismo de los aminoácidos. Estas catalizan la transferencia reversible de un grupo α -amino de un aminoácido a un α -cetoglutarato para crear oxaloacetato (GOT) o piruvato (GPT) y glutamato^{84,85}, y son liberadas a la sangre ante un daño del hepatocito o sus membranas celulares^{38,85,86}. Es por esto por lo que son usadas como marcadores no solo de disfunción hepatocelular sino de daño hepatocitario, siendo consideradas marcadores de citólisis hepática más que marcadores de la función de síntesis hepática⁸⁷.

La GOT se localiza tanto en el citoplasma (un 20%) como en la mitocondria (un 80%) y aunque se encuentra principalmente en el hígado y el corazón, también está presente en el músculo esquelético, el páncreas, el riñón y el cerebro⁸⁴ por lo que sus niveles elevados no podrían atribuirse exclusivamente a la función del hígado. A su vez, podría considerarse engañosa en algunos supuestos ya que puede estar desproporcionadamente elevada en algunos injertos como es el caso de aquellos procedentes de DA sin que ello conlleve una disfunción de este⁵⁰.

INTRODUCCION

En contraste, la GPT se encuentra exclusivamente en gran cantidad en el citoplasma del hepatocito⁸⁵. Por ello, se considera la GPT el biomarcador en plasma más específico del daño hepático⁸⁸.

Las transaminasas no solo han sido utilizadas para el fallo hepático en general, sino específicamente se han propuesto como marcadores de la DPI y del FPI tras el TH^{26,49,70-75} siendo, de hecho, uno de los tres pilares de los criterios de Olthoff²⁹.

II. HIPÓTESIS

y

OBJETIVOS

1. HIPÓTESIS DE TRABAJO

El factor V de la coagulación se relaciona de forma estrecha con la disfunción de injerto pudiendo predecir la pérdida de este, siendo mayor la probabilidad de pérdida de injerto ante menor factor V.

2. OBJETIVOS

2.1.OBJETIVOS PRIMARIOS

- Estudiar la utilidad de los niveles del factor V en el postoperatorio inmediato para predecir la pérdida de injerto en los primeros 90 días.
- Hallar el valor de corte de factor V con mayor capacidad para predecir la pérdida de injerto en los primeros 90 días.
- Validación interna de los resultados obtenidos.

2.2.OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Estudiar la utilidad de los niveles del factor V en el postoperatorio inmediato para diagnosticar la pérdida a los 7 días por disfunción severa del injerto.
- Comparar el rendimiento del factor V respecto a los criterios vigentes para predecir la pérdida de injerto a los 90 días y a los 7 días.

III. MATERIAS

y

MÉTODOS

1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y SELECCIÓN DE PACIENTES

Este estudio consta de dos partes: en primer lugar, un estudio piloto y, en segundo lugar, un estudio de validación interna de los resultados obtenidos en dicho estudio piloto.

1.1. ESTUDIO PILOTO

Se diseñó un estudio retrospectivo de casos y controles a partir de una base de datos anonimizada que incluía 500 pacientes adultos consecutivos trasplantados hepáticos en el Hospital Regional Universitario de Málaga desde el 2008 hasta el 2018.

El grupo de casos se construyó con aquellos pacientes con pérdida del injerto en los primeros 90 días postrasplante. Estos casos se compararon con un grupo control formado por los pacientes inmediatamente anterior y posterior a cada caso seleccionado.

Se excluyeron del estudio los pacientes cuyos datos de FV no estaban disponibles, los trasplantados en situación de código cero debido a una hepatitis fulminante, así como, aquellos con pérdida de injerto a causa de trombosis arterial, pero sin disfunción hepática.

Una vez seleccionada la muestra de estudio, se analizaron las medias de FV en los 3 primeros días postoperatorios de ambos grupos y se compararon entre ellos. Se estudió el poder discriminativo del FV para la pérdida de injerto en los primeros 90 días, analizando los valores de FV en los 3 primeros DPO. Así mismo, se compararon los valores en DPO1, DPO2 y DPO3, eligiendo la variable con mayor capacidad discriminativa para la pérdida de injerto. Una vez determinado el mejor DPO, se estableció el mejor punto de corte del FV en dicho día. Tomando como referencia ese valor de corte se calcularon los parámetros de validez

MATERIAL Y MÉTODOS

interna y externa de la prueba, y se estudió su relación con la pérdida del injerto a los 90 días.

Por otro lado, se recogieron también los valores de la GPT, comparando las medias de los casos y los controles, y se realizó el análisis anteriormente descrito con el mejor valor de corte de GPT para comparar la validez de los niveles de GPT respecto a los de FV.

Con todo lo anterior, se aunaron ambos puntos de cortes (FV y GPT) y se compararon con la supervivencia del injerto a los 90 días para valorar los parámetros de validez interna y externa teniendo en cuenta ambas variables, dividiendo a los pacientes en aquellos que tenían tanto el FV inferior como la GPT superior al valor de corte y los que no.

1.2. VALIDACIÓN INTERNA

El grupo de validación se construyó con todos los pacientes adultos trasplantados hepáticos en el Hospital Regional Universitario de Málaga desde enero 2012 hasta agosto de 2023. Se aplicaron los mismos criterios de exclusión que el estudio piloto (con la diferencia de excluir únicamente a aquellos sin FV o GPT en DPO2 disponible) para garantizar la homogeneidad de la muestra y no sesgar la aplicabilidad de los resultados obtenidos.

De todos los pacientes incluidos se recogieron los valores de FV y de GPT en DPO2. Con dichos datos se clasificaron los pacientes según su cumplimiento de ambos criterios del estudio piloto (FV <37,5 + GPT >1539) o no y se estudió su relación con la pérdida de injerto en los primeros 90 días tras el trasplante.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para comprender la influencia de cada criterio sobre la pérdida de injerto tanto de manera individual como en combinación, y así poder estratificar a los pacientes en distintos niveles de riesgo, se identificaron 4 grupos de pacientes. Se crearon 4 grupos atendiendo a si cumplían un punto de corte u otro, ambos o ninguno y se estudió el riesgo de pérdida de injerto a los 90 días en cada grupo.

Con el fin de satisfacer el objetivo secundario del estudio, se realizó el análisis previamente descrito, pero evaluando su relación respecto a la pérdida de injerto a los 7 días para valorar su capacidad diagnóstica de la disfunción severa del injerto.

Para comparar nuestros criterios con el score validado de mayor relevancia actual, el Model for Early Allograft Function Scoring (MEAF), y el más recientemente publicado, PCR en DPO2, se recogió el INR, GPT, BT y PCR. Se creó un subgrupo de pacientes con aquellos con valores de MEAF calculado (excluyendo a aquellos sin MEAF disponible por falta de algunas de sus variables) y otro subgrupo con aquellos pacientes con PCR en el DPO2 disponible y se comparó la capacidad predictiva de pérdida de injerto tanto a los 90 como a los 7 días de un MEAF > 8 y de la PCR frente a la del FV+GPT, respectivamente.

2. RECOGIDA DE DATOS

Las variables recogidas incluyeron los datos demográficos tanto del donante (sexo, edad y tipo de donante), del receptor (sexo, edad, MELD el día del trasplante y la enfermedad hepática que indica el TH), así como, de la intervención quirúrgica (tiempo de isquemia total (TIT) y transfusión de concentrado de hematíes).

MATERIAL Y MÉTODOS

Los resultados de las pruebas bioquímicas del DPO1, DPO2 y DPO3 incluyeron: FV, GPT, INR y BT.

Se recogió la pérdida de injerto a los 7 días y a los 90 días, el exitus o no del paciente, la necesidad de un retrasplante y la supervivencia del paciente en esos mismos periodos de tiempos.

3. DEFINICIONES DE LAS VARIABLES

Se consideró el DPO1 como el primer día tras el inicio de la intervención.

La pérdida de injerto se consideró como aquella causada por el retrasplante o el exitus del paciente.

Se definió como disfunción severa a aquella pérdida de injerto en los primeros 7 días tras el trasplante por disfunción del injerto.

El score MEAF se calculó con la siguiente fórmula: $MEAF = (\text{score ALT} + \text{score INR} + \text{score BT})$, donde "score ALT" = $3,29/(1 + e^{-1.9132(\ln(\text{ALTmax.3días}) - 6.1723)})$, "score INR" = $3,29/(1 + e^{-6.8204(\ln(\text{INRmax.3días}) - 0.6658)})$, "score BT" = $3,4/(1 + e^{-1.8005(\ln(\text{BTDPO3}) - 1.0607)})$.

4. FACTOR V DE LA COAGULACIÓN

Se empezó a considerar el factor V del DPO1 ya que debido a que su vida media es de 12-36h, valores anteriores al DPO1 podrían corresponder a los valores preoperatorios y no a la función del nuevo injerto. Así mismo, se tuvo en cuenta el factor V del DPO2 y DPO3 para valorar la evolución hepática en los primeros días y no basarnos en una única medición.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizó el FV mediante el reactivo “Factor V Deficient” de Siemens Healthineers, un reactivo de diagnóstico in vitro usado para la determinación cuantitativa y estandarizada por la OMS de la actividad del FV.

5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos descriptivos se expresaron según su media \pm desviación típica o mediana \pm rango intercuartílico (RIQ), y se compararon con la prueba t de student o prueba de la U de Mann-Whitney en función de su distribución. La normalidad de la muestra fue estudiada con la prueba Kolmogorov-Smirnov y la homogeneidad de varianzas con la prueba F de Levene. Las variables cualitativas se compararon mediante la prueba de χ^2 o la prueba exacta de Fisher, aplicando una corrección por continuidad según los datos lo requiriesen.

Para determinar el poder discriminativo de las variables (FV y GPT) para la pérdida de injerto se utilizó un análisis mediante curvas Característica Operativa del Receptor (ROC), calculando el área bajo la curva (AUC) para cada una. El mejor punto de corte se estableció según el Índice de Yoden. Se realizó una tabla de contingencia (2x2) para calcular los parámetros de validez interna y externa de la prueba, y se comparó la relación de las variables (según el punto de corte establecido) con la supervivencia del injerto mediante la prueba de χ^2 .

Se utilizó un modelo de regresión logística binaria para analizar la fuerza de asociación entre las variables y la pérdida de injerto, así como para predecir la probabilidad del evento según el cumplimiento o no de los criterios establecidos. Para mitigar el desbalance de clases en el conjunto de datos de pérdida a los 7 días, se implementó la técnica de ponderación de

MATERIAL Y MÉTODOS

clases durante el entrenamiento del modelo de regresión logística. Se asignaron pesos diferentes a las muestras de cada clase según su frecuencia relativa en el conjunto de datos, permitiendo mejorar la representación de las clases minoritarias durante el entrenamiento del modelo, utilizando la función de pérdida ponderada en el algoritmo de optimización. Validamos la efectividad de esta técnica comparando las métricas de rendimiento del modelo con y sin ponderación de clases.

Para jerarquizar la influencia del FV y la GPT sobre la pérdida de injerto, y segmentar la muestra en grupos basados en estas variables, se empleó el análisis Chi-squared Automatic Interaction Detector (CHAID). Utilizando las variables predictoras definidas, $FV > 37,5$ y $GPT > 1539$, el algoritmo CHAID se aplicó para construir el árbol de decisión. Se determinaron los nodos y las ramas del árbol basándose en divisiones que maximizaban la homogeneidad interna de los grupos respecto a la pérdida de injerto. Para evaluar la significación estadística de las divisiones generadas por el algoritmo, se utilizó la prueba chi-cuadrado, asegurando así la relevancia estadística de los grupos formados.

Las curvas de la supervivencia del injerto de los pacientes que cumplían ambos criterios y los que no, se calcularon utilizando el método de Kaplan-Meier y se compararon mediante la prueba de log-rank.

Los datos se analizaron mediante IBM SPSS Statistics (versión 22.0) y el software R (versión 4.3.3, The R foundation for Statistical Computing).

6. CUMPLIMIENTO DE PRINCIPIOS ÉTICOS EN MATERIA DE INVESTIGACIÓN

BIOMÉDICA

Esta tesis doctoral cumple con los requisitos éticos recogidos en la Declaración de Helsinki, el informe Belmont y el Código de Nuremberg, valorándose el riesgo/beneficio del estudio y la imparcialidad en la selección y seguimiento de los pacientes incluidos en este estudio.

Además, se ha seguido la normativa legal vigente en España en relación con la protección de datos personales (Ley Orgánica 3/2018 de 5 de diciembre de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales; BOE núm. 294, de 6 de diciembre de 2018).

Este estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación Provincial de Málaga en la sesión del 25 de enero de 2024.

IV. RESULTADOS

1. ESTUDIO PILOTO

1.1. PACIENTES A ESTUDIO

31 pacientes cumplieron los requisitos para formar parte del grupo de los casos, de los cuales se excluyeron 4 por ausencia de valores de FV disponibles. Así, se incluyen un total de 81 pacientes en el estudio, de los cuales 27 conforman el grupo de casos y 54 el grupo control. Las características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio se recogen en la siguiente tabla (Tabla 4).

Tabla 4. Características de los pacientes incluidos en el estudio piloto

VARIABLE	TOTAL	GRUPO		P
		CASO	CONTROL	
CARACTERISTICAS RECEPTOR		27	54	
Sexo, varón (%)	65,43	62,96	66,67	0,74
Edad, media (años)	54	54,85 (35 – 69)	53,69 (25 – 69)	0,95
IMC, media	27,49	28 (18 – 42)	27,23 (20-43)	0,50
Indicación TH (%)				0,91
<i>Hepatitis viral</i>	28,40	29,63	27,78	
<i>Hepatitis enólica</i>	20,99	22,22	20,37	
<i>Carcinoma hepatocelular</i>	23,46	25,93	22,22	
<i>Otros</i>	27,16	22,22	29,63	
MELD, media	17,28	15,67 (6 – 40)	18,09 (6 – 39)	0,21
CARACTERITICAS INTERVENCIÓN				
TIT (min)	427	394,16 (165 – 567)	442,19 (217 – 777)	0,10
Transfusión CH (ml)	887,48	1105 (0 – 5600)	778,72 (0 – 2824)	0,14
CARACTERITICAS DONANTE				
Sexo, varón (%)	53,09	59,26	50	0,43
Edad, media (años)	56	60 (19 – 84)	54 (15 – 82)	0,13
Tipo de donante (%)				0,16
ME	98,77	96,3	100	
DA	1,23	3,70	0	

CH: concentrado de hematíes; DA: donante en asistolia; ME: muerte encefálica; TIT: tiempo de isquemia total

1.2. FACTOR V DE LA COAGULACIÓN

Las medias de los valores de FV en el grupo de los casos y en el grupo de controles, en el DPO1, DPO2 y DPO3 se resumen en la tabla 5.

Tabla 5. Media FV en los casos y los controles (DPO1, DPO2, DPO3)

	CASO/CONTROL	N	MEDIA	DESVIACION ESTANDAR	MEDIA ERROR ESTANDAR
DPO1	Caso	27	24,59	22,05	4,24
	Control	54	53,89	21,39	2,91
DPO2	Caso	27	32,30	26,50	5,10
	Control	54	81,70	31,29	4,26
DPO3	Caso	16	52,69	26,52	6,63
	Control	54	98,11	33,38	4,54

DPO: día postoperatorio; FV: factor V

Al comparar las medias de los casos y los controles, se observaron grandes diferencias clínicas y estadísticas: en DPO1 29,30 (IC95% [19,16-39,44]), en DPO2 49,41 (IC95% [35,43-63,39]) y en DPO3 45,42 (IC95% [27,25-63,60]), siendo todas estadísticamente significativas ($p=0,00$).

El AUC para el DPO1 fue de 0,84 (Intervalo de confianza al 95% (CI95%) [0,73-0,95]), en el DPO2 de 0,89 (CI95% [0,81-0,97]), y en el DPO3 de 0,86 (CI95 [0,77-0,96]), $p=0,00$. Por lo

RESULTADOS

tanto, se seleccionó el DPO2 como variable con mayor capacidad discriminativa teniendo en cuenta los valores de FV de este día para el resto de los análisis (Figura 5).

Los resultados del modelo de regresión logística se recogen en la tabla 7.

Según el análisis de sensibilidad y especificidad observado en la curva ROC, los mejores valores de corte observados para el DPO2 fueron de un FV de 37,50 con una sensibilidad del 70% y especificidad del 91% y FV de 54,50 con una sensibilidad del 82% y una especificidad del 83%.

En la tabla de 2x2 comparando un FV $>$ o $<$ 37,50 y la pérdida de injerto, se obtuvo una sensibilidad del 70% y una especificidad del 91%, con una exactitud o eficiencia de la prueba del 84%. La prueba de χ^2 fue significativa con una odds ratio (OR) de 23,38 (CI95 [6,76-80,15]), $p=0,00$. En el caso del FV $>$ o $<$ 54,50 se observó una sensibilidad del 81% y una especificidad del 83%, siendo la eficiencia de la prueba del 83%. La prueba de χ^2 fue significativa con una OR de 22 (CI95 [6,59-73,50]), $p=0,00$ (Tabla 6).

Tabla 6. Resultados de la tabla de contingencia y χ^2 del FV

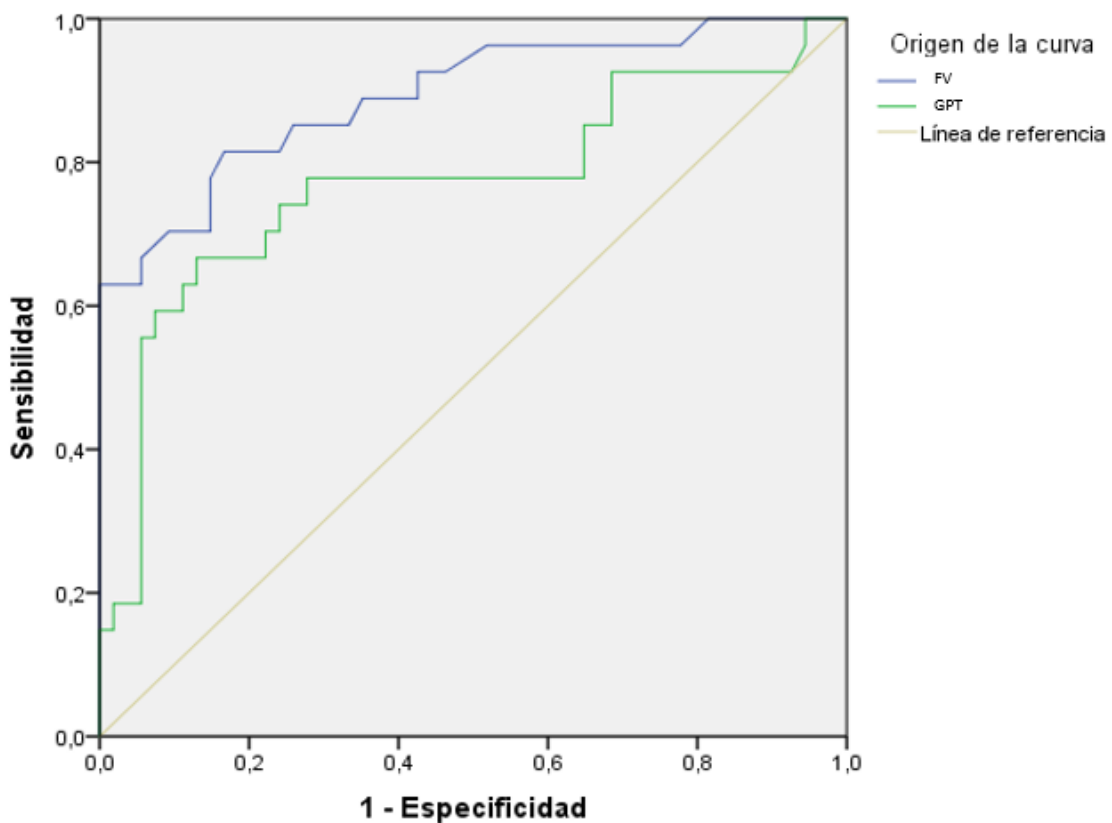
	S	E	VPP	VPN	Eficiencia	χ^2 (p)	OR
FV $>$ o $<$ 37,50	70%	91%	79%	86%	84%	0,00	23, 28 (CI95 [6,76-80,15])
FV $>$ o $<$ 54,50	81%	83%	71%	90%	83%	0,00	22 (CI95 [6,59-73,50])

CI95: intervalo de confianza al 95%; E: especificidad; FV: factor V; OR: odds ratio; S: sensibilidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; χ^2 : prueba de chi-cuadrado de Pearson

1.3. GLUTAMATO PIRÚVICO TRANSAMINASA: GPT

La media en los casos fue de $5752,89 \pm 11526,62$ y en los controles de $1135,13 \pm 1457,40$; con una diferencia entre ellas, según la prueba t de student de $4617,7642$ (IC95% [43,30-9192,22]), $p=0,048$. El AUC de la GPT fue de $0,77$ (CI95% [0,65-0,89]), $p=0,00$ (Figura 5). Los resultados del modelo de regresión logística se recogen en la siguiente tabla (Tabla 7).

