

Universidad del País Vasco / Euskal Herriko Unibertsitatea
Facultad de Medicina y Enfermería

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA, RADIOLOGÍA Y MEDICINA FÍSICA

Tesis Doctoral

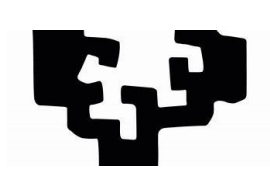
RETRASPLANTE HEPÁTICO ELECTIVO
ESTUDIO DE NO INFERIORIDAD
RESPECTO AL TRASPLANTE HEPÁTICO PRIMARIO

Presentada por

Arkaitz Perfecto Valero

Licenciado, Graduado y Máster en Medicina

Para optar al grado de Doctor
por la Universidad del País Vasco / Euskal Herriko Unibertsitatea



Director

Dr. Andrés Valdivieso López

Co-Director

Dr. Aingeru Sarriugarte Lasarte

Bilbao, 2025

AGRADECIMIENTOS

A Nile Perfecto Fernández, gure Alaba maitia, nuestro pequeño Cerezo en Flor. Por completar nuestras vidas, y descubrirnos un maravilloso universo ante tus ojazos. Nos has enseñado a ser mejores padres, mejores parejas, mejores hijos, mejores hermanos, mejores profesionales y, en definitiva, mejores Personas. *‘Vamos a engañarnos y dime mi cielo que esto va a durar siempre’...*

A June Fernández, nuestra Primavera. Por darle calor y color a cada día. *‘Es difícil convencer de algo de lo que no se está enamorado’*, y me dijiste *‘y tú convences’*. Gracias por habernos encontrado en el complejo espacio-tiempo, por ser mi secuencia palindrómica, por apoyarme en esta y todas las Empresas de vida por las que siento verdadera pasión. Espero y deseo ser para ti todo lo que tú eres para mí.

A mi Ama, Teresa, y a mi Aita, Juan Antonio. Maestros de formación y vocación. Aunque las circunstancias de una vida no precisamente fácil os impidieran ejercer vuestra Profesión, fuisteis mis mayores y mejores Profesores. Gracias, por vuestra educación, por darnos siempre todo lo que necesitamos, y por haber conseguido que *‘esos’... digamos... ‘locos bajitos, que se incorporan, con los ojos abiertos de par en par, y sin respeto al horario’*, ni a las naturales formas de proceder y conducirse de forma congruente y solidaria en el lugar que estábamos llamados a ocupar un día, esperábamos, no muy lejano... *‘Nada ni nadie puede impedir que sufran, que las agujas avancen en el reloj, que decidan por ellos, que se equivoquen, que crezcan, y que un día’... se enfunden en una bata estéril y unos guantes del 7 sin polvo, y nos digan agur...*

A mi Hermano Xabier, el otro loco bajito. Por tu inmensa bondad y nobleza. Porque siempre estás no ahí sino aquí, sobre todo cuando más se necesita. El alumno más aventajado de Aita y Ama. No eres el pequeño, eres el Grande.

Al Dr. Andrés Valdivieso, Director y Tutor de esta Tesis Doctoral, por su acogida y atención desde que era Estudiante de Medicina, luego Residente de Cirugía y finalmente Cirujano Adjunto en la Unidad que él lideraba. Gracias por seguir atendiéndome, incluso en tu presente y merecida etapa de jubilación.

A mis Compañeros de la Unidad de Cirugía Hepatobiliar y Trasplante Hepático del Hospital Universitario Cruces, con y de quiénes tanto aprendí y aprendí (y lo sigo, y lo seguiré haciendo). Por confiar en mi capacidad de trabajo y acompañarnos mutuamente en este apasionante devenir.

Al Dr. Mikel Gastaca, actual Jefe de la Unidad, por ser un Referente Médico-Quirúrgico y por sus valiosos consejos sobre producción y difusión científica. A la Dra. Patricia Ruiz Ordorica y al Dr. Alberto Ventoso, cuya trayectoria y experiencia acumulada nos sirven de inspiración y guía.

A la Dra. Ibone Palomares, al Dr. Mikel Prieto y a la Dra. Sara Mambrilla, por todo lo que vivimos, convivimos y compartimos, porque seremos lo que somos, y, como dijo Víctor Hugo, porque *‘no hay nada como un sueño para crear el futuro’*.

De forma especial, a ese gran número de Cirujanos, Hepatólogos, Anestesiólogos, Coordinadores, Personal de Enfermería, Radiólogos, Infectólogos, et al. Eslabones de una vasta cadena que, de manera entusiasta, hacen posible estos milagros llevados a cabo por Personas. Es un auténtico placer, además de un honor, ser un Eslabón más y compartir con todos ellos esta forma de vida tan ardua, laboriosa, frenética y a la vez infinitamente gratificante.

Al Dr. Aingeru Sarriugarte, quien fuera uno de mis Tutores de Residencia, leal compañero de guardias y Co-Director al final de esta Tesis Doctoral. Por su constante apoyo y su interesante y desinteresada forma de ver y vivir la Cirugía.

A Silvia Pérez, de la Unidad de Bioestadística del Instituto de Investigación Sanitaria Biobizkaia, por su inestimable soporte analítico en este y otros tantos Proyectos. A Iker Ustarroz y María Teresa Akaiturri, de la Unidad de Evaluación Económica del Hospital Universitario Cruces, por sus contribuciones para con parte de este Estudio.

Y a mi yo del pasado, por su inagotable ilusión y perseverancia. Un joven-císimo Enfermero de Quirófano entusiasmado con la Donación Multiorgánica y los Trasplantes de Órganos, incluso antes de que el Dr. Jorge Ortiz de Urbina, el entonces Jefe de la Unidad, allá por el año 2012, le ofreciera formar parte de aquel legendario Equipo de Trasplante Hepático.

Si pudiera, le diría que, a veces, los sueños se hacen realidad, incluso aquellos que ni siquiera nos atrevíamos a soñar... Por favor, no me abandones nunca.

Todos los pacientes que reciben un órgano trasplantado pasan a ser puzzles humanos. Pero no se trata de cambiar un órgano por otro sano. El resto del organismo sufre una profunda adaptación antes de aceptar el órgano trasplantado. Además, también cambia totalmente la forma de pensar y de ver la vida.

Los cirujanos y médicos pioneros en el campo del trasplante hepático también cambiaron y pasaron a ser hombres puzzle. Esta experiencia agotó e incluso llegó a destruir a algunos de ellos. Otros, en cambio, se sintieron sublimados, pero ninguno continuó siendo él mismo.

Prof. Dr. Thomas E. Starzl.

Extracto de El Hombre Puzzle, Memorias de un Cirujano de Trasplantes.

Es difícil convencer de algo de lo que no se está enamorado. Convertir el gusto o la vocación por algo o alguien en enamoramiento es la clave del éxito.

Eduard Punset.

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	Pág 16
1.- INTRODUCCIÓN.....	Pág 21
1.1.- Consideración del Intervalo Temporal desde el Primer Trasplante Hepático.....	Pág 23
1.1.1.- Retrasplante Urgente / Precoz / Electivo.....	Pág 23
1.2.- Incidencia del Retrasplante Hepático.....	Pág 25
1.3.- Valoración del Candidato a Retrasplante Hepático.....	Pág 27
1.4.- Selección del Donante para Retrasplante Hepático.....	Pág 28
1.5.- Índices Predictivos más empleados.....	Pág 29
1.5.1.- Child-Pugh (1964, 1973).....	Pág 29
1.5.2.- Model of End Liver Disease - MELD (2002).....	Pág 30
1.5.3.- Rosen. A Model to predict survival (1999, 2003).....	Pág 31
1.5.4.- Hong. Universidad de California - Los Ángeles (2011).....	Pág 31
1.5.5.- Avolio. Modelo EASE en Retrasplante Precoz (2020).....	Pág 32
1.5.6.- Brüggewirth. Universidad de Groningen (2021).....	Pág 32
1.5.7.- Excepción al MELD. Priorización Individualizada de los Receptores, y Asignación Adecuada de los Donantes.....	Pág 32

1.6.- Principales Causas de Retrasplante Hepático Urgente / Precoz...	Pág 33
1.6.1.- Fallo Primario y Disfunción Primaria del Injerto.....	Pág 33
1.6.2.- Complicaciones Vasculares Inmediatas o Precoces.....	Pág 35
1.6.2.1.- Trombosis de la Arteria Hepática.....	Pág 35
1.6.2.2.- Trombosis Portal.....	Pág 38
1.6.2.3.- Estenosis o Trombosis de Venas Suprahepáticas..	Pág 39
1.6.3.- Rechazo Agudo.....	Pág 40
1.7.- Principales Causas de Retrasplante Hepático Electivo.....	Pág 42
1.7.1.- Complicaciones de la Vía Biliar.....	Pág 42
1.7.1.1.- Fístulas y Estenosis.....	Pág 42
1.7.1.2.- Colangiopatía Isquémica.....	Pág 44
1.7.2.- Recurrencia de la Enfermedad de Base.....	Pág 46
1.7.2.1.- Recidiva de Hepatitis Virales.....	Pág 46
1.7.2.2.- Recidiva de Enfermedades Autoinmunes.....	Pág 47
1.7.3.- Rechazo Crónico.....	Pág 48
1.7.4.- Disfunción Crónica del Injerto.....	Pág 49
1.7.5.- Otras Causas.....	Pág 49

1.8.- Morbimortalidad Postoperatoria y Costes derivados.....	Pág 50
1.9.- Consideraciones Éticas en la Indicación del Retrasplante.....	Pág 52
2.- JUSTIFICACIÓN.....	Pág 55
3.- HIPÓTESIS.....	Pág 58
4.- OBJETIVOS.....	Pág 61
5.- MATERIAL Y MÉTODOS.....	Pág 65
5.1.- Diseño del Estudio.....	Pág 66
5.2.- Sujetos del Estudio.....	Pág 67
5.2.1.- Criterios de exclusión.....	Pág 68
5.3.- Variables Estudiadas.....	Pág 68
5.3.1.- Demográficas Generales de los Receptores.....	Pág 68
5.3.2.- Temporales.....	Pág 68
5.3.3.- Causas del Primer Trasplante Hepático.....	Pág 69
5.3.4.- Causas del Retrasplante Electivo.....	Pág 69
5.3.5.- Causas del Retrasplante Urgente / Precoz.....	Pág 70
5.3.6.- Comorbilidades del Receptor.....	Pág 70
5.3.7.- Morbilidad por Disfunción del Primer Trasplante.....	Pág 71

5.3.8.- Intercurrencias al Momento del Retrasplante	Pág 71
5.3.9.- Escalas de Valoración Funcional Pretrasplante.....	Pág 71
5.3.10.- Analíticas Pretrasplante.....	Pág 71
5.3.11.- Proceso de Donación.....	Pág 71
5.3.12.- Datos Perioperatorios Generales.....	Pág 73
5.3.13.- Datos Perioperatorios Quirúrgicos.....	Pág 73
5.3.14.- Morbimortalidad.....	Pág 74
5.3.15.- Supervivencia.....	Pág 75
5.3.16.- Evolución a Largo Plazo.....	Pág 75
5.4.- Definición de Variables y Nomenclaturas.....	Pág 76
5.4.1.- Definición de la Temporalidad del Retrasplante.....	Pág 76
5.4.2.- Designación empleada según el Número de Trasplantes....	Pág 77
5.4.3.- Concepto de los Tiempos de Isquemia.....	Pág 77
5.4.4.- Definición de las Supervivencias.....	Pág 78
5.5.- Análisis de los Datos.....	Pág 78
5.6.- Confidencialidad y Aspectos Éticos.....	Pág 79

6.- RESULTADOS.....	Pág 83
6.1.- Análisis del Grupo Retrasplante Hepático Electivo (N=50).....	Pág 86
6.1.1.- Datos del Primer Trasplante Hepático.....	Pág 86
6.1.2.- Datos del Retrasplante Hepático Electivo.....	Pág 89
6.2.- Análisis del Grupo Trasplante Hepático Primario (N=50).....	Pág 106
6.3.- Análisis Comparativo del Retrasplante Hepático Electivo (N=50) Versus el Trasplante Hepático Primario (N=50).....	Pág 119
6.4.- Criterios de Calidad del Retrasplante Hepático Electivo.....	Pág 131
6.4.1- Benchmark en Retrasplante Hepático Electivo.....	Pág 131
6.4.1.1.- Objetivo y Metodología.....	Pág 131
6.4.1.2.- Resultados.....	Pág 132
6.4.1.3.- Conclusiones.....	Pág 138
6.4.2.- Textbook Outcomes en Retrasplante Hepático Electivo.....	Pág 139
6.4.2.1.- Objetivo y Metodología.....	Pág 139
6.4.2.2.- Resultados.....	Pág 140
6.4.2.3.- Conclusiones.....	Pág 143
6.5.- Otras Modalidades de Retrasplante: Urgente y Precoz.....	Pág 144
6.5.1.- Retrasplante Hepático Urgente (Día 0-7).....	Pág 144

6.5.2.- Retrasplante Hepático Precoz (Día 8-30).....	Pág 146
6.6.- Comparativa de Resultados entre las diferentes modalidades de Retrasplante Hepático (Urgente, Precoz y Electivo) y el Trasplante Hepático Primario.....	Pág 149
6.7.- Estudio Económico del Retrasplante Hepático Electivo en Nuestro Área de Salud. Comparativa con el Trasplante Hepático Primario.....	Pág 153
6.7.1.- Objetivo y Metodología.....	Pág 153
6.7.2.- Resultados.....	Pág 154
6.7.2.1.- Periodo 2016-2019.....	Pág 154
6.7.2.2.- Periodo 2020-2023.....	Pág 156
6.7.2.3.- Comparativa del incremento del gasto	Pág 158
7.- DISCUSIÓN.....	Pág 160
7.1.- Incidencia e Indicaciones del Retrasplante Hepático Electivo.....	Pág 161
7.2.- Morbimortalidad Postoperatoria del Retrasplante Electivo.....	Pág 164
7.3.- Supervivencia de los Pacientes y los Injertos tras el Retrasplante Hepático Electivo.....	Pág 167
7.4.- Factores Predictivos en el Retrasplante Hepático Electivo.....	Pág 171
7.5.- Similitud de Resultados entre el Retrasplante Hepático Electivo y el Trasplante Hepático Primario en la Literatura.....	Pág 173

7.6.- Consideraciones Éticas, de Calidad y Economía.....	Pág 179
7.7.- Limitaciones y Fortalezas.....	Pág 182
8.- CONCLUSIONES.....	Pág 187
9.- BIBLIOGRAFÍA.....	Pág 191
10.-ANEXOS.....	Pág 205
10.1.- Valoración de los Candidatos a Trasplante Hepático.....	Pág 206
10.2.- Valoración de los Donantes Hepáticos.....	Pág 209
10.3.- Aprobación del Comité de Ética para el desarrollo del Estudio...	Pág 213
10.4.- Gestión del Acceso a los Datos de carácter Personal.....	Pág 214
10.5.- Consentimiento Informado para Trasplante Hepático.....	Pág 215

ABREVIATURAS

AEC: Asociación Española de Cirujanos

CBP: Colangitis Biliar Primaria

CEP: Colangitis Esclerosante Primaria

CH: Concentrado de Hematíes

CMV: Citomegalovirus

DCD: Donation after Circulatory Death

DLP: Dislipemia

DM: Diabetes Mellitus

DPI: Disfunción Primaria del Injerto

DPO: Día Post-Operatorio

DRI: Donor Risk Index

DSA: Donor Specific Antibodies

EH: Encefalopatía Hepática

EHNA: Esteato-Hepatitis No Alcohólica

ELTR: European Liver Transplantation Registry

FPI: Fallo Primario del Injerto

GOT: Aspartato Aminotransferasa

GPT: Alanina Aminotransferasa

HAD: Hospitalización A Domicilio

HAI: Hepatitis Auto-Inmune

HCC: Carcinoma Hepato-Celular

HDA: Hemorragia Digestiva Alta

HTA: Hipertensión Arterial

HTP: Hipertensión Portal

HY-YR: Hepático-Yeyunostomía en Y de Roux

IMC: Índice de Masa Corporal

INR: Índice Normalizado del tiempo de Protrombina

IP: Índice de Protrombina

MELD: Model of End Liver Disease

OH: Alcohol

ONT: Organización Nacional de Trasplantes

OSI: Organización Sanitaria Integrada

PBE: Peritonitis Bacteriana Espontánea

PFC: Plasma Fresco Congelado

RAI: Rejection Activity Index

RETH: Registro Español de Trasplante Hepático

ReTH: Retrasplante Hepático

ReTH-E: Retrasplante Hepático Electivo

ReTH-P: Retrasplante Hepático Precoz

ReTH-U: Retrasplante Hepático Urgente

RR: Riesgo Relativo

SHR: Síndrome Hepato-Renal

TAH: Trombosis de Arteria Hepática

TAM: Tensión Arterial Media

TO: Textbook Outcomes

TH: Trasplante Hepático

TH1º: Trasplante Hepático Primario

TIA: Tiempo de Isquemia Arterial

TIC: Tiempo de Isquemia Caliente

TIF: Tiempo de Isquemia Fría

TP: Trombosis Portal

UCI: Unidad de Cuidados Intensivos

UNOS: United Network for Organ Sharing

VHC: Virus Hepatitis C

VHB: Virus Hepatitis B

VIH: Virus Inmunodeficiencia Humana

1.- INTRODUCCIÓN

El trasplante hepático (TH) es el tratamiento de elección para las enfermedades del hígado en estadio terminal o potencialmente terminal. En nuestro país, la supervivencia global del paciente sometido a TH es actualmente del 86,1%, 78,7% y 73,4% a 1, 3 y 5 años, respectivamente¹.

Aproximadamente un 20% de los injertos pueden presentar un fracaso agudo o crónico. En estos casos, la realización de un retrasplante hepático (ReTH) es el único tratamiento eficaz. Este tipo de intervención representa el 5-22% del total de TH realizados, y, según la literatura científica, implica una mayor morbilidad intra y postoperatoria, debido al acontecimiento de complicaciones cardiovasculares, disfunción y fallo del injerto, un mayor número de infecciones y hemorragias, etc². Por tanto, los resultados derivados del ReTH históricamente se han mostrado inferiores a los obtenidos tras un TH primario (TH1º) de forma constante.

El pionero y padre del TH fue el Prof. Thomas E. Starzl, quien realizó esta intervención por vez primera en un ser humano en 1963³, y el primer ReTH en 1968, ambos en Denver, Colorado. Desde entonces, los resultados del ReTH a lo largo de las décadas han sido lenta pero progresivamente más favorables, al igual que en el caso del TH1º; y ello se debe fundamentalmente al desarrollo de la inmunosupresión, pero también a las mejoras en la preservación de los órganos, en la técnica quirúrgica y en el manejo postoperatorio de los pacientes.

La serie inicial del Dr. Starzl et al., de la Universidad de Pittsburgh, publicada en 1982, incluía más de 350 procedimientos de TH, de los cuales 27 eran ReTH. Solo 6 de estos 27 pacientes sobrevivieron más de 6 meses⁴. Sus discípulos Shaw, Gordon e Iwatsuki, junto al mismo Starzl, seguidamente publicaron una serie de 21 ReTH realizados en Pittsburgh y Colorado entre 1968 y 1980, a partir de una población de 170 pacientes trasplantados. La supervivencia obtenida con el ReTH fue muy baja, pero concluyeron que todos estos pacientes, en caso de no haber sido retrasplantados, habrían fallecido a la fecha del ReTH⁵.

El rechazo era la causa más común de ReTH en aquella época, antes de la revolución que supuso la introducción de la ciclosporina, gracias a los trabajos desarrollados en Cambridge durante la década de los 70 por el Prof. Sir Roy Calne, autor del primer TH en Europa en 1968^{6,7}. Desde entonces, a pesar de que la sobrevida al año con el ReTH aún era inferior al 50%, se empezó a considerar que esta intervención tenía un impacto significativo en los resultados de supervivencia⁵. Otras estrategias terapéuticas que influyeron favorablemente en los resultados del ReTH fueron el desarrollo de inmunosupresores más potentes, como el OKT3 (también conocido como muronomab-CD3) o el FK506 (tacrolimus), las técnicas de revascularización y las terapias con prostaglandinas⁸.

Hoy día la supervivencia esperada con el ReTH continúa siendo un 20-30% inferior respecto al TH1⁰, situándose en 40-60% a 5 años⁹, y más concretamente, para los casos no urgentes en España, en aproximadamente un 53%¹⁰.

1.1.- Consideración del Intervalo Temporal desde el Primer Trasplante Hepático

No existe un consenso internacional sobre la consideración del intervalo temporal entre el TH1⁰ y el ReTH, si bien desde la primera publicación de referencia por Shaw de 1985⁵, ya se distinguía entre ReTH emergente, agudo o electivo. A continuación se exponen diferentes acepciones de las nomenclaturas.

1.1.1.- Retrasplante Urgente / Precoz / Electivo

La consideración de un ReTH como “precoz” o “tardío” se establece en función del tiempo transcurrido desde el TH1⁰. Cuando la indicación del ReTH es antes de transcurrido el primer mes desde la realización del TH1⁰ este se suele considerar como “precoz”², mientras que el ReTH “tardío” es aquel llevado a cabo meses o años después del primer TH^{2,11}. Debido a la heterogeneidad existente en la literatura sobre la consideración temporal del ReTH “tardío”, en nuestra práctica clínica contemplamos como ReTH “tardío o electivo” al realizado más allá del 30^o día postoperatorio (DPO), y ReTH “precoz” al realizado durante el primer mes^{1,2}.

Dentro del trasplante precoz se ha introducido el término ReTH “urgente” que, en general, es aquel que se realiza dentro de la primera semana postrasplante primario. Por ello, en nuestro medio, el ReTH se denomina “agudo o urgente” si se realiza entre los 0 y los 7 DPO y se considera “precoz” si se lleva a cabo desde el 8º hasta el 30º DPO respecto al TH1º.

El momento de indicación del ReTH “urgente” o “precoz” idealmente debería anticiparse a la pérdida total e irreversible de la función del injerto, es decir, antes de que aparezcan complicaciones graves que aumenten la morbilidad y la mortalidad. La normativa de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) permite establecer una priorización absoluta nacional mediante el código “urgencia cero”, lo cual posibilita obtener rápidamente un órgano compatible si el ReTH en un adulto se indica antes de los 7 días desde el TH1º (este periodo se extiende hasta los 30 días para los casos pediátricos)¹².

Las causas que con mayor frecuencia suponen una indicación de trasplante urgente o precoz son las complicaciones técnicas, principalmente vasculares, y el fallo primario del injerto (FPI) o la disfunción primaria del injerto (DPI) severa. Por otra parte, la necesidad de un ReTH electivo se debe fundamentalmente a complicaciones biliares, inmunológicas, recidiva de la enfermedad de base y otras causas de novo como la esteatohepatitis, las enfermedades por depósito o los tumores¹¹.

Esta división de los diferentes tipos de ReTH en ReTH urgente (ReTH-U), ReTH precoz (ReTH-P) y ReTH electivo (ReTH-E), aunque en parte arbitraria, tiene claras implicaciones en la distribución trimodal de la supervivencia, habiéndose observado claramente una sobrevida inferior en los ReTH realizados entre el 8º y el 30º DPO tras el TH1º^{1,9}, es decir, aquellos que en este estudio denominaremos “precoces”.

1.2.- Incidencia del Retrasplante Hepático

La incidencia del ReTH es variable entre las diferentes series, oscilando entre el 3% y el 24%. Ha ido descendiendo en los últimos años, y actualmente en la mayoría de registros está entre el 5-10%¹¹. En general, se considera que la incidencia de ambos tipos de ReTH, urgente/precoz o electivo, es aproximadamente similar².

El Registro Europeo de Trasplante Hepático (ELTR, por sus siglas en inglés, European Liver Transplant Registry) ha mostrado una disminución en la incidencia del ReTH. Entre los años 1988 y 2005 fue del 11,5%¹³, mientras que en la década de 1999-2009 fue del 5%^{9,13}. Otro estudio transversal y más reciente realizado con datos de este registro arrojó una tasa de ReTH entre los años 2006 y 2016 ligeramente superior, del 6,6%². En el registro americano United Network for Organ Sharing (UNOS) la incidencia global del ReTH disminuyó desde el 19% al 7,9% en 2002¹⁴ y al 4,3% en 2017⁹, debido al cambio en las indicaciones y al efecto de la aplicación del Model of End Liver Disease (MELD) en la priorización y distribución de los injertos⁹.

Un estudio multicéntrico madrileño presentó una tasa global de ReTH del 11,2% entre los años 1986 y 1997¹⁵. Los datos del Registro Español de Trasplante Hepático (RETH) recogieron la realización de 1.203 TH en 2017, de los cuales un 5% fueron ReTH tardíos y un 3,2% urgentes^{9,16}, con una incidencia global de ReTH del 8,2% (Figuras 1 y 2). En el año 2005, la incidencia nacional del ReTH-U fue del 6%¹⁷, lo cual muestra una tendencia menor con el paso del tiempo a requerirse este tipo de ReTH bajo el código “urgencia cero”. En cualquier caso, el Documento de Consenso Nacional de la Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH) de 2008 consideró que la tasa global de ReTH deseable debería ser inferior al 10%, entendiendo que podría tratarse de un indicador de calidad en el postrasplante inmediato y de un indicador de actividad en el postrasplante a largo plazo¹⁸. De forma similar, los criterios de calidad propuestos posteriormente para los Grupos españoles de TH establecieron que la incidencia del ReTH antes de los 7 días debería ser inferior al 5%, y la incidencia del ReTH más allá del 8º día debería ser inferior al 8%¹⁹.

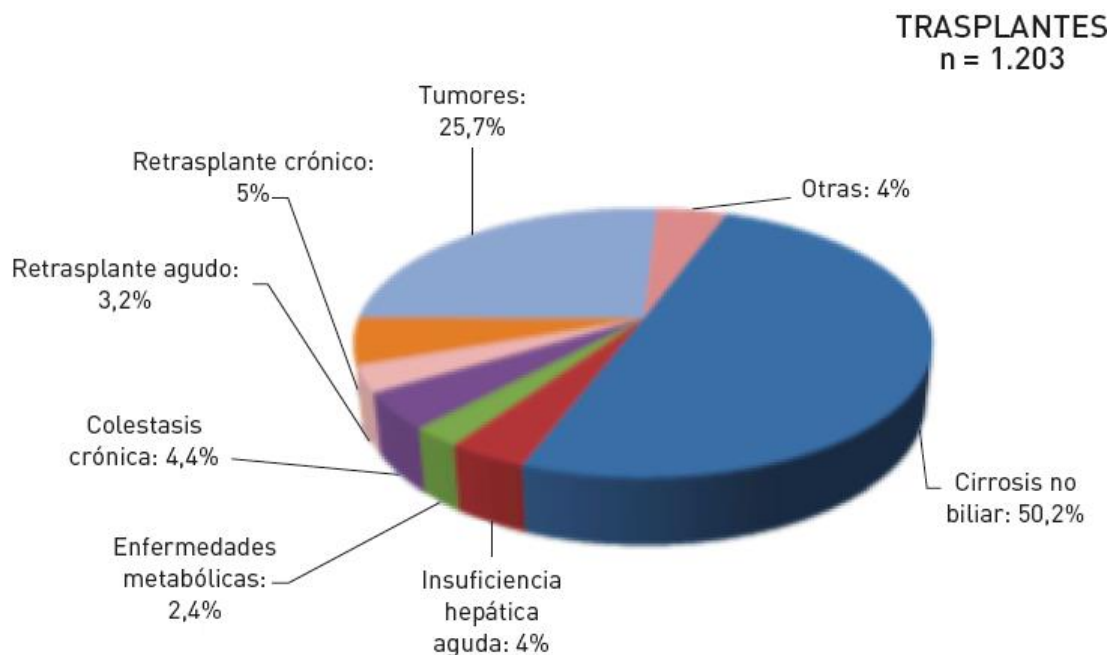


Figura 1. Principales causas de Trasplante Hepático en España, año 2017.
Tomado del Máster en Bases de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplantes de la Asociación Española de Cirujanos (AEC)⁹.