Figura 5. Curva ROC del FV y GPT en DPO 2



AUC: área bajo la curva; DPO: día postoperatorio; FV: factor V; GPT: glutámico pirúvico transaminasa; ROC: característica operativa del receptor

Tabla 7. Resultados de Regresión Logística de FV y de GPT

	OR	CI al 95%	P	R ² de Nagelkerke
FV	0,94	(0,92 – 0,97)	0,00	0,55
GPT	1	(1,00 – 1,001)	0,00	0,29

CI: intervalo de confianza; FV: factor V; GPT: glutámico pirúvico transaminasa OR: odds ratio

Según el análisis de sensibilidad y especificidad observado en la curva ROC, los mejores valores de corte observados fueron una GPT de 1235,50 con una sensibilidad del 74% y especificidad del 74% y GPT de 1539 con una sensibilidad del 66% y especificidad del 82%.

En la tabla de 2x2 comparando una GPT > o < 1539 y la pérdida de injerto se obtuvo una sensibilidad del 66% y una especificidad del 82%, con una eficiencia de la prueba del 77%.

La prueba de χ^2 fue significativa con una OR de 8,80 (CI95 [3,07-25,26]), $p=0.00$. En el caso de GPT > o < 1235,50 se objetivó una sensibilidad del 74% y una especificidad del 74%, siendo la eficiencia de la prueba fue del 74%. La prueba de χ^2 fue significativa con una OR de 8,16 (CI95 [2,85-23,43]), $p=0.00$ (Tabla 8).

Tabla 8. Resultados de la tabla de contingencia y χ^2 de la GPT

	S	E	VPP	VPN	Eficiencia	χ^2 (p)	OR
GPT > o < 1539	66%	82%	64%	83%	77%	0,00	8,80 (CI95 [3,07-25,26])
GPT > o < 1235,50	74%	74%	59%	85%	74%	0,00	22 (CI95 [6,59-73,50])

CI95: intervalo de confianza al 95%; E: especificidad; GPT: glutámico pirúvico transaminasa; OR: odds ratio; S: sensibilidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; χ^2 : prueba de chi-cuadrado de Pearson

1.4. FACTOR V + GLUTAMATO PIRÚVICO TRANSAMINASA

Al formular el modelo regresión logística multivariante teniendo en cuenta tanto el FV como la GPT, se obtuvo una OR para el FV de 0,94 (CI95 [0,91-9,97]), $p=0,00$ y una OR para la GPT de 1,001 (CI95 [1,000,1,001]), $p= 0,00$ (Tabla 9).

Tabla 9. Resultados de Regresión Logística Multivariante con FV y GPT

	OR	CI95	P	R ² de Nagelkerke	Prueba de Hosmer y Lemeshow
FV	0,94	(0,91 – 0,97)	0,00	0,66	0,99
GPT	1	(1,00 – 1,001)	0,00		

CI95: intervalo de confianza al 95%; FV: factor V; GPT: glutámico pirúvico transaminasa OR: odds ratio

Al relacionar aquellos que tenían tanto un FV < 37,50 como una GPT>1539 y los que no cumplían ambos criterios con la pérdida de injerto se obtuvo una sensibilidad del 56% y especificidad del 96%, con una eficiencia de la prueba del 83%. La prueba de χ^2 fue significativa con una OR de 32,50 (CI95 [6,54-161,52]), $p=0,00$ (Tabla 10).

Tabla 10. Resultados de la tabla de contingencia y χ^2 de ambos criterios

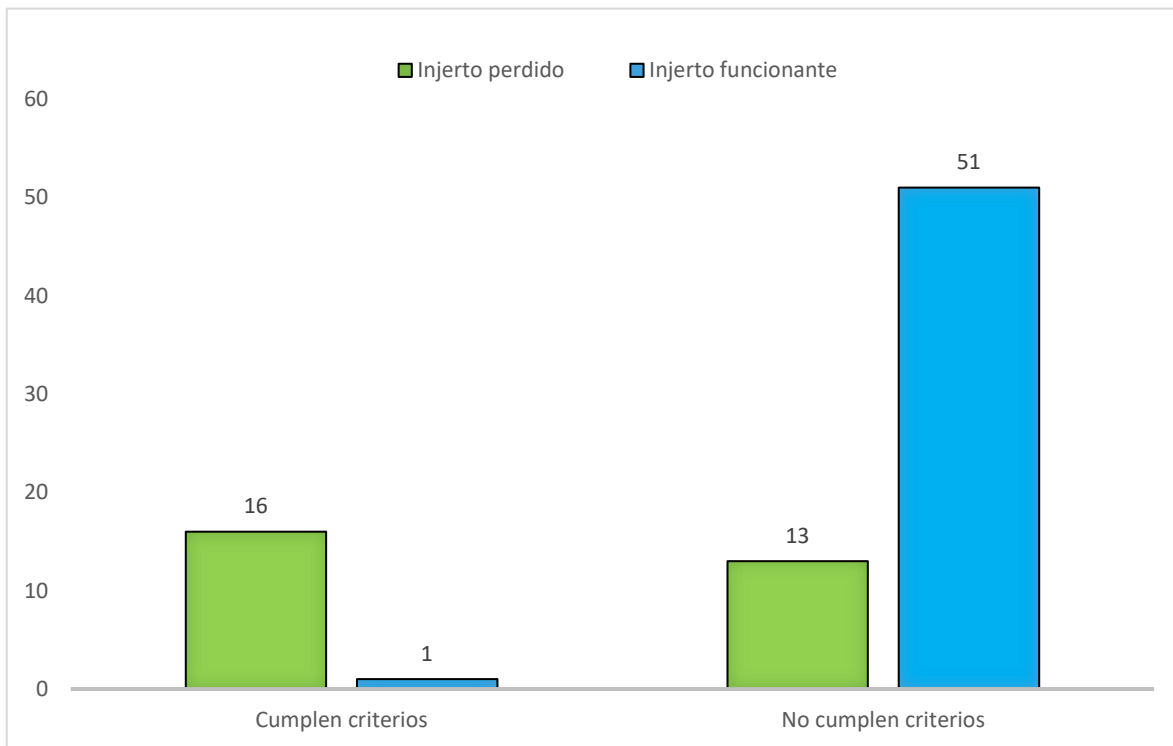
	S	E	VPP	VPN	Eficiencia	χ^2 (p)	OR
FV < 37,5 + GPT > 1953	56%	96%	88%	81%	83%	0,00	32,50 (CI95 [6,54-161,52])

CI95: intervalo de confianza al 95%; E: especificidad; FV: factor V; GPT: glutámico pirúvico transaminasa; OR: odds ratio; S: sensibilidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; χ^2 : prueba de chi-cuadrado de Pearson

RESULTADOS

En la figura 6 se refleja como de los 17 pacientes que cumplían ambos criterios el 88% perdieron el injerto. En comparación, de los 64 pacientes que no cumplían ambos criterios, únicamente un 18% perdieron el injerto de los cuales solo 1 fue a causa de una disfunción de injerto.

Figura 6. $FV < 37,5 + GPT > 1539$ vs supervivencia del injerto



FV: factor V; GPT: glutámico pirúvico transaminasa

2. VALIDACIÓN INTERNA

2.1. PACIENTES A ESTUDIO

Se recogieron 598 pacientes, de los cuales se excluyeron 29 pacientes por ser trasplantados en situación de código cero secundaria a una hepatitis fulminante, 33 pacientes por no tener disponibles los valores de FV en DPO2 y 23 pacientes por pérdida de injerto secundaria a una trombosis arterial sin disfunción de este. Por tanto, se incluyeron en el estudio un total de 513 pacientes. Las características demográficas de los pacientes incluidos en el estudio se recogen en la siguiente tabla (Tabla 11).

Cuarenta y tres pacientes (8,38%) perdieron el injerto en los primeros 90 días postrasplante de los cuales 15 pacientes (2.92%) lo perdieron en los primeros 7 días por disfunción grave del mismo.

Tabla 11. Características de los pacientes incluidos en el estudio de validación

VARIABLE	TOTAL	INJERTO		P
		PERDIDO	NO PERDIDO	
CARACTERÍSTICAS RECEPTOR		43	470	
Sexo, varón (%)	76,4	81,4	76	0,42
Edad, mediana (años)	59	62 (55-66)	59 (53-64)	0,22
IMC, mediana	26,58	26,20 (23,55 – 29,70)	26.60 (23,62-30,40)	0,85
Indicación TH (%)				0,56
<i>Carcinoma hepatocelular</i>	35,5	27,9	36,2	
<i>Hepatitis enólica</i>	28,1	34,9	27,4	
<i>Hepatitis viral (VHC)</i>	9,4	11,6	9,1	
<i>CEP/CBP</i>	6,2	4,7	6,4	
<i>Metabólica</i>	3,7	4,7	3,6	
<i>Autoinmune</i>	3,5	0	3,8	
<i>Hepatitis viral (VHB)</i>	1,4	2,3	1,3	
<i>Hiperoxaluria primaria</i>	0,4	2,3	0,2	
<i>Otros</i>	11,9	11,6	11,9	
MELD, mediana	13	15 (11-20)	13 (9-18)	0,07
CARACTERÍSTICAS INTERVENCIÓN				
TIT, mediana (min)	355	384 (305-465)	354,50 (295-426)	0,34
Transfusión CH, mediana (ml)	307	600 (260 – 1652)	300 (0 – 963)	0,00
CARACTERÍSTICAS DONANTE				
Sexo, varón (%)	55,9	53,5	56,2	0,74
Edad, mediana (años)	61	65 (52-75)	60 (50-69)	0,08
Tipo de donante (%)				0,26
<i>ME</i>	84,6	88,4	84,3	
<i>DA-ECMO</i>	11,9	4,7	12,6	
<i>DA Super-rápida</i>	3,5	7,0	3,2	

CBP: cirrosis biliar primaria; CEP: colangitis esclerosante primaria; CH: concentrado de hemáties; DA: donante en asistolia; ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea; ME: muerte encefálica; TIT: tiempo de isquemia total

2.2. PÉRDIDA DE INJERTO A LOS 90 DÍAS

En la tabla de contingencia al comparar el cumplimiento de ambos criterios (FV<37,5 + GPT>1539) respecto a la pérdida del injerto a los 90 días se obtuvo una sensibilidad del 44%, una especificidad del 99%, y una eficiencia de la prueba del 94%. La prueba de χ^2 fue significativa con una OR de 73,63 (Tabla 12).

Tabla 12. Resultados de la tabla de contingencia y χ^2 de ambos criterios vs pérdida a los 90 días

	S	E	VPP	VPN	Eficiencia	χ^2 (p)	OR
FV < 37,5 + GPT > 1953	44%	99%	79%	95%	94%	0,00	73,63 (CI95 [25,33-214,03])

CI95: intervalo de confianza al 95%; E: especificidad; FV: factor V; GPT: glutámico pirúvico transaminasa; OR: odds ratio; S: sensibilidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; χ^2 : prueba de chi-cuadrado de Pearson

En el análisis de ambos puntos de corte de forma independiente, el modelo de regresión multivariante obtuvo una OR para el FV > o <37,5 de 17,39 y una OR para la GPT > o < 1539 de 3,75 (Tabla 13).

Tabla 13. Resultados de Regresión Logística Multivariante: pérdida a los 90 días

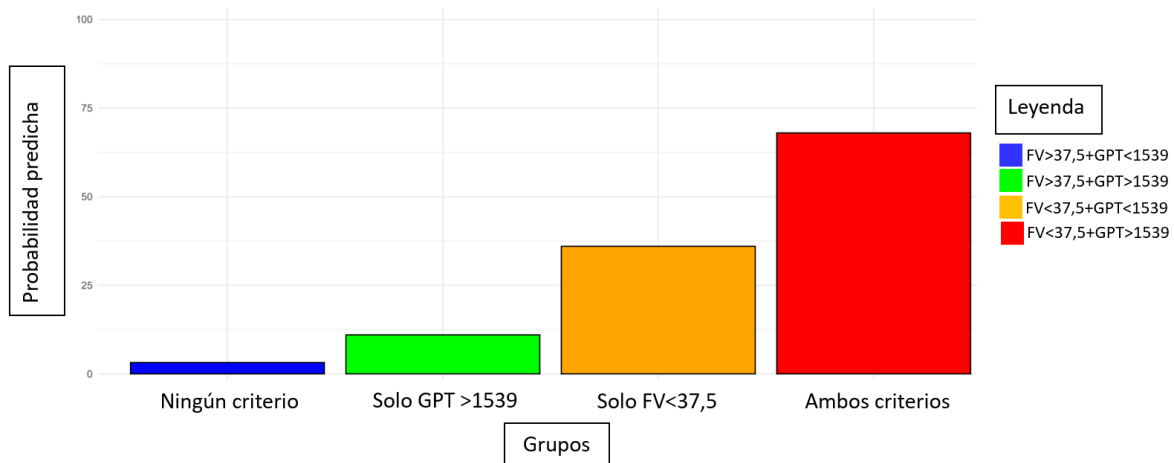
	OR	CI95	P	R ² de Nagelkerke	Prueba de Hosmer y Lemeshow
FV<37,5	17,39	(7,91 – 38,22)	0,00	0,35	0,13
GPT>1539	3,75	(1,66 – 8,44)	0,00		

CI95: intervalo de confianza al 95%; FV: factor V; GPT: glutámico pirúvico transaminasa OR: odds ratio

RESULTADOS

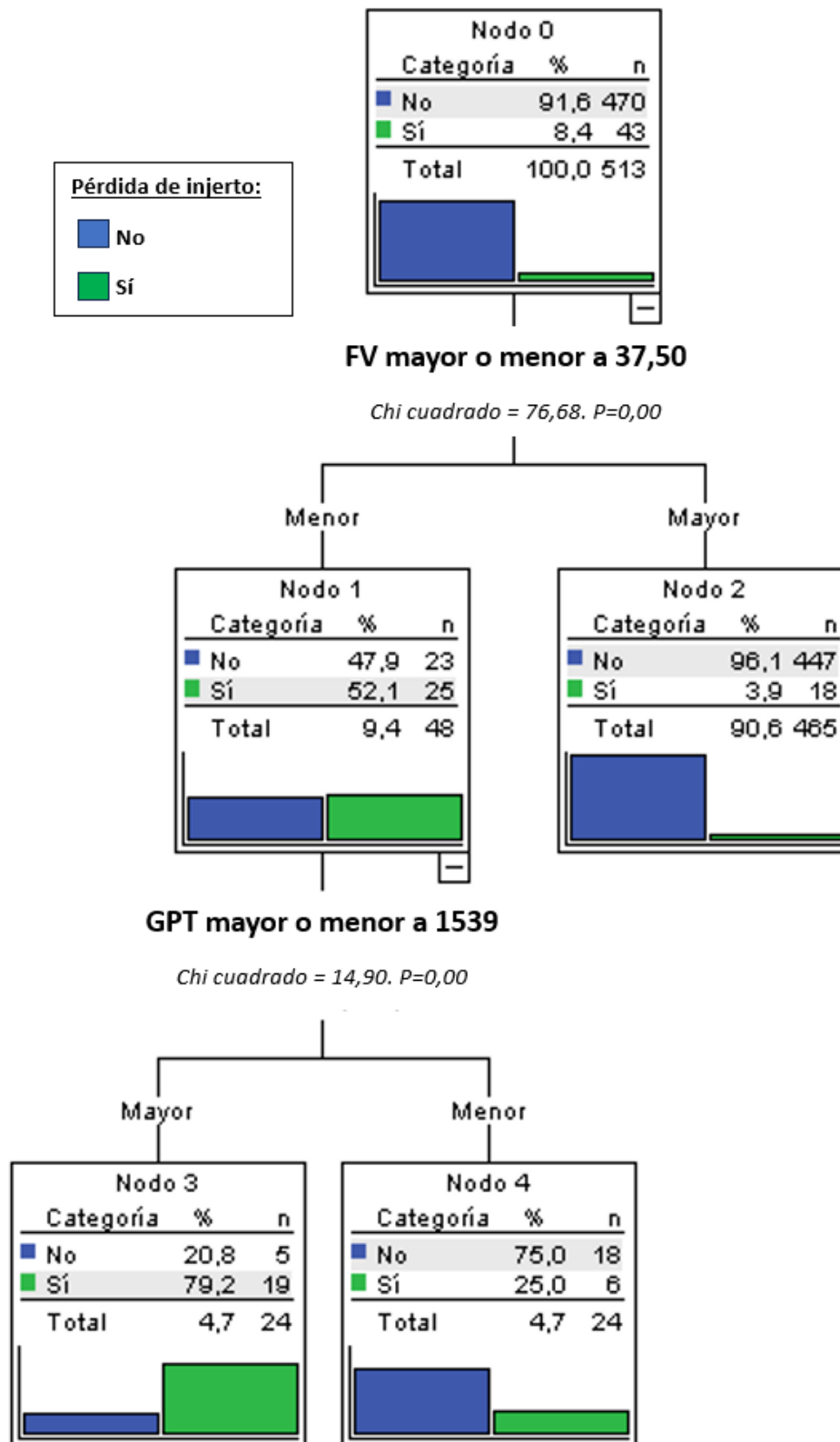
A partir de ambos puntos de corte establecidos, se clasificaron los pacientes en los 4 grupos: $FV < 37,5$ y $GPT > 1539$; $FV < 37,5$ y $GPT < 1539$; $FV > 37,5$ y $GPT > 1539$; $FV > 37,5$ y $GPT < 1539$. Las probabilidades predichas de pérdida de injerto obtenidas a partir del modelo de regresión logística para cada grupo anterior fueron: 68%, 36%, 11% y 3,2% respectivamente (Figura 7).

Figura 7. Probabilidad de pérdida de injerto a los 90 días según grupos de FV y GPT



Como resultado del algoritmo CHAID, se obtuvo un modelo compuesto por 3 nodos terminales que predijeron la pérdida de injerto según si cumplían el punto del corte del FV y/o de la GPT. La variable predictora seleccionada inicialmente para dividir el conjunto de datos en subgrupos fue un $FV > o < 37,5$. Esta elección se basó en una prueba de χ^2 que mostró una asociación estadísticamente significativa entre el FV y la pérdida de injerto, $\chi^2 = 76,68$, $p < 0.05$ (Figura 8).

Figura 8. Árbol CHAID para la pérdida de injerto a los 90 días



2.3. PÉRDIDA DE INJERTO A LOS 7 DÍAS

Al comparar el cumplimiento de los criterios en conjunto respecto al disfunción severa del injerto se obtuvo una sensibilidad del 100% y una especificidad del 98%. La exactitud fue del 98%. La test exacto de Fisher fue significativo. La OR según el modelo de regresión logística con ponderación de clases fue de 807,15 (Tabla 14).