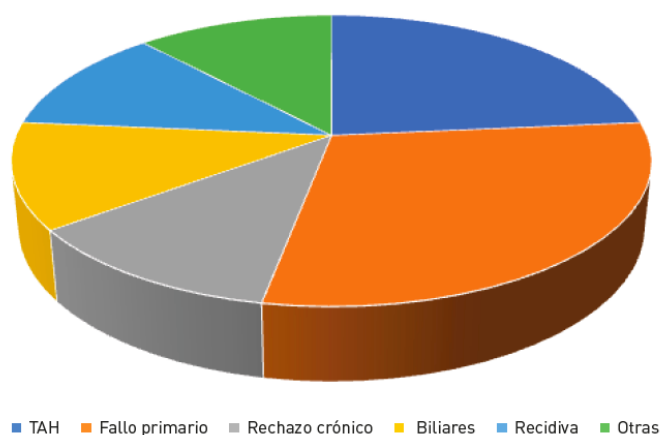


Figura 2. Diagnósticos de los pacientes con Retrasplante Hepático en España, año 2017.
Tomado del Máster Bases en Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplantes de la AEC⁹.

Como se ha comentado anteriormente, se estima que entre el 5-22% de los injertos hepáticos puede presentar de forma precoz o tardía complicaciones que impliquen una disfunción irreversible¹, generándose, pues, a nivel nacional, en cifras absolutas, más de 100 potenciales pacientes susceptibles de la indicación de ReTH cada año. Así, en el ReTH de 2023 la incidencia de ReTH en los últimos 5 años (2019-2023) ha sido del 5,3%, siendo retrasplantes urgentes el 0,5%¹⁶.

1.3.- Valoración del Candidato a Retrasplante Hepático

La valoración de los pacientes candidatos a un ReTH es similar a la realizada en los potenciales receptores de un TH1^o (ver Anexo 1), profundizando en la función renal, la función cardíaca y el estado nutricional.

Es fundamental indagar en todos los aspectos técnicos recogidos en los informes quirúrgicos de los anteriores procedimientos, así como conocer las complicaciones evolutivas y sus correspondientes tratamientos. En las pruebas de laboratorio se puede determinar la presencia de aloanticuerpos, siendo de especial interés los anticuerpos contra el antígeno leucocitario humano (HLA) de clase I por su impacto negativo en la supervivencia tras el ReTH²⁰.

Datos actuales respaldan que los anti-HLA donante específicos (DSA) preformados se asocian con un mayor riesgo de rechazo agudo celular, y que los DSA de novo, además de aumentar el riesgo de rechazo agudo, se asocian también con un mayor riesgo de rechazo crónico humoral y mixto, fibrosis a largo plazo y un mayor riesgo de pérdida del injerto a corto, medio y largo plazo²¹. Al ser el ReTH-E un antecedente de alto riesgo inmunológico, estaría, por tanto, recomendado su cribado preoperatorio. No obstante, en ocasiones se precisa minimizar las pautas de inmunosupresión para reducir sus efectos tóxicos o evitar infecciones oportunistas.

Cobra especial importancia el estudio por imagen de toda la vasculatura esplácnica, tanto venosa como arterial, valorando la presencia de estenosis, trombosis o shunts porto-sistémicos, así como la atención al estado de la vía biliar a nivel hiliar y extrahepático. La necesidad de reconstrucción biliar mediante hepático-yeyunostomía en Y de Roux (HY-YR) puede ascender hasta el 26,8-29,2%²². La posibilidad de colonización por gérmenes oportunistas o multirresistentes en pacientes con patología biliar es relativamente elevada, por lo que hay que asegurar una correcta profilaxis antimicrobiana, especialmente antifúngica, y conocer la historia microbiológica de este tipo de receptores.

El Documento de Consenso de la SETH de 2018 consideró que los posibles candidatos a un ReTH-E no deberían ser excluidos por su edad, y se establece que es preciso hacer una evaluación pormenorizada de sus comorbilidades, especialmente en el grupo de pacientes de mayor edad²³. A su vez, el Consenso SETH de 2008 aconsejaba ofertar el ReTH ante el fallo del primer injerto hepático en aquellas indicaciones que garanticen una supervivencia del paciente >50% a los 5 años¹⁸.

1.4.- Selección del Donante para Retrasplante Hepático

También es importante la valoración de los donantes (ver Anexo 2). La progresiva aceptación de los criterios expandidos²⁴, adoptada por la mayoría de los Grupos para el TH1⁰, puede aumentar el riesgo de fracaso del injerto y la necesidad de un ReTH. Se han descrito múltiples factores deletéreos como la edad avanzada, la esteatosis macrovesicular, las concentraciones elevadas de sodio en plasma, el mantenimiento con agentes inotrópicos y el déficit en el estado nutricional, entre otros. El Donor Risk Index (DRI) es el modelo más empleado y aceptado internacionalmente para la valoración de los donantes²⁵. Puntuaciones del DRI superiores a los 1,8 puntos conllevan una disminución del 36% en la supervivencia respecto a aquellos ReTH realizados con donantes que cuentan con una puntuación menor²⁶. En 2007 se propuso un DRI para el ReTH²⁷, aunque actualmente estaría desactualizado por haberse basado en una cohorte de pacientes cuya indicación mayoritaria de ReTH era la recurrencia del virus de la hepatitis C (VHC). Por tanto, la combinación de este tipo de donantes subóptimos con un receptor que, debido a su estado de trasplante previo e inmunosupresión, o en muchos casos también asociado a complicaciones sépticas o fallo de otros órganos, puede condicionar un riesgo de morbilidad superior al que inherentemente tienen los candidatos a ReTH per se.

No es infrecuente que se requieran métodos alternativos para la reconstrucción arterial^{28,29}, o venosa^{29,30}, por lo que también ha de tenerse en cuenta la obtención de injertos vasculares largos y variados de los donantes.

1.5.- Índices Predictivos más empleados

Habida cuenta de la penalización que el candidato a un ReTH puede sufrir empleándose el sistema MELD, como explicaremos más adelante, la identificación de los factores de riesgo de mortalidad ha suscitado especial interés en el estudio de esta indicación de TH. Los scores pronósticos de variables preoperatorias más importantes suelen incluir la edad del receptor, la bilirrubina y la creatinina. Otras variables frecuentemente empleadas son el intervalo de tiempo desde el primer o el anterior TH, el carácter urgente del ReTH, la estancia del receptor en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) al momento de la intervención, los tiempos de isquemia y la edad del donante.

Estas herramientas pretenden por un lado identificar a los pacientes que van a requerir un ReTH antes de la aparición de complicaciones graves que condicionen su pronóstico, y por otro lado discriminar a aquellos cuyas circunstancias puedan influir de forma negativa en la evolución o incluso ayudar a valorar la contraindicación del procedimiento.

La diversidad de los pacientes que se someten a ReTH y la imprevisibilidad o imprecisión de algunas variables estudiadas, como la dificultad quirúrgica, hace que existan multitud de predictores en la literatura sin que ninguno se haya distinguido como gold standard, por lo que deben aplicarse como un complemento al juicio clínico.

Los siguientes modelos son los más empleados en la valoración funcional de los potenciales receptores de un injerto para ReTH y en la toma de decisiones.

1.5.1.- Child-Pugh (1964, 1973)

La escala original propuesta por Child-Turcotte en 1964 fue el método predominantemente empleado para establecer un pronóstico en los pacientes cirróticos³¹. Esta escala fue modificada años después por Pugh, para dar origen a la escala de Child-Pugh, universalmente utilizada hasta la actualidad.

Consta de las variables ascitis, encefalopatía hepática (EH), albúmina, tiempo de protrombina o índice normalizado del tiempo de protrombina (INR) y bilirrubina. En base a la puntuación total obtenida con el sumatorio de los valores de cada una de las variables se estratifica el riesgo de mortalidad perioperatoria de los pacientes en 3 categorías: Child-A (5-6 puntos, riesgo 10%), Child-B (7-9 puntos, riesgo 30%), Child-C (10-15 puntos, riesgo 82%)³² (Tabla 1).

Tabla 1. Clasificación de Child-Pugh.

Clasificación de Child-Pugh			
Parámetro	1 punto	2 puntos	3 puntos
Encefalopatía	No	Grados 1-2	Grados 3-4
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada/severa
Bilirrubina (mg/dL)	<2	2-3	>3
Albúmina (g/L)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Tiempo Protrombina	>50%	30-50%	<30%
<i>Nota: Estadio A: 5-6 puntos; estadio B: 7-9 puntos; estadio C: 10-15 puntos</i>			

Hasta la llegada del MELD el Child-Pugh era utilizado en la mayoría de los Centros de todo el mundo para estimar el riesgo de muerte de un candidato en lista de espera y para la selección de los pacientes para TH.

1.5.2.- Model of End Liver Disease - MELD (2002)

Actualmente el MELD es la principal herramienta para la valoración y priorización en lista de espera para TH³³, e incluye la bilirrubina, la creatinina y el INR. Estima la probabilidad de supervivencia de un paciente con enfermedad hepática en fase terminal.

Surge de la fórmula:

$$\text{MELD score} = 9,6 \ln(\text{creatinina}) + 3,8 \ln(\text{bilirrubina}) + 11,2 \ln(\text{INR}) + 6,4$$

Existe una adaptación que incluye el sodio, conocida como MELD-Na³⁴:

$$\text{MELD-Na score} = \text{MELD} - \text{Na} - (0,025 * \text{MELD} * [140 - \text{Na}]) + 140$$

Los resultados que el MELD muestra se correlacionan bien con la mortalidad a 3 meses. Desde el año 2002 se utiliza para priorizar a los pacientes en lista de espera para TH, considerándose que con valores entre 15-17 puntos la supervivencia con el TH podría superar a la supervivencia si el paciente se mantiene en lista de espera sin ser trasplantado. El rango de valores va de 6 a 40 puntos. La puntuación máxima se limita en 40, como techo para que los casos con puntuaciones mayores, y por tanto más graves y con peores resultados de supervivencia, no obtengan un exceso de prioridad para el TH que pueda incurrir en una excesiva futilidad¹.

Hay que tener en cuenta que para una misma puntuación MELD la mortalidad que acontece en el caso del ReTH es mayor que la esperable para un primer TH, con lo cual el riesgo de fallecimiento de estos pacientes se encuentra subestimado³⁵. Así, con cifras MELD >25 puntos la supervivencia al año del ReTH sería inferior al 60%, y a 5 años inferior al 50%³⁶.

1.5.3.- Rosen. A Model to predict survival (1999, 2003)

El score más ampliamente aceptado en la valoración del ReTH ha sido el de Rosen, que incluye la edad del receptor, la creatinina, la bilirrubina y el intervalo de tiempo desde el primer trasplante³⁷. En nuestro medio, en caso de valores por encima de los 20,5 puntos se sugiere que se debería contraindicar el ReTH-E por predicción de malos resultados, recidiva de la enfermedad de base o aparición de enfermedades ex novo²³. La validación y el refinamiento del modelo estimó para los pacientes de bajo riesgo una supervivencia al año del 75%, mientras que para los de alto riesgo esta se situó en torno al 42%³⁸.

1.5.4.- Hong. Universidad de California - Los Ángeles (2011)

Otro índice predictivo empleado es el de Hong, con una mayor cantidad de variables³⁹. Se otorga 1 punto en caso de MELD >27 puntos, edad del donante >45 años, edad del receptor >55 años, albúmina <2,5 g/dL, o si han transcurrido entre 31 y 180 días desde el TH previo. Y se otorgan 2 puntos si han transcurrido entre

15 y 20 días desde el anterior TH, se cuenta con más de un TH previo, se transfunden más de 30 concentrados de hematíes (CH), o el receptor se encuentra en ventilación mecánica. Un sumatorio de 0 puntos estima una supervivencia a largo plazo del 84%, 1-2 puntos del 75%, 3-4 puntos del 63% y 5-12 puntos del 33%.

1.5.5.- Avolio. Modelo EASE en Retrasplante Precoz (2020)

El modelo Early Allograft Failure Simplified Stimulation - EASE⁴⁰ aplicado a casos de ReTH precoz emplea el MELD, la transfusión de hemoderivados, la trombosis precoz de los vasos del injerto, la evolución de las transaminasas, las plaquetas y la bilirrubina al décimo día postrasplante, además de las variables del DRI²⁵.

1.5.6.- Brüggewirth. Universidad de Groningen (2021)

Este modelo pronóstico para la supervivencia tras el ReTH valora variables del receptor, como la edad, el MELD, la indicación del ReTH y la situación clínica; y otras propias del donante, como la edad, el tiempo transcurrido entre trasplantes y el tiempo de isquemia fría (TIF). A cada una de ellas se le asigna una puntuación de 0 o 1, y se estima el riesgo de supervivencia como bajo (0-3 puntos, 56,9%), medio (4-5 puntos, 46,3%), o alto (6-10 puntos, 32,1%)⁴¹.

1.5.7.- Excepción al MELD. Priorización Individualizada de los Receptores, y Asignación Adecuada de los Donantes

Otros autores, en cambio, han propuesto la indicación del ReTH como una excepción más al MELD⁴², estableciéndose una valoración y priorización individualizada de cada receptor en particular, basada en la opinión multidisciplinar, el Índice de Comorbilidad de Charlson⁴³, el Comprehensive Complication Index (CCI)⁴⁴, la valoración de la fragilidad, etc. Por otro lado, el efecto de la calidad del órgano a trasplantar está ampliamente reconocido como uno de los parámetros más importantes para determinar el éxito del trasplante en general y del ReTH en particular, y concretamente los TIF prolongados (>8 horas) y los donantes añosos parecen ser factores críticos⁴⁵.

1.6.- Principales Causas de Retrasplante Hepático Urgente / Precoz

A nivel nacional, las causas más frecuentes de ReTH urgente/precoz son^{2,9,11}:

- El FPI cuya incidencia teórica puede llegar a ser hasta del 27% e implica retrasplante en un 4-8% del total de TH.
- Las complicaciones vasculares, entre las que destaca la trombosis de la arteria hepática (TAH) que acontece en el 4,8-16,6% de los TH.

Hoy día, la necesidad de realizar un ReTH debido a un rechazo agudo es prácticamente inexistente, e igualmente es excepcional la indicación de una trasplantectomía durante el postoperatorio por el hallazgo de una enfermedad maligna o descontrolada en el donante.

1.6.1.- Fallo Primario y Disfunción Primaria del Injerto

- El FPI es la situación clínica irreversible en la que la ausencia de función hepática del injerto conlleva la muerte del paciente y/o la necesidad de realizar un ReTH-U en los primeros 7 días. Se trata de una de las complicaciones más graves del TH, y se puede considerar como la forma más severa de la DPI^{2,9,11}. Esta falta de función es consecuencia de la lesión por isquemia-reperfusión, y ocasiona un fallo irreversible del injerto sin que participen otras causas como las inmunológicas o los fallos técnicos. En muchas series se trata de la causa más frecuente de ReTH urgente/precoz, suponiendo la indicación en aproximadamente un 40% de los casos.

El FPI se ha relacionado con la esteatosis, donantes de edad avanzada, injertos parciales, TIF superiores a 12 horas y tiempos de isquemia caliente (TIC) prolongados⁴⁶. El empleo de máquinas de perfusión ex vivo en normotermia puede ayudar a la selección de órganos subóptimos con más posibilidades de desarrollar un FPI⁴⁷. Actualmente está por determinar si el papel de las máquinas de perfusión en hipotermia podría disminuir la incidencia de esta complicación⁴⁸.

En caso de FPI lo ideal es que el ReTH-U se realice en los primeros días, o en su defecto, antes de la semana. A partir de la semana y hasta el día 30º el paciente con FPI se va deteriorando progresivamente, apareciendo insuficiencia renal, insuficiencia respiratoria, sepsis, y una insuficiencia hepática grave como consecuencia de la importante colestasis que se produce, con coagulopatía y EH, que aumentan en gran medida el riesgo y la mortalidad perioperatoria, caso de indicarse un ReTH-P¹¹.

- La DPI grave es un cuadro clínico de menor severidad que el FPI, y en estos casos la indicación de ReTH es mucho menos frecuente ya que depende de la capacidad de recuperación del injerto. Esta complicación también sucede desde las primeras horas postrasplante, y se comporta como una insuficiencia hepática aguda con importante citolisis.

No existía una definición estandarizada que permitiera el diagnóstico temprano de la DPI. En un intento de validación del concepto se propusieron los Criterios de Olthoff⁴⁹, para determinar su existencia cuando uno o más de los siguientes están presentes:

- Bilirrubina >10 mg/dL en el séptimo DPO.
- INR >1,6 el séptimo DPO.
- Transaminasas >2000 U/L en los primeros 7 DPO.

Como ya se ha dicho, la normativa de la ONT permite obtener prioritariamente un órgano adecuado si la indicación del ReTH-U se establece en los primeros 7 días tras el TH1º. Sin embargo, la espera de una probable recuperación espontánea de la función hepática puede perjudicar al paciente si se pierde dicha ventana de oportunidad y este se complica con un fracaso multiorgánico o una infección más allá de la primera semana postrasplante.

Tanto la DPI como el FPI aumentan al aceptar donantes y receptores de mayor riesgo.

1.6.2.- Complicaciones Vasculares Inmediatas o Precoces

A pesar de los avances en las técnicas quirúrgicas, las complicaciones vasculares, fundamentalmente la TAH, continúan siendo una de las causas principales de ReTH en el contexto urgente o precoz. Por el contrario, es mucho menos frecuente que el fracaso del injerto se deba a la trombosis o la estenosis de la vena porta o de las venas suprahepáticas².

La incidencia general de las complicaciones vasculares tras el TH es muy variable, y oscila entre el 7,2-30,8%. Mayormente son de tipo arterial (4,8-16,6%), seguido de las de tipo portal (1,2-12,3%) y las de la vena cava (1,2%)¹¹.

1.6.2.1.- Trombosis de la Arteria Hepática

Dentro de las complicaciones arteriales, destaca por frecuencia la TAH aguda, que sucede en un 2,9% de los TH del adulto y en un 8,3% de los pediátricos. En este último caso influyen el pequeño calibre de los vasos y sobre todo las técnicas de split o de donante vivo, que emplean arterias lobulares o segmentarias⁵⁰. Conlleva una mortalidad entre el 11-35% en adultos y un 40% en niños.

En más de la mitad de las ocasiones, la TAH requiere de un ReTH. Además de las causas técnicas, se han descrito otras como los daños en la preservación del injerto que lesionan la microcirculación sinusoidal, la lesión endotelial por rechazo inmunológico, la politransfusión, la discrepancia de calibre en las arterias a anastomosar, la arterioesclerosis o el calibre reducido del vaso, las reconstrucciones arteriales complejas, los TIF prolongados y el tiempo total de cirugía⁴⁶ (Figura 3).

Una correcta técnica quirúrgica es fundamental para prevenir el posible desarrollo de una TAH. Se debe verificar la correcta perfusión mediante flujometría y/o ecografía doppler intraoperatoria. En los casos que exista un riesgo aumentado de trombosis está indicado el tratamiento antiagregante o anticoagulante.



Figura 3. Tomografía computarizada que muestra una TAH aguda.

Durante el postoperatorio el control mediante ecografía doppler y la seriación de analíticas permiten diagnosticar una TAH. La realización de una angio-tomografía aporta información sobre la extensión de la trombosis y las posibles áreas de isquemia/necrosis del injerto hepático, así como del estado de la vía biliar. Ante esta circunstancia, si el diagnóstico es precoz puede indicarse una reintervención (por angio-radiología o quirúrgica) para intentar la revascularización o la trombolisis⁵¹ (Figura 4). En caso de que no se consiga revascularizar la arteria o si existe daño del parénquima estaría indicado el ReTH urgente/precoz.



Figura 4. Tomografía computarizada 3D tras la colocación de un stent sobre la TAH aguda.

La TAH tardía se manifiesta con poca isquemia hepatocelular, mientras que produce necrosis de la vía biliar extrahepática con dehiscencia o fístula biliar, colecciones o biliomas extra o intrahepáticos, o colangiopatía isquémica generalizada⁴⁶.

También existen formas subclínicas o paucisintomáticas que se descubren de manera incidental en las pruebas radiológicas, sin una franca afectación clínica y analítica, al menos en sus estadios iniciales (Figuras 5 y 6).

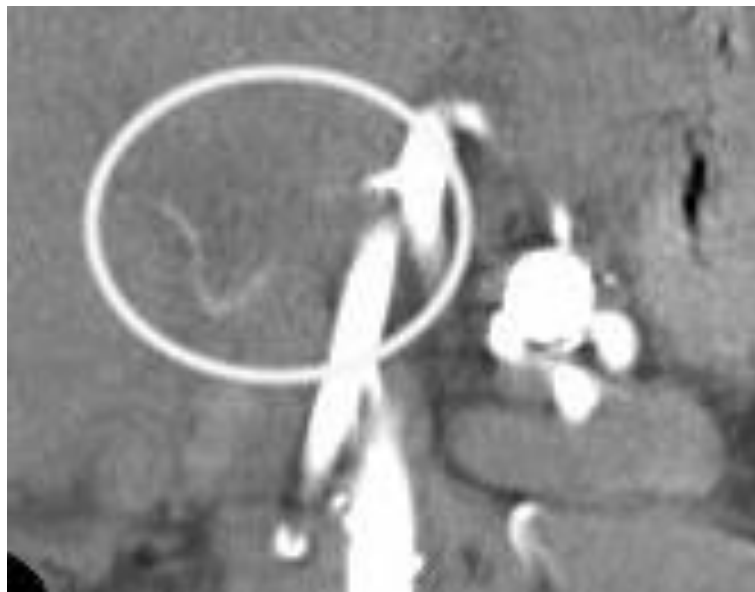


Figura 5. Tomografía computarizada que muestra una TAH tardía.



Figura 6. Tomografía computarizada que muestra stent en la arteria hepática. Repermeabilización de la TAH tardía tras embolización de la arteria esplénica.

1.6.2.2.- Trombosis Portal

La trombosis portal (TP) es menos frecuente, siendo más probable en los casos de TP preoperatoria, presencia de shunts porto-sistémicos o antecedente de esplenectomía^{9,46}. Si se conoce de antemano, y dependiendo de su extensión y colateralidad, en la planificación quirúrgica se puede considerar entre la trombectomía mecánica, la anastomosis al confluente porto-mesentérico o a una vena tributaria, u otro tipo de anastomosis como la reno-portal o la meso-portal^{11,30}.

Una forma de optimizar el flujo portal es mediante el cierre de shunts porto-sistémicos, de forma quirúrgica durante la realización del TH o tras el mismo mediante angio-radiología⁵². Al igual que en la valoración arterial, siempre se debe confirmar un correcto flujo portal tanto de forma intraoperatoria como en los controles posteriores. Si se confirma una TP inmediatamente tras el TH (Figura 7) se debe intentar la repermeabilización por angio-radiología (Figura 8) o de forma quirúrgica, aunque las posibilidades de éxito son escasas y se suele necesitar un ReTH. Igualmente, está indicada la anticoagulación.

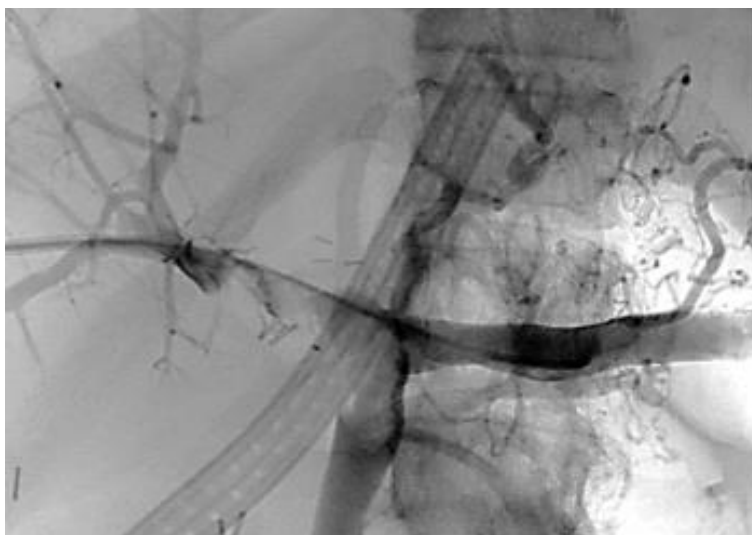


Figura 7. Portografía transparieto-hepática que muestra una TP precoz.

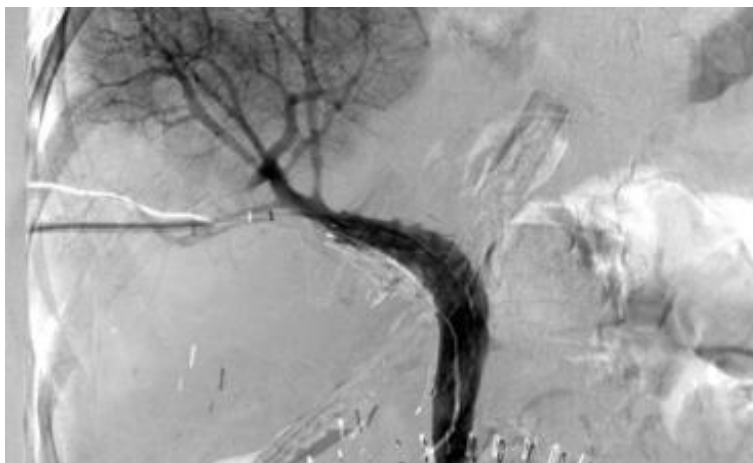


Figura 8. Portografía tras recanalización portal y colocación de un stent sobre la TP.

Si la TP es tardía se comporta como una hipertensión portal (HTP) en el injerto.

1.6.2.3.- Estenosis o Trombosis de las Venas Suprahepáticas

Las estenosis a nivel de las venas suprahepáticas o en la vena cava se diagnostican con poca frecuencia en el postoperatorio inmediato (Figura 9), y son muy infrecuentes en la técnica clásica². En la mayoría de los casos pueden solucionarse con dilatación endovascular o mediante la colocación de una prótesis por angio-radiología (Figura 10). Si durante la cirugía del implante el injerto se congestiona tras la reperusión debido a una estenosis que no sea posicional es mandatorio reconvertir la anastomosis termino-terminal a una latero-lateral⁴⁶.

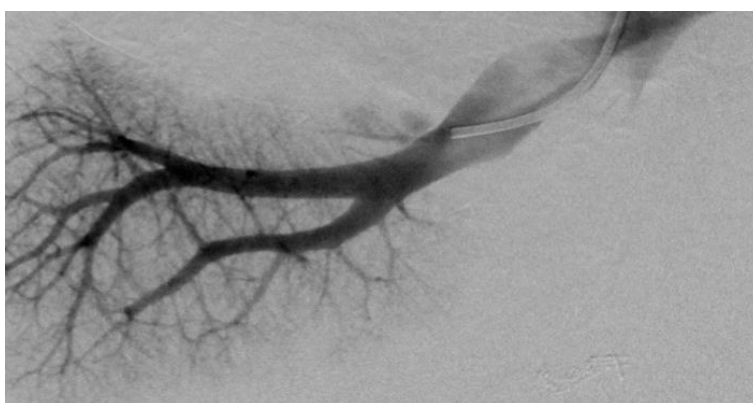


Figura 9. Cavografía que muestra una estenosis de la vena suprahepática derecha.

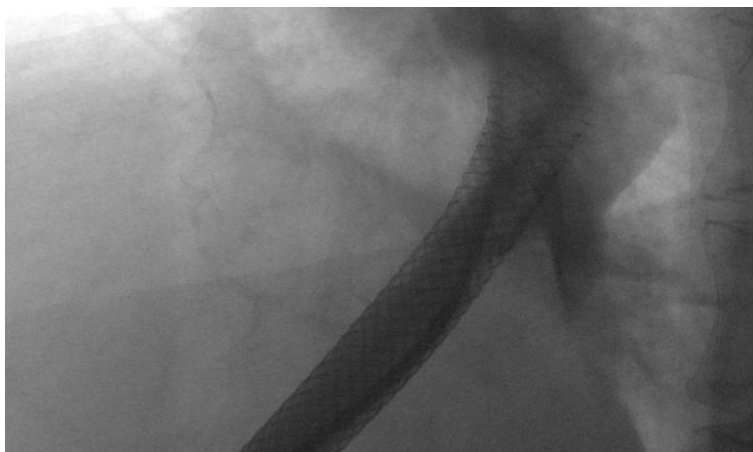


Figura 10. Cavografía tras angioplastia con balón y colocación de endoprótesis.

1.6.3.- Rechazo Agudo

El rechazo hiperagudo del hígado trasplantado es excepcional. Suele deberse a la presencia de anticuerpos preformados en el receptor que provocan una fijación y activación del complemento, por ejemplo, en situaciones de incompatibilidad del grupo sanguíneo. Condiciona una lesión isquémica irreversible de todo el injerto durante las primeras 24-48 horas y obliga a un ReTH-U⁵³.

El rechazo agudo o rechazo celular se caracteriza por la presencia en todo el hígado de un infiltrado inflamatorio de linfocitos y macrófagos (Figura 11), y acontece varios días después del TH, normalmente entre el 5º y el 14º. El principal mecanismo efector es la lisis celular mediada por linfocitos T-CD8+ reactivos frente al complejo mayor de histocompatibilidad de clase I del injerto.

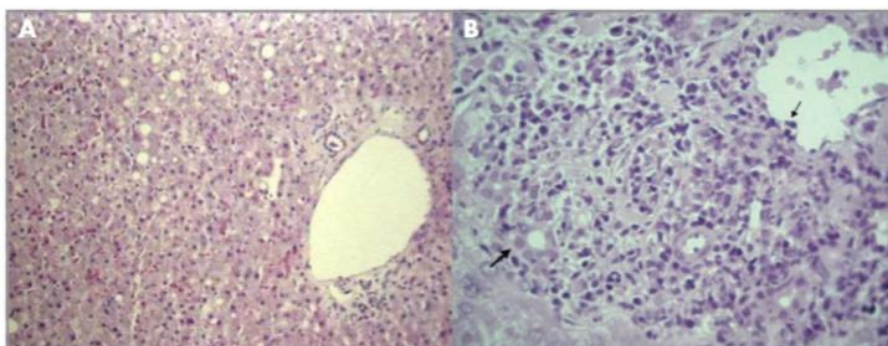


Figura 11. Biopsia hepática. A) Hígado sano. B) Rechazo agudo.

Tomado de las Guías de Práctica Clínica de la AEC⁵³.

La clasificación más utilizada para evaluar la severidad del rechazo agudo es la de Banff^{54,55}, que lo gradúa de forma cualitativa en indeterminado, moderado o severo; y de forma semicuantitativa mediante un score numérico llamado Índice de Actividad del Rechazo o Rejection Activity Index (RAI) (Tablas 2 y 3).

La mayor parte de los casos de rechazo agudo son leves (RAI <6) y responden al aumento de la inmunosupresión. En los rechazos moderados/severos es necesario recurrir a pautas de inmunosupresión adicional, como bolus de metilprednisolona. Hoy día es excepcional la indicación de un ReTH por rechazo agudo.

Tabla 2. Índice de actividad del rechazo de Banff.
Tomado de las Guías de Práctica Clínica de la AEC⁵³.

ÍNDICE DE ACTIVIDAD DEL RECHAZO DE BANFF EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO		
Categoría	Criterios	Puntuación
Inflamación portal	Infiltración linfocítica preferente en algunos espacios porta sin causar expansión de los mismos	1
	Expansión de la mayoría o todos los espacios porta por infiltrado mixto de linfocitos, blastos, neutrófilos y eosinófilos	2
	Expansión notable de la mayoría o todos los espacios porta por infiltrado mixto por linfoblastos y eosinófilos, con penetración del infiltrado al espacio periportal	3
Lesión/inflamación de conductos biliares	Una minoría de conductos biliares están rodeados e infiltrados por células inflamatorias y muestran discretos cambios reactivos como aumento del índice núcleo/citoplasma de las células epiteliales	1
	La mayoría de los conductos están infiltrados por células inflamatorias y algunos presentan cambios degenerativos, como polimorfismo nuclear, alteraciones de la polaridad y vacuolización citoplásmica del epitelio	2
	Igual que en 2, pero afectando todos los conductos algunos de los cuales pueden presentar disrupción focal de la luz	3
Inflamación del epitelio venoso	Infiltración subendotelial por linfocitos que afecta algunas vénulas portales o centrolobulillares	1
	Infiltración subendotelial linfocitaria de todas o la mayoría de las vénulas portales o centrolobulillares	2
	Igual que dos, pero la inflamación se extiende hacia el parénquima y se asocia con necrosis de los hepatocitos perivenulares	3
Puntuación global = suma de los tres componentes		

Tabla 3. Clasificación de Banff. Grados del rechazo agudo celular.
Tomado de las Guías de Práctica Clínica de la AEC⁵³.

GRADOS DE RECHAZO AGUDO CELULAR DEL INJERTO HEPÁTICO SEGÚN LA CLASIFICACIÓN DE BANFF	
Grado	Criterios
Indeterminado	Infiltración inflamatoria portal que no alcanza los criterios de rechazo agudo
Leve	Infiltrado propio de rechazo en una minoría de espacios porta, confinado dentro de los límites del espacio porta
Moderado	Infiltrado de rechazo de casi todos o todos los espacios porta
Severo	Igual que en el moderado, con penetración del infiltrado al parénquima periportal e inflamación perivenular moderada o intensa que se extiende hacia el parénquima hepático, asociada a necrosis de los hepatocitos perivenulares

1.7.- Principales Causas de Retrasplante Hepático Electivo

El ReTH-E supone aproximadamente la mitad de los ReTH. Fundamentalmente se trata de complicaciones biliares, recurrencia de la enfermedad de base (normalmente patologías víricas o autoinmunes), disfunción del injerto y rechazo crónico^{2,9,11}.

Si bien las indicaciones de un ReTH-U están bien establecidas por la ONT y son aceptadas por todos los Grupos de TH⁵⁶, no ocurre lo mismo en el caso del ReTH-E, tal vez por la falta de homogeneidad en los criterios de inclusión en lista de espera²³.

1.7.1.- Complicaciones de la Vía Biliar

Incluyen las fístulas y estenosis y la colangiopatía isquémica.

1.7.1.1.- Fístulas y Estenosis

Si existe una correcta permeabilidad de la arteria hepática, habitualmente son anastomóticas y limitadas en número y ubicación (Figuras 12 y 13); por lo que el ReTH es necesario en pocas ocasiones.

En estos casos, se debe plantear como primera medida el tratamiento intervencionista, bien por vía colangiografía retrógrada endoscópica (CPRE)^{57,58} o mediante acceso percutáneo transparieto-hepático por angio-radiología. Existen multitud de posibilidades terapéuticas como dilataciones, drenajes, prótesis, etc. Si estos tratamientos fracasan está indicada la reintervención quirúrgica para confeccionar una nueva anastomosis bilio-entérica, normalmente de tipo HY-YR⁴⁶.

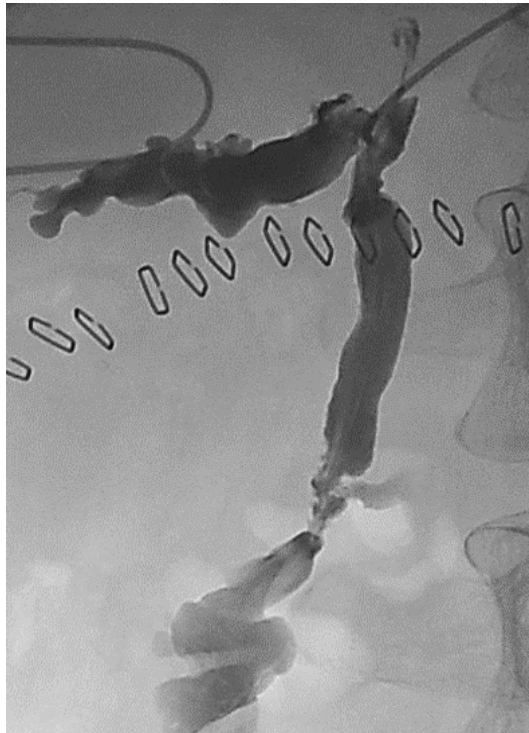


Figura 12. Colangiografía transparieto-hepática que muestra una fístula biliar anastomótica.



Figura 13. Colangiografía trans-Kehr que muestra una estenosis biliar anastomótica sobre un tubo de Kehr.

Si existe afectación vascular arterial, estenosis múltiples por lesión de preservación con arteria patente (Figuras 14 y 15) o problemas irreversibles de causa idiopática la mayor parte de los casos requerirán de un ReTH.



Figura 14. Colangiografía trans-Kehr que muestra una colangiopatía difusa con múltiples estenosis y dilataciones en un caso con TIF muy prolongado.

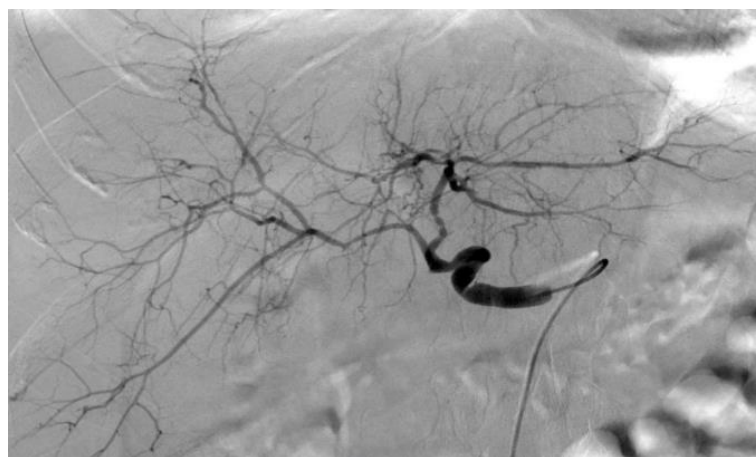


Figura 15. Arteriografía con correcta permeabilidad de la arteria hepática.

1.7.1.2.- Colangiopatía Isquémica

El cuadro típico de colangiopatía isquémica suele presentarse con estenosis intrahepáticas múltiples de forma más o menos difusa (Figura 16). También es habitual la presencia de dilataciones (Figura 17), biliomas y abscesos hepáticos⁴⁶ (Figura 18).

Requiere de ReTH con mayor frecuencia que las fístulas o las estenosis aisladas. Puede ser debida a una TAH o isquemia arterial tardía o acontecer, menos frecuentemente, con una adecuada permeabilidad del vaso, lo que generalmente se relaciona con problemas del órgano donante y/o durante la extracción y mantenimiento del mismo. Dependiendo de la localización y la extensión de la afectación biliar, se puede intentar un manejo con drenajes percutáneos, una derivación bilio-entérica o bien plantearse el ReTH, que finalmente es lo más habitual.

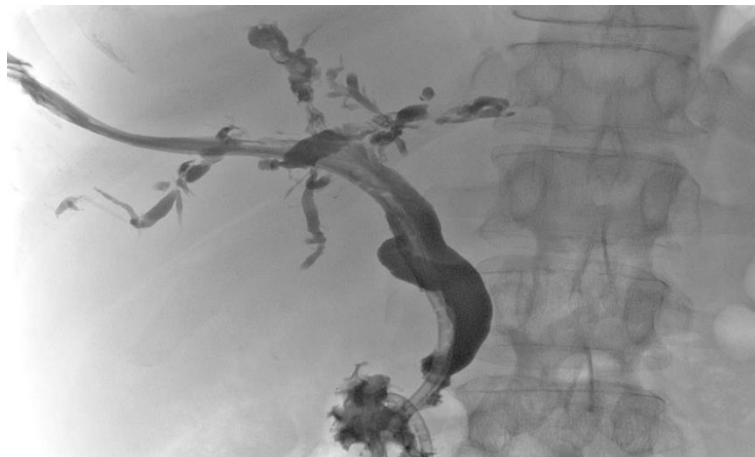


Figura 16. Colangiografía transparieto-hepática que muestra una colangiopatía isquémica con predominio de estenosis múltiples.

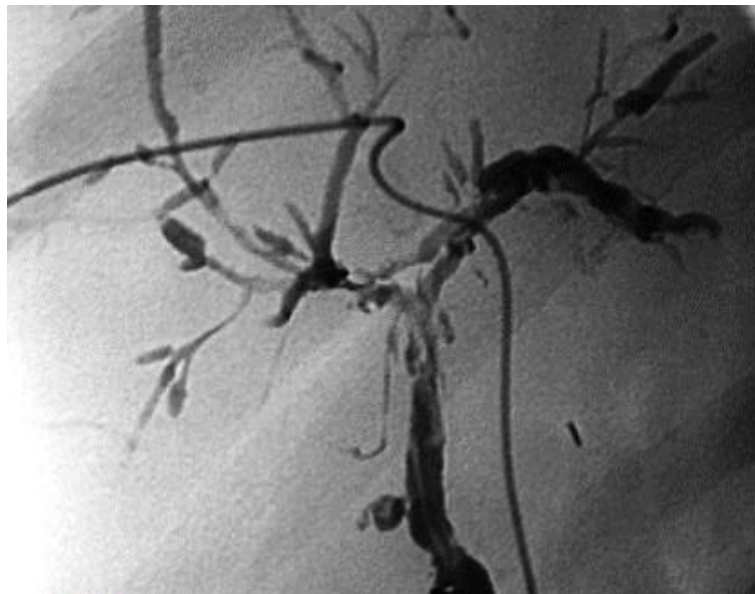


Figura 17. Colangiografía trans-Kehr que muestra una colangiopatía isquémica con predominio de dilataciones múltiples.

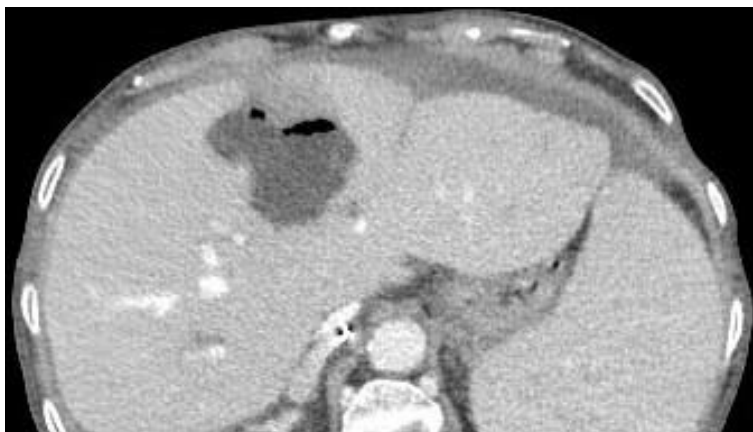


Figura 18. Tomografía computarizada que muestra un bilioma intrahepático.

Las manipulaciones endoscópicas o radiológicas pueden propiciar el desarrollo de complicaciones infecciosas locales o generalizadas. En muchas ocasiones las colangitis de repetición y la colonización por microorganismos multirresistentes generan un deterioro del estado general de los pacientes, lo que impacta negativamente en la supervivencia y los resultados del ReTH caso de indicarse.

1.7.2.- Recurrencia de la Enfermedad de Base

1.7.2.1.- Recidiva de Hepatitis Virales

- Hasta el desarrollo de los antivirales de acción directa, la recurrencia de la hepatitis C era universal en los pacientes virémicos al momento del TH, lo que generaba controversias a la hora de indicar un ReTH. Un 20% de estos pacientes desarrollaban una cirrosis del injerto, y hasta un 2-5% presentaban una forma precoz de hepatitis colestásica⁵⁹⁻⁶². Entonces, a pesar de los peores resultados respecto a los pacientes sin antecedentes de VHC, se indicaba el ReTH en algunos casos tardíos y de bajo riesgo que respondían al tratamiento con interferón y ribavirina, mientras que se desaconsejaba o se contraindicaba en caso de colestasis fibrosantes o recidivas precoces o agresivas durante el primer año postrasplante¹⁸. Los tratamientos antivirales de acción directa que desde hace una década se administran contra el VHC han reducido drásticamente la indicación de ReTH por este motivo, quedando limitada en la actualidad a los injertos con un daño previo.

- La recurrencia precoz del virus de la hepatitis B (VHB) es prácticamente inexistente debido a que no se trasplantan pacientes con replicación vírica activa. Los protocolos de tratamiento contra el VHB tanto de los pacientes con antecedentes de este tipo de hepatitis como de los receptores de hígados cuyos donantes tuvieron una infección pasada minimizan su reactivación y el desarrollo de un daño sobre el injerto⁶³. Entre los fármacos empleados se encuentran la lamivudina, el tenofovir, el entecavir o la gammaglobulina anti-VHB. La recidiva tardía es bien controlada, por lo que no suele ser indicación de ReTH⁴⁶.
- Así mismo, el tratamiento de otros virus hepatotropos como el citomegalovirus (CMV) está protocolizado en función del riesgo estimado según el perfil serológico de los donantes y los receptores⁶³.

1.7.2.2.- Recidiva de Enfermedades Autoinmunes

Las enfermedades con un componente inmunitario que suelen requerir TH, como la colangitis esclerosante primaria (CEP), la colangitis biliar primaria (CBP) o la hepatitis autoinmune (HAI) recidivan sobre el injerto en un 20-40% a pesar del tratamiento inmunosupresor. Un 5-10% de estos pacientes puede necesitar un ReTH^{9,11}.

- La recidiva de la CEP tras el TH oscila entre el 10-27%. Suele ser la causa autoinmunitaria que más motiva la realización de un ReTH. La presencia de enfermedad inflamatoria intestinal o el hecho de no haberse realizado una colectomía parecen tener un efecto negativo^{2,46}. El diagnóstico es radiológico (Figura 19), demostrándose las alteraciones típicas de la vía biliar. Hay que descartar otras causas de lesión de las vías biliares, como colangiopatías isquémicas por complicaciones arteriales. Frecuentemente se manifiesta por colangitis y sepsis, muy graves para el paciente. En casos avanzados el retrasplante es el único tratamiento, con el riesgo de desarrollar una nueva recidiva.

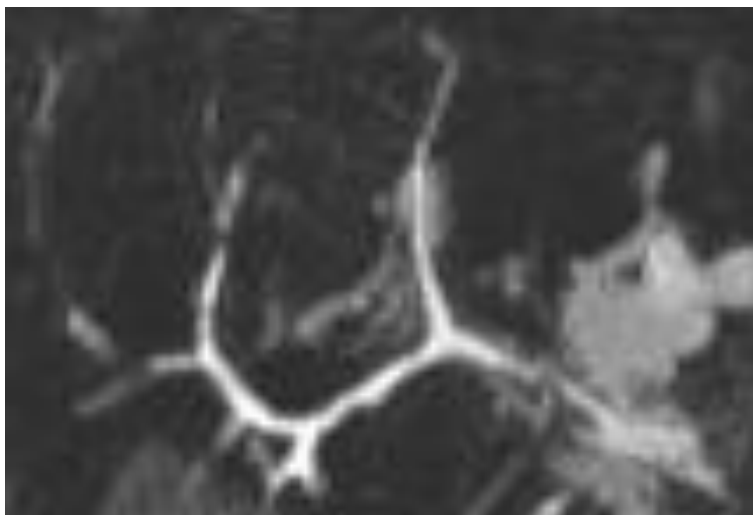


Figura 19. Colangio-resonancia magnética, CEP con múltiples estenosis biliares intrahepáticas.

- La CBP presenta una tasa de recurrencia del 21-37%, en general a partir del 4º-5º año postrasplante, y precisa de unas pautas de inmunosupresión más potentes que en otras indicaciones autoinmunitarias^{2,46}. La mayor parte de las veces la recidiva es asintomática y sin alteraciones analíticas, y es necesaria una biopsia hepática para diagnosticarla. Suele controlarse con un aumento de la inmunosupresión, y solo una pequeña parte desarrolla disfunción crónica del injerto. El uso de ácido ursodesoxicólico puede prevenir y también mejorar las alteraciones analíticas y clínicas.
- En un 25% de los pacientes con HAI esta recidiva sobre el injerto, y suele responder bien a la reintroducción o el incremento de las dosis de corticoides, motivo por el cual se suele mantener el tratamiento corticoideo un mínimo de 5 años tras el TH^{2,46}.

1.7.3.- Rechazo Crónico

Frecuentemente es el resultado de episodios recurrentes o no bien tratados de rechazo agudo. Su incidencia ha ido disminuyendo a lo largo de los años, por las mejoras en los regímenes de inmunosupresión desde que se introdujo el tacrolimus. La cronificación del rechazo se caracteriza por una pérdida progresiva de ductos (>50%), fibrosis y arteriopatía obliterante de las arterias de pequeño y mediano calibre^{46,53}.

Los pacientes que requieren un ReTH por esta causa suelen tener antecedentes de autoinmunidad (CEP, CBP y especialmente HAI), y han recibido dosis de inmunosupresión elevadas, lo que a veces se complica además con infecciones o insuficiencia renal.

En caso de indicarse el ReTH se debe optimizar el manejo preoperatorio en su globalidad, disminuyéndose la dosificación de los fármacos, mejorando el estado nutricional, controlando la función renal y las infecciones.

Profundizar en el estudio inmunológico, estudiando la presencia de anticuerpos DSA, y diseñar una estrategia inmunosupresora que garantice un control de los episodios de rechazo agudo son actitudes fundamentales para evitar el rechazo crónico en el nuevo injerto.

1.7.4.- Disfunción Crónica del Injerto

El incremento en el número de trasplantes realizados cada año y el aumento de las supervivencias obtenidas incrementa las posibilidades de que acontezcan pérdidas tardías de la función del injerto por causas multifactoriales.

1.7.5.- Otras Causas

- Cabe mencionar la indicación creciente de ReTH por esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) sobre el TH1⁰. Esta puede acontecer de novo, en pacientes que previamente no contaran con una hepatopatía de esta causa, o ser una recurrencia si el primer TH se realizó por este motivo. Solo un 5-10% desarrollarán fibrosis avanzada, por lo que la necesidad de un ReTH sigue siendo rara. Se ha descrito una peor supervivencia tras el ReTH en este subgrupo de pacientes respecto a otras indicaciones^{2,9}.
- Otras posibles causas de ReTH serían las hepatopatías autoinmunitarias de novo en el órgano trasplantado, que son más frecuentes en la población infantil⁴⁶.

- El desarrollo de una amiloidosis los primeros años tras la realización de un TH dominó, sobre todo en caso de un receptor joven con supervivencia a largo plazo, puede llevar a la necesidad de un ReTH (en la polineuropatía amiloidótica familiar, el receptor de un nuevo hígado actúa a su vez como donante, y ese injerto es empleado en otro receptor, normalmente de edad avanzada y/o con hepatocarcinoma)⁶⁴.

1.8.- Morbimortalidad Postoperatoria y Costes derivados

Con respecto al TH⁰, la mortalidad hospitalaria del ReTH es de 3 a 5 veces superior, y más del 50% de las muertes suceden en el postoperatorio inmediato, siendo la principal causa la sepsis^{9,11}.

La morbilidad postoperatoria asciende al 50-70%, debido a la situación basal de los candidatos a ReTH, a la colonización por gérmenes multirresistentes, a la toma de inmunosupresión de manera crónica y a las dificultades quirúrgicas y anestésicas intraoperatorias^{9,11}.

Al igual que en el resto de procedimientos quirúrgicos evaluados, normalmente se emplea la escala de Dindo-Clavien⁶⁵ (Tabla 4) para la graduación y recogida de las complicaciones postoperatorias, dividiéndose estas en leves (grado I-II) y graves (grado III-V).

Desde el año 2006 la insuficiencia o daño renal agudo (AKI, por sus siglas en inglés Acute Kidney Injury) se valora y categoriza según los criterios RIFLE⁶⁶ (Figura 20).

Además del incremento descrito en la morbilidad postoperatoria, la estancia hospitalaria del ReTH es significativamente más prolongada y el coste económico del procedimiento se ha evaluado como el doble respecto a un primer TH, especialmente en los casos urgentes/precoces⁶⁷.

Tabla 4. Clasificación de Dindo-Clavien de las complicaciones postoperatorias.

Tomado de las Guías de Práctica Clínica de la AEC⁶⁵.

CLASIFICACIÓN DE LAS COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS DE CLAVIEN-DINDO	
Grado	Definición
I	Cualquier desviación del curso postoperatorio normal SIN necesidad de tratamiento farmacológico, quirúrgico, endoscópico o radiológico-intervencionista Incluye tratamientos como antieméticos, antipiréticos, analgésicos, diuréticos, electrolitos o fisioterapia. Incluye el drenaje de la herida quirúrgica a pie de cama
II	Requiere tratamientos con otro tipo de fármacos. Incluye la necesidad de transfusión o nutrición parenteral
III	Requiere intervención quirúrgica, radiológica o endoscópica: IIIa: No precisa anestesia general IIIb: Intervención bajo anestesia general
IV	Complicaciones graves que ponen en entredicho la vida del paciente y requieren manejo en UCI o reanimación: IVa: Que afectan a un órgano o sistema único IVb: Disfunción o complicación multiorgánica
V	Muerte

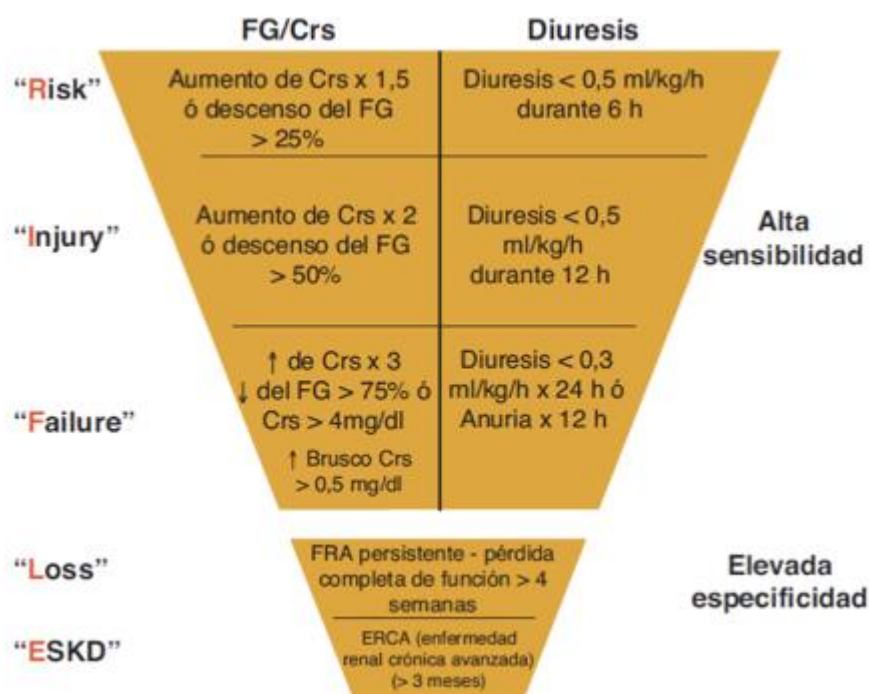


Figura 20. Escala RIFLE. Clasificación y grados del daño renal agudo (AKI).

Adaptado de Lameire N, et al⁶⁶.

1.9.- Consideraciones Éticas en la Indicación del Retrasplante

Si bien las indicaciones de retrasplante urgente han disminuido gradualmente debido en parte a la efectividad del tratamiento angio-intervencionista de las complicaciones vasculares y a las mejoras en la selección de los donantes y en la preservación de los órganos, las indicaciones de retrasplante tardío o electivo pueden aumentar porque cada vez los resultados del TH1^o son mejores, con menores complicaciones y mayor sobrevida de los receptores.

El incremento en la supervivencia global de los pacientes sometidos a un TH1^o y los avances en el tratamiento inmunosupresor del rechazo crónico y en el tratamiento antiviral contra el VHC podrían generar un pool de posibles candidatos que a largo plazo puedan requerir de un ReTH-E por recidiva de su enfermedad de base, desarrollo de EHNA, hepatitis crónica idiopática o aparición de enfermedades ex novo, como la hepatitis autoinmune o la amiloidosis.