Tabla 14. FV+GPT vs pérdida por disfunción severa a los 7 días

	S	E	VPP	VPN	Eficiencia	Test exacto de Fisher (p)	OR
FV < 37,5 + GPT > 1593	100%	98%	63%	100%	98%	0,00	807,15 (CI95 [104,99-6205,13])

CI95: intervalo de confianza al 95%; E: especificidad; FV: factor V; GPT: glutámico pirúvico transaminasa; OR: odds ratio; S: sensibilidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo

Con el modelo de regresión logística multivariante con ponderación de clases se obtuvo una OR para el FV > o <37,5 de 96, y para la GPT > o < 1539 de 56 (Tabla 15).

Tabla 15. Resultados de Regresión Logística Multivariante: disfunción grave

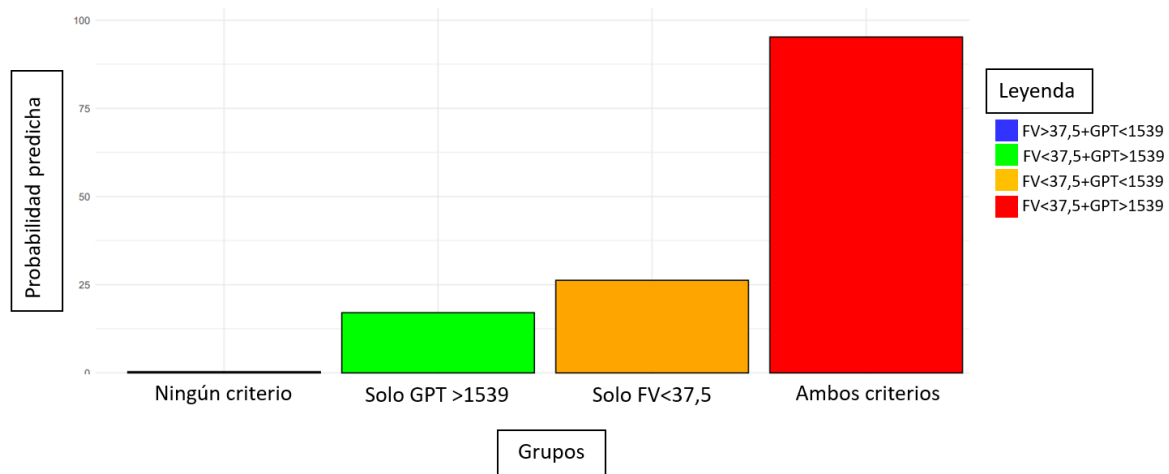
	OR	CI95	P	R ² de Nagelkerke	Prueba de Hosmer y Lemeshow
FV<37,5	96, 75	(24,88 – 376,20)	0,00	0,79	0,99
GPT>1539	56	(14,55 – 215,61)	0,00		

CI95: intervalo de confianza al 95%; FV: factor V; GPT: glutámico pirúvico transaminasa; OR: odds ratio

RESULTADOS

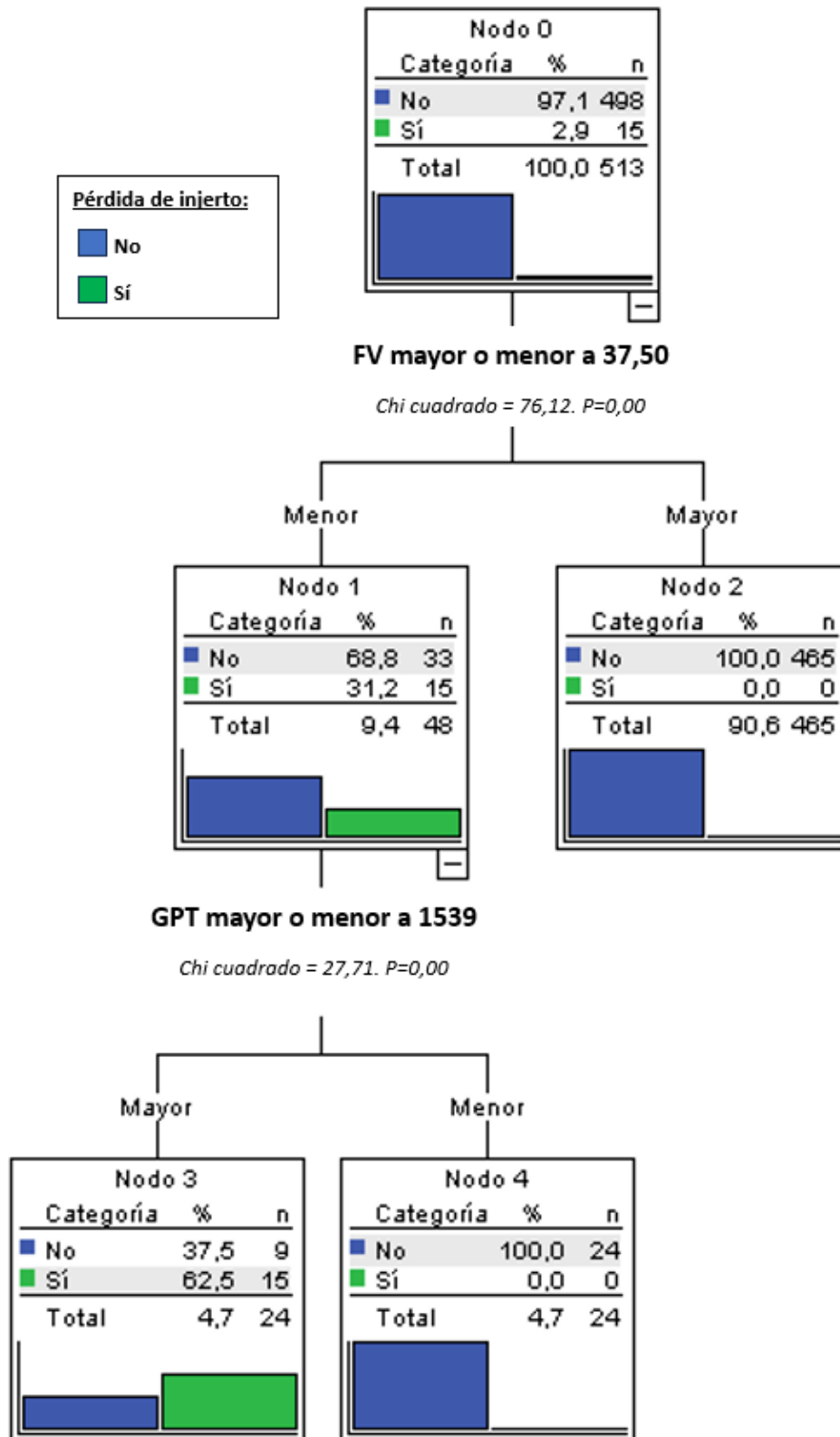
Las probabilidades predichas de la disfunción severa obtenidas a partir del modelo de regresión logística para cada uno de los 4 grupos fueron: FV<37,5 y GPT>1539 un 95,22%, FV<37,5 y GPT<1539 un 26,25%, FV>37,5 y GPT>1539 un 17,08% y FV>37,5 y GPT<1539 un 0,36% (Figura 9).

Figura 9. Probabilidad de pérdida de injerto a los 7 días según grupos de FV y GPT



Como resultado del algoritmo CHAID, se obtuvo un modelo compuesto por 3 nodos terminales que predijeron la disfunción severa de injerto según si cumplían el punto del corte del FV y/o de la GPT. La variable predictora seleccionada inicialmente para dividir el conjunto de datos en subgrupos fue un FV > o < 37,5. Esta elección se basó en una prueba de χ^2 que mostró una asociación estadísticamente significativa entre el FV y el FPI, $\chi^2 = 76,12$, $p < 0.05$ (Figura 10).

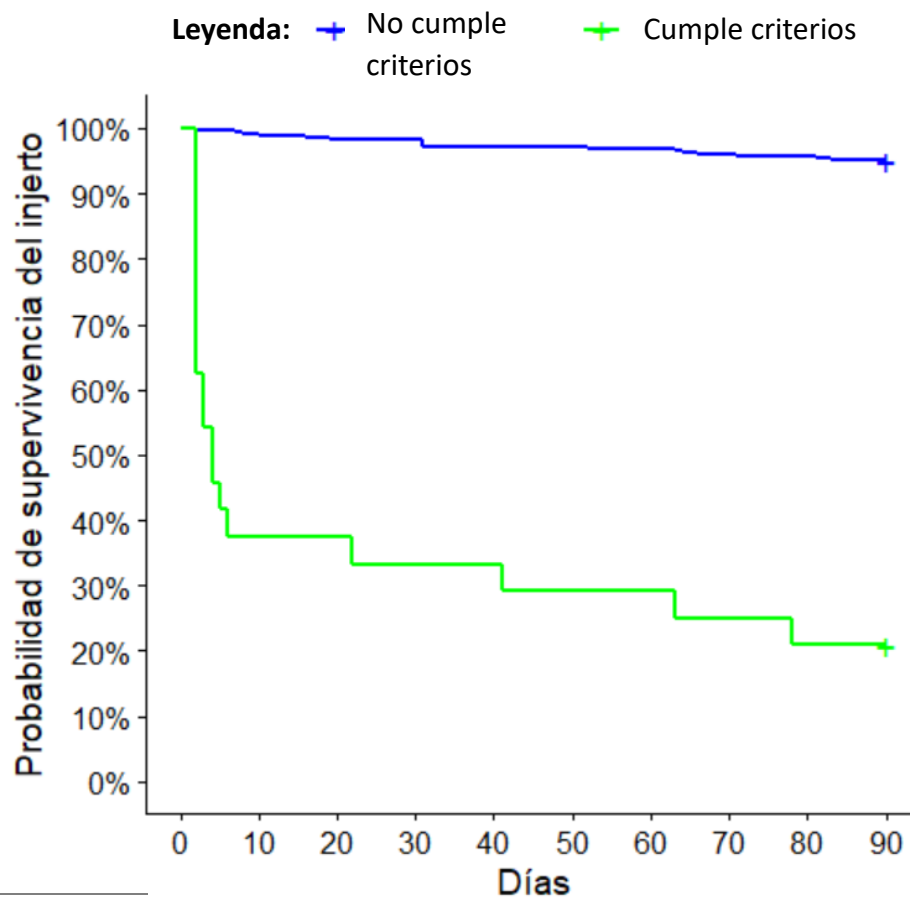
Figura 10. Árbol CHAID para la pérdida de injerto a los 7 días



2.4. SUPERVIVENCIA

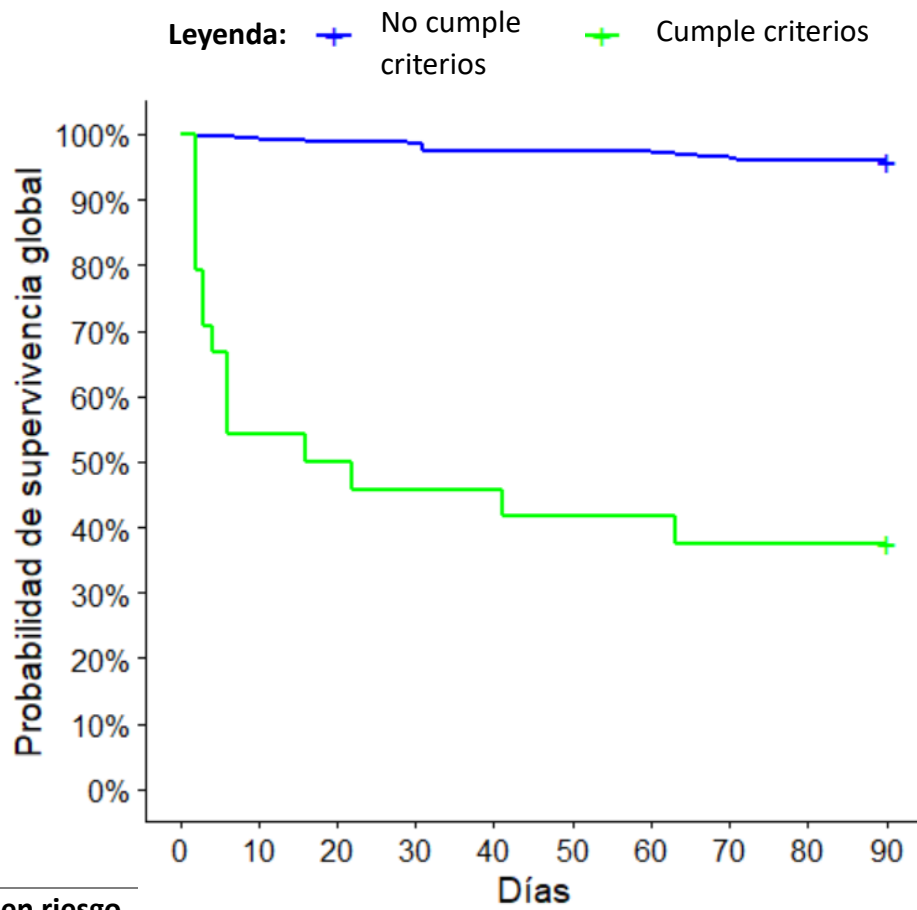
La figura 11 muestra la curva de supervivencia del injerto y la figura 12 la supervivencia global de los pacientes que cumplían ambos criterios y los que no. La prueba de Log-Rank fue significativa en ambos casos ($p < 0,05$).

Figura 11. Supervivencia del injerto a los 90 días



Nº en riesgo	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90
No cumplen criterios	489	486	483	482	477	477	476	472	460	469
Cumplen criterios	24	13	12	11	11	10	10	9	9	9

Figura 12. Supervivencia global del paciente a los 90 días



Nº en riesgo	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90
No cumplen criterios	489	485	481	480	475	475	474	470	468	465
Cumplen criterios	24	9	9	8	8	7	7	6	5	5

2.5.COMPARACIÓN CON EL MODEL FOR EARLY ALLOGRAFT FUNCTION

De los 513 pacientes incluidos, 32 no tenían algunas de las variables disponibles para poder calcular el valor de MEAF. De estos pacientes excluidos, 9 habían perdido el injerto y todos ellos en el DPO2, siendo esta pérdida precoz la causa de la falta de MEAF. Por tanto, el grupo de comparación se construyó con 481 pacientes. Las características de dicho grupo se recogen en la siguiente tabla (Tabla 16).

Tabla 16. Características de los pacientes del subgrupo MEAF

VARIABLE	TOTAL	INJERTO		P
		PERDIDO	NO PERDIDO	
CARACTERISTICAS RECEPTOR		34	447	
Sexo, varón (%)	76,50	85,30	75,80	0,21
Edad, mediana (años)	59	63 (55-66)	59 (54-64)	0,12
IMC, mediana	26,54	25,90 (23,28 – 29,70)	26,58 (23,61-30,40)	0,62
Indicación TH (%)				0,77
<i>Carcinoma hepatocelular</i>	34,30	26,50	34,90	
<i>Hepatitis enólica</i>	28,70	38,20	28,00	
<i>Hepatitis viral (VHC)</i>	9,60	14,70	9,20	
<i>CEP/CBP</i>	6,40	5,90	6,50	
<i>Metabólica</i>	3,70	2,90	3,80	
<i>Autoinmune</i>	3,70	0	4,00	
<i>Hepatitis viral (VHB)</i>	1,20	0	1,30	
<i>Hiperoxaluria primaria</i>	0,20	0	0,20	
<i>Otros</i>	12,10	11,80	12,10	
MELD, mediana	14	15 (11-19)	13 (10-18)	0,16
CARACTERITICAS INTERVENCIÓN				
TIT, mediana (min)	355	374 (301-440)	354 (295-429)	0,60
Transfusión CH, mediana (ml)	350	618 (258 – 1805)	300 (0 – 1000)	0,00
CARACTERITICAS DONANTE				
Sexo, varón (%)	55,10	50	55,50	0,54
Edad, mediana (años)	61	67 (55-75)	60 (50-69)	0,13
Tipo de donante (%)				0,10
<i>ME</i>	84,20	85,30	84,10	
<i>DA-ECMO</i>	12,50	5,90	13,00	
<i>DA Super-rápida</i>	3,30	8,80	2,90	

CBP: cirrosis biliar primaria; CEP: colangitis esclerosante primaria; CH: concentrado de hemáties; DA: donante en asistolia; ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea; ME: muerte encefálica; TIT: tiempo de isquemia total

RESULTADOS

De este subgrupo de comparación 34 pacientes (7,07%) perdieron el injerto a los 90 días, y 7 (1,46%) lo perdieron en los 7 primeros días. La tabla 17 muestra los valores medianos de cada componente del MEAF para la cohorte total, así como los valores medianos específicos para cada grupo, según la presencia o ausencia de pérdida de injerto.

Tabla 17. Valores de los Componentes y del MEAF en la Población de Estudio

	Cohorte	Perdido	Funcionante
INRmaxDPO3	1,82 (1,55 - 2,11)	2,31 (1,77 – 3,44)	1,80 (1,54 - 2,09)
GPTmaxDPO3	688 (321 - 1436)	1167 (434 – 2860)	672 (314 - 1363)
BTDP03	1,41 (0,88 - 2,65)	2,55 (1,39 – 6,40)	1,37 (0,87 – 2,55)
MEAF	4,21 (3,11 - 5,72)	6,31 – (4,03 – 8,13)	4,15 (3,05 – 5,48)

BT: bilirrubina total; DPO: día postoperatorio; GPT: glutámico pirúvico transaminasa; MEAF: Model for Early Allograft Function Scoring; INR: índice internacional normalizado

Las tablas 18 y la tabla 19 recogen los resultados del análisis de la pérdida de injerto a los 90 días y 7 días, respectivamente, según un valor de MEAF>8 y según los criterios de FV+GPT.

Tabla 18. Comparación de MEAF y FV+GPT para la pérdida de injerto a los 90 días

	S	E	VPP	VPN	Eficiencia	χ^2 (p)	OR
MEAF >8	24%	96%	33%	94%	90%	0,00	8,29 (CI95 [3,25-21,14])
FV <37,5 + GPT>1539	32%	99%	69%	95%	94%	0,00	42,28 (CI95 [13,56-131,83])

E: especificidad; FV: factor V; GPT: glutámico pirúvico transaminasa; MEAF: Model for Early Allograft Function Scoring; OR: odds ratio; S: sensibilidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo

Tabla 19. Comparación de MEAF y FV+GPT para la pérdida de injerto a los 7 días

	S	E	VPP	VPN	Eficiencia	Test exacto de Fisher (p)	OR
MEAF >8	71,40%	96%	20,80%	99%	96%	0,00	59,87 (CI95 [10,91-328,65])
FV <37,5 + GPT>1539	100%	98%	43,75%	100%	98%	0,00	729,02 (CI95 [65,20-8151,36])

E: especificidad; FV: factor V; GPT: glutámico pirúvico transaminasa; MEAF: Model for Early Allograft Function Scoring; OR: odds ratio; S: sensibilidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo

En resumen, aunque el MEAF obtuvo una muy alta especificidad (96%) esta fue inferior a la obtenida por nuestros criterios (99%). En ambos casos los resultados fueron superiores en el análisis a los 7 días, siendo igualmente superior en el caso de nuestros criterios (E=98% y S=100% con nuestros criterios y E=96% y S=71% con el MEAF).

2.6. COMPARACIÓN CON LA PROTEÍNA C REACTIVA

De la base de 513 pacientes, 209 se excluyeron para este subanálisis por falta de valores de PCR recogidos. Por tanto, el subgrupo de análisis se formó con 304 pacientes, cuyos datos descriptivos se reflejan en la tabla 20. De este grupo 26 pacientes (8,55%) perdieron el injerto en los primeros 90 días y 12 (3,95%) en la primera semana.

La mediana de PCR en este subgrupo fue de 80,40, con un rango intercuartílico de 53,88 a 110. En el grupo de pacientes con pérdida de injerto a los 90 días fue de 79,80 (RIQ: 47,18 – 125), mientras que en los que no perdieron el injerto fue de 80,40 (RIQ: 55,53 – 109,25).