En un escenario paralelo, la aceptación de injertos previamente considerados subóptimos para el ReTH, como lo son los derivados de la donación en asistolia controlada o Donation after Circulatory Death (DCD)²⁵, los donantes añosos o los hígados esteatósicos, aumentaría el pool de órganos a ofertar para satisfacer la eventual futura demanda surgida no sólo de la necesidad de indicar un mayor número de ReTH-E, sino de forma general para la mayoría de pacientes incluidos en las listas de espera para TH.

Desde la publicación por Shaw et al. de la considerada como primera serie de referencia, ya se concluía que la decisión de efectuar un ReTH en una situación aguda o de urgencia era una cuestión obvia, y se proyectaba en las Guías de Práctica Clínica la toma de decisiones para los casos electivos⁵. Sin embargo, esta última cuestión ha continuado generando controversias hasta nuestros días. Y es que también es obvio que el ReTH-E o tardío lleva implícito una importante cuestión ética por su asociación a peores resultados en términos de morbilidad, supervivencia y calidad de vida respecto al TH1^o, además de un coste superior⁶⁷. Por todo ello, es menester establecer una adecuada indicación del

ReTH para por una parte maximizar la utilidad del injerto donado y por otra parte evitar la futilidad del mismo.

Por otro lado, en el habitual contexto de la escasez de órganos, la concesión a un receptor de más de una oportunidad, en detrimento de la indicación a otros pacientes que aún no se han beneficiado de una primera oportunidad de TH o que incluso fallecen a la espera del mismo, hace entrar en conflicto los principios éticos, especialmente de justicia y utilidad⁶⁸, pero también cuestiona el resto de principios: autonomía, no maleficencia, beneficencia, dignidad y honestidad.

En nuestro entorno, la mortalidad en lista de espera es cada vez menor, y a la vez la supervivencia de los injertos tras el ReTH-E se sitúa por encima del 50%¹⁰, lo que puede aclarar la cuestión que surge al tratar de ofrecer una segunda oportunidad de trasplante en perjuicio de otros pacientes que aún permanecerían a la espera de una primera oportunidad o que cuentan con patologías cuya indicación todavía no se ha formalizado.

2.- JUSTIFICACIÓN

Esta Tesis Doctoral pretende evaluar los resultados del Hospital Universitario Cruces en el procedimiento de ReTH, fundamentalmente en su modalidad considerada electiva, y compararlos con los resultados del procedimiento de TH1º.

Hasta ahora, la literatura médica consideraba el ReTH como un procedimiento económicamente más caro, más complejo, con mayor morbilidad y menor supervivencia que un TH1º.

Consideramos de gran trascendencia el poder demostrar que en la actualidad los resultados del ReTH-E son similares a los del TH1º en todos los aspectos.

Como Centro de Referencia en Cirugía y Trasplante Hepático tanto dentro como fuera de la Comunidad Autónoma del País Vasco, confiamos en que el análisis y la comunicación de nuestra experiencia Medico-Quirúrgica en el ReTH, y los resultados que de ello se deriven, puedan ser aspectos reproducibles tanto por nosotros mismos en otros pacientes o indicaciones que así lo requieran, como por otros Grupos de Trasplante comunitarios o extracomunitarios.

Por otra parte, la supervivencia exponencial de los receptores de un TH puede que a medio o largo plazo amplíe de forma natural las necesidades de indicación de un segundo trasplante, de modo que el presente estudio también puede suponer una forma de evaluación anticipada a unas eventuales necesidades futuras de manejo de los potenciales candidatos a ReTH.

3.- HIPÓTESIS

Los resultados del Retrasplante Hepático Electivo en el Hospital Universitario Cruces podrían ser similares a los del Trasplante Hepático Primario en términos de morbilidad postoperatoria, supervivencia del injerto y supervivencia del paciente, si se realiza una adecuada selección de los candidatos y de los donantes, una buena técnica quirúrgica y un estricto control postoperatorio.

4.- OBJETIVOS

El objetivo principal fue evaluar los resultados del procedimiento de Retrasplante Hepático Electivo en nuestro Centro, y compararlos con los del procedimiento de Trasplante Hepático Primario.

Los objetivos primarios a desarrollar fueron los siguientes:

- 1- Evaluar la supervivencia del injerto y del paciente en el Retrasplante Hepático Electivo.
- 2- Evaluar la morbilidad postoperatoria en el Retrasplante Hepático Electivo.
- 3- Comparar la supervivencia y la morbilidad del Retrasplante Hepático Electivo con respecto al Trasplante Hepático Primario.

Los objetivos secundarios incluyeron:

- 1- Analizar los datos demográficos, la funcionalidad hepática, las causas que motivaron el retrasplante, así como los datos clínicos y analíticos del Retrasplante Hepático Electivo, y compararlos con los del Trasplante Hepático Primario.
- 2- Analizar las características de los donantes y el proceso de trasplante en ambos grupos.
- 3- Evaluar los resultados globales del Retrasplante Hepático en sus diferentes modalidades (urgente, precoz y electivo), y compararlos con los del Trasplante Hepático Primario.
- 4- Estudiar los factores pronósticos relacionados con el donante, el receptor y cualquier otro proceso implicado en los resultados del Retrasplante Hepático Electivo.

- 5- Evaluar los indicadores de calidad en el procedimiento de Retrasplante Hepático Electivo según la metodología Benchmark y Textbook Outcomes, y compararlos con los del Trasplante Hepático Primario.
- 6- Evaluar el coste económico del Retrasplante Hepático Electivo en nuestro medio y compararlo con el del Trasplante Hepático primario.

5.- MATERIAL Y MÉTODOS

5.1.- Diseño del Estudio

Se trata de un estudio retrospectivo sobre una serie prospectiva y unicéntrica de los pacientes en los que se realizó un ReTH-E (más allá de los 30 días respecto al TH1º) en la Unidad de Cirugía Hepatobiliar del Hospital Universitario Cruces, desde el 1/2/1996 hasta el 31/12/2019.

Durante ese periodo se realizaron 1506 procedimientos de TH en 1431 pacientes, siendo 1419 TH1º y 87 ReTH. En 7 casos se trató de un ReTH iterativo. En 80 casos se trató de un primer ReTH, siendo 55 electivos (5 de ellos con un primer TH realizado en otro Centro), 8 precoces (8 a 30 días respecto al TH1º) y 17 urgentes (0-7 días respecto al TH1º).

Los 50 procedimientos de ReTH-E con un primer TH realizado en nuestro Centro se compararon con otros 50 pacientes con un TH1º, los cuales fueron seleccionados automáticamente de la población total de los 1419 procedimientos de TH1º, y matcheados 1:1 según un propensity score basado en las variables de edad (± 3 años), TIF (± 30 minutos) y año de la intervención quirúrgica (± 1 año); tomándose como referencia los datos propios del grupo ReTH-E, para tratar de establecer una no inferioridad de resultados entre ambos grupos de pacientes. Por protocolo informático se excluyó la posibilidad de que un procedimiento de ReTH-E pudiera ser emparejado con otro procedimiento de ReTH o con el procedimiento de TH1º previamente realizado en cada paciente en concreto sometido al matcheo.

De forma análoga al diseño de los ensayos clínicos de no inferioridad, cuyo objetivo es demostrar que el tratamiento en estudio no es peor que el comparador (error beta $<0,1$) tomando como referencia unos valores preespecificados de las variables estudiadas, se planteó la hipótesis alternativa de que no existirían diferencias superiores a un 10% entre los resultados obtenidos en el grupo de pacientes con un primer ReTH-E y el grupo comparativo de pacientes con un TH1º.

Para considerar una correcta concordancia en la comparación de ambos grupos de pacientes se esperó que la fidelidad obtenida al aparear a los pacientes del grupo ReTH-E con los pacientes del grupo TH1º mediante el score de propensión fuera cercana al 100%. En caso de que no existiera una concordancia del 100% tras el apareamiento de ambos grupos de pacientes, se estableció la posibilidad de flexibilización de las variables del score de propensión, de forma que la ampliación de los criterios de búsqueda permitiera seleccionar al resto de pacientes que completarían el grupo comparador (TH1º).

Se llevó a cabo un análisis uni y multivariante de los aspectos valorados en relación a la pérdida de los injertos y la mortalidad de los pacientes del grupo ReTH-E y del grupo TH1º. Así mismo, se evaluó la morbimortalidad postoperatoria derivada de los procedimientos de ReTH (en todas sus modalidades) y TH1º, así como los términos de supervivencia referentes a la supervivencia del injerto y a la supervivencia de los pacientes, comparándose entre todos los grupos de pacientes los resultados obtenidos. El seguimiento de los pacientes se extendió hasta el 31/12/2023, con un tiempo de seguimiento mínimo de 4 años.

La metodología empleada en los sub-estudios correspondientes a los análisis de valoración económica y de calidad (según los parámetros Benchmark y Textbook Outcomes) se detalla en los correspondientes capítulos.

5.2.- Sujetos del Estudio

El estudio principal se centra en los 50 pacientes que cuentan con un primer TH y un ReTH-E (>30 días respecto al TH1º) realizados en nuestro Centro entre 1996 y 2019. Para compararlos con los pacientes que solo tuvieron un TH1º, realizamos un propensity score con otros 50 pacientes del grupo total de procedimientos de TH1º, basado en las variables de edad (± 3 años), TIF (± 30 minutos) y año de la intervención (± 1 año); y que fueron matcheados 1:1.

De forma secundaria, se estudian todos los pacientes que cuentan con un primer TH y un ReTH-U o un ReTH-P realizados en nuestro Centro.

5.2.1.- Criterios de Exclusión

Se han excluido del estudio aquellos pacientes con un ReTH cuyo primer TH fue llevado a cabo en otro Centro, debido a la falta de información sobre los procedimientos y las circunstancias previas a la realización del ReTH.

5.3.- Variables Estudiadas

Incluyen los aspectos demográficos de los pacientes y sus comorbilidades, las causas que motivaron el TH^{1º} y el ReTH, escalas de valoración de la función hepática preoperatoria, las características generales del proceso de donación, diferentes aspectos intraoperatorios, los resultados postoperatorios, la morbilidad derivada y los términos de supervivencia del injerto y supervivencia de los pacientes a corto, medio y largo plazo.

La medición intraoperatoria de flujos vasculares se realizó mediante el sistema de flujometría eco-doppler Medistim® VeriQ.

Las variables que se recogieron en la base de datos para el estudio de los pacientes con ReTH-E fueron las siguientes:

5.3.1.- Datos demográficos generales de los Receptores

- Edad primer TH (años)
- Sexo primer TH (hombre/mujer)
- Peso primer TH (kg)
- Talla primer TH (cm)
- Índice de masa corporal (IMC) primer TH (kg/m²)
- Edad segundo TH (años)
- Peso segundo TH (kg)
- IMC segundo TH (kg/m²)

5.3.2.- Temporales

- Fecha primer TH (d/m/a)
- Fecha segundo TH (d/m/a)

- Fecha tercer TH (d/m/a)
- Fecha cuarto TH (d/m/a)
- Intervalo entre el primer y el segundo TH (días)
- Tipo de ReTH según el intervalo entre el primer y el segundo TH
 - Urgente (0-7 días)
 - Precoz (8-30 días)
 - Electivo (>30 días)
- Tiempo en lista de espera primer TH (días)
- Tiempo en lista de espera segundo TH (días)

5.3.3.- Causas del Primer Trasplante Hepático

- Cirrosis
 - VHC
 - VHB
 - Alcohol (OH)
 - Autoinmune
 - Criptogénica
- Colestásicas
 - CBP
 - CEP
 - Hígado graso agudo del embarazo
- Carcinoma hepatocelular (HCC) (sí/no)
- Otras
 - Poliquistosis
 - EHNA
 - Caroli
 - Fulminante autoinmune
 - Wilson

5.3.4.- Causas del Retrasplante Electivo

- Disfunción crónica del injerto
- Rechazo crónico
- TAH
- Complicaciones biliares

- Colangiopatía isquémica
- Colangitis de repetición
- Recidiva de la enfermedad de base
 - VHC
 - CEP
 - CBP
 - HAI
- EHNA
- Otras
 - TP
 - Budd-Chiari
 - Criptogénica

5.3.5.- Causas del Retrasplante Urgente / Precoz

- FPI
- DPI severa
- TAH
- Rechazo agudo
- Recidiva de la enfermedad de base
- TP
- Budd-Chiari
- Otros (campo libre)

5.3.6.- Comorbilidades del Receptor

- Diabetes mellitus (DM)
- Dislipemia (DLP)
- Hipertensión arterial (HTA)
- Fumador
- Vasculopatía
- Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)
- Otros (campo libre)
- Índice de Comorbilidad de Charlson

5.3.7.- Morbilidad por Disfunción del Primer Trasplante

- Ascitis
- EH
- HTP
- Síndrome hepato-renal (SHR)
- Peritonitis bacteriana espontánea (PBE)
- Hemorragia digestiva alta (HDA)
- Coagulopatía
- Otros (campo libre)

5.3.8.- Intercurrencias al momento del Retrasplante

- Infección activa o infecciones recientes (30 días previos)
- Ingresado en planta (2 semanas previas)
- Ingresado en UCI (2 semanas previas)
- Ventilación mecánica

5.3.9.- Escalas de Valoración Funcional Pretrasplante

- Child-Pugh (valor derivado del cálculo)
- MELD (valor derivado del cálculo)
- MELD-Na (valor derivado del cálculo)

5.3.10.- Analíticas Pretrasplante

- Creatinina (mg/dL)
- Sodio (mEq/L)
- Bilirrubina (mg/dL)
- Aspartato aminotransferasa (GOT) (U/L)
- Alanina aminotransferasa (GPT) (U/L)
- Albúmina (g/L)
- Plaquetas (U/microL)
- Índice de protrombina (IP) (%)

5.3.11.- Proceso de Donación

- DRI donante primer TH
- DRI donante segundo TH

- Edad donante primer TH (años)
- Edad donante segundo TH (años)
- Sexo donante primer TH (hombre/mujer)
- Sexo donante segundo TH (hombre/mujer)
- IMC donante primer TH (kg/m²)
- IMC donante segundo TH (kg/m²)
- Compatibilidad grupo sanguíneo primer TH (idéntico/compatible)
- Compatibilidad grupo sanguíneo segundo TH (idéntico/compatible)
- Crossmatch HLA primer TH (negativo/positivo)
- Crossmatch HLA segundo TH (negativo/positivo)
- Tiempo en UCI donante (días)
- Mantenimiento con vasopresores (sí/no)
- Parada cardio-respiratoria peri-donación (sí/no)
- Líquido de preservación
 - Wisconsin
 - Celsior
 - Euro-Collins
- CMV donante (+/-)
- CMV receptor (+/-)
- Mismatch CMV (+/-)
- Esteatosis >30% (sí/no)
- Injerto obtenido mediante DCD (sí/no)
- Donante >65 años (sí/no)
- Sodio donante >150 mEq/L (sí/no)
- Peso del injerto (gr)
- Comorbilidades donante
 - DM
 - DLP
 - HTA
 - Fumador
 - Vasculopatía
 - Otros (campo libre)

5.3.12.- Datos Perioperatorios Generales

- Transfusión concentrado hematíes (CH) (nº)
- Transfusión pool plaquetas (nº)
- Transfusión unidad plasma fresco congelado (PFC) (nº)
- Transfusión fibrinógeno (gr)
- Pico GPT (U/L)
- Estancia en UCI primer TH (días)
- Estancia hospitalaria total primer TH (días)
- Estancia en UCI segundo TH (días)
- Estancia hospitalaria total segundo TH (días)

5.3.13.- Datos Perioperatorios Quirúrgicos

- Hepatectomía piggyback / clásica
- Colédoco-coledocostomía / hepático-yeyunostomía
- Reconstrucción arterial (sí/no)
 - Tipo (campo libre)
- Alternativa reconstrucción venosa (sí/no)
 - Tipo (campo libre)
- Alternativa reconstrucción suprahepáticas (sí/no)
 - Tipo (campo libre)
- Flujo arteria hepática (mL/min)
- Flujo vena porta (mL/min)
- Gasto cardiaco (L/min)
- Tensión arterial media (TAM) (mmHg)
- Cierre shunts porto-sistémicos primer TH (sí/no)
- Cierre shunts porto-sistémicos segundo TH (sí/no)
- TP pretrasplante primer TH (sí/no)
- TP pretrasplante segundo TH (sí/no)
- Tiempo quirúrgico (minutos)
- TIF (minutos)
- TIC (minutos)
- Tiempo de isquemia arterial (TIA) (minutos)

5.3.14.- Morbimortalidad

- Complicaciones mayores (Dindo-Clavien ≥ 3) a 30 días (sí/no)
 - Grado (3a / 3b / 4a / 4b / 5)
- Complicaciones mayores (Dindo-Clavien ≥ 3) a 90 días (sí/no)
 - Grado (3a / 3b / 4a / 4b / 5)
- Reintervención quirúrgica (sí/no)
- Reintervención radiológica (sí/no)
- Reintervención endoscópica (sí/no)
- Complicaciones médicas
 - Insuficiencia renal aguda (se considera AKI ≥ 2)
 - Neumonía
 - Colangitis
 - Infecciosas
 - Neurológicas
 - Cardiovasculares
 - Rechazo agudo biopsiado
 - Otras
- Complicaciones quirúrgicas
 - Sangrado
 - Estenosis arteria hepática
 - TAH
 - Estenosis vena porta
 - TP
 - Estenosis suprahepática
 - Trombosis suprahepática
 - Infección de herida quirúrgica
 - Otras
- Criterios Olthoff de DPI
- Mortalidad a 30 días (sí/no)
- Causa de muerte (campo libre)
- Mortalidad a 90 días (sí/no)
- Causa de muerte (campo libre)
- Reingreso a 90 días (sí/no)
- Causa del reingreso (campo libre)

5.3.15.- Supervivencia

- Supervivencia paciente a 1 año tras ReTH (sí/no)
- Supervivencia paciente a 3 años tras ReTH (sí/no)
- Supervivencia paciente a 5 años tras ReTH (sí/no)
- Supervivencia paciente a 10 años tras ReTH (sí/no)
- Tiempo supervivencia paciente tras ReTH (días)
- Supervivencia injerto a 1 año tras ReTH (sí/no)
- Supervivencia injerto a 3 años tras ReTH (sí/no)
- Supervivencia injerto a 5 años tras ReTH (sí/no)
- Supervivencia injerto a 10 años tras ReTH (sí/no)
- Tiempo supervivencia injerto tras ReTH (días)
- Necesidad segundo ReTH (sí/no)
- Fecha segundo ReTH (d/m/a)
- Causa pérdida segundo injerto (campo libre)
- Tiempo supervivencia tercer injerto (días)
- Necesidad tercer ReTH (sí/no)
- Fecha tercer ReTH (d/m/a)
- Causa pérdida tercer injerto (campo libre)
- Tiempo supervivencia cuarto injerto (días)
- Número total de TH (1/2/3/4)
- Muerte (sí/no)
- Fecha de la muerte (d/m/a)
- Causa de la muerte (campo libre)
- Pérdida seguimiento (sí/no)
- Fecha último contacto (d/m/a)

5.3.16.- Evolución a Largo Plazo

- Recurrencia VHC
 - Tratamiento recurrencia VHC (campo libre)
 - Evolución tras tratamiento recurrencia VHC (campo libre)
- Recurrencia hepatopatía autoinmune (campo libre)
- Recurrencia otras enfermedades de base (campo libre)
- Complicación arterial
 - Tratamiento de la complicación arterial (campo libre)

- Evolución tras tratamiento complicación arterial (campo libre)
- Complicación portal
 - Tratamiento de la complicación portal (campo libre)
 - Evolución tras tratamiento complicación portal (campo libre)
- Complicación venas suprahepáticas
 - Tratamiento de la complicación suprahepática (campo libre)
 - Evolución tras tratamiento complicación suprahepática (campo libre)
- Complicación biliar
 - Tratamiento de la complicación biliar (campo libre)
 - Evolución tras tratamiento complicación biliar (campo libre)
- Disfunción del injerto
- Desarrollo síndrome metabólico
- Desarrollo vasculopatía
- Otras intervenciones quirúrgicas (campo libre)

Para la base de datos del grupo de pacientes que contaban con un TH1º se recogieron las mismas variables en las que se centró el objetivo de estudio de los pacientes con ReTH-E, excluyéndose aquellas propias del segundo TH.

La recogida de datos para el estudio de los ReTH urgentes y precoces se adecuó a los objetivos secundarios del estudio.

5.4.- Definición de Variables y Nomenclaturas

5.4.1.- Definición de la Temporalidad del Retrasplante

- *ReTH urgente*: realizado entre el DPO 0 y 7º respecto al TH1º.
- *ReTH precoz*: realizado entre el 8º y el 30º DPO respecto al TH1º.
- *ReTH electivo*: realizado más allá del 30º DPO respecto al TH1º.

5.4.2.- Designación empleada según el Número de Trasplantes

- *Trasplante hepático primario o TH1º*: hace referencia al primer procedimiento de TH, con independencia de que a futuro el paciente haya podido requerir o no de un ReTH.
- *Trasplante hepático único*: haría referencia a un procedimiento de TH en un paciente que a futuro no ha requerido un ReTH.
- *Retrasplante hepático o ReTH*: normalmente hace referencia a un segundo procedimiento de TH realizado en un mismo paciente.
- *Re-ReTH*: normalmente hace referencia al tercer procedimiento de TH realizado en un mismo paciente.
- *ReTH iterativo*: haría referencia al tercer o cuarto procedimiento de TH realizado en un mismo paciente.
- *Primer/Segundo/Tercer/Cuarto TH o ReTH*: hace referencia a cada procedimiento de TH o ReTH atendiendo a su concatenación.

5.4.3.- Concepto de los Tiempos de Isquemia

- *Tiempo de isquemia fría o TIF*: periodo desde el clampaje y la perfusión del injerto en el donante hasta el desclampaje portal en el receptor, una vez realizadas las anastomosis venosas. Se expresa en minutos u horas.
- *Tiempo de isquemia caliente o TIC*: periodo desde que el injerto se sitúa en el campo operatorio y se comienza con la anastomosis suprahepática hasta el desclampaje portal. Se expresa en minutos u horas.
- *Tiempo de isquemia arterial o TIA*: periodo desde el desclampaje portal hasta el desclampaje arterial, una vez se ha realizado la anastomosis arterial. Se expresa en minutos u horas.

5.4.4.- Definición de las Supervivencias

- *Supervivencia del injerto:* periodo desde el implante hepático hasta los eventos de ReTH (primer ReTH para los pacientes con un TH1º, segundo ReTH para los pacientes sometidos a un primer ReTH, y tercer ReTH para los pacientes con un total de 4 TH), muerte del paciente, pérdida del seguimiento (se considera el último contacto efectivo), o hasta el final del seguimiento (31/12/2023).
- *Supervivencia del paciente:* periodo desde el implante hepático (TH1º, primer/segundo/tercer ReTH, según proceda en cada caso) hasta el evento muerte o pérdida del seguimiento, o hasta el final del seguimiento (31/12/2023).

5.5.- Análisis de los Datos

Se estudió la normalidad de las variables continuas mediante el test de Shapiro-Wilks. En caso de seguir una distribución normal se presentó la media y desviación estándar, y en caso contrario se presentó la mediana con rango mínimo/máximo.

Para las comparaciones entre grupos se realizó el test ANOVA o el test de Kruskal-Wallis en función de la distribución de la variable.

Las variables categóricas se presentaron con frecuencia y porcentaje y se realizaron las comparaciones entre grupos mediante el test de Chi-cuadrado.

Se realizaron gráficos de Kaplan-Meier para analizar la supervivencia global y la supervivencia del injerto.

Todos los análisis se efectuaron con el programa R (versión 4.3.1): A Language and Environment for Statistical Computing. R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria.

5.6.- Confidencialidad y Aspectos Éticos

El estudio se inició tras obtenerse la autorización del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Cruces (Código CEIC E20/42), a fecha 24/11/2020, en base a la Versión 3 del Protocolo de Investigación con fecha 11/11/2020, para el Investigador Principal Dr. Andrés Valdivieso López (Director y Tutor de la Tesis Doctoral) y el Investigador Asociado D. Arkaitz Perfecto Valero (Doctorando) (ver Anexo 3).

Los datos clínicos necesarios para el desarrollo del Proyecto de Tesis Doctoral se obtuvieron del Registro Clínico Asistencial del Trasplante Hepático del Hospital Universitario Cruces (código CEIC E13/08), bajo la responsabilidad del Dr. Andrés Valdivieso López, Jefe de la Unidad de Cirugía Hepatobiliar y Trasplante Hepático, y responsable del Registro (ver Anexo 4).

La gestión de dicho Registro facilita el acceso y obtención de la información a estudiar mediante un listado pseudonimizado de los pacientes. Las variables a analizar que no estuvieran incluidas en el Registro y fuera necesario revisarlas en las Historias Clínicas de los pacientes igualmente fueron sometidas a un proceso de pseudonimización mediante la segregación y codificación por separado de los datos de carácter personal y de las variables a analizar.

La recogida de datos únicamente fue llevada a cabo por los miembros del Equipo Investigador, arriba mencionados, asegurándose el cumplimiento de las Buenas Prácticas en la gestión de las bases de datos. Una vez realizada la extracción de la información, esta quedó total y permanentemente anonimizada. Así, se garantizó que el proceso de investigación y desarrollo del conocimiento consecuente preservara la total confidencialidad de todos y cada uno de los pacientes implicados.

El proceso de gestión de los datos se adecuó al formato electrónico, con la creación de un archivo Excel exportable a paquetes estadísticos SPSS y R para el posterior análisis, constando el proceso de las siguientes fases:

- 1- Selección de variables/campos y diseño de la base de datos: elaboración del archivo Excel con las variables a cumplimentar.
- 2- Recogida de los datos: revisión del Registro de pacientes sometidos a ReTH y TH1º y, en determinadas circunstancias, de sus Historias Clínicas.
- 3- Entrada y almacenamiento de los datos en soporte electrónico: codificación de los valores en las diferentes variables.
- 4- Edición de los datos: comprobación de las variables, relleno de las categorías incluidas en el archivo Excel y elaboración de las pautas analíticas.
- 5- Análisis de los datos para la obtención de resultados: soporte estadístico proporcionado por el Instituto de Investigación Biobizkaia.

La codificación pseudonimizada de los casos se estableció mediante la elaboración de un archivo en formato Word que contiene la correspondencia entre los códigos (número de caso) y los respectivos números de Historia Clínica de los pacientes, aplicándose al mismo la medida de acceso restringido mediante una contraseña personalizada que solo ambos miembros del Equipo Investigador conocen. De forma que nunca aparece el número de Historia en la base de datos que se emplea durante el desarrollo de la investigación, y, por tanto, el análisis estadístico final se realiza a partir de un archivo total y permanentemente anonimizado.

Se solicitó y aprobó la exención a un nuevo Consentimiento Informado específico para la realización del presente estudio, ya que:

- Los pacientes incluidos en el Registro Clínico Asistencial del Trasplante Hepático ya otorgaron su consentimiento para que la información derivada de su asistencia pudiera ser utilizada con fines docentes y de investigación (ver Anexo 5). Así mismo, el Registro fue autorizado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario Cruces (código E13/08).
- Se trata de un estudio retrospectivo de casos con asistencia quirúrgica finalizada, en el que algunos pacientes fallecieron o puede que se hayan perdido durante el seguimiento.

Se garantiza el cumplimiento de la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales y el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 94/46/CE (Reglamento General de Protección de Datos), máxime en lo que concierne al envío y manejo de datos a terceros, por lo que no se utilizará ni hará público ningún dato que pueda identificar a los pacientes.

Todas las imágenes clínicas adjuntas al apartado de Introducción corresponden a iconografía propia de algunos pacientes sometidos a retrasplante en nuestro Centro y que fueron incluidos en el estudio.

El motivo del estudio es de carácter voluntario y no existe ninguna compensación económica. No se han solicitado becas o ayudas para el desarrollo del Proyecto.

No se ha empleado ninguna herramienta de inteligencia artificial.

6.- RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se realizaron 1506 TH en 1431 pacientes, de los cuales 87 fueron ReTH y 1419 TH1º. En 80 casos se trató de un primer ReTH, y en 75 de ellos el TH1º había sido llevado a cabo en nuestro Centro. Así, la tasa absoluta de primer ReTH fue del 4,98%, y según el tipo de ReTH, en función del momento en que se realizó respecto al TH1º: 17 (22,66%) fueron ReTH-U, 8 (10,66%) fueron ReTH-P, y 50 (66,66%) fueron ReTH-E (Figura 21).

Las tasas relativas de primer ReTH fueron del 1,13% para el ReTH-U, del 0,53% para el ReTH-P y del 3,32% para el ReTH-E.

Tipos de Retrasplante Hepático

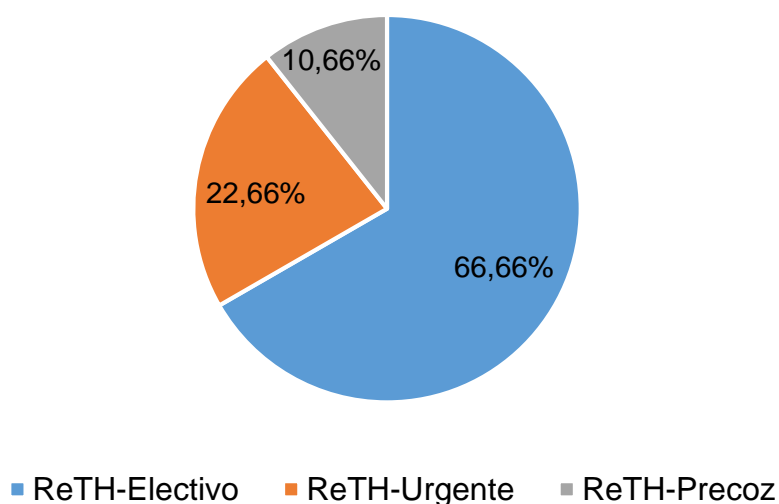


Figura 21. Porcentajes que representan los distintos tipos de primer ReTH.

Otros 5 ReTH-E se realizaron en pacientes cuyo TH1º se había llevado a cabo en otro Centro: H.U. Marqués de Valdecilla, H.U Ramón y Cajal, H. Clinic de Barcelona, Clínica Universidad de Navarra y un Hospital de China. No se consideró la inclusión de estos casos en el grupo de pacientes con ReTH-E debido a que presentaban importante falta de información previa al ReTH, su TH1º había sido realizado años antes del inicio de nuestro Programa, o existían discrepancias sobre la indicación o cuestiones técnicas acontecidas en el TH1º.

Por otra parte, se realizaron 7 ReTH iterativos en 6 pacientes que contaban con un ReTH previamente, siendo en 6 casos de tipo electivo y en uno de ellos de tipo urgente (Figura 22). Por tanto, la tasa absoluta total de ReTH fue del 5,44%.

El matcheado 1:1 de los 50 procedimientos de un primer ReTH-E con los 50 procedimientos de TH1º del grupo comparador se realizó sobre la población total de procedimientos de TH1º realizados en nuestro Centro (n=1419), basándose en las variables de edad (± 3 años), TIF (± 30 minutos) y año de la intervención quirúrgica (± 1 año). La concordancia obtenida mediante el score de propensión tuvo una fidelidad del 98%, por lo tanto sólo fue necesario flexibilizar el criterio de búsqueda correspondiente a la edad en un caso del grupo TH1º.

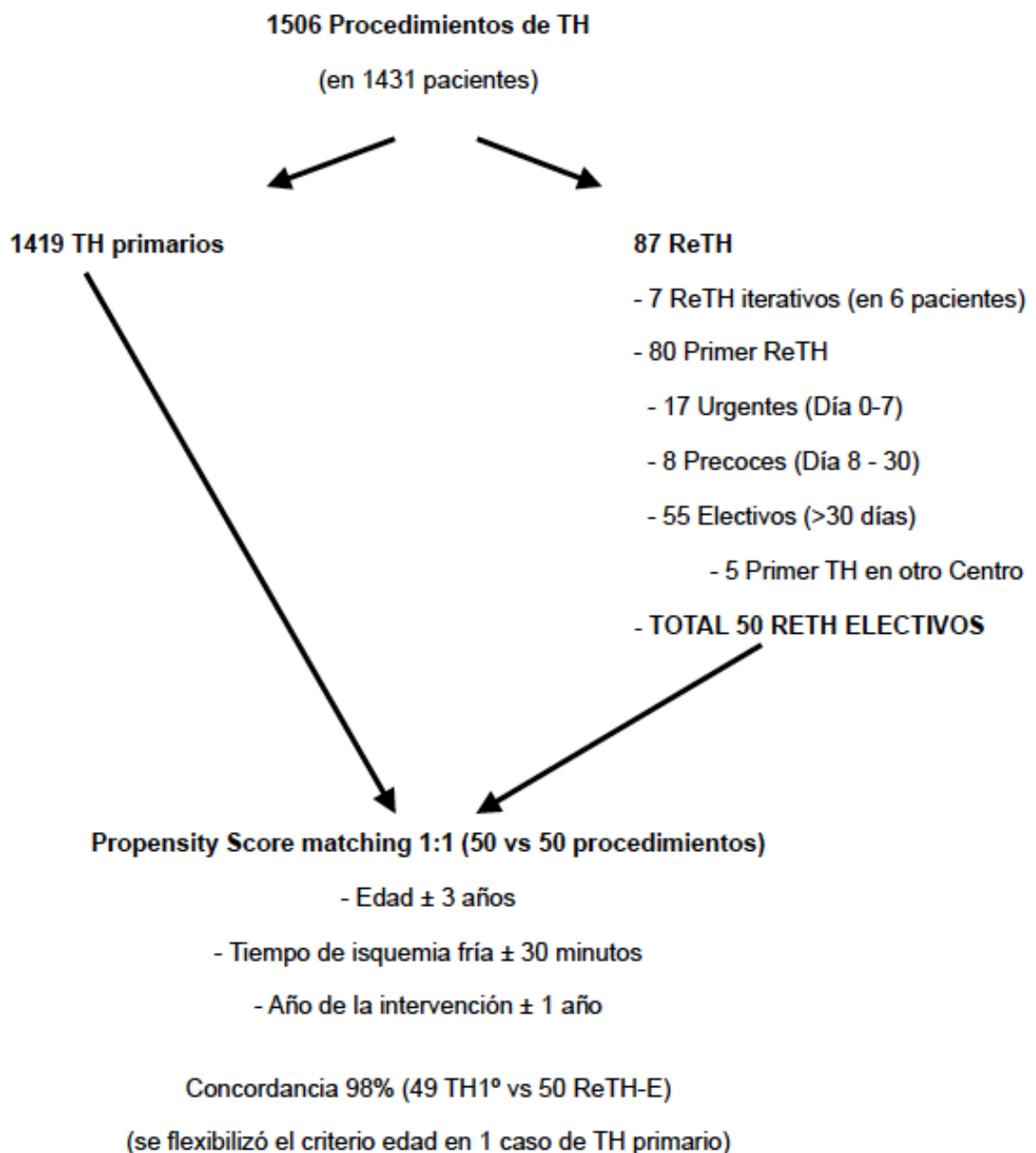


Figura 22. Flow chart que representa los ReTH realizados.

6.1.- ANÁLISIS DEL GRUPO RETRASPLANTE ELECTIVO (N=50)

6.1.1.- DATOS DEL PRIMER TRASPLANTE HEPÁTICO

La mediana de edad en el momento del TH1º fue de 51 años (rango 14-60), y la distribución por sexos fue de 37 hombres (74%) y 13 mujeres (26%) (Tabla 5).

Tabla 5. Datos demográficos del primer TH. Receptores.

Demografía en el TH1º, grupo ReTH-E (n=50)	
Edad TH1º (años), Mediana [rango]	51.0 [14.0;60.0]
Sexo, n (%)	
Hombre	37 (74.0%)
Mujer	13 (26.0%)
Peso TH1º (kg)	76.0 [53.0;114]
Talla TH1º (cm)	170 [158;186]
IMC TH1º (kg/m ²)	26.7 [20.7;39.6]

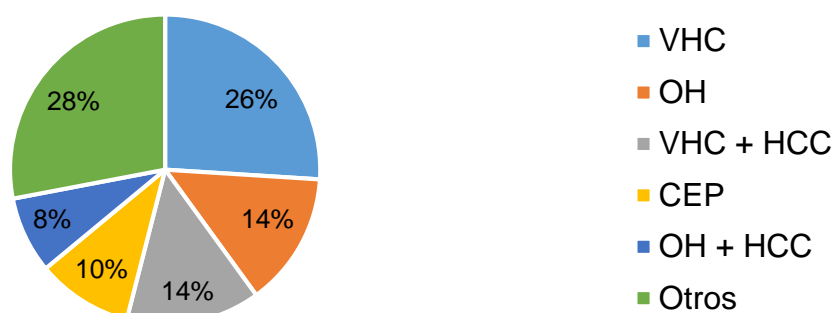
TH1º= Trasplante Hepático Primario, ReTH-E= Retrasplante Hepático Electivo, IMC= Índice de Masa Corporal.

Las indicaciones del primer TH se muestran en la Tabla 6, y fueron (Figura 23):

- 1- Cirrosis por VHC (26%).
- 2- Cirrosis por OH (14%).
- 3- Cirrosis por VHC y HCC (14%).
- 4- CEP (10%).
- 5- Cirrosis por OH y HCC (8%).

Al momento del TH1º, la mediana del Child-Pugh fue de 10 puntos, siendo el 12% de los pacientes Child-A, el 38% Child- B, y el 50% Child-C. La mediana del MELD fue de 16 puntos (7-30) y la del MELD-Na de 18 puntos (7-40) (Tabla 7).

Indicaciones del Primer Trasplante en el Grupo Retrasplante Hepático Electivo



VHC= Virus Hepatitis C, OH= Alcohol, CEP= Colangitis Esclerosante Primaria, HCC= Carcinoma Hepatocelular.

Figura 23. Enfermedades de base en la indicación del TH1º.

Tabla 6. Enfermedades de base en la indicación del TH1º.

Indicaciones del TH1º, grupo ReTH-E (n=50)	
Cirrosis VHC	13 (26.0%)
Cirrosis OH	7 (14.0%)
Cirrosis VHC + HCC	7 (14.0%)
CEP	5 (10.0%)
Cirrosis OH + HCC	4 (8.00%)
Cirrosis VHB	3 (6.00%)
Criptogénica	2 (4.00%)
Cirrosis VHC + OH + HCC	2 (4.00%)
Fulminante	2 (4.00%)
CBP	1 (2.00%)
Cirrosis VHC + OH	1 (2.00%)
EHNA	1 (2.00%)
Wilson	1 (2.00%)
Hígado graso agudo del embarazo	1 (2.00%)

VHC= Virus Hepatitis C, OH= Alcohol, HCC= Carcinoma Hepato-Celular, CEP= Colangitis Esclerosante Primaria, VHB= Virus Hepatitis B, CBP= Colangitis Biliar Primaria, EHNA= Esteato-Hepatitis No Alcohólica.

El tiempo en lista de espera correspondiente al TH1º fue de $104,3 \pm 79,1$ días con una mediana de 106 días (1-363) (Tabla 7).

En el primer TH, la edad de los donantes fue de 63 años (16-87) siendo un 54% hombres y un 46% mujeres. La mediana del DRI para el TH1º fue de 1,72 (0,92-3,32). El grupo sanguíneo del donante y el receptor fue idéntico en el 88% de los casos y compatible en el resto. El crossmatch del HLA fue positivo en el 6%. Dos pacientes (4%) contaban con TP previo al TH1º, y en 1 paciente (2%) se realizó el cierre de un shunt espleno-renal durante la cirugía del primer TH. La mediana de estancia en UCI fue de 4 días (2-34) y la de estancia hospitalaria de 21 días (9-80) (Tabla 7).

Tabla 7. Características del primer TH.

Características del TH1º, grupo ReTH-E (n=50)	
Tiempo en LE TH1º (días)	106 [1.00;363]
Child-Pugh	10 [5.00;15.0]
MELD	16 [7.00;30.0]
MELD-Na	18 [7.00;40.0]
Edad 1º donante (años)	63.0 [16.0;87.0]
Sexo 1º donante (hombre/mujer)	27 (54.0%) / 23 (46.0%)
IMC 1º donante (kg/m²)	26.5 [18.9;37.8]
DRI TH1º	1.72 [0.92;3.32]
ABO no idéntico TH1º	6 (12.0%)
Crossmatch HLA positivo TH1º	3 (6.00%)
Trombosis portal previo al TH1º	2 (4.00%)
Cierre shunts porto-sistémicos en el TH1º	1 (2.00%)
Estancia UCI TH1º (días)	4.00 [2.00;34.0]
Estancia hospitalaria TH1º (días)	21.0 [9.00;80.0]
Intervalo TH1º-ReTH-E (días)	762 [34.0;6454]

LE= Lista de Espera, TH1º= Trasplante Hepático Primario, IMC= Índice de Masa Corporal, DRI= Donor Risk Index, ABO= Referente al Grupo Sanguíneo, HLA= Antígeno Leucocitario Humano, UCI= Unidad de Cuidados Intensivos, ReTH-E= Retrasplante Hepático Electivo.

El intervalo entre el TH1º y el ReTH-E fue de 762 días (34-6454) o 25,4 meses (1-215) (Tabla 7).

Por estratos temporales, en 9 pacientes (18%) se realizó el ReTH-E entre el mes y los 6 meses tras el TH1º, en 6 pacientes (12%) entre los 6 y los 12 meses, en 9 pacientes (18%) entre los 12 y los 24 meses y en 26 pacientes (52%) más allá de los 24 meses desde el TH1º (Figura 24).

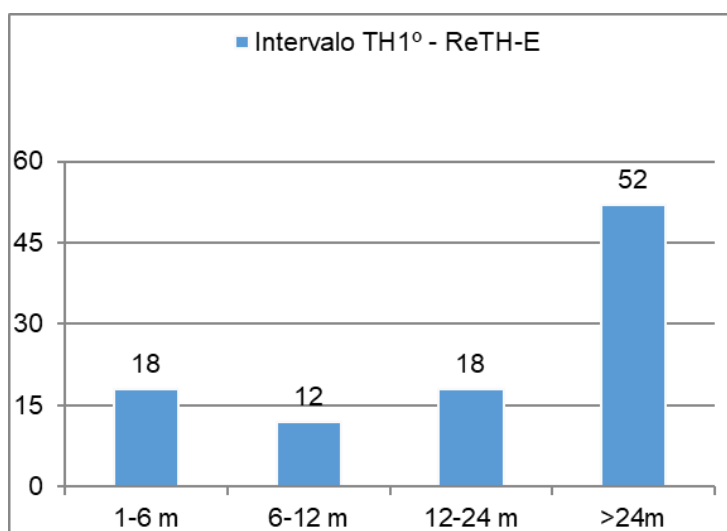


Figura 24. Intervalo temporal hasta la realización del ReTH-E y distribución porcentual.

6.1.2.- DATOS DEL RETRASPLANTE HEPÁTICO ELECTIVO

En el momento del ReTH-E, la mediana de edad de los pacientes fue de 56 años (16-67). El 82% de los pacientes presentaban una disfunción crónica del injerto. Otras características se muestran en la Tabla 8.

Tabla 8. Datos demográficos del Retrasplante Hepático Electivo. Receptores.

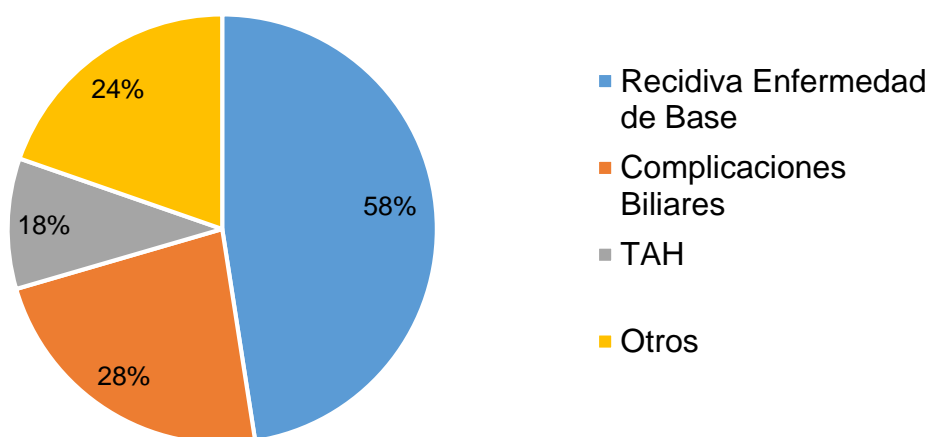
Demografía, grupo ReTH-E (n=50)	
Edad ReTH-E (años)	56.0 [16.0;67.0]
Peso ReTH-E (kg)	74.5 [48.3-108]
IMC ReTH-E (kg/m²)	25.6 [18.0;36.9]
Disfunción crónica del injerto (TH1º)	41 (82.0%)

ReTH-E= Retrasplante Electivo, IMC= Índice de Masa Corporal, TH1º= Trasplante Primario.

Las indicaciones más frecuentes del ReTH-E fueron (Tabla 9, Figura 25):

- 1- Recidiva de la enfermedad de base (58%), mayormente por recurrencia del VHC (46%, n=23), seguido de CEP (8%, n=4), y excepcionalmente de CBP (2%, n=1) y de VHB (2%, n=1).
- 2- Complicaciones biliares (28%), derivadas principalmente de etiologías primarias por cirrosis VHC (12%, n=6) y enfermedades colestásicas (10%, n=5), y en menor frecuencia tras TH1º por fallo hepático fulminante (4%, n=2), enfermedad de Wilson (2%, n=1), y VHB (2%, n=1).
- 3- TAH (18%), en el contexto de VHC (12%, n=6), enfermedad de Wilson (4%, n=2) y fallo hepático fulminante de causa no filiada (2%, n=1).

Indicaciones del Retrasplante Hepático Electivo



TAH= Trombosis Arteria Hepática.

Figura 25. Causas más frecuentes del ReTHE.

En 6 pacientes (12%) las complicaciones biliares se acompañaron de TAH, con el cuadro clásico de colangiopatía isquémica florida, y en 7 pacientes (14%) sucedieron de forma conjunta a la recidiva de la enfermedad de base. La TAH se asoció a la recurrencia de la enfermedad de base en 2 pacientes (4%).

El rechazo crónico ductopénico fue causa de fracaso del injerto en 4 pacientes (8%), en 2 de ellos de forma única y en otros 2 concomitante a complicaciones biliares y recidiva de la enfermedad de base, respectivamente.

El síndrome de Budd-Chiari fue causa de pérdida del TH1^o en 2 pacientes (4%), en un caso de forma aislada y en otro asociado a recidiva de la enfermedad de base. En 4 pacientes (8%) la causa se consideró criptogénica, y en 2 pacientes se debió al desarrollo de EHNA aislada sobre el primer injerto (4%) (Tabla 9).

Tabla 9. Indicaciones del ReTH-E.

Indicaciones del ReTH-E (n=50)	
Recidiva enfermedad de base	29 (58.0%)
Complicaciones biliares	14 (28.0%)
Colangitis de repetición	8 (16.0%)
Colangiopatía isquémica	6 (12.0%)
TAH	9 (18.0%)
Rechazo crónico	4 (8.00%)
Cirrosis criptogénica	4 (8.00%)
Budd-Chiari	2 (4.00%)
EHNA	2 (4.00%)

TAH= Trombosis Arteria Hepática, EHNA= Esteato-Hepatitis No Alcohólica.

Un 52% de los pacientes presentaba algún factor de riesgo cardiovascular: DM (40%), HTA (10%), DLP (2%), VIH (2%) o tabaquismo severo (2%); siendo el Índice de Comorbilidad de Charlson de 5 puntos (3-8) (Tabla 10).

Tabla 10. Factores de riesgo cardiovascular al momento del ReTH-E.

Comorbilidades en el ReTH-E (n=50)	
DM	20 (40.0%)
HTA	5 (10.0%)
DLP	1 (2.00%)
Tabaquismo severo	1 (2.00%)
VIH	1 (2.00%)

DM= Diabetes Mellitus, HTA= Hipertensión Arterial, DLP= Dislipemia, VIH= Virus de la Inmunodeficiencia Humana.

Respecto al estadio funcional hepático, un 82% de los pacientes tenían datos de disfunción crónica del injerto, con predominio de ascitis (56%), HTP (16%), SHR (4%), EH (2%), HDA (2%) y alteración analítica severa (2%) (Tabla 11).

Tabla 11. Complicaciones hepáticas derivadas del TH1º.

Sintomatología por disfunción del primer TH (n=50)	
Ascitis	28 (56.0%)
HTP	8 (16.0%)
SHR	2 (4.00%)
EH	1 (2.00%)
HDA	1 (2.00%)
Alteración analítica	1 (2.00%)

HTP= Hipertensión Portal, SHR= Síndrome Hepato-Renal, EH= Encefalopatía Hepática, HDA= Hemorragia Digestiva Alta.

Por otra parte, como situaciones intercurrentes al momento del ReTH-E 11 pacientes (22%) contaban con infecciones previas durante los últimos 30 días, 9 pacientes (18%) estuvieron ingresados en planta y 3 estuvieron ingresados en UCI (6%), y 2 pacientes contaban con ventilación mecánica (4%) (Tabla 12).

Tabla 12. Situaciones intercurrentes en el ReTH-E.

Intercurrencias al momento del ReTH-E (n=50)	
Infecciones previas (hasta 1 mes)	11 (22.0%)
Ingreso en planta (hasta 2 semanas)	9 (18.0%)
Ingreso en UCI (hasta 2 semanas)	3 (6.00%)
Ventilación mecánica	2 (4.00%)

UCI= Unidad de Cuidados Intensivos.

El análisis de la sintomatología específicamente derivada de la disfunción del TH1º mostró una asociación estadísticamente significativa con las etiologías colestásicas ($p=0,015$), los bajos valores de albúmina ($p=0,012$), la presencia concomitante de complicaciones biliares ($p=0,005$), y las intercurrentes clínicas

descritas, que incluyen infecciones previas, ingreso en planta o en UCI al momento de la intervención o hasta 2 semanas antes, o ventilación mecánica al momento del ReTH-E ($p=0,016$) (Tabla 13).

Tabla 13. Variables que mostraron asociación estadísticamente significativa con el desarrollo de complicaciones hepáticas derivadas del fracaso del TH1°.

Sintomatología derivada de la disfunción del Primer TH							
Asociación	Todos (50)	Ascitis	EH	HTP	SHR	HDA	p.
Colestásicas							0.015
CBP	1 (2%)	0	0	0	0	1 (100%)	
CEP	5 (10%)	1 (3.6%)	0	0	0	0	
Graso emb.	1 (2%)	1 (3.6%)	0	0	0	0	
Albúmina (g/L)	3.28 (0.62)	3.1 (0.59)	3,2 (.)	3.16 (0.6)	4.3 (0.57)	3.5 (.)	0.005
Media (DE)							
Complicaciones Biliares	14 (28%)	4 (14.3%)	0	2 (25%)	0	1 (100%)	0.005
Intercurrencias							0.016
Infección prev.	11 (22%)	4 (14.3%)	0	1 (12.5%)	0	0	
Ingreso hosp.	9 (18%)	8 (28.6%)	1 (100%)	0	0	0	
Ingreso UCI	3 (6%)	2 (7.1%)	0	1 (12.5%)	0	0	
Vent. Mec.	2 (4%)					1 (50%)	

EH= Encefalopatía Hepática, HTP= Hipertensión Portal, SHR= Síndrome Hepato-Renal, HDA= Hemorragia Digestiva Alta, CBP= Colangitis Biliar Primaria, CEP= Colangitis Esclerosante Primaria, Graso emb= Hígado Graso del Embarazo, DE=Desviación Estándar, Prev= previa (infección hasta 1 mes previo al ReTH-E), Hosp= Hospitalario (hasta 2 semanas previo al ReTH-E) UCI= Unidad de Cuidados Intensivos (hasta 2 semanas previo al ReTH-E), Vent. Mec= Ventilación Mecánica.

Por otra parte, un 28% de los pacientes presentaban complicaciones biliares derivadas del TH1°, encontrándose una asociación estadísticamente significativa entre estas y las etiologías colestásicas ($p=0,014$), la fulminante ($p=0,033$), y un bajo IMC tanto en el TH1° ($p=0,005$), como en el ReTH-E ($p=0,02$). También presentaron asociación estadística la TAH ($p=0,009$), las complicaciones derivadas de la disfunción del primer injerto ($p=0,005$), y las situaciones intercurrentes como las comentadas anteriormente ($p=0,004$) (Tabla 14).

Tabla 14. Variables que mostraron asociación estadísticamente significativa con el desarrollo de complicaciones biliares derivadas del fracaso del TH1º.

Complicaciones biliares derivadas del fracaso del Primer Trasplante				
Asociación	Todos (50)	No	Sí	p.
Colestásicas				0.014
No	43 (86%)	34 (94.4%)	9 (64.3%)	
CBP	1 (2%)	0	1 (7.1%)	
CEP	5 (10%)	2 (5.6%)	3 (21.4%)	
Graso embarazo	1 (2%)	0	1 (7.1%)	
Fulminante	2 (4%)	0	2 (14.3%)	0.033
Bajo IMC TH1º	26.7 [20.7;39.6]	27.7 [20.7;39.6]	24.4 [21.8;30.8]	0.005
Bajo IMC ReTH-E	25.6 [18.0;36.9]	28.1 [18.0;36.9]	22.9 [18.9;29.4]	0.002
TAH	9 (18%)	3 (8.3%)	6 (42.9%)	0.009
Disfunción TH1º				0.005
No	10 (20%)	3 (8.3%)	7 (50%)	
Ascitis	28 (56%)	24 (66.7%)	4 (28.6%)	
EH	1 (2%)	1 (2.8%)	0	
HTP	8 (16%)	6 (16.7%)	2 (14.3%)	
SHR	2 (4%)	2 (5.6%)	0	
HDA	1 (2%)	0	1 (7.14%)	
Intercurrencias				0.004
No	25 (50%)	21 (58.3%)	4 (28.6%)	
Infección previa	11 (22%)	3 (8.3%)	8 (57.1%)	
Ingreso hosp.	9 (18%)	8 (22.2%)	1 (7.14%)	
Ingreso UCI	3 (6%)	2 (5.6%)	1 (7.14%)	
Ventilación mec.	2 (4%)	2 (5.6%)	0	

CBP= Colangitis Biliar Primaria, CEP= Colangitis Esclerosante Primaria, IMC= Índice de Masa Corporal, TH1º= Trasplante Hepático Primario, ReTH-E= Retrasplante Hepático Electivo, TAH= Trombosis de Arteria Hepática, EH= Encefalopatía Hepática, HTP= Hipertensión Portal, SHR= Síndrome Hepato-Renal, HDA= Hemorragia Digestiva Alta, Hosp= Hospitalario (hasta 2 semanas previo al ReTH-E), UCI= Unidad de Cuidados Intensivos (hasta 2 semanas previo al ReTH-E), Mec= Mecánica.

En el ReTH-E, la mediana del Child-Pugh fue de 9 puntos, siendo el 20% de los pacientes Child-A, el 44% Child- B, y el 36% Child-C. La mediana del MELD fue de 15 puntos (6-35) y la del MELD-Na de 16,5 puntos (6-35). Cuatro pacientes (8%) tenían TP pretrasplante. El tiempo en lista de espera para el ReTH-E fue de 55 días (3-47). Las principales variables analíticas se muestran en la Tabla 15.

Tabla 15. Características clínicas y analíticas antes del ReTH-E.