Tabla 20. Características de los pacientes del subgrupo PCR

VARIABLE	TOTAL	INJERTO		P
		PERDIDO	NO PERDIDO	
CARACTERÍSTICAS RECEPTOR		26	278	
Sexo, varón (%)	73,70	76,90	73,40	0,70
Edad, mediana (años)	60	62 (54-65)	59 (54-64)	0,54
IMC, mediana	26,66	27,86 (24,85-31,72)	26,60 (23,76-30,10)	0,38
Indicación TH (%)				0,17
<i>Carcinoma hepatocelular</i>	33,60	26,90	34,20	
<i>Hepatitis enólica</i>	28	38,50	27	
<i>Hepatitis viral (VHC)</i>	8,20	0	9	
<i>CEP/CBP</i>	6,90	3,80	7,20	
<i>Metabólica</i>	4,90	7,70	4,70	
<i>Autoinmune</i>	3,60	0	4	
<i>Hepatitis viral (VHB)</i>	1,30	3,80	1,10	
<i>Hiperoxaluria primaria</i>	0,70	3,80	0,40	
<i>Otros</i>	12,8	15,40	12,60	
MELD, mediana	14	14 (11-20)	14 (10-18)	0,44
CARACTERÍSTICAS INTERVENCIÓN				
TIT, mediana (min)	351	365 (302-479)	350 (293-421)	0,44
Transfusión CH, mediana (ml)	475	1064 (87-2041)	300 (0-1072)	0,01
CARACTERÍSTICAS DONANTE				
Sexo, varón (%)	56,3	57,70	56,10	0,88
Edad, mediana (años)	61	62 (50-70)	61 (51-69)	0,95
Tipo de donante (%)				0,38
<i>ME</i>	84,5	88,50	84,20	
<i>DA-ECMO</i>	10,9	3,80	11,50	
<i>DA Super-rápida</i>	4,6	7,70	4,30	

CBP: cirrosis biliar primaria; CEP: colangitis esclerosante primaria; CH: concentrado de hemáties; DA: donante en asistolia; ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea; ME: muerte encefálica; TIT: tiempo de isquemia total

RESULTADOS

Según el análisis de regresión logística, la PCR no fue significativa ni para predecir la pérdida de injerto a los 90 días con una OR de 0,99 (CI95[0,99-1,01], $p=0,92$); ni a los 7 días con una OR de 0,99 (CI95[0,98-1,01], $p=0,55$).

Los resultados del análisis de pérdida de injerto a los 90 días en relación con un valor de PCR >0 a 58,50 y según los criterios de FV+GPT se recogen en la tabla 21. Así mismo, los resultados para la pérdida de injerto a los 7 días se recogen en la tabla 22.

Tabla 21. Comparación de PCR y FV+GPT para la pérdida de injerto a los 90 días

	S	E	VPP	VPN	Eficiencia	χ^2 (p)	OR
PCR>58,5	42,30%	71,22%	12,08%	92,96%	68,96%	0,15	1,85 (CI95 [0,80-4,12])
FV <37,5 + GPT>1539	57,69%	99,20%	75%	96,13%	94,74%	0,00	74,46 (CI95 [22,92-241,82])

E: especificidad; FV: factor V; GPT: glutámico pirúvico transaminasa; PCR: proteína C reactiva; OR: odds ratio; S: sensibilidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo

Tabla 22. Comparación de PCR y FV+GPT para la pérdida de injerto a los 7 días

	S	E	VPP	VPN	Eficiencia	Test exacto de Fisher (p)	OR
PCR>58,5	41,66%	70,54%	5,49%	96,71%	69,41%	0,35	1,71 (CI95 [0,53-5,54])
FV <37,5 + GPT>1539	100%	97,26%	60%	99,30%	97,26%	0,00	351,91 (CI95 [53,47-2315,88])

E: especificidad; FV: factor V; GPT: glutámico pirúvico transaminasa; OR: odds ratio; PCR: proteína C reactiva; S: sensibilidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo

RESULTADOS

En resumen, la PCR no obtuvo resultados significativos respecto a la pérdida de injerto a los 90 días ni a los 7 días. De igual manera, una PCR inferior a 58,50 tampoco se relacionó de forma estadísticamente significativa con la pérdida de injerto.

V. DISCUSIÓN

1. ESTUDIO PILOTO

A pesar de que se han propuesto diferentes marcadores para definir la disfunción primaria de injerto, hoy día no existe un consenso respecto a qué criterios utilizar para su diagnóstico. Es cierto que los criterios más usados en la práctica clínica son los de Olthoff²⁹, sin embargo, estos se basan en la bilirrubina, INR y ALT/AST en los 7 primeros días postoperatorios por lo que no suponen una solución precoz a esta falta de consenso. Dadas las graves consecuencias derivadas de esta complicación (mayor probabilidad de pérdida de injerto o de exitus⁴⁴ en los pacientes con DPI) sumado a que el único tratamiento eficaz del fallo primario de injerto es un retrasplante precoz^{21,26,28}, queda patente la necesidad de encontrar un método diagnóstico precoz de esta complicación que pueda guiar las decisiones clínicas.

1.1. MUESTRA DEL ESTUDIO

La elección de emplear un diseño de estudio de casos y controles para nuestro estudio fue impulsada por varios factores clave. En primer lugar, la baja prevalencia de FPI y de DPI observada en diversas series^{29,34,50} resalta la necesidad de un enfoque metodológico que permita una exploración eficiente y efectiva de estas condiciones. La rapidez y la eficiencia inherentes a los estudios de casos y controles, sumadas a su probada capacidad para generar hipótesis significativas para trabajos futuros, los convierten en la opción ideal para un estudio piloto en este ámbito.

Como se detalla en la Tabla 4, la comparación entre los grupos de casos y control revela que las características de los receptores, las particularidades de la intervención, y los datos

DISCUSIÓN

relativos a los donantes son consistentes entre ambos grupos. No se observaron diferencias estadísticamente significativas, subrayando una homogeneidad en los factores evaluados.

1.2. FACTOR V DE LA COAGULACIÓN

La medición del FV es útil en situaciones específicas como la hepatitis fulminante o la coagulación intravascular diseminada⁸⁹, ya que una buena función hepática juega un papel clave en la coagulación, debido a su función de síntesis de los factores de coagulación⁹⁰. De hecho, los niveles en sangre de FV están disminuidos en pacientes con fallo hepático agudo⁹¹, así como, en pacientes con descompensación de su enfermedad hepática crónica siendo indicador de fallo hepatocelular⁹². Sin embargo, su relación con el trasplante hepático no surge hasta 1986 con los criterios de Clichy. Según estos criterios un FV menor del 20% en pacientes de edad ≤ 30 o del 30% en aquellos ≥ 30 supone un factor de mal pronóstico y la necesidad de un TH⁹³. Con todo lo anteriormente expuesto, es lógico pensar que los niveles de FV también se relacionan con la función del nuevo injerto hepático aunque esta relación no es explorada hasta el 2015⁸² y posteriormente en 2019⁸³. Por ello, decidimos estudiar el FV como predictor de la disfunción o la pérdida de injerto y en caso de obtener buenos resultados realizar una validación interna de los mismos.

La tabla 5 muestra que hubo diferencias estadísticamente significativas en las medias de FV entre los casos y controles durante los tres primeros días postoperatorios, siendo especialmente marcadas a partir del segundo día. Es interesante destacar la menor diferencia observada entre grupos en el primer día postoperatorio, lo cual podría atribuirse a la disfunción fisiológica inicial del injerto que ocurre en las 12 a 24 horas siguientes al

DISCUSIÓN

trasplante⁹⁴. Una vez superado este periodo de tiempo, tanto el segundo como en el tercer día postoperatorio muestran aumentos significativos en la disparidad de medias de FV entre los grupos, lo cual respalda la hipótesis principal de nuestra investigación. Los datos sugieren que los pacientes que perdieron el injerto los primeros tres meses postrasplante tenían inicialmente valores más bajos de FV en comparación con aquellos en quienes el injerto permaneció funcionando, lo cual sugiere que la viabilidad del injerto podría reflejarse en los niveles sanguíneos de FV.

Una vez determinada la asociación entre la pérdida de injerto y el FV, con la curva ROC se pone de manifiesto, además, la alta capacidad discriminativa del FV para diferenciar entre casos y controles. Como vemos, el mayor área bajo la curva y, por tanto, la mayor capacidad diagnóstica la observamos en el segundo día, con un AUC de 0,89. El valor más bajo de AUC en el primer día postoperatorio se interpreta como una posible consecuencia de la disfunción fisiológica del postrasplante inmediato, previamente discutida. Así mismo, el valor en el tercer día tras el trasplante podría justificarse por la disminución del número de pacientes en este último día debido a una pérdida de injerto más precoz. Por tanto, se eligió el segundo día postoperatorio como el de mayor capacidad discriminativa, centrando el resto del análisis en este día. Si nos fijamos en la literatura esta área bajo la curva es superior al resto de scores (0,78 de Olthoff²⁹, 0,77 de la PCR en DPO2⁵⁰, o 0,65 del FV⁸²), siendo el que más se acerca a nuestro valor el Liver Graft Assessment Following Transplantation score (L-GrAFT) con un AUC de 0,85³³.

DISCUSIÓN

Con el análisis de regresión logística del FV en el segundo día, vemos como esta variable presenta una alta capacidad predictiva de la pérdida de injerto. De hecho, con cada disminución de una unidad en el FV el riesgo de perder el injerto aumenta un 6%. Según la R^2 de Nagelkerke, el 55% de la variabilidad de la pérdida de injerto se explica únicamente con el FV. Esta estrecha capacidad predictiva del FV como variable continua ya se reflejaba en el estudio de Gorgen et. al⁸³, los cuales obtienen una OR de 0,96 suponiendo, en este caso, un 4% más de riesgo con cada unidad menor de FV.

Basándonos en la curva ROC del segundo día postoperatorio y en el índice de Youden el valor de corte con una mayor sensibilidad y especificidad es un FV de 54,50. Sin embargo, en el contexto de este estudio se ha optado por priorizar una mayor especificidad, aunque ello implique aceptar una sensibilidad ligeramente menor. Esta decisión se fundamenta en el hecho de que no estamos frente a una prueba de cribado, la cual requeriría de una alta sensibilidad. Además, teniendo en cuenta que el diagnóstico de FPI podría llevarnos a considerar un retrasplante, con el consiguiente impacto económico y sanitario que implicaría una indicación inadecuada, es crucial minimizar los falsos positivos. Por tanto, el punto de corte seleccionado en nuestro estudio, que mejor se ajusta a estos criterios, es un FV de 37,50.

Este punto de corte es muy similar al ya publicado en 2019⁸³, que fue de 36,10. Sin embargo, es relevante destacar que dicho estudio obtuvo una sensibilidad y especificidad inferiores, del 73 y 70% respectivamente, así como un AUC ligeramente menor, de 0,79. Esta variación en los resultados podría atribuirse al diseño del estudio implementado; mientras que su

DISCUSIÓN

investigación se basó en un estudio de cohortes, nuestro enfoque fue un estudio de casos y controles, lo cual podría aumentar nuestra capacidad para discriminar entre pacientes con pérdida de injerto e injerto funcionante. Además, otra posible explicación plausible para las diferencias observadas radica en el periodo de tiempo evaluado: en el estudio comparativo se contempló un seguimiento de 6 meses, en contraste con el perdido de 3 meses considerado en nuestro análisis. Otro estudio similar publicado en 2015⁸², también estudió el FV pero en relación con la pérdida de injerto a los 3 meses, como en nuestro caso. Estos autores también priorizaron la especificidad sobre la sensibilidad, aunque con unos resultados algo inferiores a los presentados en nuestro estudio, con un AUC de 0,65 y una sensibilidad del 42,90% y especificidad del 87,9% para un FV de 41,50.

Como vemos en la tabla 6, el 91% de los pacientes sin pérdida de injerto presentaban un FV mayor de 37,50 lo que supone por, tanto, una tasa de falsos positivos de únicamente el 9%. En el caso de un FV de 54,50 la tasa de falsos positivos ascendía al 17%. La eficiencia de la prueba con ambos puntos de corte fue muy parecida, un 84% de casos correctamente clasificados con un FV de 37,50 frente al 83% con un FV de 54,50. La fuerza de asociación con la pérdida de injerto fue mayor con el punto de corte elegido, teniendo 23 veces más riesgo de perder el injerto aquellos pacientes con un FV inferior a 37,50 que aquellos con un valor superior.

Por tanto, el FV se relaciona de forma estrecha y estadísticamente significativa con la pérdida de injerto, siendo capaz de predecir la misma en los primeros 90 días. Además, al

DISCUSIÓN

establecer un punto de corte del FV en 37,50 logramos una alta especificidad con una sensibilidad aceptable, siendo su exactitud elevada.

1.3. GLUTÁMICO PIRÚVICO TRANSAMINASA: GPT

Los niveles de transaminasas en sangre, la GPT y la GOT, son utilizados como marcadores de disfunción hepatocelular y de daño hepatocitario. A diferencia del FV, el cual se considera un marcador de la síntesis hepática, éstas se relacionan más con la citólisis hepática⁸⁷. Más específicamente, como vemos en la tabla 2, la mayoría de los autores las han evaluado como parte de sus criterios diagnósticos de la DPI. Incluso han sido estudiadas como marcadores independientes de DPI⁹⁵ y de la pérdida de injerto tanto a corto como largo plazo⁹⁶.

La GPT presenta una relación más específica que la GOT con el daño hepático⁸⁸, de hecho, los valores de GOT pueden confundir en algunos casos en los que se elevan por otros factores diferentes a la propia disfunción hepática⁵⁰. Por ello, en este estudio se decidió analizar y comparar los niveles de GPT respecto a los de FV para determinar si alguno era superior como método diagnóstico de la pérdida de injerto.

El valor medio de GPT en los casos y los controles fue considerablemente dispar entre grupos, siendo mayor en los pacientes con pérdida de injerto. Sin embargo, esta diferencia fue estadísticamente menos significativa en comparación con la observada en el caso del FV.

Tal como se aprecia en la tabla 7, el análisis de regresión logística de la GPT obtuvo una OR de 1 siendo, sin embargo, significativo. Una explicación lógica a este resultado podría ser por el redondeo de decimales, es decir, que realmente la OR no sea exactamente de 1. Aun

DISCUSIÓN

así, lo que se pone de manifiesto de forma indiscutible es la menor capacidad predictiva de la GPT respecto al FV, siendo también menor la calidad de ajuste del modelo, como vemos reflejado en la R^2 de Nagelkerke.

Los resultados obtenidos a través del análisis de la curva ROC también resultaron ser menores que los del FV, con un AUC de 0,77 en comparación con el 0,89 del FV. Este AUC de la GPT se encuentra cercana a los estudios publicados^{95,96} aunque algo superior en nuestro caso. La diferencia a favor del FV también se observó en el estudio de Zulian et al⁸², donde, al evaluar el FV, AST y ALT como marcadores de la DPI, el FV presentó el área bajo la curva más alto de los tres, convirtiéndose así en el marcador seleccionado en su estudio.

El punto de corte óptimo según el índice de Youden fue una GPT de 1235,50 con una sensibilidad y especificidad del 74%. Sin embargo, siguiendo los criterios necesarios para esta patología explicados anteriormente, un valor de GPT de 1539 arrojó una especificidad mayor (del 82%) por lo que fue elegido para el análisis posterior. Este punto de corte es inferior a los criterios más antiguos los cuales incluyen un valor de GPT de 2000-2500^{26,29,49,70-74}. Sin embargo, nuestro punto de corte es superior a los estudios más recientes que defienden una GPT de 1030 en el DPO1 con un VPN del 97,10% para la pérdida de injerto a los 90 días⁹⁶ o incluso de 199 en el DPO7 con una sensibilidad del 40% y especificidad del 61% para la pérdida de injerto en el primer mes⁹⁵. Esta diferencia puede estar justificada por la diferencia en el día postoperatorio evaluado y el tiempo de análisis.

Como vemos en la tabla 8, una GPT mayor a 1539 se relacionó de forma estadísticamente significativa con la pérdida de injerto al igual que el FV. En cambio, estos resultados fueron

DISCUSIÓN

inferiores a los obtenidos con el FV: la GPT presentó una tasa de falsos positivos dos veces mayor a la del FV, del 18%, y una exactitud del 77% frente al 84% del FV. Como hemos explicado al inicio de esta discusión, es crucial disminuir todo lo posible el número de falsos positivos, evitando retrasplantar a pacientes cuyo injerto terminaría teniendo una función óptima, ya que un retrasplante conlleva un elevado impacto socio sanitario y elevada morbimortalidad. Por ello y en base a nuestros resultados, se pone de manifiesto la mayor idoneidad del FV para la toma de decisiones en estos pacientes.

La fuerza de asociación de la GPT con la pérdida de injerto también fue considerablemente menor, con una OR de 8,80 en comparación con la OR de 23,38 del FV. Es decir, aquellos pacientes con una GPT superior a 1539 presentan 8 veces más riesgo de perder el injerto que aquellos con un valor inferior. Por tanto, un FV menor a 37,50 supone un riesgo significativamente mayor de pérdida de injerto en comparación con una GPT superior a 1539.

En base al análisis anterior, podríamos afirmar que el FV es mejor biomarcador de la pérdida de injerto en los primeros 90 días tras el trasplante hepático que la GPT. Además, aunque se han realizado múltiples esfuerzos para establecer criterios diagnósticos de la DPI, no fue hasta el 2015⁸² y 2019⁸³ cuando se propuso el FV como un posible marcador fiable de la pérdida de injerto.

1.4. FACTOR V + GLUTÁMICO PIRÚVICO TRANSAMINASA

Si nos fijamos en la tabla 2 y 3, prácticamente la totalidad de los criterios propuestos para definir la DPI se basan en más de una variable. Esto es algo lógico, ya que es de esperar que al tener en cuenta más variables que estén relacionadas con la función hepática se va a seleccionar de forma más específica a aquellos pacientes que verdaderamente presenten un riesgo elevado de pérdida de injerto. Debido a los excelentes resultados obtenidos con el análisis del FV y los buenos resultados de la GPT, quisimos estudiar si la suma de ambos criterios podía potenciar nuestros resultados y reducir aún más la tasa de falsos positivos.

Hasta este punto de nuestra investigación, habíamos analizado cada variable por separado, sin considerar la posible interacción entre ellas. Con el objetivo de acercarnos más a las condiciones reales de la práctica clínica y entender mejor el comportamiento conjunto de ambas variables en relación con la pérdida de injerto, decidimos avanzar hacia un enfoque más integrador. Así, implementamos un modelo de regresión logística multivariante que incluyera tanto el FV como la GPT. Resultó notable que, al incorporar ambas variables en el modelo, cada una conservó su nivel de significancia estadística y su influencia sobre el resultado, como vemos en la tabla 9. La persistencia de su relevancia estadística dentro del modelo multivariante descarta la posibilidad de colinealidad entre el FV y la GPT, asegurando no solo su independencia estadística, sino destacando también cómo cada variable aporta información de manera única y complementaria para la predicción de la pérdida del injerto. De hecho, el ajuste del modelo mejoró con la inclusión conjunta de ambas variables en comparación con el uso del FV de manera aislada, reforzando la validez

DISCUSIÓN

de incorporar ambas variables en el análisis ya que contribuyen de forma distintiva y esencial para entender el riesgo de pérdida del injerto.

Tras los hallazgos del análisis multivariante cuantitativo anterior, sin considerar aún puntos de corte específicos, cabía esperar que, al incorporar los puntos de corte identificados en los análisis individuales de cada variable, los resultados alcanzarían una mayor precisión y relevancia. De hecho, vemos como con un FV inferior a 37,50, así como, una GPT mayor a 1539, la especificidad ascendía al 96%. Esto supone una reducción de la tasa de falsos positivos a más de la mitad respecto a considerar únicamente el FV, de un 9 a un 4%. La ventaja de combinar múltiples criterios para mejorar la precisión diagnóstica fue ya subrayada por Olthoff en 2010²⁹. Observó que la integración de tres criterios específicos resultaba en AUC significativamente mayor comparado con la aplicación de cada uno de manera individual. Este enfoque integrador supuso la formulación de sus criterios que, hoy en día, son los más utilizados en la práctica clínica. Además, como vemos en nuestro estudio la fuerza de asociación con la pérdida de injerto también se dispara, obteniendo una OR de 32,50. Por ello, los paciente con un FV menor de 37,50 y una GPT mayor a 1539 presentan casi 33 veces más riesgo de perder el injerto que aquellos que no cumplan ambos criterios.

Es relevante destacar que estos resultados se acompañan de una menor sensibilidad, la cual implica que algunos pacientes que efectivamente experimentaron pérdida del injerto no fueron identificados según los criterios establecidos en nuestro estudio. Una posible explicación para este fenómeno reside en la naturaleza diversa de las causas subyacentes a la pérdida de injerto. En nuestro estudio, definimos la pérdida de injerto como aquella

DISCUSIÓN

causada por el fallecimiento del paciente o la necesidad de un retrasplante, siguiendo la definición de la mayoría de estudios publicados^{33,56,64,69,73,82,83,95}. Sin embargo, existen circunstancias distintas a la propia disfunción del injerto (y que, por ende, no cumplirían nuestros criterios), que pueden conducir a estos desenlaces. Entre ellas, se incluyen complicaciones graves como el shock séptico, edema agudo de pulmón, el síndrome de distrés respiratorio del adulto, la toxicidad derivada del uso de tacrolimus y la pancreatitis aguda, entre otras. Esto destaca la complejidad de manejar y predecir los resultados post-trasplante en la práctica clínica. Efectivamente, al revisar las causas de pérdida de injerto de los diferentes pacientes descubrimos como de aquellos pacientes que no cumplían los criterios solamente uno fue a causa de una disfunción hepática con sospecha de rechazo agudo, siendo el resto por causas ajenas a la hepática (tabla 23).

Tabla 23. Pacientes con pérdida de injerto que no cumplen criterios. Piloto

	FV	GPT	Días perdida	Causa
1	76	7303	13	EAP con reintubación
2				Recidiva VHC causando trombosis venosa y arterial con colangiopatía isquémica
	36	1449	3	
3	59	2906	5	Disfunción primaria
4	52	1126	9	IR + IRA + infección por cándida
5	10	466	19	EAP + shock séptico refractario + IRA
6	22	209	16	Shock hipovolémico por hemoperitoneo + IRA
7	25	237	2	FMO
8	108	8687	5	SDRA
9	70	472	70	IRA refractaria + shock
10	74	445	10	FMO con shock refractario
11	46	444	52	Toxicidad por IS
12	49	1487	30	Pancreatitis aguda y hemoperitoneo de repetición.

EAP: edema agudo de pulmón; FMO: fallo multiorgánico; FV: factor V; GPT: glutámico pirúvico transaminasa; IR: insuficiencia respiratoria; IRA: insuficiencia renal aguda; IS: inmunosupresión; SDRA: síndrome de distrés respiratorio del adulto; VHC: virus de la hepatitis C.

2. VALIDACIÓN INTERNA

Debido a los buenos resultados obtenidos en el estudio piloto, y reconociendo las limitaciones inherentes a un estudio de casos y controles con una muestra reducida, decidimos llevar a cabo una validación interna de los resultados. Este paso tuvo como objetivo principal determinar si los hallazgos iniciales se mantendrían tras superar las limitaciones identificadas previamente. La validación interna no solo buscaba confirmar la robustez de nuestros resultados preliminares, sino también asegurar su fiabilidad y aplicabilidad en un contexto más amplio y controlado.

A lo largo de este estudio, hemos discutido cómo la literatura describe múltiples criterios para definir la disfunción de injerto. Sin embargo, como señala Olthoff en 2010²⁹, ninguno

DISCUSIÓN

de estos criterios había sido validado en una población multicéntrica hasta ese momento. Incluso los propios criterios de Olthoff carecían de validación por parte de su autor en una muestra distinta de la original. Resulta evidente la necesidad de validar los criterios derivados de estudios piloto para asegurar que los resultados sean robustos y aplicables a la práctica clínica en la toma de decisiones.

Un primer paso lógico en este proceso es realizar una validación interna, como lo demostró Avolio con su Early Allograft Failure Simplified Estimation (EASE) score⁶⁴, para luego avanzar hacia una validación con una muestra externa, como se hizo con el MEAF³⁴. La validación interna confirma que los hallazgos del estudio piloto son consistentes y reproducibles dentro del mismo conjunto de datos, proporcionando una primera indicación de la fiabilidad de los criterios. La validación externa, por su parte, evalúa la aplicabilidad de los hallazgos a diferentes poblaciones y centros, asegurando la generalización de los resultados y su utilidad en un rango más amplio de escenarios clínicos.

El último paso y más definitivo, que proporcionaría el mayor peso estadístico, sería realizar una validación mediante un estudio multicéntrico, tal como se implementó con el L-GrAFT⁹⁷. Este tipo de validación proporciona una evaluación más amplia y sólida, ya que al incluir variaciones demográficas y de la práctica clínica maximiza la generalización y la implementación de los criterios en diferentes contextos clínicos.

2.1. MUESTRA DEL ESTUDIO

Se llevó a cabo un estudio de cohorte retrospectivo que permitió evitar el potencial sesgo de selección común en uno de casos y controles, donde se selecciona directamente a los

DISCUSIÓN

pacientes con pérdida de injerto. Este enfoque nos proporcionó una muestra considerablemente más amplia, compuesta por 513 paciente trasplantados hepáticos. El porcentaje de pérdida de injerto a los 90 días fue del 8%, significativamente inferior a lo reportado en la literatura, el cual varía entre el 15% y el 30%²⁵. Esta disparidad puede deberse a la diferencia en la definición de pérdida de injerto, en el periodo evaluado o la diferente metodología de los trabajos.

La tabla 11 presenta las características de la cohorte de validación, mostrando similitudes con las observadas en el estudio piloto en relación con los donantes. No obstante, se objetivó un menor porcentaje de donantes en muerte encefálica debido a un incremento en los donantes en asistolia, un cambio que se ha venido observando en los últimos años recogidos en esta cohorte de validación. Este aumento de DA está en línea con las tendencias actuales, tanto a nivel nacional¹⁴ como mundial⁹⁸. A pesar de este incremento en el porcentaje de donantes en asistolia, no se objetivaron diferencias significativas en la pérdida de injerto, lo cual es consistente con la evidencia reciente en la literatura que indica que los injertos procedentes de DA, sobre todo a raíz de la implementación de la perfusión regional normotérmica, ofrecen resultados equiparables a los obtenidos de donantes en ME⁹⁹⁻¹⁰¹.

Respecto a los receptores y en comparación al estudio piloto, se objetivó un mayor porcentaje de varones, así como, un aumento en la indicación de trasplante secundaria a hepatocarcinoma. Sin embargo, no se objetivaron diferencias significativas en las características de los receptores respecto a la pérdida de injerto.

DISCUSIÓN

Por último, en lo que respecta a la intervención quirúrgica propiamente dicha, se identificaron diferencias significativas en el volumen de transfusión de concentrados de hematíes, siendo mayor en aquellos pacientes con pérdida de injerto. La relación entre la transfusión intraoperatoria de CH y la disfunción de injerto fue documentada anteriormente en 2016¹⁰² y explorada por Hudcova et al.¹⁰³ como un potencial factor de riesgo de DPI. Este estudio también estableció una asociación estadísticamente significativa entre ambos factores. Es más, la transfusión de concentrado de hematíes forma parte de unos de los criterios más actuales para definir la DPI, el EASE score⁶⁴, quedando patente su relación con una peor función del injerto. Es plausible que una mayor necesidad de transfusión de concentrado de hematíes refleje una cirugía más compleja, mayores comorbilidades en el receptor, o mayor gravedad de la enfermedad hepática, factores que podrían contribuir a peores resultados en el postoperatorio y, por ende, a la pérdida de injerto.

2.2. PÉRDIDA DE INJERTO A LOS 90 DÍAS

En nuestro estudio piloto al evaluar los criterios de un FV inferior a 37,50 y una GPT superior a 1539 alcanzamos una especificidad del 96% y una eficiencia de la prueba del 83%. Según se observa la tabla 12, la validación interna en una cohorte más amplia no solo confirmó estos resultados, sino que los mejoró significativamente. En la cohorte de validación, la especificidad aumentó al 99%, lo que supone una tasa de falsos positivos de solo el 1%. Es cierto que la sensibilidad permaneció baja, como en el estudio piloto, lo cual probablemente se deba - como ya se justificó previamente - a la definición de pérdida de injerto utilizada. Esta hipótesis se corroboró al revisar los casos de pacientes que, a pesar de haber perdido

DISCUSIÓN

el injerto, no cumplieron nuestros criterios. De estos 24 pacientes, solo 2 presentaron disfunción del injerto debido a trombosis de la arteria hepática. Curiosamente, ambos casos presentaron un FV inferior a 37,50, pero con una GPT que permaneció por debajo de 1539 (tabla 24).

Adicionalmente, la OR también aumentó, mostrando que los pacientes que cumplen ambos criterios tienen un riesgo 74 veces mayor de perder el injerto en comparación con aquellos que no los cumplen.

Este incremento en la magnitud del efecto es esperado dada la mayor muestra utilizada, la cual, en teoría, debería proporcionar resultados más precisos. La mayor fuerza de la asociación observada en la cohorte de validación sugiere que la muestra más pequeña o el diseño del estudio piloto pudo haber subestimado esta asociación debido a su limitada potencia estadística. Es evidente que la asociación y la capacidad predictiva identificada en el estudio piloto se han mantenido y corroborado en la fase de validación.

Tabla 24. Pacientes con pérdida de injerto que no cumplen criterios.**Validación**

	FV	GPT	Días perdida	Causa
1	38.5	1399	31	Sepsis con NTA (aspergilosis pulmonar, sobreinfección por enterococo y pancreatitis)
2	18.8	1168	8	Trombosis AH con disfunción hepática
3	67.7	300	31	FMO: IR con reintubación + IRA
4	18	561	63	EAP con IR
5	30.4	935	81	Rechazo crónico con necesidad de reTH
6	31.6	375	10	Trombosis AH con disfunción hepática
7	26	694	31	Shock hemorrágico por hemoperitoneo (sangrado en curvatura menor gástrica)
8	64.4	504	31	Mielotoxicidad por IS + IR con reintubación. Exitus por PCR
9	40	706	71	Shock séptico secundario a perforación de colon sigmoide
10	70.1	1137	31	SDRA con hipoxia y bradicardia
11	103	2677	29	PCR
12	57.7	195	10	PCR tras bradicardia por shock (FA, acidosis respiratoria y anuria)
13	61.8	286	19	FMO: neumotórax derecho con fuga broncopleurales con reintubación, sepsis por aspergillus y candida e IRA anúrica)
14	62.7	201	60	Exitus secundario a daño cerebral severo
15	61	332	70	IRA secundario a NTA
16	80.6	492	64	Sepsis en paciente con aplasia medular
17	96	573	83	PCR
18	46.3	228	52	Pancitopenia secundaria a everolimus. Exitus por encefalopatía hepática
19	84	195	86	Rechazo crónico con necesidad de reTH
20	70	194	66	Hemorragia intraparenquimatosa cerebral
21	29	200	16	Shock hipovolémico secundario a hemoperitoneo
22	54.8	58	2	PCR secundaria a IAMCEST
23	68	1758	5	PCR
24	82.8	112	7	Shock séptico

AH: arteria hepática; EAP: edema agudo de pulmón; FA: fibrilación auricular; FMO: fallo multiorgánico; FV: factor V; GPT: glutámico pirúvico transaminasa; IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación de ST; IR: insuficiencia respiratoria; IRA: insuficiencia renal aguda; IS: inmunosupresión; NTA: necrosis tubular aguda; PCR: parada cardiorrespiratoria; reTH: retrasplante; SDRA: síndrome de distrés respiratorio del adulto.

DISCUSIÓN

Para analizar el efecto específico de cada variable en nuestra cohorte de validación respecto a la pérdida de injerto y confirmar su capacidad como predictores independientes, se realizó un análisis de cada variable de forma individual dentro de un modelo de regresión logística multivariante. Este enfoque se justificó especialmente debido al intervalo de confianza amplio observado en el análisis conjunto, que podría haber sido influenciado por factores como la colinealidad entre las variables. Al analizarlas de forma independiente, ambas mantuvieron su significancia estadística y los intervalos de confianza se estrecharon considerablemente. Además, este análisis reveló que la OR asociada al FV, que fue de 17, es considerablemente mayor que la OR de 4 asociada a la GPT, indicando que el FV tiene una mayor capacidad predictiva de pérdida de injerto. Este resultado refuerza las observaciones del estudio piloto, donde el FV no solo mostró una AUC superior, sino también una OR más elevada para valores inferiores a 37,50, en comparación con la GPT y un valor de GPT superior a 1539, respectivamente.

Hasta ahora en el estudio, hemos comprobado y validado que tanto el FV como la GPT, con sus respectivos puntos de corte, están individualmente asociados con la pérdida de injerto, controlando cada una por la presencia de la otra. Es más, se ha demostrado que el FV tiene una mayor capacidad predictiva en comparación con la GPT. Además, al considerar ambas variables simultáneamente, esta capacidad predictiva para prever la pérdida de injerto se incrementa significativamente. No obstante, hasta este momento, nuestro enfoque ha sido principalmente teórico, centrado en evaluar las fuerzas de asociación sin determinar la probabilidad específica que cada paciente presenta en función de sus valores de FV y GPT. Para la práctica clínica, resulta interesante poder estratificar a los pacientes en diferentes

DISCUSIÓN

grupos de riesgo, proporcionando no solo una medida de cuánto aumenta el riesgo de pérdida del injerto, sino también la probabilidad específica de cada paciente.

Este enfoque fue destacado por Pareja et al.³⁴, quienes argumentaron que la originalidad de su score residía en la capacidad de clasificar a los pacientes según la severidad de la disfunción de injerto. Así, categorizaron a los pacientes en cinco grupos basados en sus valores de MEAF, observando un incremento significativo en la probabilidad de pérdida de injerto para valores de MEAF superiores a 8³⁴. Posteriormente, en 2020, Avolio et al.⁶⁴ también utilizaron su score para estratificar a los pacientes en 5 grupos de riesgo, identificando un riesgo máximo de pérdida de injerto a los 90 días a partir del grupo 4.

Siguiendo este modelo, y por lo anteriormente expuesto, clasificamos a los pacientes en cuatro grupos distintos según cumplieran con uno o ambos criterios: solo un FV menor a 37,50 con una GPT menor a 1539, el caso inverso, ninguno de los dos criterios, o ambos. Aunque ya sabíamos que cumplir ambos criterios aumentaba considerablemente el riesgo de perder el injerto, esta clasificación nos permite entender mejor el riesgo específico y el comportamiento de otras combinaciones posibles de los puntos de corte. Es decir, este enfoque proporciona una herramienta más cercana a la realidad de la práctica clínica diaria, permitiendo toma de decisiones más personalizadas basadas en la clasificación precisa del riesgo de cada paciente.

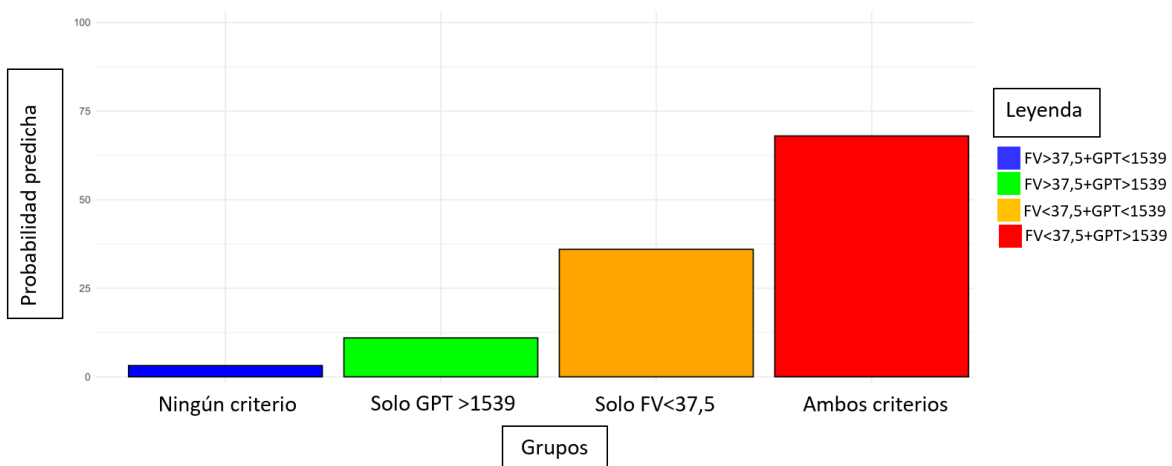
La figura 7 ilustra de forma clara y visual cómo el riesgo de pérdida de injerto aumenta según la clasificación de los grupos basada en los valores de FV y GPT. Un paciente que no cumple ninguno de los criterios establecidos tiene un riesgo relativamente bajo, solo un 3,20% de

DISCUSIÓN

riesgo de perder el injerto. Aunque este porcentaje no es cero – reflejando la influencia de múltiples factores y causas externas a la disfunción de injerto ya comentadas en el estudio piloto- es considerablemente bajo. Por otro lado, los pacientes con un FV superior a 37,50 pero con una GPT elevada enfrenta un riesgo de un 11%. Este riesgo se eleva hasta un 36% para aquellos con un FV inferior a 37,50 a pesar de una GPT baja. Como era de esperar, los pacientes con el perfil de mayor preocupación – un FV inferior a 37,50 y una GPT superior a 1539 – muestran una elevada probabilidad del 68% de perder el injerto en los primeros 90 días tras el TH.

Esta estratificación de riesgo nos permitiría identificar y priorizar los esfuerzos y recursos, que son siempre limitados, hacia los pacientes más susceptibles a la pérdida del injerto. Este enfoque no solo optimiza la gestión de tiempo y recursos, sino que también minimiza la aplicación de tratamientos innecesarios en aquellos pacientes que, con alta probabilidad, no enfrentarán una pérdida del injerto a corto plazo.

Figura 7. Probabilidad de pérdida de injerto a los 90 días según grupos de FV y GPT



DISCUSIÓN

Tras identificar y presentar los cuatro grupos basados en las probabilidades predichas de pérdida de injerto, resulta esencial profundizar en las interacciones entre las variables y la forma en que estas contribuyen al riesgo de pérdida de injerto. Para este propósito, hemos implementado el análisis CHAID, una herramienta estadística innovadora y de gran valor. Tradicionalmente, los scores de riesgo solo han determinado la probabilidad de pérdida de injerto basándose en el cumplimiento estricto de valores preestablecidos para todas las variables^{29,50,82,83}, o han utilizado sistemas de puntuación que incrementan el riesgo según fórmulas complejas, las cuales requieren el uso de calculadoras específicas^{33,34,64}.

El método CHAID nos permite no solo verificar y visualizar cómo las combinaciones de variables, en nuestro caso el FV y la GPT, interactúan entre sí para influir en la pérdida del injerto, sino también identificar posibles subgrupos dentro de nuestra población que podrían no haber sido evidentes solo a través del análisis de probabilidad predicha. Este enfoque simplifica la toma de decisiones clínicas al ofrecer un método directo que no requiere cálculos complejos ni herramientas adicionales, permitiendo decisiones inmediatas a pie de cama.

Como ilustra la figura 8, lo primero a tener en cuenta es el valor de FV, ya que es la variable más determinante y que más información aporta respecto a la pérdida de injerto. Si, por ejemplo, nuestro paciente presenta un FV superior a 37,50 no requiere subdivisiones adicionales de grupos, lo que indica que este único parámetro ofrece suficiente información sobre la baja probabilidad de pérdida de injerto, sin que la GPT nos aporte información clínicamente significativa. De hecho, solo el 3,87% de los pacientes con un FV superior a

DISCUSIÓN

37,50 (sin tener en cuenta la GPT) perdieron el injerto. Por tanto, los cambios en los niveles de GPT en este grupo tienen un impacto marginal, alterando la probabilidad de perder el injerto solo entre un 3 y un 11%.