Variables clínico-analíticas de los receptores de ReTH-E (n=50)	
Child-Pugh	9.00 [5.00;14.0]
MELD	15.0 [6.00;35.0]
MELD-Na	16.5 [6.00;35.0]
Tiempo en LE para el trasplante (días)	55.0 [3.00;47]
Trombosis portal preoperatoria	4 (8.00%)
Creatinina (mg/dL)	1.07 (0.38)
Sodio (mEq/L)	138 [119;148]
Bilirrubina (mg/dL)	3.40 [0.20;66.0]
GOT (U/L)	80.0 [22.0;328]
GPT (U/L)	71.5 [8.00;408]
Albúmina (g/L)	3.28 (0.62)
Plaquetas (U/mcL)	102000 [24000;289000]
Índice de Protrombina	70.6 (23.4)

MELD= Model of End Liver Disease, Na= Sodio, LE= Lista de Espera, GOT= Aspartato Aminotransferasa, GPT= Alanina Aminotransferasa.

Respecto a los donantes, la mediana del DRI para el ReTH-E fue de 1,54 (0,88-2,66), con una edad de 54 años (14-75), siendo un 62% hombres y un 38% mujeres, y teniendo más de 65 años el 14%. La mediana del tiempo de estancia en UCI de los donantes fue de 3 días, un 74% se mantuvieron con vasoactivos hasta el momento del clampaje y un 14% presentaban esteatosis hepática moderada. Dos injertos (4%) fueron obtenidos mediante donación en asistolia controlada - DCD. El resto de variables de los donantes pueden observarse en la Tabla 16.

Tabla 16. Características de los donantes para el ReTH.

Variables clínico-analíticas de los donantes del ReTH-E (n=50)	
DRI	1.54 [0.88;2.66]
Edad (años)	54.0 [14.0;75.0]
Edad >65 años	14 (28.0%)
Sexo	
Hombre	31 (62.0%)
Mujer	19 (38.0%)
IMC (kg/m ²)	25.0 [22.5;31.1]
Tiempo en UCI (días)	3.00 [1.00;19.0]
Mantenimiento con vasopresores	37 (74.0%)
PCR perioperatoria	1 (2.00%)
Esteatosis moderada	7 (14.0%)
DCD	2 (4.00%)
Sodio >150 mEq/L	19 (38.0%)
Comorbilidades donante	9 (18.0%)
Peso del injerto (gr)	1353 (275)

DRI= Donor Risk Index, IMC= Índice de Masa Corporal, UCI= Unidad de Cuidados Intensivos, PCR= Parada Cardio-Respiratoria, DCD= Donation after Circulatory Death.

El grupo sanguíneo del donante y el receptor fue idéntico en el 94% de los casos y compatible en el 6% restante, y el crossmatch del HLA fue positivo en el 10% de los casos. En 5 casos (10%) existió mismatch entre los anticuerpos contra el CMV presentes en el donante (+) y el receptor (-), siendo todos estos receptores tratados con antivirales durante el postoperatorio según protocolo consensuado con el Servicio de Enfermedades Infecciosas (Tabla 17).

El tiempo quirúrgico fue de 290 minutos (179-580), con una mediana de transfusión de 6 CH (0-58), 2 de pool de plaquetas (0-18), 2 de unidades de PFC (0-86) y 0 de fibrinógeno (0-18) (Tabla 17).

En 3 pacientes (6%) se realizó la técnica clásica, en 2 casos (4%) se requirió de alternativas a la anastomosis de las venas suprahepáticas (una cava-cava latero-lateral y un cierre parcial del remanente de la vena suprahepática derecha), y en 1 caso (2%) la anastomosis portal se realizó sobre el confluente porto-mesentérico del receptor. En 3 pacientes (6%) se realizó trombectomía mecánica consiguiéndose una vena porta útil para la anastomosis primaria en todos ellos. Doce pacientes (24%) requirieron reconstrucción arterial por variantes vasculares en el injerto (Tabla 17).

En 11 casos (22%) se realizó anastomosis bilio-entérica de HY-YR en lugar de la anastomosis biliar termino-terminal habitual (es preciso concretar que en 5 de estos 11 la anastomosis bilio-entérica era obligada por deberse a causa CEP con afectación extrahepática, no así en los 6 restantes) (Tabla 17).

La mediana del flujo arterial (n=35) fue de 255 mL/min (54-1030) y la del flujo portal (n=35) de 1431 mL/min (201-4300), con un gasto cardiaco medio (n=20) de 5,92 L/min y una TAM (n=20) de 68,8 mmHg. Se realizó cierre de shunts porto-sistémicos para la modulación de los flujos vasculares durante el ReTH-E en 3 casos (6%). La mediana del TIF fue de 314 minutos (137-699), la del TIC de 25 minutos (9-74), y la del TIA de 38,5 minutos (0-90, ya que en un paciente se realizó desclampaje simultáneo venoso y arterial en el contexto de un ensayo clínico). La mediana del pico de GPT fue de 868 U/L (251-4504) (Tabla 17).

Diecisiete pacientes (34%) presentaron criterios de Olthoff de DPI, cuyas causas fueron hiperbilirrubinemia >10 mg/dL en 9 casos (18%) e hipertransaminasemia >2000 U/L en 8 casos (16%) (Tabla 17).

Tabla 17. Datos perioperatorios del ReTH-E.

Variables quirúrgicas perioperatorias del ReTH-E		n
ABO no idéntico / grupo compatible	3 (6.00%)	50
Crossmatch HLA positivo (2º TH)	5 (10.0%)	50
Mismatch CMV D+/R-	5 (10.0%)	50
Transfusión CH (U)	6.00 [0.00;58.0]	50
Transfusión fibrinógeno (gr)	0.00 [0.00;18.0]	50
Transfusión plaquetas (pool)	2.00 [0.00;18.0]	50
Transfusión PFC (U)	2.00 [0.00;86.0]	50
Tiempo quirúrgico del ReTH-E (min)	290 [179;580]	50
Técnica clásica (en el ReTH-E)	3 (6.00%)	50
Alternativa anastomosis suprahepáticas	2 (4.00%)	50
Trombectomía mecánica por TP	3 (6.00%)	50
Alternativa anastomosis portal	1 (2.00%)	50
Reconstrucción arterial	12 (24.0%)	50
Hepático-yeyunostomía Roux en Y	11 (22.0%)	50
Flujo arterial (mL/min)	255 [54.0;1030]	35
Flujo portal (mL/min)	1431 [201;4300]	35
Gasto cardiaco (L/min)	5.92 (1.47)	20
TAM (mmHg)	68.8 (49.0;90.0)	20
Cierre shunts porto-sistémicos en el ReTH-E	3 (6.00%)	50
Tº isquemia fría (min)	314 [137;699]	50
Tº isquemia caliente (min)	25.0 [9.00;74.0]	50
Tº isquemia arterial (min)	38.5 (18.5)	50
Pico GPT tras el ReTH-E (U/L)	868 [251;4504]	50
Criterios Olthoff de DPI	17 (34.0%)	50

ABO= Ref. al Grupo Sanguíneo, HLA= Antígeno Leucocitario Humano, CMV= Citomegalovirus, D= Donante, R= Receptor, CH= Concentrado de Hematíes, PFC= Plasma Fresco Congelado, TP= Trombosis Portal, TAM= Tensión Arterial Media, Tº= Tiempo, GPT= Alanina Aminotransferasa, DPI= Disfunción Primaria del Injerto.

Diecinueve pacientes (38%) presentaron complicaciones mayores Dindo-Clavien ≥ 3 a 30 DPO: 10 (20%) requirieron reintervención quirúrgica, 8 (16%) algún tipo de intervención radiológica, y 2 reintervención endoscópica (4%) (Tabla 18). Ningún paciente falleció durante los primeros 30 DPO. Doce pacientes (24%) presentaron un postoperatorio sin ninguna variación clínica que requiriera tratamiento adicional dirigido (Dindo-Clavien 0/1).

La tasa de complicaciones quirúrgicas fue del 38% (Tabla 18), incluyendo:

- 1- Fuga biliar (16%).
- 2- Sangrado (14%).
- 3- TAH (2%).
- 4- ReTH-U por FPI (2%).
- 5- Infección de herida quirúrgica (2%)
- 6- Neumotórax (2%).

La tasa de complicaciones médicas fue del 76%, siendo las principales causas (Tabla 18):

- 1- IRA AKI ≥ 2 (44%).
- 2- Infecciones (34%)
- 3- Causas neurológicas (16%).
- 4- Rechazo agudo (12%).
- 5- Causas cardiovasculares (6%).
- 6- Neumonía (4%).
- 7- Colangitis (4%).

La tasa de complicaciones mayores a 90 DPO se mantuvo en el 38%, igual que a 30 días: cuatro pacientes (8%) reingresaron por complicaciones menores tipo dolor abdominal, disfunción del injerto, gastroenteritis por rotavirus y neumonía; y un paciente falleció por disfunción multiorgánica (Tabla 19).

Las medianas de estancia en UCI y estancia hospitalaria fueron de 4,5 (2-61) y 21 días (9-99) (Tabla 20).

Tabla 18. Complicaciones postoperatorias precoces del ReTH-E.

Complicaciones a 30 días postoperatorios (n=50)	
Complicaciones mayores a 30 DPO	19 (38.0%)
Tipo de reintervención	
Reintervención quirúrgica	10 (20.0%)
Reintervención radiológica	8 (16.0%)
Reintervención endoscópica	2 (4.00%)
Complicaciones quirúrgicas	19 (38.0%)
Fuga biliar	8 (16.0%)
Sangrado	7 (14.0%)
Estenosis arteria hepática	0 (0.00%)
Trombosis arteria hepática	1 (2.00%)
Retrasplante urgente por FPI	1 (2.00%)
Infección de herida quirúrgica	1 (2.00%)
Neumotórax	1 (2.00%)
Complicaciones médicas	38 (76.0%)
Insuficiencia renal aguda (AKI ≥ 2)	22 (44.0%)
Infección (no neumonía/colangitis)	17 (34.0%)
Neurológicas	8 (16.0%)
Rechazo agudo biopsiado	6 (12.0%)
Cardiovasculares	3 (6.00%)
Neumonía	2 (4.00%)
Colangitis	2 (4.00%)
Mortalidad a 30 DPO	0 (0.00%)

DPO= Días Postoperatorios, FPI= Fallo Primario del Injerto, AKI= Acute Kidney Injury.

Tabla 19. Complicaciones postoperatorias intermedias del ReTH-E.

Complicaciones a 90 días postoperatorios (n=50)	
Complicaciones mayores a 90 DPO	19 (38.0%) (= a 30 DPO)
Mortalidad a 90 DPO (DMO, coma vigil)	1 (2.00%)

DPO= Días Postoperatorios, DMO= Disfunción Multiorgánica.

Tabla 20. Indicadores de estancia primaria y reingreso a 90 DPO.

Indicadores de estancia primaria y reingreso (n=50)	
Estancia en UCI (días)	4.50 [2.00;61.0]
Estancia hospitalaria (días)	21.0 [9.00;99.0]
Reingreso a 90 DPO	4 (8.00%)
Disfunción del injerto	1 (25.0%)
Dolor abdominal	1 (25.0%)
Gastroenteritis por rotavirus	1 (25.0%)
Síndrome febril a estudio	1 (25.0%)

UCI= Unidad de Cuidados Intensivos, DPO= Días Postoperatorios.

Con una mediana de seguimiento de 10,45 años la supervivencia del paciente a 1, 3 y 5 años fue del 96%, 88% y 84% (Figura 26).

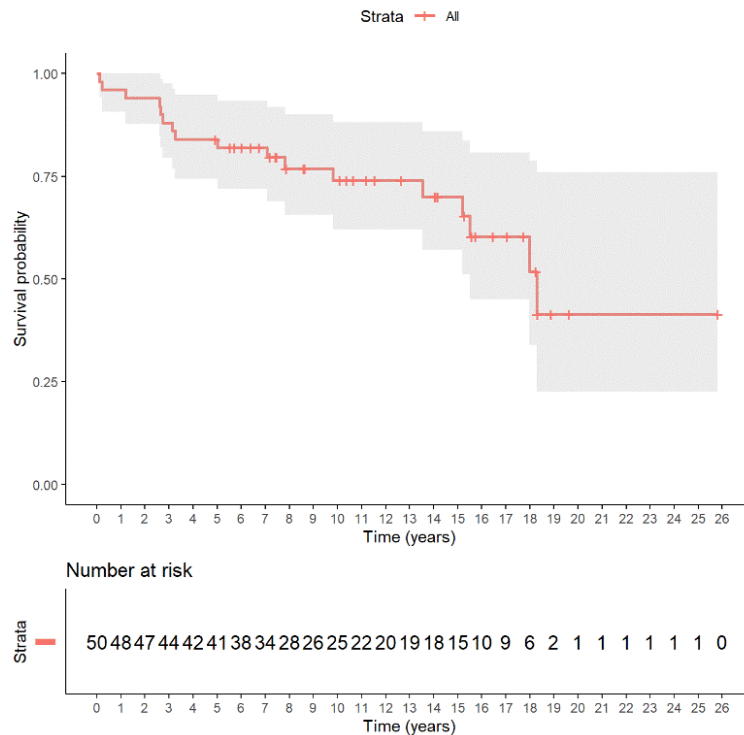


Figura 26: Supervivencia del paciente tras ReTH-E.

La supervivencia del injerto a 1, 3 y 5 años fue del 92%, 84% y 74% (Fig. 27).

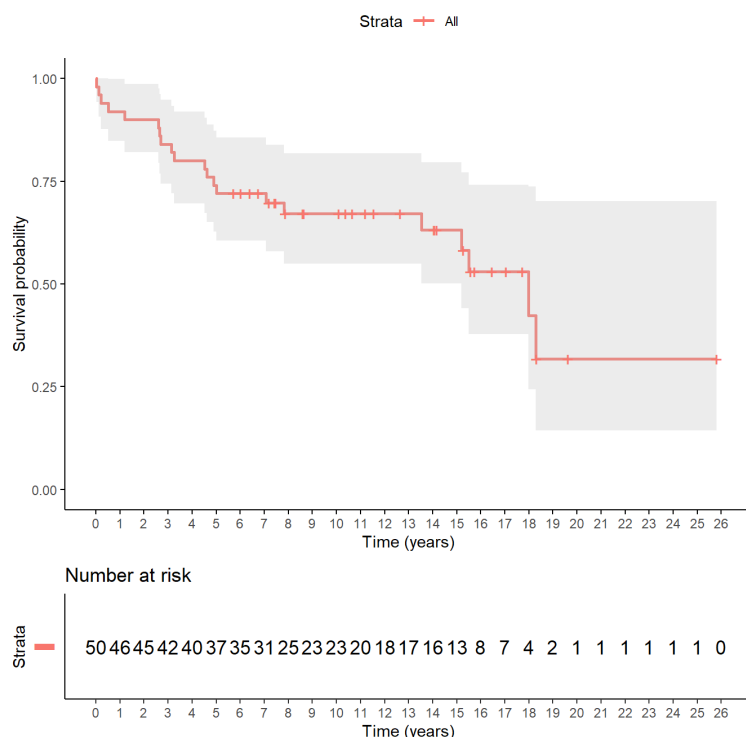


Figura 27: Supervivencia del injerto tras ReTH-E.

Durante el seguimiento a largo plazo destacan las siguientes complicaciones:

- 1- Recurrencia del VHC en 11 pacientes (47,8%, relativo). En uno de ellos con fallecimiento al 5º mes postoperatorio por colestasis fibrosante severa. En otro la recurrencia del VHC también cursó con un cuadro de colestasis severa, pero de evolución favorable. En el resto cursó como hepatitis clásica, grave en 2 casos, moderada en 6, y leve en 1.
- 2- Estenosis de la anastomosis biliar-biliar en 6 pacientes (15,4%, relativo al excluirse a los 11 pacientes en los que se realizó HY-YR durante el propio ReTHE). Cuatro de ellos necesitaron a posteriori de conversión a HY-YR (10,3%, relativo) a los 25 meses, 7, 10 y 11 años del ReTH-E. Ninguno contaba con patología arterial y solo 1 había tenido una fuga biliar. Por otra parte, 2 pacientes precisaron de prótesis biliar por estenosis (5,1%, relativo), uno de ellos en el contexto de recurrencia de la CBP que no precisó Re-ReTH, y el otro en un paciente que contaba con una colangiopatía isquémica por complicación arterial previa en el TH1º. Ninguno de ellos tenía antecedentes de fuga biliar.

- 3- Estenosis de la AH en 3 pacientes (6%), en un caso como hallazgo radiológico sin repercusión hemodinámica ni analítica en el que se mantuvo observación, en otro caso como cierre completo sin repercusión clínica ni analítica en el que se decidió no efectuar tratamiento intervencionista, y en el otro caso con necesidad de angioplastia a los 4 años del ReTH-E.
- 4- Embolización de la arteria esplénica por trombopenia refractaria a los 14 meses del ReTH-E (n=1, 2%).
- 5- Obstrucción intestinal por hernia interna transmesocólica que precisó reintervención quirúrgica urgente 14 años tras el ReTH-E (n=1, 2%).
- 6- Panproctocolectomía e ileostomía terminal por colitis ulcerosa a los 8 años del ReTH-E (n=1, 2%).
- 7- Recurrencia de la CEP a los 4 años del ReTH-E (2%), que no precisó Re-ReTH aunque el paciente falleció al de 2 años por melanoma metastásico.

Hasta la fecha final del seguimiento se requirieron 7 ReTH iterativos en 6 pacientes (11,3% del total de ReTH-E realizados). Las causas de Re-ReTH que motivaron la pérdida de los injertos fueron:

- 1- Recurrencia de la enfermedad de base (n=4, 57,1%), en 3 casos por CEP (42,85%) y en un caso por VHC (12,28%).
- 2- Colangiopatía isquémica (n=2, 28,57%).
- 3- El FPI descrito que requirió Re-ReTH urgente (n=1, 14,28%) de un tercer injerto, sobre el cual posteriormente aconteció una nueva recurrencia de la CEP realizándose en este paciente un tercer Re-ReTH electivo (en total recibió 4 TH).

En referencia a la pérdida del injerto, presentaron significación estadística en el análisis univariante (Tabla 21) un tiempo inferior en lista de espera para TH1º (p=0,043) en el subgrupo de pacientes con este evento (52 días [1-263]) respecto a los que no lo presentaron (128 días [1-363]), valores de GPT previo al ReTH-E ligeramente superiores (p=0,024) (96 U/L [15-408] vs 60 U/L [8-402]), y valores de TAM (p=0,012) durante la flujometría intraoperatoria ligeramente superiores (77,1 mmHg \pm 7,76 vs 64,42 mmHg \pm 12,7) a igualdad del gasto cardiaco.

Ninguna variable mostró significación estadística en el análisis multivariante.

Tabla 21. Variables estadísticamente significativas en el análisis univariante respecto a la pérdida del injerto.

Pérdida injerto	Todos	No	Sí	p.	n
Tº LE TH1º	106 [1.00;363]	128 [1.00;363]	52.0 [1.00;263]	0.043	50
GPT pre-ReTH-E	71.5 [8.00;408]	60.0 [8.00;402]	96.0 [15.0;408]	0.024	50
TAM (mmHg)	68.8 (12.7)	64.2 (12.7)	77.1 (7.76)	0.012	20

Tº LE TH1º= Tiempo en Lista de Espera para el Trasplante Hepático Primario, GPT= Alanina Aminotransferasa, TAM= Tensión Arterial Media.

A lo largo de todo el seguimiento 17 pacientes (34%) fallecieron, debido a:

- 1- Procesos infecciosos (n=6, 35,3%):
 - Sepsis de origen respiratorio (n=4, 23,5%) por *SARS-CoV-2*, *Influenza A* y *S aureus*, *S pneumoniae* y *E coli BLEA*.
 - Bacteriemia por *S epidermidis* (n=1, 5,9%).
 - Bacterioascitis por *E coli* (n=1, 5,9%).
- 2- Eventos cardiovasculares (n= 5, 29,4%):
 - Estenosis aórtica severa con insuficiencia cardíaca congestiva y edema agudo de pulmón (n=2, 11,8%).
 - Accidente cerebrovascular (n=2, 11,8%).
 - Isquemia mesentérica crónica reagudizada (n=1, 5,9%).
- 3- Disfunción crónica del injerto relacionada con el desarrollo de pluripatología (n=2, 11,8%).
- 4- Tumor de novo (n=1, 5,9%) correspondiente a melanoma metastásico.
- 5- Recurrencia agresiva del VHC (n=1, 5,9%).
- 6- Fallo hepático fulminante por reactivación del VHB (n=1, 5,9%).
- 7- Causa desconocida (n=1, 5,9%).

En el análisis univariante respecto a la mortalidad (Tabla 22) la única variable con significación estadística fueron los valores de TAM durante la medición intraoperatoria de flujos ligeramente superiores ($78 \text{ mmHg} \pm 7,91$) a igualdad del gasto cardiaco ($5,91 \pm 1,51 \text{ L/min}$ vs $5,98 \text{ L/min} \pm 1,5$) en comparación con los pacientes que no presentaron mortalidad (TAM $65,7 \text{ mmHg} \pm 12,7$) ($p=0,0026$). El valor de GPT previo al ReTH-E se observó superior en los pacientes que fallecieron (96 U/L [15-408]) en comparación con los pacientes que no fallecieron (67 U/L [8-402]), y aunque este parámetro no llegó a mostrar la significación estadística requerida ($p=0,057$), parece que puede ser un hecho clínicamente relevante.

Ninguna variable mostró significación estadística en el análisis multivariante.

Tabla 22. Variable estadísticamente significativa en el análisis univariante respecto a la mortalidad.

Mortalidad	Todos	No	Sí	p.	n
TAM (mmHg)	68.8 (12.7)	65.7 (12.7)	78.0 (7.91)	0.026	20

TAM= Tensión Arterial Media.

6.2.- ANÁLISIS DEL GRUPO TRASPLANTE HEPÁTICO PRIMARIO (N=50)

La mediana de edad en el TH1º fue de 55 años (14-68), el 72% de los pacientes fueron hombres y el 28% mujeres. La demografía se muestra en la Tabla 23.

Tabla 23. Datos demográficos del Trasplante Hepático Primario. Receptores.

Demografía, grupo TH1º (n=50)	
Edad TH1º (años), Mediana [rango]	55.0 [14.0;68.0]
Sexo, n (%)	
Hombre	36 (72.0%)
Mujer	14 (28.0%)
Peso TH1º (kg)	75.5 [44.0;104]
Talla TH1º (cm)	170 [145;186]
IMC TH1º (kg/m²)	26.6 (17.5;40.6)

TH1º= Trasplante Hepático Primario, IMC= Índice de Masa Corporal.

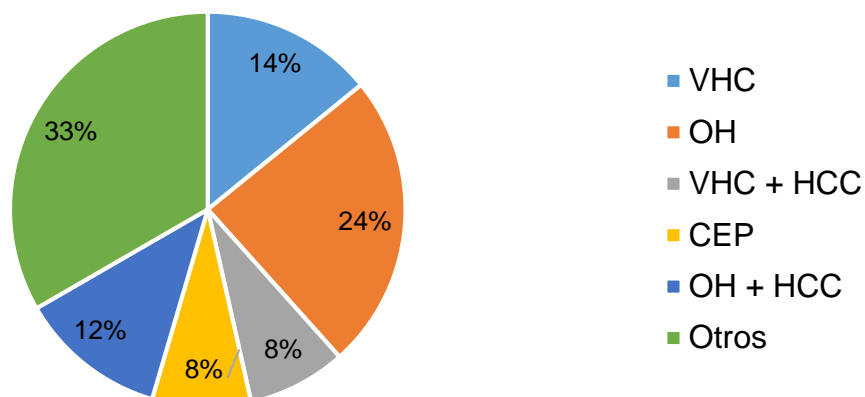
Las indicaciones más frecuentes del TH1º fueron (Figura 28):

- 1- Cirrosis por OH (24%).
- 2- Cirrosis por VHC (14%).
- 3- Cirrosis por OH y HCC (12%).
- 4- Cirrosis por VHC y HCC (8%).
- 5- CEP (8%).

El resto de etiologías se muestran en la Tabla 24.

La mediana del Child-Pugh fue de 8 puntos, siendo el 20% de los pacientes Child-A, el 42% Child-B, y el 38% Child-C. La mediana del MELD fue de 15 puntos (6-40) y la del MELD-Na de 17 puntos (7-40) (Tabla 25).

Indicaciones del Grupo Trasplante Hepático Primario



VHC= Virus Hepatitis C, OH= Alcohol, CEP= Colangitis Esclerosante Primaria, HCC= Carcinoma Hepatocelular.

Figura 28. Enfermedades de base más frecuentes en la indicación del TH1°.

Tabla 24. Enfermedades de base más frecuentes en la indicación del TH.

Indicaciones del TH1° (n=50)	
Cirrosis OH	12 (24.0%)
Cirrosis VHC	7 (14.0%)
Cirrosis OH + HCC	6 (12.0%)
Cirrosis VHC + HCC	4 (8.00%)
CEP	4 (8.00%)
Cirrosis VHC + OH	4 (8.00%)
Cirrosis VHB	3 (6.00%)
CBP	3 (6.00%)
Criptogénica	2 (4.00%)
Cirrosis VHC + OH + HCC	2 (4.00%)
EHNA	1 (2.00%)
Wilson	1 (2.00%)
Fulminante	1 (2.00%)

OH= Alcohol, VHC= Virus Hepatitis C, HCC= Carcinoma Hepato-Celular, CEP= Colangitis Esclerosante Primaria, VHB= Virus Hepatitis B, CBP= Colangitis Biliar Primaria, EHNA= Esteato-Hepatitis No Alcohólica.

Tabla 25. Escalas de valoración funcional hepática antes del TH.

Escalas de valoración funcional hepática pretrasplante, grupo TH1 ^o	
Child-Pugh	8.00 [5.00;15.0]
MELD	15.0 [6.00;40.0]
MELD-Na	17.0 [7.00;40.0]

MELD= Model of End Liver Disease, Na= Sodio.

La mediana de edad de los donantes fue de 62,5 años (15-85), con un DRI de 1,78 (0,94-2,99). Un 50% fueron hombres. La mediana de estancia en UCI fue de 2 días, necesitando vasoactivos un 64%, y un 2% presentaban esteatosis moderada. Cuatro injertos (8%) fueron obtenidos mediante DCD (Tabla 26).

Tabla 26. Características de los donantes en el TH.

Variables clínico-analíticas de los donantes del grupo TH1 ^o (n=50)	
DRI	1.78 (0.94;2.99)
Edad (años)	62.5 [15.0;85.0]
Edad >65 años	23 (46.0%)
Sexo	
Hombre	25 (50.0%)
Mujer	25 (50.0%)
IMC (kg/m ²)	26.1 [18.9;26.6]
Tiempo en UCI (días)	2.00 [0.00;15.0]
Mantenimiento con vasopresores	32 (64.0%)
PCR perioperatoria	1 (2.00%)
Esteatosis moderada	1 (2.00%)
DCD	4 (8.00%)
Sodio >150 mEq/L	18 (36.0%)
Comorbilidades donante	15 (30.0%)

DRI= Donor Risk Index, IMC= Índice de Masa Corporal, UCI= Unidad de Cuidados Intensivos, PCR= Parada Cardio-Respiratoria, DCD= Donation after Circulatory Death.

Las características perioperatorias se muestran en la Tabla 27. El grupo sanguíneo del donante y el receptor fue idéntico en el 94% de los casos, y el crossmatch del HLA fue positivo en el 10,4% de los casos (n=48). Existió mismatch CMV entre el donante y el receptor en el 10% de los casos.

El tiempo quirúrgico fue de 232 minutos (138-525), con una mediana de transfusión de 2 CH (0-44), 1,5 de pool de plaquetas (0-94), 3,5 de unidades de PFC (0-94) y 0 de fibrinógeno (0-20). El TIF fue de 284 minutos (146-709), el TIC de 28 minutos (9-70), y el TIA de 31,5 minutos (14-70) (Tabla 27).