En contraste, un FV inferior a 37,50 nos sitúa ante un mayor riesgo de pérdida de injerto. Sin embargo, este solo dato no es suficiente para discernir con precisión aquellos pacientes en riesgo crítico de pérdida del injerto. Mientras que el 50% de los pacientes con un FV menor a 37,50 pierden el injerto, la mitad lo conserva, lo que subraya la necesidad de considerar también los niveles de GPT. En aquellos pacientes con un FV bajo y una GPT también baja, la probabilidad de perder el injerto es del 40%, un porcentaje considerable pero aún insuficiente para decisiones críticas, como podría suponer un trasplante. No obstante, si a un FV bajo se le suma un nivel de GPT superior a 1539, la probabilidad de pérdida del injerto asciende al 70%, marcando una situación que requiere atención urgente. Esta ventaja de la estratificación de los pacientes para valorar el riesgo-beneficio de un trasplante ya fue identificada por Avolio et al.⁶⁴. De hecho, resaltaron la importancia de una indicación precoz de trasplante que pueda reducir la necesidad de trasplantes tardíos, técnicamente más desafiante, debido a colangiopatías isquémicas⁶⁴.

En resumen, este algoritmo de decisiones basado en un análisis estadístico detallado propone una guía concisa y efectiva para identificar a aquellos pacientes con un alto riesgo de pérdida de injerto y decidir sobre las medidas terapéuticas necesarias.

2.3. PÉRDIDA DE INJERTO A LOS 7 DÍAS

Aunque los primeros 90 días postrasplante se han establecido en la literatura como un periodo de tiempo fiable para evaluar la supervivencia del injerto^{34,64,97}, existe una preocupación recurrente acerca de diferenciar la DPI de su manifestación más severa, el FPI. La DPI está asociada a una probabilidad elevada de pérdida del injerto a corto y medio plazo, así como a una supervivencia del paciente reducida. No obstante, se trata de una situación, que, a pesar de la importancia de sus complicaciones, permite un margen más amplio de tiempo para la valoración del paciente y la toma de decisiones.

Un panorama completamente diferente es el que se presenta con el FPI, ya que resulta en el exitus o retrasplante del paciente en el postoperatorio inmediato o precoz. La mayoría de los autores identifican el FPI ante el exitus o retrasplante del paciente dentro de los primeros 7^{24,26,67,68} a 14 días^{66,104,105} sin que se identifique otra causa subyacente. Este diagnóstico plantea desafíos importantes debido a la urgencia y la gravedad del cuadro clínico y de las intervenciones requeridas. Por esta razón, decidimos evaluar la capacidad predictiva de nuestros criterios en relación con el FPI. En nuestro estudio consideramos el fallo primario de injerto como la ocurrencia de exitus o la necesidad de retrasplante del paciente dentro de los primeros 7 días, excluyendo a aquellos casos con pérdida de injerto debida a causas distintas a la propia disfunción del mismo.

En nuestra cohorte de validación, la incidencia de fallo primario de injerto fue del 3%. Este porcentaje está en línea con los rangos reportados en la literatura existente, donde las

DISCUSIÓN

incidencias varían entre el 2% y el 9%^{25,26,104}. Incluso se han documentado incidencias inferiores^{50,105}.

Al evaluar nuestros criterios (FV+GPT) con respecto a la pérdida de injerto en la primera semana postrasplante, obtuvimos resultados extraordinariamente positivos, superando incluso los hallazgos del análisis previo a los 90 días. En este análisis secundario, se mantuvo la alta especificidad reportada anteriormente, del 98%, mientras que la sensibilidad, que había sido limitada en el análisis anterior, alcanzó en este caso el 100%. Al incluir exclusivamente las pérdidas de injerto directamente atribuibles a la disfunción del hígado, pudimos minimizar el impacto de otras causas que cursan sin disfunción y que, por tanto, no pueden cumplir nuestros criterios. Esto explica la menor sensibilidad observada en el análisis a los 90 días y justifica la baja tasa de falsos negativos en esta ocasión.

A pesar de que seguimos priorizando la minimización de los falsos positivos, logrando una tasa de solo el 2%, el notable aumento en la sensibilidad subraya la idoneidad de nuestros criterios para identificar la disfunción del injerto, alcanzando una exactitud de la prueba del 98%. La fuerza de asociación, medida a través de la regresión logística, fue considerablemente alta, indicando que los pacientes con un FV inferior a 37,50 y una GPT mayor a 1539 presentan un riesgo 807 mayor de perder el injerto. Es cierto que el intervalo de confianza para la OR fue amplio, probablemente debido a la baja frecuencia de este evento y a la limitación del tamaño de la muestra en un análisis secundario; sin embargo, incluso los extremos de este intervalo indican una significativa asociación de riesgo con la pérdida de injerto. Esta mejoría de los resultados con tiempos de evaluación más cortos ya

DISCUSIÓN

se reflejó por Gorgen et al.⁸³ cuyas OR para el FV reflejaban mayor fuerza de asociación cuanto menor era el tiempo evaluado (en su caso en uno, tres o 6 meses). De la misma manera, el estudio realizado por Avolio et al.⁶⁴ resalta que el score EASE logra resultados más discriminativos en periodos inferiores a los 90 días, demostrando AUC superiores a los 15, 30 y 60 días en comparación con los 90 DPO.

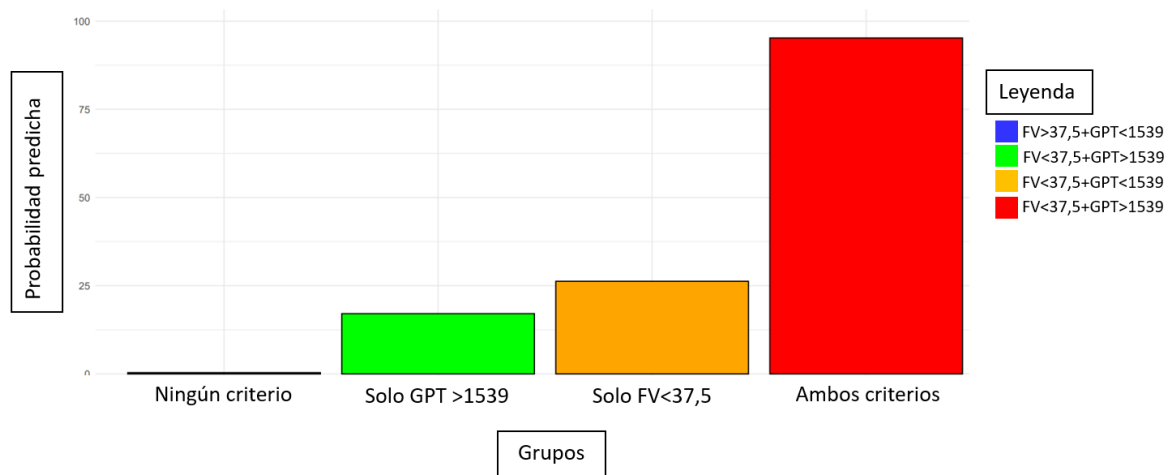
Para profundizar en la influencia de cada variable por separado, se formuló un modelo de regresión logística multivariante con $FV < 37,50$ y $GPT > 1539$. Al igual que en el análisis a los 90 días, cada variable mantuvo su significancia de forma individual al controlar por la otra, descartando así la colinealidad y sesgos que podrían justificar la amplitud del intervalo de la OR. Además, los intervalos se estrecharon considerablemente. La superioridad del FV para predecir la pérdida de injerto se mantuvo, presentando estos pacientes un riesgo 97 veces mayor, mientras que para la GPT, el riesgo fue de 56 veces. De esta forma se ratifica la capacidad predictiva de ambas variables para la pérdida de injerto también a los 7 días.

La estratificación de los pacientes, realizada para determinar el riesgo individual de cada uno respecto la pérdida de injerto a los 90 días, se replicó también para los primeros 7 días. Las probabilidades predichas de pérdida de injerto a los 7 días fueron considerablemente mayores, como era de esperar dado los resultados previos. En este caso, como vemos en la figura 9, los pacientes que no cumplen ningún criterio tienen una probabilidad casi nula de perder el injerto en la primera semana. Aquellos que cumplen un solo criterio presentan una probabilidad intermedia, aunque baja, del 17% con una GPT superior a 1539 y del 26%

DISCUSIÓN

con un FV inferior a 37,50. Sin embargo, los pacientes que cumplen ambos criterios tienen un 95% de probabilidad de perder el injerto en la primera semana.

Figura 9. Probabilidad de pérdida de injerto a los 7 días según grupos de FV y GPT



Este análisis nos permite discriminar de manera muy efectiva y útil el riesgo de pérdida de injerto que presenta cada grupo de pacientes. Así, podemos estar considerablemente tranquilos respecto a la viabilidad del injerto en la primera semana para aquellos pacientes que no cumplen ningún criterio. Por el contrario, aquellos con un FV inferior a 37,50 y una GPT superior a 1539 tienen una alta probabilidad de perder el injerto a corto plazo. Entre ambos extremos se encuentran los pacientes que solo cumplen un criterio y que presentan un riesgo moderado de pérdida de injerto.

El análisis CHAID a los 7 días reveló hallazgos consistentes con los observados en el período de 90 días, destacando una vez más la importancia del FV como el indicador más determinante en la predicción de la pérdida de injerto y, por tanto, la primera variable a

DISCUSIÓN

tener en cuenta. Al igual que en el análisis previo, si el paciente presenta un FV superior a 37,50, no es necesario realizar subdivisiones adicionales ni considerar otras variables, dado que la probabilidad de pérdida de injerto en estos casos es muy baja. De hecho, en nuestra cohorte, ningún paciente con un FV superior a 37,50 perdió el injerto en la primera semana. En cambio, si el FV del paciente es inferior a 37,50, resulta esencial evaluar los niveles de GPT para determinar adecuadamente el riesgo de pérdida de injerto. En situaciones donde la GPT es menor a 1539, el riesgo de pérdida de injerto es moderado, aproximadamente del 25%, y no justificaría la adopción de medidas extremadamente agresivas. No obstante, si la GPT se encuentra elevada, el riesgo de pérdida de injerto se incrementa significativamente, alcanzando un 95%.

2.4. SUPERVIVENCIA

En el análisis de supervivencia del injerto se objetivaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de pacientes que cumplieron ambos criterios y los que no, en concordancia con los resultados obtenidos hasta ahora. La supervivencia acumulada del injerto en el grupo de pacientes que no cumplía ningún criterio fue del 95% mientras que en el grupo que sí lo cumplían fue del 21%. Además, podemos ver como en el grupo que cumplen ambos criterios la mayoría de las pérdidas de injerto se produjeron en la primera semana. De hecho, la supervivencia del injerto a los 7 días en los que no cumplían los criterios y los que sí fue del 99% y 38% respectivamente. La mediana de supervivencia de los pacientes que cumplían ambos criterios fue de 4 días.

DISCUSIÓN

Curiosamente, también se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia global de los pacientes entre ambos grupos. En la literatura ya se recoge esta asociación entre los criterios diagnósticos de pérdida de injerto y la supervivencia del paciente, presentando menor supervivencia aquellos que cumplen los criterios definitorios de DPI o de FPI^{34,64,97}. Es interesante destacar una supervivencia global del paciente mayor respecto a la del propio injerto (21% y 28% respectivamente a los 90 días y 38% y 54% a los 7 días). Esto puede reflejar como un retrasplante precoz que actúen sobre esa pérdida del injerto puede influir en la supervivencia del paciente.

2.5. COMPARACIÓN CON EL MODEL FOR EARLY ALLOGRAFT FUNCTION

El MEAF publicado por Pareja et al.³⁴ en 2015, se ha establecido como uno de los métodos diagnósticos más influyentes para la DPI en la literatura. De hecho, son varios los investigadores que han desarrollado nuevos scores, comparando su efectividad con la del MEAF. Un ejemplo destacado es el estudio realizado por Agopian et al.³³, donde su score L-GrAFT demostró un poder discriminativo para el fallo de injerto en los primeros 90 días notablemente superior al del MEAF, alcanzando un AUC de 0,85 frente al 0,70 del MEAF. Estos investigadores también señalan que, a pesar de la capacidad del MEAF para graduar la severidad de la DPI y su validación externa en una cohorte independiente, los autores del estudio original no proporcionaron detalles sobre la exactitud del modelo, limitando así cualquier evaluación objetiva de su valor añadido en comparación con los criterios clásicos de Olthoff³³. De forma similar, el estudio de Avolio et al.⁶⁴ destacó que el score EASE obtuvo

DISCUSIÓN

resultados superiores respecto al MEAF en términos de pérdida de injerto, tanto a los 90 días como a los 30 días.⁶⁴

Además, el modelo MEAF ha incentivado a numerosos autores a validar este score en sus propias cohortes. Por ejemplo, Jochmans et al.¹⁰⁶ en 2017, validaron el MEAF en una cohorte retrospectiva de 660 pacientes trasplantados, reafirmando su utilidad como predictor independiente de la supervivencia a los 3, 6 y 12 meses, aunque con valores de AUC inferiores a 0,80, y destacando su superioridad para predecir la DPI en comparación con los criterios clásicos de Olthoff. Sin embargo, estos autores también observaron que 48 pacientes con un MEAF superior a 8 no perdieron el injerto, lo cual representa una alta tasa de falsos positivos del 91%.

En trabajos adicionales, como el realizado por Rayar et al., se describió que un MEAF igual o superior a 8 tenía una menor capacidad para predecir la pérdida de injerto en los primeros 3 meses en su cohorte formada por 785 pacientes trasplantados hepáticos, mostrando un rendimiento inferior al de los criterios de Olthoff (AUC 0,67 frente a AUC 0,64)¹⁰⁷.

Otros estudios no solo han validado el MEAF en sus respectivas cohortes, sino que también lo han comparado con otros criterios vigentes. Li et al. realizaron un análisis multicéntrico retrospectivo que incluyó 946 pacientes, donde el MEAF, aunque eficaz con un AUC de 0,78, mostró el menor poder discriminativo respecto al L-GrAFT y al EASE y la misma capacidad predictiva que los criterios más antiguos de Olthoff. En este estudio, el L-GrAFT superó tanto al MEAF como al EASE, y los autores reflejaron la necesidad de evaluar la precisión del modelo MEAF en nuevos estudios¹⁰⁸. De forma similar, Chen et al. llevaron a cabo un análisis

DISCUSIÓN

en una cohorte de 677 pacientes, donde el MEAF también presentó un AUC similar al de los criterios de Olthoff, con resultados ligeramente superiores (0,77 frente a 0,75). Sin embargo, este score fue superado nuevamente por modelos más novedosos como el L-GrAFT y el EASE, que alcanzaron un AUC de 0,88 y 0,84 respectivamente¹⁰⁹.

Finalmente, el MEAF también ha sido contrastado con criterios menos prevalentes en la actualidad. En un estudio de Barrueco et al., el MEAF fue comparado con los criterios UNOS, Makowka, Ardite, Nanashima y Dhillon, demostrando ser el criterio diagnóstico de disfunción aguda del injerto con mejor capacidad predictiva¹¹⁰. Por su parte, en un estudio de Nie et al., el MEAF fue validado externamente y comparado con el score del King's College para el FPI y el BAR-Lac score, mostrando resultados excelentes y superando al BAR-Lac score, aunque con menor capacidad predictiva que los criterios del King's College¹¹¹.

Debido a su notable impacto en la literatura, las múltiples validaciones a las que ha sido sometido y las comparaciones con otros modelos, decidimos realizar un subanálisis que comparase nuestros criterios con el MEAF. Entre los modelos más influyentes en la actualidad, como el MEAF, L-GrAFT y el EASE, el MEAF presenta características más afines a nuestros criterios, especialmente porque, a diferencia de los otros modelos que numerosas variables aplicadas en días postoperatorios más tardíos, el MEAF se alinea más estrechamente con nuestra metodología y el marco temporal que estamos examinando.

Como destacan Gorgen et al. en su estudio (aunque la comparación directa de sus resultados con el MEAF no era el objetivo principal) el MEAF, aunque supera algunas limitaciones de los criterios de Olthoff al identificar variaciones en el riesgo de pérdida de injerto, sigue

DISCUSIÓN

empleando las mismas variables que esta definición clásica, es decir, AST/ALT, INR y BT. Teóricamente, esto podría limitar la capacidad del MEAF para proporcionar información adicional significativa sobre los resultados de los pacientes⁸³. En este contexto nuestros criterios introducen una novedad, ya que ninguno de los modelos validados existentes introduce el FV como variable. Por lo tanto, proponemos un modelo que se distingue de los demás y que tiene el potencial de ofrecer perspectivas adicionales y valiosas.

Se estableció un subgrupo dentro de la cohorte original compuesto por pacientes cuyos datos estaban completos para calcular el valor del MEAF. La falta de información completa de las variables llevó a excluir a 32 pacientes de este subanálisis, de los cuales 9 (equivalente al 1,87% del total de la cohorte) habían perdido el injerto, y todas estas pérdidas ocurrieron en el DPO2. Esto revela una limitación significativa del MEAF: de los pacientes en nuestro estudio que experimentaron pérdida del injerto dentro de los primeros 90 días, un 20% no fueron detectados por el MEAF debido a que ocurrieron en los 2 primeros DPO. Esta restricción ya había sido señalada en la validación externa realizada por Rayar et al., quienes reportaron una exclusión de pacientes aún mayor, del 2,50%, por pérdidas de injerto en las primeras 48 horas¹⁰⁷. A pesar de esta limitación, el MEAF es actualmente el método validado más precoz disponible, puesto que tanto el L-GrAFT como el EASE requieren un periodo más extenso, de 7 a 10 días, para su cálculo. Sin embargo, nuestros criterios destacan aún más por su precocidad, manteniendo una alta capacidad predictiva para determinar la pérdida del injerto tanto a los 90 días como a los 7 días, consolidándose como una herramienta especialmente eficaz en la detección temprana de complicaciones post-trasplante.

DISCUSIÓN

Este subanálisis se realizó con un MEAF superior a 8, dado que a partir de este valor el riesgo de pérdida de injerto asciende de manera clínicamente significativa^{25,34}. De hecho, algunos autores han utilizado este punto de corte para la realización de sus validaciones^{107,110}.

Como se muestra en la tabla 18, ambos modelos ofrecieron resultados similares, aunque ligeramente superiores en nuestro caso. En el análisis a los 90 días, ambos lograron una alta especificidad (99% para el FV+GPT y 96% para el MEAF) a costa de una menor sensibilidad, consistente con nuestros hallazgos principales. Nuestros criterios registraron una tasa de falsos positivos del 1%, mientras que con el MEAF fue del 4%. La exactitud de nuestros criterios alcanzó el 94%, superando al 90% obtenido con el MEAF.

En la regresión logística, observamos una diferencia notable en la fuerza de asociación con la pérdida de injerto durante los primeros 3 meses. Los pacientes con un FV inferior a 37,50 y una GPT superior a 1539 presentaron un riesgo 42 veces mayor de perder el injerto que aquellos que no cumplían ambos criterios. En contraste, los pacientes con un MEAF superior a 8 solo presentaban un riesgo 8 veces mayor de pérdida de injerto en comparación con aquellos con un MEAF inferior.

Para el análisis a los 7 días, ambos criterios mostraron una mejora de sus resultados, a expensas de una mayor sensibilidad mientras que se mantenía la alta especificidad. Esto, como se ha explicado anteriormente, podría deberse a la definición adoptada de disfunción severa del injerto. Así, el MEAF alcanzó una sensibilidad del 71%, que fue ampliamente superada por nuestros criterios, que alcanzaron el 100%. La exactitud de ambos criterios aumentó, siendo del 96% para el MEAF y del 98% para el FV+GPT.