En 3 pacientes (6%) se realizó la técnica clásica, en un caso (2%) se requirió de alternativa a la anastomosis de las venas suprahepáticas (cierre completo de la vena suprahepática derecha), y todas las anastomosis portales fueron termino-terminales estándar. En 5 pacientes (10%) se realizó trombectomía mecánica consiguiéndose una vena porta útil para la anastomosis primaria en todos ellos. Cuatro pacientes (8%) requirieron reconstrucción arterial por variantes vasculares en el injerto (Tabla 27).

En 5 casos (10%) se realizó anastomosis bilio-entérica de HY-YR en lugar de la anastomosis biliar termino-terminal habitual (en 4 de ellos de forma obligada por etiología CEP con afectación extrahepática y en un caso por tratarse de una vía biliar excesivamente dilatada) (Tabla 27).

La mediana del flujo arterial (n=13) fue de 386 mL/min (54-1520) y la del flujo portal (n=13) de 1640 mL/min (246-3108), con un gasto cardiaco medio (n=10) de 6,48 L/min y una TAM (n=10) de 69,1 mmHg. Se realizó cierre de shunt porto-sistémico para la modulación de los flujos vasculares durante el TH en un caso (2%) (Tabla 27).

La mediana del pico de GPT fue de 586 U/L (134-2884). Once pacientes (22%) presentaron criterios de Olthoff de DPI, cuyas causas fueron hiperbilirrubinemia >10 mg/dL en 7 casos (14%), hipertransaminasemia >2000 U/L en 3 casos (9%) e INR >1,6 en 1 caso (2%) (Tabla 27).

Tabla 27. Datos perioperatorios del TH.

Variables quirúrgicas perioperatorias del grupo TH1º		
ABO no idéntico TH1º	3 (6.00%)	50
Crossmatch HLA positivo TH1º	5 (10.4%)	48
Mismatch CMV D+/R-	5 (10.0%)	50
Transfusión CH (U)	2.00 [0.00;44]	50
Transfusión fibrinógeno (gr)	0.00 [0.00;20.0]	50
Transfusión plaquetas (pool)	1.50 [0.00;94.0]	50
Transfusión PFC (U)	3.50 [0.00;94]	50
Tº quirúrgico del TH1º (min)	232 [138;525]	50
Técnica clásica (en el TH1º)	3 (6.00%)	50
Alternativa anastomosis suprahepáticas	1 (2.00%)	50
Trombectomía mecánica por TP	5 (10.0%)	50
Alternativa anastomosis portal	0 (0.00%)	50
Reconstrucción arterial	4 (8.00%)	50
Hepático-yeyunostomía Roux en Y	5 (10.0%)	50
Flujo arterial (mL/min)	386 (54-1520)	13
Flujo portal (mL/min)	1640 (246-3108)	13
Gasto cardiaco (L/min)	6.48 (3.4-10.1)	10
TAM (mmHg)	69.1 (53-96)	10
Cierre shunts porto-sistémicos en el TH1º	1 (2.00%)	50
Tº isquemia fría (min)	284 [146;709]	50
Tº isquemia caliente (min)	28.0 [9.00;70.0]	50
Tº isquemia arterial (min)	31.5 [14.0;70.0]	50
Pico GPT tras el ReTH-E (U/L)	586 [134;2884]	50
Criterios Olthoff de DPI	11 (22.0%)	50

ABO= Referente al grupo sanguíneo, HLA= Antígeno Leucocitario Humano, CMV= Citomegalovirus, D= Donante, R= Receptor, CH= Concentrado de Hematíes, PFC= Plasma Fresco Congelado, Tº= Tiempo, TH1º= Trasplante Hepático Primario, TP= Trombosis Portal, TAM= Tensión Arterial Media, Tº= Tiempo, GPT= Alanina Aminotransferasa, ReTH-E= Retrasplante Hepático Electivo, DPI= Disfunción Primaria del Injerto.

Doce pacientes (24%) presentaron complicaciones mayores Dindo-Clavien ≥ 3 a 30 DPO: 8 (16%) requirieron reintervención quirúrgica, 11 (22%) algún tipo de intervención radiológica (7 requirieron reintervención quirúrgica + radiológica), y ninguno requirió intervención endoscópica (0%) (Tabla 28).

La tasa de complicaciones quirúrgicas fue del 18% (Tabla 28), incluyendo:

- 1- Estenosis de la arteria hepática (8%).
- 2- Fuga biliar (8%).
- 3- Sangrado (6%).
- 4- TAH (4%), asociado a DPI severa en un caso (2%). Se requirió ReTH-P en 2 pacientes (4%), en uno por la TAH y en el otro por la DPI severa.
- 5- Colocación de membrana de oxigenación extracorpórea por fallo cardiorrespiratorio (2%).
- 6- Accidente cerebrovascular que requirió angioplastia (2%).
- 7- Colección intraabdominal (2%).

La tasa de complicaciones médicas fue del 70%, siendo las principales causas (Tabla 28):

- 1- Infecciones (42%).
- 2- IRA AKI ≥ 2 (40%).
- 3- Causas neurológicas (18%).
- 4- Rechazo agudo (16%).
- 5- Neumonía (6%).
- 6- Causas cardiovasculares (6%).
- 7- Colangitis (4%).

Ningún paciente de este grupo falleció durante su estancia. Quince (30%) tuvieron un postoperatorio sin variaciones clínicas que requiriera tratamiento adicional dirigido (Dindo-Clavien 0/1). La mediana de estancia en UCI fue de 4 días (2-34) y la mediana de estancia hospitalaria fue de 15 días (7-103).

Dos pacientes (4%) reingresaron antes de los 30 DPO debido a disfunción renal y un paciente (2%) presentó un accidente cerebrovascular que requirió angioplastia tras el alta hospitalaria.

Tabla 28. Complicaciones postoperatorias precoces del TH.

Complicaciones a 30 días postoperatorios (n=50)	
Complicaciones mayores a 30 DPO	12 (24.0%)
Tipo de reintervención	
Reintervención quirúrgica	8 (16.0%)
Reintervención radiológica	11 (22.0%)
Reintervención endoscópica	0 (0.00%)
Complicaciones quirúrgicas	9 (18.0%)
Fuga biliar	4 (8.00%)
Estenosis de arteria hepática	4 (8.00%)
Sangrado	3 (6.00%)
Trombosis arteria hepática	2 (4.00%)
Retrasplante precoz	2 (4.00%)
Colección intraabdominal	1 (2.00%)
Colocación de ECMO	1 (2.00%)
ACV que requiere angioplastia	1 (2.00%)
Infección de herida quirúrgica	0 (0.00%)
Complicaciones médicas	35 (70.0%)
Infección (no neumonía/colangitis)	21 (42.0%)
Insuficiencia Renal Aguda (AKI ≥ 2)	20 (40.0%)
Neurológicas	9 (18.0%)
Rechazo agudo biopsiado	8 (16.0%)
Neumonía	3 (6.00%)
Cardiovasculares	3 (6.00%)
Colangitis	2 (4.00%)
Mortalidad a 30 DPO	0 (0.00%)

DPO= Días Postoperatorios, ECMO= Membrana de Oxigenación Extracorpórea, ACV= Accidente Cerebro-Vascular, AKI= Acute Kidney Injury.

Seis pacientes (12%) presentaron nuevas complicaciones mayores entre los días 30 y 90 del postoperatorio, lo que supone un total de complicaciones mayores a 90 días del 36%. Todos ellos requirieron reingreso, debido a candidemia asociada a miocarditis por CMV y aspergilosis pulmonar con éxitus de un paciente (2%), perforación colónica por diverticulitis que requirió intervención quirúrgica urgente (2%), fuga biliar tras retirada del tubo en T de Kehr que requirió reintervención quirúrgica urgente (2%), hernioplastia inguinal preferente por incarceraciones de repetición (2%), colestasis por recurrencia agresiva del VHC (2%) que implicó ingreso en UCI, y tromboembolismo pulmonar con infarto pulmonar que requirió ingreso en UCI (2%). Otras causas de reingreso por complicaciones menores fueron: síndrome hiperosmolar hiperglucémico (2%), sangrado post-biopsia hepática (2%), rehabilitación motora (2%), y fiebre a estudio (4%) (Tablas 29 y 30).

En total, 14 pacientes reingresaron (28%), 12 de ellos por complicaciones entre los 30 y 90 DPO. La tasa de mortalidad a 90 días fue del 2% (Tablas 29 y 30).

Tabla 29. Complicaciones postoperatorias intermedias del ReTH-E.

Complicaciones a 90 días postoperatorios (n=50)	
Complicaciones mayores a 90 DPO	18 (36.0%) (+12.0% respecto a 30 DPO)
Miocarditis por CMV + aspergilosis	1 (2.00%)
Diverticulitis perforada	1 (2.00%)
Fuga biliar por retirada de Kehr	1 (2.00%)
Hernioplastia inguinal preferente	1 (2.00%)
TEP con infarto pulmonar (UCI)	1 (2.00%)
Recurrencia agresiva VHC (UCI)	1 (2.00%)
Mortalidad a 90 DPO (miocarditis CMV)	1 (2.00%)

DPO= Días Postoperatorios, CMV= Citomegalovirus, TEP= Tromboembolismo Pulmonar, UCI= Unidad de Cuidados Intensivos, VHC= Virus Hepatitis C.

Tabla 30. Indicadores de estancia primaria y reingreso a 90 DPO.

Indicadores de estancia primaria y reingreso (n=50)	
Estancia en UCI (días)	4 [2.00;34.0]
Estancia hospitalaria (días)	15.0 [7.00;103.0]
Reingreso a 90 DPO	14 (28.0%)
Miocarditis CMV, aspergilosis (exitus)	1 (2.00%)
Diverticulitis perforada	1 (2.00%)
Fuga biliar por retirada de Kehr	1 (2.00%)
Hernioplastia inguinal preferente	1 (2.00%)
TEP con infarto pulmonar (UCI)	1 (2.00%)
Recurrencia agresiva VHC (UCI)	1 (2.00%)
Síndrome hiperosmolar hiperglucémico	1 (2.00%)
Sangrado post-biopsia hepática	1 (2.00%)
Rehabilitación motora	1 (2.00%)
Fiebre a estudio	2 (4.00%)
Insuficiencia Renal Aguda (AKI ≥ 2) (< 30 días)	2 (4.00%)
ACV (<30 días)	1 (2.00%)

UCI= Unidad de Cuidados Intensivos, DPO= Días Postoperatorios, CMV= Citomegalovirus, AKI= Acute Kidney Injury, ACV= Accidente Cerebro-Vascular.

Con una mediana de seguimiento de 10,97 años la supervivencia del paciente a 1, 3 y 5 años fue del 94%, 94% y 86% (Figura 29).

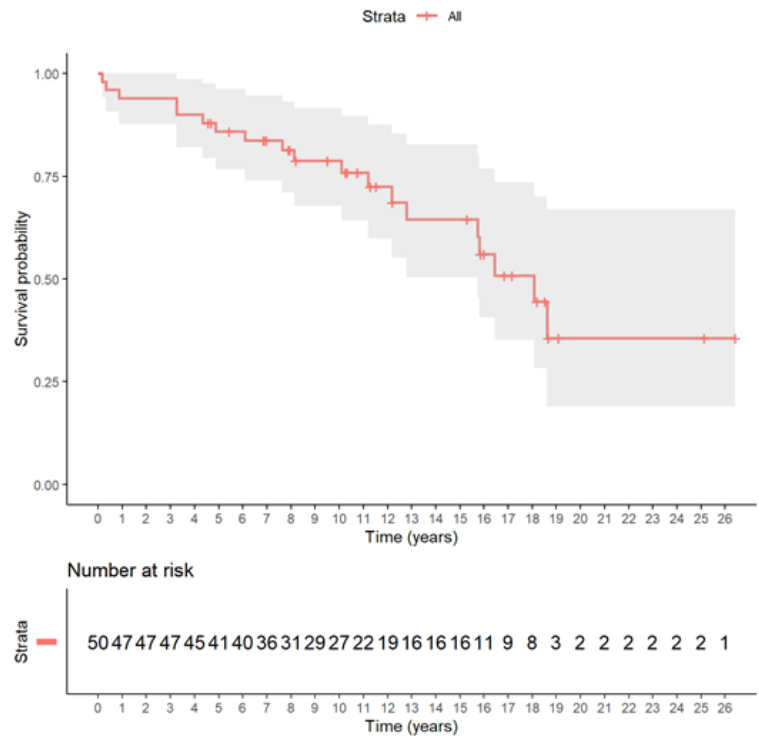


Figura 29. Supervivencia del paciente tras el TH1°.

La supervivencia del injerto a 1, 3 y 5 años fue del 78%, 68% y 64% (Figura 30).

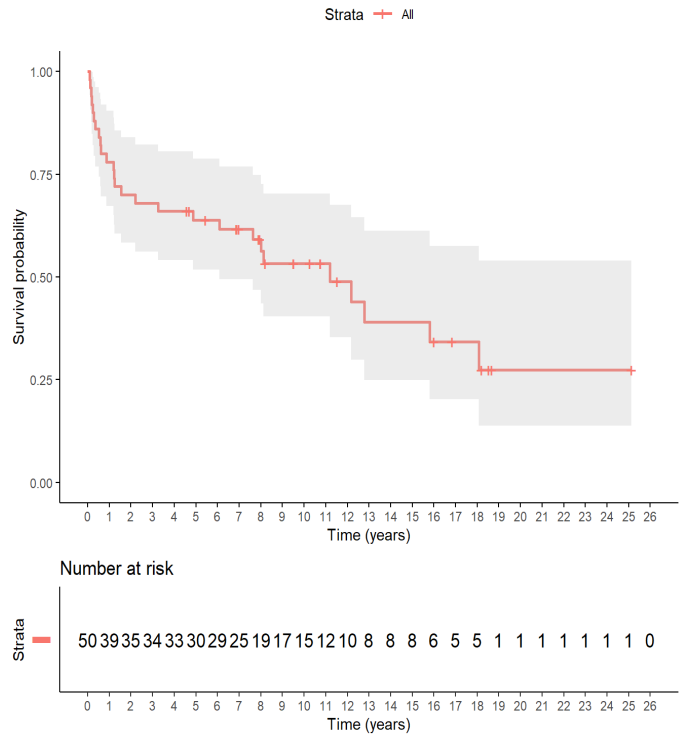


Figura 30. Supervivencia del injerto tras el TH1°.

Durante todo el seguimiento las complicaciones a mencionar incluyeron:

- 1- Recurrencia del VHC (n=8, 23,5% relativo).
- 2- Necesidad de HY-YR en un paciente (n=1, 2,2% relativo) transcurridos 11 años desde el TH1º, por estenosis de la anastomosis biliar en ausencia de TAH y fuga biliar.
- 3- Trasplante renal en 1 paciente (2%) debido a disfunción renal progresiva irreversible.
- 4- Recidiva radiológica de la CEP en 1 paciente (2%).

Se requirieron 17 ReTH en 15 pacientes, 2 de ellos fueron retrasplantes precoces y 15 fueron retrasplantes electivos, debido a:

- 1- Recurrencia del VHC (n=5, 29,4%).
- 2- Disfunción tardía del injerto (n=3, 17,6%).
- 3- TAH (n=2, 11,8%).
- 4- Budd-Chiari (n=2, 11,8%).
- 5- Recurrencia de la CEP (n=2, 11,8%).
- 6- Colangiopatía isquémica (n=1, 5,9%).
- 7- Disfunción primaria del injerto severa (n=1, 5,9%).
- 8- Recurrencia del VHB (n=1, 5,9%).

En el análisis univariante referente a la pérdida del injerto (Tabla 31) las variables que mostraron significación estadística fueron la mayor transfusión de CH (p=0,019) en el subgrupo que presentó este evento (mediana de 3 [0-44]) respecto al subgrupo que no lo presentó (mediana de 1 [0-16]), la mayor transfusión de plaquetas (p=0,009) con una mediana de 2 (0-94) en el subgrupo que presentó el evento vs una mediana de 1 (0-16) en el subgrupo que no lo presentó, la mayor transfusión de PFC (p=0,001) con una mediana de 7 unidades (0-94) en el subgrupo que presentó el evento vs una mediana de 0 (0-45) en el subgrupo que no lo presentó, y una mayor estancia hospitalaria (p=0,048), con una mediana de 18 días (9-103) en el subgrupo que presentó el evento respecto al subgrupo que no lo presentó (mediana de 14 días [7-46]).

Ninguna variable mostró significación estadística en el análisis multivariante.

Tabla 31. Variables estadísticamente significativas en el análisis univariante respecto a la pérdida del injerto.

Pérdida injerto	Todos	No	Sí	p.	n
Transfusión CH	2.00 [0.00;44]	1.00 [0.00;16.0]	3.00 [0.00;44]	0.019	50
Transfusión Plaq	1.50 [0.00;94.0]	1.00 [0.00;16.0]	2.00 [0.00;94.0]	0.009	50
Transfusión PFC	3.50 [0.00;94]	0.00 [0.00;45.0]	7.00 [0.00;94]	0.001	50
Estancia hospital	15.0 [7.00;103]	14.0 [7.00;46.0]	18.0 [9.00;103]	0.048	20

CH= Concentrado de Hematíes, Plaq= Plaquetas, PFC= Plasma Fresco congelado.

Diecinueve pacientes (38%) fallecieron. Por orden de frecuencia, las causas de mortalidad fueron:

1- Neoplasias de novo (n=7, 36,9%):

- Recurrencia del HCC (n=2, 10,5%).
- Neoplasia de laringe (n=2, 10,5%).
- Neoplasia de esófago (n=1, 5,3%).
- Neoplasia de endometrio (n=1, 5,3%).
- Neoplasia cerebral (n=1, 5,3%).

2- Procesos infecciosos (n=4, 21,1%):

- Sepsis de origen respiratorio (n=2, 10,5%).
- Candidemia, miocarditis por CMV y aspergilosis (n=1, 5,3%).
- Absceso pleuropulmonar (n=1, 5,3%).

3- Eventos cardiovasculares (n=2, 10,5%):

- Accidente cerebrovascular (n=1, 5,3%).
- TP con extensión a vena mesentérica superior (n=1, 5,3%).

4- Disfunción crónica del injerto (n=2, 10,5%):

- Recidiva agresiva del VHC (n=1, 5,3%).
- Incumplimiento terapéutico (n=1, 5,3%).

5- Edema agudo de pulmón (n=1, 5,3%).

6- Fallo hepático fulminante por reactivación del VHB (n=1, 5,3%).

7- Recurrencia agresiva del VHC (n=1, 5,3%).

8- Causa desconocida (n=1, 5,3%).

Las variables que mostraron significación estadística en el análisis univariante respecto a la mortalidad fueron el mantenimiento del donante con vasopresores ($p=0,026$) y la mayor transfusión intraoperatoria de plasma fresco congelado ($p=0,035$), con una mediana de 6 unidades (0-74) en el subgrupo que presentó el evento vs 1 unidad en el subgrupo que no lo presentó (0-94) (Tabla 32).

Ninguna variable mostró significación estadística en el análisis multivariante.

Tabla 32. Variables estadísticamente significativas en el análisis univariante respecto a la mortalidad.

Mortalidad	Todos	No	Sí	p.	n
Vasopresores	32 (64.0%)	24 (77.4%)	8 (42.1%)	0.026	50
Mto del donante					
Transfusión PFC	3.50 [0.00;94]	1.00 [0.00;94]	6.00 [0.00;74.0]	0.035	50

Mto= Mantenimiento, PFC= Plasma Fresco Congelado.

6.3.- ANÁLISIS COMPARATIVO DEL RETRASPLANTE HEPÁTICO ELECTIVO (N=50) VERSUS EL TRASPLANTE HEPÁTICO PRIMARIO (N=50)

La Tabla 33 muestra las diferencias y similitudes entre las variables demográficas de ambos grupos de pacientes. En el grupo ReTH-E la edad al momento de su TH1º fue 4 años inferior respecto al grupo con TH1º, aunque sin alcanzar significación estadística. Al momento del segundo TH en el grupo ReTH-E, ambos grupos de pacientes presentaron similares valores en lo referente a la edad (56 vs 55 años), el peso (74,5 kg vs 75,5 kg) y el IMC (25,6 kg/m² vs 26,6 kg/m²).

Tabla 33. Comparativa de las variables demográficas entre ambos grupos.

Demográficas	Todos (100)	Grupo ReTH-E	Grupo TH1º	p.	n
Edad (años)	55.5 [14.0;68.0]	56.0 [16.0;67.0]	55.0 [14.0;68.0]	0.256	100
Peso (kg)	75.1 [44.0;108]	74.5 [48.3;108]	75.5 [44.0;104]	0.978	100
IMC (kg/m ²)	26 [17.5;40.6]	25.6 [18.0;36.9]	26.6 [17.5;40.6]	0.366	100

IMC= Índice de Masa Corporal.

En lo referente a las etiologías primarias existió una mayor proporción de cirrosis por VHC en el grupo ReTH-E (46% vs 34%), y por OH en el grupo TH1º (36% vs 22%), sin diferencias estadísticamente significativas. Ambos grupos tuvieron igual porcentaje de patologías colestásicas (14% y 14%), concretamente con un 10% de CEP en el ReTH-E y un 8% en el TH1º. Igualmente, la tasa de HCC fue similar en ambos grupos (26% en ReTH-E y 24% en TH1º) (Tabla 34).

Las principales escalas de funcionalidad hepática también fueron muy similares entre ambos grupos, con un Child-Pugh de 9 puntos (5-14) en el grupo ReTH-E y 8 puntos (5-15) en el grupo TH1º, y una práctica igualdad de proporción de categorías A (20% y 20%), B (44% y 42%) y C (36% y 38%). El MELD y MELD-Na fueron prácticamente iguales: 15 puntos (6-35) y 16,5 puntos (6-35) para el grupo ReTH-E y 16,5 puntos (6-35) y 17 puntos (7-40) para el grupo con TH1º, respectivamente (Tabla 35).

Tabla 34. Comparativa de las causas de indicación entre ambos grupos.

Indicaciones TH	Promedio todos	Grupo ReTH-E	Grupo TH1º	p.	n
Cirrosis				0.638	100
VHC	20 (20.0%)	13 (26.0%)	7 (14.0%)		
VHB	6 (6.00%)	3 (6.00%)	3 (6.00%)		
OH	19 (19.0%)	7 (14.0%)	12 (24.0%)		
VHC + HCC	11 (11.0%)	7 (14.0%)	4 (8.00%)		
OH + HCC	10 (10.0%)	4 (8.00%)	6 (12.0%)		
VHC+OH+HCC	4 (4.00%)	2 (4.00%)	2 (4.00%)		
VHC + OH	5 (5.00%)	1 (2.00%)	4 (8.00%)		
Criptogénica	4 (4.00%)	2 (4.00%)	2 (4.00%)		
Colestasis				0.803	100
CBP	4 (4.00%)	1 (2.00%)	3 (6.00%)		
CEP	9 (9.00%)	5 (10.0%)	4 (8.00%)		
Graso embarazo	1 (1.00%)	1 (2.00%)	0		
Otras				1.000	100
EHNA	2 (2.00%)	1 (2.00%)	1 (2.00%)		
Fulminante	3 (3.00%)	2 (4.00%)	1 (2.00%)		
Wilson	2 (2.00%)	1 (2.00%)	1 (2.00%)		

VHC= Virus Hepatitis C, VHB= Virus Hepatitis B, OH= Alcohol, HCC= Carcinoma Hepatocelular, CBP= Colangitis Biliar Primaria, CEP= Colangitis Esclerosante Primaria, EHNA= Esteato-Hepatitis No Alcohólica.

Tabla 35. Comparativa de las escalas de funcionalidad hepática entre ambos grupos de pacientes.

Escalas	Todos	Grupo ReTH-E	Grupo TH1º	p.	n
Child-Pugh	8.50 [5.00;15.0]	9.00 [5.00;14.0]	8.00 [5.00;15.0]	0.669	100
MELD	15.0 [6.00;40.0]	15.0 [6.00;35.0]	15.0 [6.00;40.0]	0.388	100
MELD-Na	17.0 [6.00;40.0]	16.5 [6.00;35.0]	17.0 [7.00;40.0]	0.923	200

MELD= Model of End Liver Disease, Na= Sodio.

Respecto a las variables de los donantes (Tabla 36), existieron diferencias estadísticamente significativas en la edad 54.0 [14.0;75.0] vs 62.5 [15.0;85.0]) y el DRI (1,54 [0,88-2,66] vs 1,78 [0,94-2,99] p=0,023), inferiores en ReTH-E; y el tiempo de estancia en UCI, menor en TH1° (2.00 [0.00;15.0] vs 3.00 [1.00;19.0] p=0,049). El resto de variables fueron similares, salvo una mayor proporción de esteatosis moderada en el grupo ReTH-E (14% vs 2%, p=0,059) y un mayor número de donantes DCD en el grupo con TH1° (8% vs 4%, p=0.678), aunque sin diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 36. Comparativa de los datos de los donantes entre ambos grupos.

Datos donante	Todos	Grupo ReTH-E	Grupo TH1°	p.	n
Edad donante (años)	55.5 [14.0;85.0]	54.0 [14.0;75.0]	62.5 [15.0;85.0]	0.010	100
DRI	1.69 [0.88;2.99]	1.54 [0.88;2.66]	1.78 [0.94;2.99]	0.023	100
Sexo donante				0.314	100
Hombre	56 (56.0%)	31 (62.0%)	25 (50.0%)		
Mujer	44 (44.0%)	19 (38.0%)	25 (50.0%)		
IMC donante (kg/m ²)	25.6 [22.5;40.6]	25.0 [22.5;31.1]	26.1 [18.9;40.6]	0.211	100
AB0 no idéntico	6 (6.00%)	3 (6.00%)	3 (6.00%)	1.000	100
Crossmatch HLA +	10 (10.4%)	5 (10.0%)	5 (10.4%)	0.605	98
T° UCI don. (días)	3.00 [0.00;19.0]	3.00 [1.00;19.0]	2.00 [0.00;15.0]	0.049	100
Mto don. Vasopres.	69 (69.0%)	37 (74.0%)	32 (64.0%)	0.387	100
PCR	2 (2.00%)	1 (2.00%)	1 (2.00%)	1.000	100
Esteatosis injerto				0.059	100
Leve	92 (92.0%)	43 (86.0%)	49 (98.0%)		
Moderado	8 (8.00%)	7 (14.0%)	1 (2.00%)		
DCD	6 (6.00%)	2 (4.00%)	4 (8.00%)	0.678	100
Donante >65 años	37 (37.0%)	14 (28.0%)	23 (46.0%)	0.098	100
Na don. >150 mEq/L	37 (37.0%)	19 (38.0%)	18 (36.0%)	1.000	100
Comorbilidades don.	24 (24.0%)	9 (18.0%)	15 (30.0%)	0.242	100

DRI= Donor Risk Index, IMC= Índice de Masa Corporal, AB0= Referente al grupo sanguíneo, HLA= Antígeno Leucocitario Humano, UCI= Unidad de Cuidados Intensivos, Don= Donante, Mto= Mantenimiento, PCR= Parada Cardio-Respiratoria, DCD= Donation after Circulatory Death.

Sobre los parámetros intraoperatorios, excepto la transfusión de CH, que fue estadísticamente superior en el grupo ReTH-E (6 [0-58] vs 2 [0-44]), no existieron otras diferencias con significación en el resto de productos transfusionales, con medianas similares para la transfusión de plaquetas (2 [0-18] grupo ReTH-E vs 1,5 [0-94] grupo TH1°), PFC (2 [0-86] grupo ReTH-E vs 3,5 [0-94] grupo TH1°), y fibrinógeno (0 [0-18] grupo ReTH-E vs 0 [0-20] grupo TH1°) (Tabla 37).

El TIF fue 30 minutos mayor para el grupo ReTH-E (314 [137-699]) vs 284 [146-709]), mientras que el TIC (25 minutos [9-74] grupo ReTH-E vs 28 [9-70] grupo TH1°) y el TIA (35 minutos [0-90] grupo ReTH-E vs 31,5 [14-70]) fueron similares. Por otra parte, el tiempo quirúrgico fue significativamente mayor en el ReTH-E que en el TH1° (290 [179;580] vs 232 [138;525], $p < 0,001$), así como el pico de GPT (868 [251;4504] vs 586 [134;2884] $p = 0,014$). Diecisiete pacientes (34%) del grupo ReTH-E y 11 (22%) del grupo TH1° presentaron criterios Olthoff de DPI, aunque sin significación estadística (Tabla 37).