DISCUSIÓN

Como era de esperar en la regresión logística, ambos obtuvieron OR muy superiores a las obtenidas en el análisis a los 90 días, manteniendo además la superioridad del FV+GPT sobre el MEAF.

En conclusión, nuestros criterios introducen una variable novedosa y representan el enfoque más precoz entre los modelos validados actualmente. Al basarse en variables medidas en el DPO2, logramos detectar pérdidas de injerto que otros modelos, como el MEAF, L-GrAFT o EASE, no identificarían. Además, nuestros modelos se caracterizan por su simplicidad, ya que no requieren el cálculo de fórmulas complejas con múltiples variables, lo cual facilita su implementación en la práctica clínica y permite tomar decisiones rápidas utilizando solo dos valores analíticos.

Nuestro score no es solo práctico sino también altamente efectivo, ofreciendo una capacidad predictiva superior, acompañada de una muy baja tasa de falsos positivos, superando así al score MEAF en términos de eficacia. Por lo tanto, se puede afirmar que nuestros criterios no solo superan en rendimiento al MEAF, sino que también ofrecen las ventajas de ser más aptos para el uso clínico y aportan la rapidez y precocidad necesaria para abordar situaciones críticas como la disfunción primaria del injerto.

2.6 COMPARACIÓN CON LA PROTEÍNA C REACTIVA

La PCR ha sido relacionada con la función hepática no solo en el contexto del TH sino también en el postoperatorio tras hepatectomías, donde se la ha asociado con una mala función hepática¹¹²⁻¹¹⁴ e incluso se la ha considerado como predictor de fallo hepático¹¹⁴.

Su relación con el TH ha sido principalmente examinada en términos de complicaciones

DISCUSIÓN

post-trasplante como el rechazo agudo o las infecciones¹¹⁵⁻¹¹⁷, aunque pocos estudios la han relacionado directamente con la DPI^{118,119}.

No fue hasta 2021 que se estudió específicamente el valor de la PCR como marcador para detectar la DPI, definida como un MEAF mayor a 8 por Barrueco et al. En este estudio, el peor valor de PCR observado demostró un poder discriminativo limitado, con un AUC de 0,61. Sin embargo, los investigadores concluyeron que un valor de PCR inferior a 68 mg/L en el primer día postoperatorio ofrece una sensibilidad del 92%, pero una especificidad de solo el 40% para la disfunción grave del injerto, sugiriendo su potencial uso como marcador en la detección de la DPI, aunque reconociendo su limitada utilidad debido a la baja especificidad¹²⁰.

El estudio más reciente, realizado de 2023 por Halle-Smith, mostró un poder discriminativo superior para el FPI, con un AUC de 0,77 para la PCR en el segundo día postoperatorio. Además, determinaron que una PCR inferior a 58,50 mg/L en el DPO2 tenía una sensibilidad del 72% y una especificidad del 70% para el FPI⁵⁰.

Ambos estudios sustentan su hipótesis en que una PCR baja se relaciona con la pérdida de injerto a corto plazo, basándose en que el TH es una agresión que desencadena una respuesta inflamatoria y un aumento en los niveles de PCR, los cuales son producidos exclusivamente por los hepatocitos¹²¹. Por lo tanto, una disfunción del injerto debería resultar en niveles bajos de PCR en una situación en la que típicamente estarían elevados, como es el postoperatorio del TH^{120,122}.

DISCUSIÓN

Dado que el estudio realizado por Halle-Smith et al.⁵⁰ es el más reciente y coincide con nuestro periodo de análisis en el segundo día, además de presentar un poder discriminativo mayor, hemos decidido comparar nuestros criterios con un valor de PCR de 58,50, conforme a los resultados de dicho estudio.

Dentro de la cohorte original, se constituyó un subgrupo compuesto por pacientes que contaban con valores disponibles de PCR en el DPO2, sumando un total de 304 pacientes para este subanálisis. La incidencia de pérdida de injerto en este subgrupo fue del 9% a los 90 días y 4% a los 7 días.

Al analizar los valores de PCR sin establecer un punto de corte específico, no se encontró una relación significativa entre la PCR y la pérdida de injerto, ni a los 90 días ni a la semana, debido a la falta de significancia estadística en los resultados. No obstante, decidimos incluir en nuestro análisis el punto de corte establecido en la literatura más reciente, para ver si esto mejoraba los resultados.

En el análisis de pérdida de injerto a los 90 días, la sensibilidad y especificidad obtenidas para la PCR fueron bajas en comparación con nuestros criterios (42% de sensibilidad y 71% de especificidad para la PCR frente a 58% de sensibilidad y 99% de especificidad para el FV+GPT, respectivamente). Al evaluar la pérdida de injerto en la primera semana, la diferencia fue aún más marcada, con una sensibilidad del 42% para la PCR en comparación con el 100% para nuestros criterios, y una especificidad del 71% frente al 97%, respectivamente. Estos resultados para la PCR se asemejan a los presentados por Halle-Smith et al.⁵⁰, aunque con una sensibilidad más baja en nuestra cohorte, lo que podría

DISCUSIÓN

deberse a diferencias en la definición de disfunción de injerto, ya que en el estudio mencionado se excluyen aquellas pérdidas de injerto con alguna causa identificable que la justifique.

A pesar de estos hallazgos, en el análisis de la χ^2 y la regresión logística, la PCR no alcanzó la significación estadística. Este resultado difiere de la literatura actual, donde, aunque se reconoce un poder discriminativo limitado, la PCR sí alcanzó la significación estadística^{50,110}. Es importante señalar que en el estudio realizado por Oweira et al. se encontraron resultados contrarios a los mencionados anteriormente, determinando que un aumento en la PCR se asocia con la DPI¹¹⁹. Posiblemente, estas discrepancias en la literatura sugieren la baja fiabilidad de la PCR para predecir la pérdida de injerto tras el TH, lo cual está en consonancia con nuestros resultados.

Por lo tanto, no se pudo establecer una relación entre los niveles de PCR en el DPO2 y la pérdida de injerto, ni usando un umbral de PCR inferior a 58,50 en este mismo día, tanto a los 90 días como a los 7 días.

3. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

3.1. LIMITACIONES DEL ESTUDIO PILOTO

El estudio piloto presentó limitaciones significativas debido a su pequeña muestra y al diseño de casos y controles, lo que puede influir en la generalización de los resultados debido al riesgo inherente de sesgo de selección. Sin embargo, este estudio preliminar fue esencial para el testeo inicial de nuestra hipótesis y permitió una exploración preliminar significativa de la relación entre los biomarcadores evaluados y la pérdida del injerto.

Para superar estas limitaciones, se llevó a cabo una validación interna utilizando un diseño de cohorte unicéntrico con una muestra ampliada de 513 pacientes. Este diseño permitió una evaluación más robusta y controlada de los criterios diagnósticos propuestos, aumentando la fiabilidad de los hallazgos.

3.2. LIMITACIONES DE LA VALIDACIÓN INTERNA

A pesar de las mejoras introducidas, la validación interna enfrentó algunas limitaciones. Aunque la muestra de 513 pacientes es considerable, la baja incidencia de DPI y FPI podría limitar el poder estadístico necesario para detectar diferencias sutiles entre los grupos. Sin embargo, nuestros porcentajes se encuentran dentro del rango reportado en la literatura, y logramos identificar diferencias estadísticamente significativas. Al ser un estudio unicéntrico, los resultados obtenidos pueden no ser completamente generalizables a otras poblaciones debido a la limitada diversidad geográfica y demográfica, lo que podría afectar la aplicabilidad de los resultados en contextos variados. Esto sugiere la necesidad de futuros

DISCUSIÓN

estudios multicéntricos que abarquen una variedad más amplia de entornos clínicos y poblaciones de pacientes.

Otro aspecto a considerar es la naturaleza retrospectiva del estudio. No obstante, el uso de datos analíticos digitalizados y sistematizados en ambos estudios minimiza significativamente los sesgos asociados, mejorando la precisión y la fiabilidad de la información recogida. Aunque la naturaleza retrospectiva y unicéntrica del estudio podría limitar la generalización a otras poblaciones, la solidez y la consistencia de los datos analíticos proporcionan una base firme para los resultados obtenidos.

4. SUGERENCIAS PARA FUTUROS ESTUDIOS

A la luz de las limitaciones identificadas en este estudio, sería beneficioso realizar estudios multicéntricos que permitan validar los hallazgos en diferentes poblaciones y bajo diversas condiciones clínicas. Estos estudios no solo podrían corroborar la aplicabilidad de los criterios diagnósticos en diferentes entornos, sino también permitirían explorar su efectividad bajo condiciones clínicas diversas. Además, estudios con muestras aún mayores podrían confirmar la robustez de los criterios diagnósticos frente a variaciones en la incidencia de eventos clínicos críticos como la DPI y el FPI.

Adicionalmente, aunque nuestra definición de pérdida de injerto concuerda con la de otros autores, sería recomendable ajustar esta definición para limitarla exclusivamente a aquellos casos de exitus o retrasplante que no presenten una causa justificada. La definición actual podría estar influyendo en la baja sensibilidad observada, debido a la inclusión errónea de casos que deberían clasificarse como verdaderos negativos en lugar de falsos negativos.

DISCUSIÓN

Modificar esta definición podría ayudar a clarificar los resultados y aumentar la precisión de nuestros criterios diagnósticos, facilitando una evaluación más exacta de la eficacia del modelo propuesto.

VI. CONCLUSIÓN



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

CONCLUSIÓN

1. Los niveles de FV medidos en el segundo día postoperatorio han demostrado ser indicadores fiables y específicos para predecir la pérdida de injerto en los primeros 90 días post-trasplante.
2. Un nivel de FV inferior a 37,50, especialmente cuando se combina con una GPT superior a 1539, presenta un alto poder predictivo de pérdida de injerto a los 90 días, evidenciando su utilidad en la identificación temprana de pacientes en riesgo.
3. Los hallazgos obtenidos en el estudio piloto han sido validados con éxito en una cohorte interna más amplia, donde se mantuvo su significación estadística y se observó una mejora en el poder predictivo de la pérdida de injerto a los 90 días.
4. La combinación de los niveles de FV en el postoperatorio inmediato con los niveles de GPT ha demostrado ser un marcador altamente sensible y específico, con un notable poder predictivo para la pérdida de injerto a los 7 días debido a disfunción severa.
5. La combinación de los niveles de FV con los de GPT ha demostrado tener un mayor poder predictivo que otros modelos evaluados, como el MEAF y la PCR, tanto para predecir la pérdida de injerto a los 90 días como a los 7 días.

VII. BIBLIOGRAFÍA



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA

BIBLIOGRAFÍA

1. Starzl TE, Marchioro TL, Von Kaulla KN, Hermann G, Brittain RS WW. HOMOTRANSPLANTATION OF THE LIVER IN HUMANS. *Surg Gynecol Obstet.* 1963;117:659-676. doi:10.1097/00000658-197808000-00001
2. Linden PK. History of Solid Organ Transplantation and Organ Donation. *Crit Care Clin.* Published online 2020. doi:10.1016/j.ccc.2008.12.001
3. Starzl TE, Fung JJ. *Themes of Liver Transplantation.* Vol 51.; 2010. doi:10.1002/hep.23595
4. Meirelles Júnior RF erreir., Salvalaggio P, Rezende MB run. de, et al. Liver transplantation: history, outcomes and perspectives. *Einstein (Sao Paulo).* 2015;13(1):149-152. doi:10.1590/S1679-45082015RW3164
5. Calne RY, ROLLES K, WHITE DJG, THIRU S. Cyclosporin A initially as the only Immunospressant in 34 Recipients of Cadaveric Organs. *Lancet.* 1979;314(8151):1033–1036.
6. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: liver transplantation. *Hepatology.* 1983;4(7):1-15. doi:10.1056/NEJM198910123211505
7. Beecher HK. A Definition of Irreversible Coma: Report of the Ad Hoc Committee of the Harvard Medical School to Examine the Definition of Brain Death. *JAMA J Am Med Assoc.* 1968;205(6):337-340. doi:10.1001/jama.1968.03140320031009
8. Foley DP, Fernandez LA, Levenson G, et al. Donation after cardiac death: The University of Wisconsin experience with liver transplantation. *Ann Surg.* 2005;242(5):724-731. doi:10.1097/01.sla.0000186178.07110.92
9. D'alessandro AM, Hoffmann RM, Knechtle SJ, et al. Liver transplantation from controlled non-heart-beating donors. *Surgery.* 2000;128(4):579-588. doi:10.1067/msy.2000.108421
10. Casavilla A, Ramirez C, Shapiro R, et al. Experience with liver and kidney allografts from non - Heart-beating donors. *Transplantation.* 1995;59(2):197-203.

BIBLIOGRAFÍA

doi:10.1097/00007890-199501000-00008

11. Jaurrieta E, Casais L, Figueras J, et al. Análisis de 500 trasplantes hepáticos en el Hospital de Bellvitge. *Med Clin (Barc)*. 2000;115(14):521-529. doi:10.1016/s0025-7753(00)71614-9
12. Organización Nacional de Trasplantes. Balance de actividad en 2023. Published 2024. www.ont.es/wp-content/uploads/2024/01/BALANCE_2023_ONT_17012024.pdf
13. IRODaT – DTI Foundation. International Registry in Organ Donation and Transplantation. Published 2023. https://www.irodat.org/img/database/pdf/IRODaT_Newsletter_2022_preliminary_july.pdf
14. ONT organización nacional de trasplantes. ACTIVIDAD DE DONACIÓN Y TRASPLANTE HEPÁTICO ESPAÑA 2023. Published 2024. <https://www.ont.es/wp-content/uploads/2024/03/DONACION-Y-TRASPLANTE-HEPATICO-2023.pdf>
15. Organización Nacional de Trasplantes. Registro Español de Trasplante Hepático: Memoria de Resultados 2022. Internet. Published 2022. https://www.ont.es/wp-content/uploads/2023/11/MEMORIA-RETH-2022_GENERAL.pdf
16. Santoyo Santoyo J. Protocolo Clínico de Trasplante Hepático del Hospital Regional Universitario Carlos Haya de Málaga. Servicio Andaluz de Salud. Published 2010. <http://www.hospitalregionaldemalaga.es/LinkClick.aspx?fileticket=SpOjeczuy0c%3D&tabid=537>
17. Gelb BFS. Management of the Liver Transplant Patient. *Gastron Hepatol*. 2009;3(6):631-647. doi:10.1007/978-0-387-77383-4_71
18. Moreno R, Berenguer M. Post-liver transplantation medical complications. *Ann Hepatol*. 2006;5(2):77-85. doi:10.1016/s1665-2681(19)32022-8
19. Craig E V., Heller MT. Complications of liver transplant. *Abdom Radiol*.

BIBLIOGRAFÍA

- 2021;46(1):43-67. doi:10.1007/s00261-019-02340-5
20. Valdivieso Lopez A. Guía de trasplantes de órganos abdominales. 2016.
<https://www.aecirujanos.es/files/documentacion/documentos/guia-trasplante-de-organos-abdominales.pdf>
 21. Neves DB, Rusi MB, Diaz LGG, Salvalaggio P. Primary graft dysfunction of the liver: definitions, diagnostic criteria and risk factors. *Einstein (Sao Paulo)*. 2016;14(4):567-572. doi:10.1590/S1679-45082016RW3585
 22. Novelli G, Rossi M, Poli L, et al. Primary nonfunction: timing retransplantation versus hemodynamic parameters and kidney function. *Transplant Proc*. 2008;40(6):1854-1857. doi:10.1016/J.TRANSPROCEED.2008.05.076
 23. Pokorny H, Gruenberger T, Soliman T, Rockenschaub S, Längle F, Steininger R. Organ survival after primary dysfunction of liver grafts in clinical orthotopic liver transplantation. *Transpl Int*. 2000;13 Suppl 1(0):S154-S157. doi:10.1007/S001470050310
 24. Uemura T, Randall HB, Sanchez EQ, et al. Liver retransplantation for primary nonfunction: analysis of a 20-year single-center experience. *Liver Transpl*. 2007;13(2):227-233. doi:10.1002/LT.20992
 25. Masior Ł, Grąt M. Primary Nonfunction and Early Allograft Dysfunction after Liver Transplantation. *Dig Dis*. 2022;40(6):766-776. doi:10.1159/000522052
 26. Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, et al. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation--a multivariate analysis. *Transplantation*. 1993;55(4):807-813. doi:10.1097/00007890-199304000-00024
 27. Hudcova J, Scopa C, Rashid J, Waqas A, Ruthazer R, Schumann R. Effect of early allograft dysfunction on outcomes following liver transplantation. *Clin Transplant*. 2017;31(2). doi:10.1111/CTR.12887
 28. Hartog H, Hann A, Perera MTPR. Primary Nonfunction of the Liver Allograft.

BIBLIOGRAFÍA

- Transplantation*. 2022;106(1):117-128. doi:10.1097/TP.0000000000003682
29. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, 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. doi:10.1002/LT.22091
30. Busuttil RW, Tanaka K. The utility of marginal donors in liver transplantation. *Liver Transplant*. 2003;9(7):651-663. doi:10.1053/jlts.2003.50105
31. Northup PG, Intagliata NM, Shah NL, Pelletier SJ, Berg CL, Argo CK. Excess mortality on the liver transplant waiting list: unintended policy consequences and Model for End-Stage Liver Disease (MELD) inflation. *Hepatology*. 2015;61(1):285-291. doi:10.1002/HEP.27283
32. Kok B, Dong V, Karvellas CJ. Graft Dysfunction and Management in Liver Transplantation. *Crit Care Clin*. 2019;35(1):117-133. doi:10.1016/j.ccc.2018.08.002
33. Agopian VG, Harlander-Locke MP, Markovic D, et al. Evaluation of early allograft function using the liver graft assessment following transplantation risk score model. *JAMA Surg*. 2018;153(5):436-444. doi:10.1001/jamasurg.2017.5040
34. Pareja E, Cortes M, Hervás D, et al. A score model for the continuous grading of early allograft dysfunction severity. *Liver Transpl*. 2015;21(1):38-46. doi:10.1002/LT.23990
35. Nicolau-Raducu R, Cohen AJ, Bokhari A, et al. Predictive model and risk factors associated with a revised definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients. *Clin Transplant*. 2017;31(11). doi:10.1111/CTR.13097
36. Croome KP, Wall W, Quan D, 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. doi:10.1016/S1499-3872(12)60194-5
37. De Carlis R, Paolo Muesan, Taner B. Donation after circulatory death: Novel

BIBLIOGRAFÍA

- strategies to improve the liver transplant outcome. *J Hepatol.* 2023;78(6):1169-1180. doi:10.1016/J.JHEP.2023.04.008
38. Bolondi G, Mocchegiani F, Montalti R, Nicolini D, Vivarelli M, De Pietri L. Predictive factors of short term outcome after liver transplantation: A review. *World J Gastroenterol.* 2016;22(26):5936-5949. doi:10.3748/wjg.v22.i26.5936
39. Maluf DG, Edwards EB, Kauffman HM. Utilization of extended donor criteria liver allograft: Is the elevated risk of failure independent of the model for end-stage liver disease score of the recipient? *Transplantation.* 2006;82(12):1653-1657. doi:10.1097/01.TP.0000250571.41361.21
40. Vodkin I, Kuo A. Extended Criteria Donors in Liver Transplantation. *Clin Liver Dis.* 2017;21(2):289-301. doi:10.1016/J.CLD.2016.12.004
41. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant.* 2006;6(4):783-790. doi:10.1111/J.1600-6143.2006.01242.X
42. Merion RM, Goodrich NP, Feng S. How can we define expanded criteria for liver donors? *J Hepatol.* 2006;45(4):484-488. doi:10.1016/J.JHEP.2006.07.016
43. Massip-salcedo M, Roselló-Catafau J, Prieto J, Avila MA, Peralta C. The response of the hepatocyte to ischemia. *Liver Int.* 2007;27(1):6-16. doi:10.1111/J.1478-3231.2006.01390.X
44. Deschênes M, Belle SH, Krom RAF, Zetterman RK, Lake JR. Early allograft dysfunction after liver transplantation: a definition and predictors of outcome. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases Liver Transplantation Database. *Transplantation.* 1998;66(3):302-310. doi:10.1097/00007890-199808150-00005
45. Ito T, Naini B V., Markovic D, et al. Ischemia-reperfusion injury and its relationship with early allograft dysfunction in liver transplant patients. *Am J Transplant.*

BIBLIOGRAFÍA

- 2021;21(2):614-625. doi:10.1111/AJT.16219
46. Cursio R, Gugenheim J. Ischemia-Reperfusion Injury and Ischemic-Type Biliary Lesions following Liver Transplantation. *J Transplant*. 2012;2012:1-17. doi:10.1155/2012/164329
47. Nastos C, Kalimeris K, Papoutsidakis N, et al. Global consequences of liver ischemia/reperfusion injury. *Oxid Med Cell Longev*. 2014;2014. doi:10.1155/2014/906965
48. Dogan S, Aslan M. Hepatic ischemia-reperfusion injury and therapeutic strategies to alleviate cellular damage. *Hepatol Res*. 2011;41(2):103-117. doi:10.1111/J.1872-034X.2010.00765.X
49. Makowka L, Gordon RD, Todo S, et al. Analysis of Donor Criteria for the Prediction of Outcome in Clinical Liver Transplantation. *Transplant Proc*. 1987;19(1 Pt 3):2378. Accessed December 3, 2023. /pmc/articles/PMC2903845/
50. Halle-Smith JM, Hall L, Hann A, et al. Low C-reactive Protein and Urea Distinguish Primary Nonfunction From Early Allograft Dysfunction Within 48 Hours of Liver Transplantation. *Transplant direct*. 2023;9(6). doi:10.1097/TXD.0000000000001484
51. Hsieh CB, Chen CJ, Chen TW, et al. Accuracy of indocyanine green pulse spectrophotometry clearance test for liver function prediction in transplanted patients. *World J Gastroenterol*. 2004;10(16):2394-2396. doi:10.3748/WJG.V10.I16.2394
52. Von Spiegel T, Scholz M, Wietasch G, et al. Perioperative monitoring of indocyanine green clearance and plasma disappearance rate in patients undergoing liver transplantation. *Anaesthesist*. 2002;51(5):359-366. doi:10.1007/S00101-002-0290-0
53. Burns E, Triger DR, Tucker GT, Bax NDS. Indocyanine green elimination in patients with liver disease and in normal subjects. *Clin Sci (Lond)*. 1991;80(2):155-160. doi:10.1042/CS0800155

BIBLIOGRAFÍA

54. Levesque E, Saliba F, Benhamida S, et al. Plasma disappearance rate of indocyanine green: a tool to evaluate early graft outcome after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2009;15(10):1358-1364. doi:10.1002/LT.21805
55. Schneider L, Spiegel M, Latanowicz S, et al. Noninvasive indocyanine green plasma disappearance rate predicts early complications, graft failure or death after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2011;10(4):362-368. doi:10.1016/S1499-3872(11)60061-1
56. Lock JF, Schwabauer E, Martus P, et al. Early diagnosis of primary nonfunction and indication for reoperation after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2010;16(2):172-180. doi:10.1002/LT.21973
57. Wu JF, Wu RY, Chen J, Ou-Yang B, Chen MY, Guan XD. Early lactate clearance as a reliable predictor of initial poor graft function after orthotopic liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2011;10(6):587-592. doi:10.1016/S1499-3872(11)60100-8
58. Jara M, Schulz A, Malinowski M, et al. Growth hormone/insulin-like growth factor 1 dynamics in adult living donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2014;20(9):1118-1126. doi:10.1002/LT.23922
59. Bassanello M, de Palo EF, Lancerin F, et al. Growth hormone/insulin-like growth factor 1 axis recovery after liver transplantation: a preliminary prospective study. *Liver Transpl.* 2004;10(5):692-698. doi:10.1002/LT.20111
60. Toshima T, Ikegami T, Kimura K, et al. Application of postoperative Model for End-Stage Liver Disease scoring system for evaluating liver graft function after living donor liver transplantation. *Transplant Proc.* 2014;46(1):81-86. doi:10.1016/J.TRANSPROCEED.2013.09.034
61. Wagener G, Raffel B, Young AT, Minhaz M, Emond J. Predicting early allograft failure and mortality after liver transplantation: The role of the postoperative model for end-stage liver disease score. *Liver Transplant.* 2013;19(5):534-542.

BIBLIOGRAFÍA

doi:10.1002/LT.23634

62. Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology*. 2013;144(7). doi:10.1053/J.GASTRO.2013.02.042
63. Pan HC, Jenq CC, Lee WC, et al. Scoring systems for predicting mortality after liver transplantation. *PLoS One*. 2014;9(9). doi:10.1371/JOURNAL.PONE.0107138
64. Avolio AW, Franco A, Schlegel A, et al. Development and Validation of a Comprehensive Model to Estimate Early Allograft Failure Among Patients Requiring Early Liver Retransplant. *JAMA Surg*. 2020;155(12). doi:10.1001/JAMASURG.2020.4095
65. Takaya S, Doyle H, Todo S, Irish W, Fung JJ, Starzl TE. Reduction of Primary Nonfunction With Prostaglandin E1 After Clinical Liver Transplantation. *Transplant Proc*. 1995;27(2):1862. Accessed December 3, 2023. /pmc/articles/PMC2975964/
66. Broering DC, Topp S, Schaefer U, et al. Split liver transplantation and risk to the adult recipient: analysis using matched pairs. *J Am Coll Surg*. 2002;195(5):648-657. doi:10.1016/S1072-7515(02)01339-X
67. NHS Blood and Transplant. Liver Transplantation: Selection Criteria and Recipient Registration. NHSBT policy.
68. Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN). Organ Procurement and Transplantation Network (OPTN) Policies. 2023. https://optn.transplant.hrsa.gov/media/eavh5bf3/optn_policies.pdf
69. Al-Freah MAB, McPhail MJW, Dionigi E, et al. Improving the Diagnostic Criteria for Primary Liver Graft Nonfunction in Adults Utilizing Standard and Transportable Laboratory Parameters: An Outcome-Based Analysis. *Am J Transplant*. 2017;17(5):1255-1266. doi:10.1111/ajt.14230
70. D'Alessandro AM, Ploeg RJ, Knechtle SJ, et al. Retransplantation of the liver--a

BIBLIOGRAFÍA

- seven-year experience. *Transplantation*. 1993;55(5):1083-1086.
doi:10.1097/00007890-199305000-00028
71. González FX, Rimola A, Grande L, et al. Predictive factors of early postoperative graft function in human liver transplantation. *Hepatology*. 1994;20(3):565-573.
doi:10.1016/0270-9139(94)90089-2
72. Ardite E, Ramos C, Rimola A, Grande L, Fernández-Checa JC. Hepatocellular oxidative stress and initial graft injury in human liver transplantation. *J Hepatol*. 1999;31(5):921-927. doi:10.1016/S0168-8278(99)80295-5
73. Nanashima A, Pillay P, Verran DJ, et al. Analysis of initial poor graft function after orthotopic liver transplantation: Experience of an Australian Single Liver Transplantation Center. *Transplant Proc*. 2002;34(4):1231-1235.
doi:10.1016/S0041-1345(02)02639-8
74. Cieślak B, Lewandowski Z, Urban M, Ziarkiewicz-Wróblewska B, Krawczyk M. Microvesicular liver graft steatosis as a risk factor of initial poor function in relation to suboptimal donor parameters. *Transplant Proc*. 2009;41(8):2985-2988.
doi:10.1016/J.TRANSPROCEED.2009.08.019
75. Dhillon N, Walsh L, Krüger B, et al. A single nucleotide polymorphism of Toll-like receptor 4 identifies the risk of developing graft failure after liver transplantation. *J Hepatol*. 2010;53(1):67-72. doi:10.1016/J.JHEP.2009.12.044
76. Nemes B, Gelley F, Zádori G, et al. Outcome of liver transplantation based on donor graft quality and recipient status. *Transplant Proc*. 2010;42(6):2327-2330.
doi:10.1016/J.TRANSPROCEED.2010.05.018
77. Páramo JA, Panizo E, Pegenaute C, Lecumberri R, Páramo JA. Coagulación 2009: una visión moderna de la hemostasia. *Rev Med Univ Navarra*. 2009;53(1):19-23.
doi:10.15581/021.9149
78. Murillo CM. Mecanismos de activación de la coagulación. *Rev Med Inst Mex Seguro*

BIBLIOGRAFÍA

- Soc.* 2006;44(S2):51-58.
79. Dahlbäck B. Novel insights into the regulation of coagulation by factor V isoforms, tissue factor pathway inhibitor α , and protein S. *J Thromb Haemost.* 2017;15(7):1241-1250. doi:10.1111/JTH.13665
80. Elinav E, Ben-Dov I, Hai-Am E, Ackerman Z, Ofran Y. The predictive value of admission and follow up factor V and VII levels in patients with acute hepatitis and coagulopathy. *J Hepatol.* 2005;42(1):82-86. doi:10.1016/J.JHEP.2004.09.009
81. Ichai P, Legeai C, Francoz C, et al. Patients with acute liver failure listed for superurgent liver transplantation in France: reevaluation of the Clichy-Villejuif criteria. *Liver Transpl.* 2015;21(4):512-523. doi:10.1002/LT.24092
82. Zulian MC, Chedid MF, Chedid AD, et al. Low serum factor V level: early predictor of allograft failure and death following liver transplantation. *Langenbeck's Arch Surg.* 2015;400(5):589-597. doi:10.1007/S00423-015-1290-2
83. Gorgen A, Prediger C, Prediger JE, et al. Serum Factor V Is a Continuous Biomarker of Graft Dysfunction and a Predictor of Graft Loss After Liver Transplantation. *Transplantation.* 2019;103(5):944-951. doi:10.1097/TP.0000000000002429
84. De Vos A, De Troyer R, Stove C. Biomarkers of Alcohol Misuse. *Neurosci Alcohol Mech Treat.* Published online January 1, 2019:557-565. doi:10.1016/B978-0-12-813125-1.00057-X
85. Kew MC. Serum aminotransferase concentration as evidence of hepatocellular damage. *Lancet (London, England).* 2000;355(9204):591-592. doi:10.1016/S0140-6736(99)00219-6
86. Robertson FP, Bessell PR, Diaz-Nieto R, et al. High serum Aspartate transaminase levels on day 3 postliver transplantation correlates with graft and patient survival and would be a valid surrogate for outcome in liver transplantation clinical trials. *Transpl Int.* 2016;29(3):323-330. doi:10.1111/TRI.12723

BIBLIOGRAFÍA

87. Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB. Diagnosis and monitoring of hepatic injury. I. Performance characteristics of laboratory tests. *Clin Chem*. 2000;46:2027–2049. doi:10.1093/clinchem/46.12.2050
88. Chinnappan R, Mir TA, Alsalameh S, et al. Low-Cost Point-of-Care Monitoring of ALT and AST Is Promising for Faster Decision Making and Diagnosis of Acute Liver Injury. *Diagnostics* 2023, Vol 13, Page 2967. 2023;13(18):2967. doi:10.3390/DIAGNOSTICS13182967
89. Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, Balzano A. Coagulation disorders in liver disease. *Semin Liver Dis*. 2002;22(1):83-96. doi:10.1055/S-2002-23205
90. Senzolo M, Burra P, Cholongitas E, Burroughs AK. New insights into the coagulopathy of liver disease and liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2006;12(48):7725. doi:10.3748/WJG.V12.I48.7725
91. Kerr R, Newsome P, Germain L, et al. Effects of acute liver injury on blood coagulation. *J Thromb Haemost*. 2003;1(4):754-759. doi:10.1046/J.1538-7836.2003.00194.X
92. Shailesh Patil. Assessment of Hematological Abnormalities in Decompensated Chronic Liver Disease. *Int J Dent Med Sci Res*. 2023;5(01):573-601. doi:10.21474/ijar01/16869
93. Bismuth H, Samuel D, Castaing D, et al. Orthotopic liver transplantation in fulminant and subfulminant hepatitis. The Paul Brousse experience. *Ann Surg*. 1995;222(2):109-119. doi:10.1097/00000658-199508000-00002
94. Nowak G, Ungerstedt J, Wernerman J, Ungerstedt U, Ericzon BG. Clinical experience in continuous graft monitoring with microdialysis early after liver transplantation. *Br J Surg*. 2002;89(9):1169-1175. doi:10.1046/J.1365-2168.2002.02187.X
95. Diaz-Nieto R, Lykoudis P, Robertson F, et al. A simple scoring model for predicting early graft failure and postoperative mortality after liver transplantation. *Ann*

BIBLIOGRAFÍA

- Hepatol.* 2019;18(6):902-912. doi:10.1016/J.AOHEP.2019.06.008
96. Figiel W, Smoter P, Krasnodębski M, et al. Early Postoperative Transaminase Activities Affecting Early and Late Liver Graft Survival. *Transplant Proc.* 2022;54(4):1021-1024. doi:10.1016/J.TRANSPROCEED.2022.02.045
97. Agopian VG, Markovic D, Klintmalm GB, et al. Multicenter validation of the liver graft assessment following transplantation (L-GRAFT) score for assessment of early allograft dysfunction. *J Hepatol.* 2021;74(4):881-892. doi:10.1016/J.JHEP.2020.09.015
98. Meinders AM, Hobeika MJ, Currie I. Normothermic Regional Perfusion in Donation After Circulatory Death for Liver Transplantation: A Narrative Review. *Curr Surg Reports.* 2024;12(3):15-25. doi:10.1007/S40137-024-00383-2/METRICS
99. 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. doi:10.1016/J.TRANSPROCEED.2017.11.034
100. Duan X, Yan L, Shen Y, Zhang M, Bai X, Liang T. Outcomes of liver transplantation using moderately steatotic liver from donation after cardiac death (DCD). *Ann Transl Med.* 2020;8(18):1188-1188. doi:10.21037/ATM-20-5888
101. Pitarch Martínez M. *Influencia Del Tipo de Donación - Asistolia Controlada (Maastricht III) Frente a Muerte Encefálica - Sobre Los Resultados En El Trasplante Hepático.* UMA Editorial; 2019. Accessed April 15, 2024. <https://hdl.handle.net/10630/19341>
102. Lee DD, Croome KP, Shalev JA, et al. Early allograft dysfunction after liver transplantation: an intermediate outcome measure for targeted improvements. *Ann Hepatol.* 2016;15(1):53-60. doi:10.5604/16652681.1184212
103. Hudcova J, Qasmi S, Ruthazer R, ... AWT, 2021 U. Early allograft dysfunction

BIBLIOGRAFÍA

- following liver transplant: impact of obesity, diabetes, and red blood cell transfusion. *Transplant Proc.* 2021;53(1):119-123. Accessed April 15, 2024. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041134520300270>
104. Justo I, Nutu A, García-Conde M, et al. Incidence and risk factors of primary non-function after liver transplantation using grafts from uncontrolled donors after circulatory death. *Clin Transplant.* 2021;35(1):e14134. doi:10.1111/CTR.14134
105. Chen XB, Xu MQ. Primary graft dysfunction after liver transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int.* 2014;13(2):125-137. doi:10.1016/S1499-3872(14)60023-0
106. 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):e258-e264. doi:10.1097/TP.0000000000001833
107. Rayar M, Sandri G, ... CCL, 2016 undefined. A score model for the continuous grading of early allograft dysfunction severity. *journals.lww.com.* 2016;22(6):859-860. doi:10.1002/lt.24405
108. Li S, Luo Q, Chen S, et al. L-GrAFT7 has High Accuracy in Predicting Early Allograft Failure after Liver Transplantation: A Multicenter Cohort Study in China. *J Clin Transl Hepatol.* 2024;12(1):62. doi:10.14218/JCTH.2023.00178
109. Chen S, Wang T, Luo T, et al. Prediction of Graft Survival Post-liver Transplantation by L-GrAFT Risk Score Model, EASE Score, MEAF Scoring, and EAD. *Front Surg.* 2021;8:753056. doi:10.3389/FSURG.2021.753056/BIBTEX
110. Barrueco-Francioni JE, Seller-Pérez G, Lozano-Saéz R, Arias-Verdú MD, Quesada-García G, Herrera-Gutiérrez ME. Early graft dysfunction after liver transplant: Comparison of different diagnostic criteria in a single-center prospective cohort. *Med Intensiva.* 2020;44(3):150-159. doi:10.1016/J.MEDIN.2018.09.004
111. Nie Y, Huang JB, He SJ, et al. Validation and performance of three scoring systems for predicting primary non-function and early allograft failure after liver

BIBLIOGRAFÍA

- transplantation. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. Published online August 23, 2023. doi:10.1016/J.HBPD.2023.08.015
112. Reissfelder C, Rahbari NN, Koch M, et al. Postoperative course and clinical significance of biochemical blood tests following hepatic resection. *Br J Surg*. 2011;98(6):836-844. doi:10.1002/BJS.7459
113. Ananian P, Hardwigsen J, Bernard D, Le Treut YP. Serum acute-phase protein level as indicator for liver failure after liver resection. *Hepatogastroenterology*. 2005;52(63):857-861. Accessed April 26, 2024. <https://europepmc.org/article/med/15966220>
114. Rahman SH, Evans J, Toogood GJ, Lodge PA, Prasad KR. Prognostic utility of postoperative C-reactive protein for posthepatectomy liver failure. *Arch Surg*. 2008;143(3):247-253. doi:10.1001/ARCHSURG.2007.75
115. Song G, Lee S, Park K, ... SHH, 2008 undefined. Clinical usefulness of serum C-reactive protein in living donor liver transplantation. *Eur Song, SG Lee, KM Park S Hwang, KH Kim, CS Ahn, DB Moon, TY HaHepato-gastroenterology, 2008*•*europepmc.org*. Accessed April 27, 2024. <https://europepmc.org/article/med/18507099>
116. Their M, Rönholm K, Sairanen H, Holmberg C, Jalanko H. Serum C-reactive protein in pediatric kidney and liver transplant patients. *Pediatr Transplant*. 2002;6(2):153-160. doi:10.1034/J.1399-3046.2002.01071.X
117. Magalini SC, Nanni G, Agnes S, et al. Neopterin, amyloid A, C-reactive protein, gamma-interferon, and interleukin-2 receptor in diagnosis of posttransplantation rejection. *Transplant Proc*. 1991;23(4):2267-2268. Accessed April 27, 2024. <https://europepmc.org/article/med/1908153>
118. Chung HS, Kim ES, Park JH, Park CS. Prediction of Gross Post-Transplant Outcomes Based on the Intra-Operative Decline in C-Reactive Protein in Living Donor Liver Transplantation. *Transplant Proc*. 2015;47(2):431-437.

BIBLIOGRAFÍA

doi:10.1016/J.TRANSProceed.2015.01.005

119. Oweira H, Lahdou I, Daniel V, et al. Early post-operative acute phase response in patients with early graft dysfunction is predictive of 6-month and 12-month mortality in liver transplant recipients. *Hum Immunol.* 2016;77(10):952-960. doi:10.1016/J.HUMIMM.2016.07.234
120. Seller-Pérez G, Barrueco-Francioni JE, Lozano-Sáez R, et al. C-reactive protein at ICU admission as a marker of early graft dysfunction after liver transplant. A prospective, single-center cohort study. *Med Intensiva.* 2020;44(5):275-282. doi:10.1016/J.MEDIN.2019.02.009
121. Schmidt-Arras D, Rose-John S. IL-6 pathway in the liver: From physiopathology to therapy. *J Hepatol.* 2016;64(6):1403-1415. doi:10.1016/J.JHEP.2016.02.004
122. ESICM 2012 MONDAY SESSIONS 15 October, 2012. *Intensive Care Med* 2012 381. 2012;38(1):1-327. doi:10.1007/S00134-012-2683-0



UNIVERSIDAD
DE MÁLAGA