Se realizó técnica clásica en un 6% de los casos en ambos grupos. Se requirió de alternativas en la anastomosis de las venas suprahepáticas en un 4% de los ReTH-E y en un 2% de los TH1°. En todos los TH1° se realizó una anastomosis portal termino-terminal estándar, mientras que en 1 caso de ReTH-E la anastomosis portal se practicó en el confluente porto-mesentérico del receptor. Se realizó trombectomía mecánica en 5 pacientes del grupo TH1° (10%) y en 3 pacientes (6%) del grupo ReTH-E. La necesidad de reconstrucción arterial fue superior en el grupo ReTH-E (12%) que en el grupo TH1° (8%). La proporción de anastomosis bilio-entérica tipo HY-YR fue superior en el grupo de pacientes con ReTH-E (22%) que en el grupo de pacientes con TH1° (10%) (Tabla 37).

La mediana del flujo arterial fue ligeramente superior en el grupo TH1° (386 ml/min [54;1520] vs 255 mL/min [54;1030]), mientras que la del flujo portal fue similar en ambos grupos (1640 mL/min [246;3108] vs 1431 mL/min [201;4300]). El gasto cardiaco medio (6,48 L/min en el ReTH-E y 5,92 L/min en el TH1°) y la TAM (68,8 en el ReTH-E y 69,1 mmHg en el TH1°) fueron semejantes en ambos grupos. El cierre de shunts porto-sistémicos fue más frecuente en el ReTH-E (6% vs 2%) (Tabla 37).

Tabla 37. Comparativa de los parámetros intra y perioperatorios

Perioperatorios	Todos (100)	Grupo ReTH-E	Grupo TH1º	p.	n
Transf. CH (U)	4.00 [0.00;44]	6.00 [0.00;58.0]	2.00 [0.00;44]	<0.001	100
Transf. fóg. (gr)	0.00 [0.00;20.0]	0.00 [0.00;18.0]	0.00 [0.00;20.0]	0.291	99
Transf. plaq. (pool)	2.00 [0.00;94.0]	2.00 [0.00;18.0]	1.50 [0.00;94.0]	0.767	100
Transf. PFC (U)	2.00 [0.00;94]	2.00 [0.00;86.0]	3.50 [0.00;94]	0.774	100
Tº quirúrgico (min)	255 [138;580]	290 [179;580]	232 [138;525]	<0.001	100
Técnica clásica	6.00 (6.00%)	3 (6.00%)	3 (6.00%)	0.996	100
Alternat. anast. SH	3.00 (3.00%)	2 (4.00%)	1 (2.00%)	0.812	100
Trombectomía portal	8.00 (8.00%)	3 (6.00%)	5 (10.0%)	0.742	100
Alternativa portal	1.00 (1.00%)	1 (2.00%)	0 (0.00%)	0.812	100
Reconst. arterial	16.0 (16.0%)	12 (24.0%)	4 (8.00%)	0.513	100
H-Y Roux en Y	16.0 (16.0%)	11 (22.0%)	5 (10.0%)	0.622	100
Flujo arterial (mL/min)	641 [54.0;1520]	255 [54.0;1030]	386 (54.0-1520)	0.321	48
Flujo portal (mL/min)	1536 [201;4300]	1431 [201;4300]	1640 (246-3108)	0.779	48
Gasto cardiaco (L/min)	6.2 (2.58)	5.92 (1.47)	6.48 (3.70)	0.654	33
TAM (mmHg)	68.9 [49.0;96.0]	68.8 [49.0;90.0]	69.1 [53.0-96.0]	0.933	33
Cierre shunts P-S	4.00 (4.00%)	3 (6.00%)	1 (2.00%)	0.526	100
Tº isq. fría (min)	298 [137;709]	314 [137;699]	284 [146;709]	0.199	100
Tº isq. caliente (min)	27.0 [9.00;74.0]	25.0 [9.00;74.0]	28.0 [9.00;70.0]	0.143	100
Tº isq arterial (min)	33.0 [0.00;90.0]	35.0 [0.00;90.0]	31.5 [14.0;70.0]	0.248	100
Criterios de DPI	28.0 (28.0%)	17 (34.0%)	11 (22.0%)	0.315	100
Pico GPT (U/L)	678 [134;4504]	868 [251;4504]	586 [134;2884]	0.014	100

Transf= Transfusión, CH= Concentrado de Hematíes, Fóg= Fibrinógeno, Pla= Plaquetas, PFC= Plasma Fresco Congelado, Alternat= Alternativa, Anast= Anastomosis, SH= Suprahepáticas, Reconst= Reconstrucción, H-Y= Hepático-Yeyunostomía, TAM= Tensión Arterial Media, P-S= Porto-Sistémicos, Tº= Tiempo, Isq= isquemia, DPI= Disfunción Primaria del Injerto.

Doce pacientes del grupo ReTH-E (24%) y 15 pacientes del grupo TH1° (30%) tuvieron un curso postoperatorio sin complicaciones ni desviaciones clínicas que requirieran tratamiento adicional (Dindo-Clavien 0/1) (Tabla 38).

La tasa de complicaciones mayores Dindo-Clavien ≥ 3 a 30 DPO fue del 38% en el grupo ReTH-E y del 24% en el grupo TH1°, presentando el grupo ReTH-E un mayor grado de morbilidad con un 12% de fracasos uni o multiorgánicos (Dindo-Clavien ≥ 4) que requirieron reingreso en UCI (vs 8% en el grupo TH1°), y un 24% de pacientes que precisaron algún tipo de reintervención quirúrgica, endoscópica o radiológica (vs 16% en el grupo TH1°). A pesar de que no se observó significación estadística, sí parecen ser hechos clínicamente relevantes. En ambos grupos ningún paciente falleció durante los primeros 30 DPO (Tabla 38).

El análisis pormenorizado de cada tipo de complicación quirúrgica o médica no mostró diferencias estadísticamente significativas entre el grupo ReTH-E y el grupo TH1°, a pesar de las diferencias numéricas, llamativas en muchos casos, posiblemente por el relativamente bajo número de complicaciones: fuga biliar 16% (ReTH-E) vs 8% (TH1°), sangrado 14% vs 6%, TAH 2% vs 4%, estenosis de arteria hepática 0% vs 8%, IRA 44% vs 40%, neumonía 4% vs 6%, colangitis 4% vs 4%, otro tipo de infecciones 34% vs 42%, complicaciones neurológicas 16% vs 18%, complicaciones cardiovasculares 6% vs 6% y rechazo agudo 12% vs 16%. (Tabla 38).

De igual manera, tampoco se observaron diferencias en el tipo de intervenciones adicionales realizadas: reintervención quirúrgica 20% (ReTH-E) vs 16% (TH1°), intervención radiológica 16% vs 22%, intervención endoscópica 4% vs 0%, ReTH-U 2% vs 0%, ReTH-P 0% vs 4% (Tabla 38).

Tabla 38. Comparativa de las complicaciones a 30 días entre ambos grupos.

Complicaciones	Todos (100)	Grupo ReTH-E	Grupo TH1º	p.	n
Dindo-Clavien ≥ 3	31.0 (31.0%)	19 (38.0%)	12 (24.0%)	0.267	100
Complics quirúrgicas	28 (28.0%)	19 (38.0%)	9 (18.0)	0.375	100
Reint. quirúrgica	18 (18.0%)	10 (20.0%)	8 (16.0%)	0.795	100
Reint. radiológica	19 (19.0%)	8 (16.0%)	11 (22.0%)	0.610	100
Reint. endoscópica	2 (2.00%)	2 (4.00%)	0 (0.00%)	0.495	100
Causas reintervención					
ReTH Urgente/Precoz	1 (1.00%)	1 (2.00%)	2 (4.00%)	0.957	100
Sangrado	10 (10.0%)	7 (14.0%)	3 (6.00%)	0.317	100
Trombosis AH	3 (3.00%)	1 (2.00%)	2 (4.00%)	0.957	100
Estenosis AH	4 (4.00%)	0 (0.00%)	4 (8.00%)	0.195	100
Fuga biliar	12 (12.1%)	8 (16.0%)	4 (8.16%)	0.375	99
Infección HQ	1 (1.02%)	1 (2.00%)	0 (0.00%)	1.000	98
Complics médicas	73 (73.0%)	38 (76.0%)	35 (70.0%)	0.822	100
IRA (AKI ≥ 2)	42 (42.0%)	22 (44.0%)	20 (40.0%)	0.839	100
Neumonía	5 (5.00%)	2 (4.00%)	3 (6.00%)	1.000	100
Colangitis	4 (4.00%)	2 (4.00%)	2 (4.00%)	1.000	100
Infecciones	38 (38.0%)	17 (34.0%)	21 (42.0%)	0.537	100
Neurológicas	17 (17.0%)	8 (16.0%)	9 (18.0%)	1.000	100
Cardiovasculares	6 (6.00%)	3 (6.00%)	3 (6.00%)	1.000	100
Rechazo agudo	14 (14.0%)	6 (12.0%)	8 (16.0%)	0.773	100

Complics= Complicaciones, Reint= Reintervención, ReTH= Retrasplante Hepático, AH= Arteria Hepática, HQ= Herida Quirúrgica, IRA= Insuficiencia Renal Aguda, AKI= Akute Kidney Injury.

Sí se constató una diferencia con significación estadística en la tasa de complicaciones mayores acontecidas en ambos grupos entre los 30 y 90 DPO ($p=0,021$) (Tabla 39). En el grupo ReTH-E la tasa de complicaciones mayores a 90 días no varió respecto a la observada hasta los 30 DPO (38% en ambos casos). No obstante, un paciente falleció durante este periodo (2%). Mientras que en el grupo TH1° se observó un incremento del 12% en la tasa de complicaciones entre los 30 y 90 DPO, sobre la tasa de complicaciones a 30 días (que era del 24%), ascendiendo por tanto al 36% la tasa de complicaciones a 90 DPO. Un 8% de ellas implicaron fracasos uni o multiorgánicos con reingreso en UCI (vs 0% en el grupo ReTH-E), se precisaron un 6% de reintervenciones quirúrgicas (vs 0%) y también aconteció un fallecimiento en este periodo (2% vs 2% en ambos grupos).

Tabla 39. Comparativa de las complicaciones a 90 días entre ambos grupos.

Complicaciones	Todos (100)	Grupo ReTH-E	Grupo TH1°	p.	n
Dindo-Clavien ≥ 3	37 (37.0%)	19 (38.0%)	18 (36.0%)	0.742	100
Adicional 30-90 DPO		+0.00%	+12.0%	0.021	100
Causas complic. mayor					
Miocarditis por CMV	1 (1.00%)	0.00%	1 (2.00%)	1.000	100
Diverticulitis perforada	1 (1.00%)	0.00%	1 (2.00%)	1.000	100
Fuga biliar (retirada Kehr)	1 (1.00%)	0.00%	1 (2.00%)	1.000	100
Hernioplastia preferente	1 (1.00%)	0.00%	1 (2.00%)	1.000	100
TEP e infarto pulmonar	1 (1.00%)	0.00%	1 (2.00%)	1.000	100
Reurrencia agresiva VHC	1 (1.00%)	0.00%	1 (2.00%)	1.000	100
Mortalidad	2 (2.00%)	1 (2.00%)	1 (2.00%)	1.000	100

DPO= Días Postoperatorios, CMV= Citomegalovirus, TEP= Tromboembolismo Pulmonar, VHC= Virus Hepatitis C.

Las medianas de estancia en UCI y estancia hospitalaria fueron de 4,5 días (2-61) y 21 días (9-99) para el grupo ReTH-E, y de 4 días (2-34) y 15 días (7-103) para el grupo TH1° (Tabla 40).

La tasa de reingreso a 90 DPO en el grupo ReTH-E fue del 8%, en todos los casos por complicaciones menores. Sin embargo, en el grupo TH1º, además de los 7 pacientes que tuvieron complicaciones mayores, otros 7 reingresaron por complicaciones menores, lo que supone una mayor tasa de reingreso del 28% (vs 8% en ReTH-R), que es estadísticamente significativa ($p=0,019$) (Tabla 40).

Tabla 40. Comparativa estancia, reingresos y mortalidad entre ambos grupos.

Indicadores	Todos (100)	Grupo ReTH-E	Grupo TH1º	p.	n
Estancia UCI (días)	4.25 [2.00;61.0]	4.50 [2.00;61.0]	4.00 [2.00;34.0]	0.847	100
Est. hospital (días)	18.5 [7.00;103]	21.0 [9.00;99.0]	15.0 [7.00;103]	0.147	100
Reingreso a 90 días	18 (18.0%)	4 (8.00%)	14 (28.0%)	0.019	100
Causas reingreso					
IRA	2 (2.00%)	0.00%	2 (4.00%)	0.875	100
Fiebre a estudio	2 (2.00%)	0.00%	2 (4.00%)	0.875	100
Miocarditis CMV	1 (1.00%)	0.00%	1 (2.00%)	1.000	100
Diverticulitis g. 4	1 (1.00%)	0.00%	1 (2.00%)	1.000	100
Fuga biliar (Kehr)	1 (1.00%)	0.00%	1 (2.00%)	1.000	100
Hernioplastia	1 (1.00%)	0.00%	1 (2.00%)	1.000	100
TEP, inf. pulmón	1 (1.00%)	0.00%	1 (2.00%)	1.000	100
Recurrencia VHC	1 (1.00%)	0.00%	1 (2.00%)	1.000	100
Sd. hiperosmolar	1 (1.00%)	0.00%	1 (2.00%)	1.000	100
Sangrado, biopsia	1 (1.00%)	0.00%	1 (2.00%)	1.000	100
RHB motora	1 (1.00%)	0.00%	1 (2.00%)	1.000	100
ACV	1 (1.00%)	0.00%	1 (2.00%)	1.000	100
Disfunción injerto	1 (1.00%)	1 (2.00%)	0.00%	1.000	100
Dolor abdominal	1 (1.00%)	1 (2.00%)	0.00%	1.000	100
GEA rotavirus	1 (1.00%)	1 (2.00%)	0.00%	1.000	100
Fiebre a estudio	1 (1.00%)	1 (2.00%)	0.00%	1.000	100

UCI= Unidad de Cuidados Intensivos, IRA= Insuficiencia Renal Aguda, CMV= Citomegalovirus, G= Grado, TEP= Tromboembolismo Pulmonar, VHC= Virus Hepatitis C, Sd= Síndrome, RHB= Rehabilitación, ACV= Accidente Cerebro-Vascular, GEA=Gastroenteritis Aguda.

La Tabla 41 muestra todas las variables con diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Estas diferencias fueron el tiempo en UCI de los respectivos donantes ($p=0,049$), siendo de mediana un día superior en el grupo ReTH-E respecto al grupo con TH1° (3 días [1-19] vs 2 días [0-15]); el DRI de los donantes para el ReTH-E ($p=0,023$), que fue inferior al grupo con TH1° (1,54 [0,88-2,66]) vs 1,78 [0,94-2,99]); la edad del donante en el grupo ReTH-E ($p=0,010$), que también fue inferior respecto al grupo con TH1° (54 años [14-75] vs 62,5 años [15-85]), la transfusión de CH ($p<0,001$), que fue mayor en el grupo ReTH-E con una mediana de 6 (0-58) respecto al grupo con TH1° cuya mediana fue de 2 (0-44); el tiempo quirúrgico ($p<0,001$), que también fue mayor en el grupo de ReTH-E (mediana de 290 minutos [179-580]) que en el grupo TH1° (mediana de 232 minutos [138-525]); el pico de GPT ($p=0,014$), superior en el grupo ReTH-E (868 U/L [251-4504]) respecto al TH1° (586 U/L [134-2884]); las complicaciones mayores entre los 30 y 90 DPO ($p=0,021$), que sin embargo fueron mayores en el grupo con TH1° (+12% vs +0%); y el reingreso a 90 DPO ($p=0,019$), que también fue superior en el grupo con TH1° (28% vs 8%).

Tabla 41. Comparativa de las diferencias estadísticamente significativas.

Diferencias	Todos (100)	Grupo ReTH-E	Grupo TH1°	p.	n
T° UCI donante	3.00 [0.00;19.0]	3.00 [1.00;19.0]	2.00 [0.00;15.0]	0.049	100
DRI donantes	1.69 [0.88;2.99]	1.54 [0.88;2.66]	1.78 [0.94;2.99]	0.023	100
Edad donante	55.5 [14.0;85.0]	54.0 [14.0;75.0]	62.5 [15.0;85.0]	0.010	100
Transf. CH	4.00 [0.00;44]	6.00 [0.00;58.0]	2.00 [0.00;44]	<0.01	100
Tiempo qco	255 [138;580]	290 [179;580]	232 [138;525]	<0.01	100
Pico GPT	678 [134;4504]	868 [251;4504]	586 [134;2884]	0.014	100
Complicación ≥ 30 a 90 DPO	37 (37.0%)	19 (+0%=38.0%)	18 (+12.0%=36.0%)	0.021	100
Reingreso a 90 DPO	18 (18.0%)	4 (8.00%)	14 (28.0%)	0.019	100

T°= Tiempo, UCI= Unidad de Cuidados Intensivos, DRI= Donor Risk Index, Transf= Transfusión, CH= Concentrado de Hematíes, Qco= Quirúrgico, DPO= Días Postoperatorios.

La comparación de las supervivencias derivadas (Figuras 31 y 32) permitió observar que no existieron diferencias significativas entre ambos grupos, siendo la supervivencia global a 1, 3 y 5 años para el grupo ReTH-E (grupo Caso) del 96%, 88% y 84%, y para el grupo TH1° (Grupo Control) del 94%, 94% y 86% ($p=0,93$).

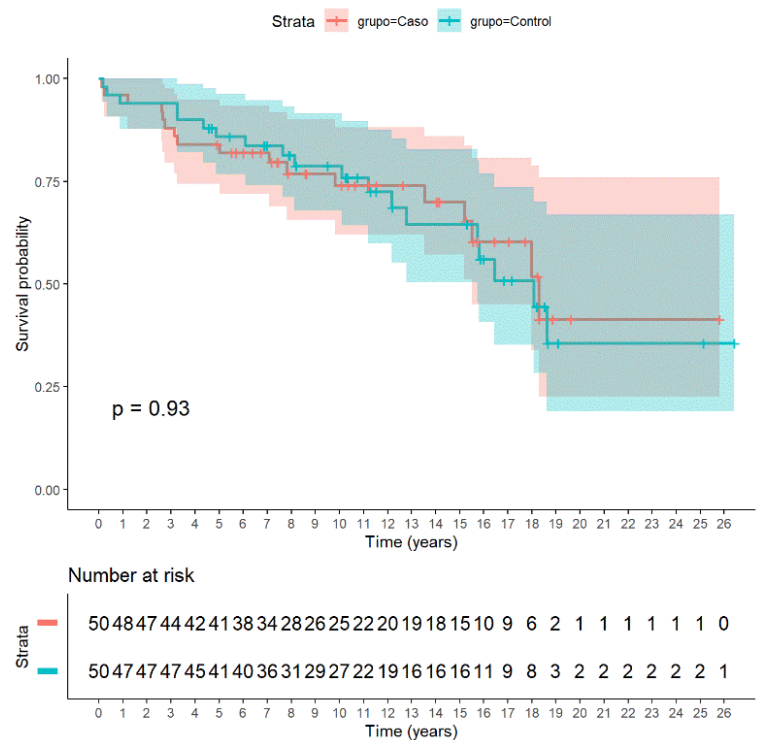


Figura 31. Comparativa de la supervivencia de los pacientes entre ambos grupos.

La supervivencia del injerto a 1, 3 y 5 años fue del 92%, 84% y 74% para el grupo ReTH-E (Grupo Caso) y del 78%, 68% y 64% para el grupo TH1° (Grupo Control). Tampoco existieron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0,14$).

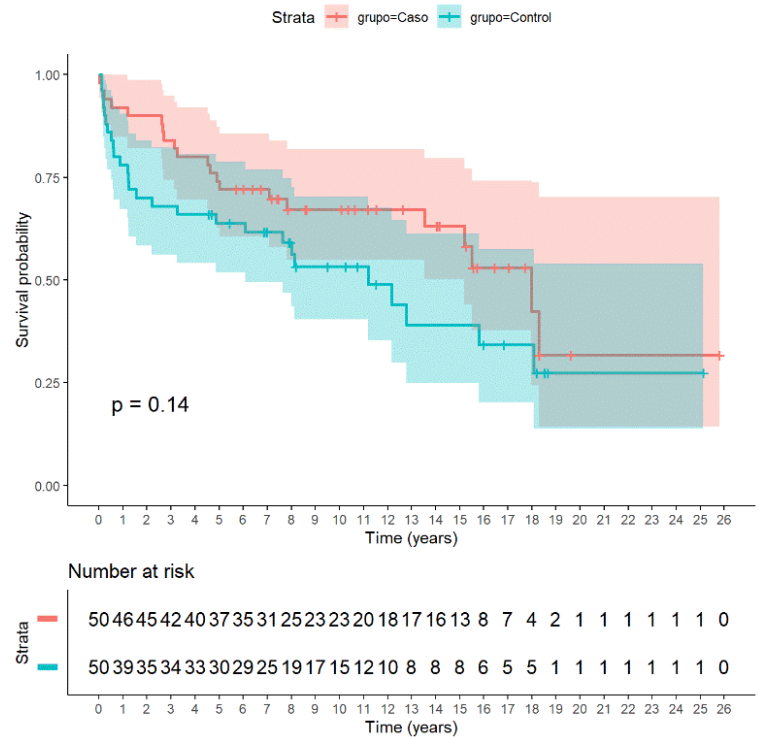


Figura 32. Comparativa de la supervivencia de los injertos entre ambos grupos.

6.4.- CRITERIOS DE CALIDAD DEL RETRASPLANTE HEPÁTICO ELECTIVO

6.4.1.- BENCHMARK EN RETRASPLANTE HEPÁTICO ELECTIVO

El Benchmark es una herramienta que mide el rendimiento de un proceso en base a unos comparadores definidos.

El ReTH comporta un procedimiento médica y técnicamente complejo, gravado con una morbilidad intra y postoperatoria significativamente mayor respecto al TH1º, lo que en ocasiones puede cuestionar o limitar su indicación.

6.4.1.1.- Objetivo y Metodología

Con el objetivo de determinar el cumplimiento de los criterios de calidad en nuestro Centro, se han comparado los resultados derivados del ReTH-E con los valores Benchmark para el ReTH, publicados en 2022 por Abbassi et al.⁶⁹, y con los Benchmark del TH1º publicados por Muller et al. en 2018⁷⁰.

Igualmente, este sub-estudio retrospectivo incluye los ReTH-E (>30 días respecto al TH1º) realizados entre el 1/2/1996 y el 31/12/2019, con seguimiento hasta el 31/12/2023.

La selección de casos para el análisis Benchmark se basó en las características para ello definidas, e incluye:

- Receptores con MELD ≤ 25 .
- Ausencia de trombosis venosa portal.
- Pacientes sin ventilación mecánica preoperatoria.

Los puntos de corte para las variables a analizar se muestran en la Tabla 42.

6.4.1.2.- Resultados

De los 75 pacientes sometidos a un primer TH y ReTH en nuestro Centro, 50 fueron retrasplantes electivos (66,7%). Treinta y cinco de ellos (46,6%) fueron elegibles para su análisis como casos Benchmark (vs 34% valor de referencia), lo que supone un 70% de los ReTH-E.

De forma global, en todos los pacientes con ReTH-E (incluyendo tanto los Benchmark como los No Benchmark) la tasa de complicaciones mayores y de reintervención quirúrgica a 90 días fue del 38% y 20%, y la mediana de estancia en UCI y estancia hospitalaria fue de 4,5 días y 21 días, respectivamente.

Los resultados del análisis Benchmark se muestran en la Tabla 42.

En este subgrupo de pacientes Benchmark (70% de los ReTH-E) se superaron todos los criterios de calidad establecidos, observándose además resultados por debajo de los puntos de corte en todas las variables referentes a las complicaciones postoperatorias y la supervivencia:

- Complicaciones mayores a 90 días: 31,4% (vs ≤65% ref).
- Complicaciones mayores al año: 34,3% (vs 72% ref).
- CCI index⁴⁴ a 1 año: 28,6 (vs 72 ref).
- Mortalidad intrahospitalaria: 2,9% (vs 13% ref).
- Mortalidad a 1 año: 5,7% (vs 15% ref).
- Supervivencia al año: 94,3% (vs 90% ref).
- Ningún paciente precisó ReTH iterativo durante el primer año.

Tabla 42. Análisis Benchmark de los ReTH-E.

Grupo Benchmark ReTH-E (n=35, 70%)	Referencia			Resultados Propios		
				Mediana (%)		
				Azul= % cumplimiento		
Hepatectomía receptor	≤4 h			100%		
Duración intervención	≤8,1 h			100%		
Transfusión CH 24 h	≤8 u			6 (65,7%)		
Necesidad diálisis	≤20%			2,9%		
Estancia UCI	≤6 d			4 (77,1%)		
Estancia hospitalaria	≤21 d			20 (54,3%)		
Morbimortalidad PO	Al alta	3 m	1 año	Al alta	3 m	1 año
Complicación Dindo ≥3a	≤60%	≤65%	≤72%	31,4%	31,4%	34,3%
CCI	≤40	≤48	≤72	20	22,9	28,6
Fallo primario del injerto	≤2,7%	≤2,7%	≤2,7%	0%	0%	0%
Sangrado intraabdominal	≤23%	≤23%	≤23%	11,4%	11,4%	11,4%
Complicación biliar (cualquiera)	≤15%	≤20%	≤30%	11,4%	17,3%	17,3%
Estenosis anastomótica	≤4%	≤14%	≤25%	2,9%	2,9%	2,9%
Estenosis no anastomótica	0 %	≤5%	≤5%	0%	0%	0%
Fuga biliar	≤9%	≤9%	≤9%	8,6%	8,6%	8,6%
Complicación arterial (cualquiera)	≤6%	≤15%	≤15%	2,9%	2,9%	2,9%
Mortalidad intrahospitalaria	13%			2,8%		
Mortalidad a 1 año	15%			5,7%		
Supervivencia al año	90%			94,4%		

CH= Concentrado de Hematíes, UCI= Unidad de Cuidados Intensivos, PO= Postoperatoria, CCI= Comprehensive Complication Index, m= Meses.

Por otra parte, también se analizaron los otros 15 pacientes sometidos a ReTH-E no considerados casos Benchmark (el 30% de los ReTH-E).

Los resultados de este análisis se muestran en la Tabla 43.

En este grupo de pacientes No Benchmark se cumplieron la mayoría de indicadores de calidad:

- Tasa de complicaciones mayores a 90 días: 53,3% (vs $\leq 65\%$ ref).
- Tasa de complicaciones mayores al año: 53,3% (vs 72% ref).
- CCI index a 1 año: 37,6 (vs 72 ref).
- Mortalidad intrahospitalaria: 0% (vs 13% ref).
- Mortalidad al año: 0% (vs 15% ref).
- Supervivencia al año: 100% (vs 90% ref).
- Dos pacientes precisaron ReTH iterativo durante el primer año de seguimiento (4%), uno urgente y el otro electivo.

Las variables en las que no se consiguió el cumplimiento (Tabla 43) fueron:

- Estancia hospitalaria (+6 días respecto a ref).
- % de FPI (n=1, 6,7% vs $\leq 2,7\%$ ref).
- Complicaciones biliares en general (40% al año vs $\leq 30\%$ ref).
- Y la fuga biliar en particular (33,3% vs $\leq 9\%$ ref).

Tabla 43. Análisis de los ReTH-E que no cumplen la consideración Benchmark.

Grupo No Benchmark ReTH-E (n=15, 30%)	Referencia			Resultados Propios		
				Mediana (%)		
				Azul= cumplimiento		
				Rojo= no cumplimiento		
Hepatectomía receptor	≤4 h			93,3%		
Duración intervención	≤8,1 h			93,3%		
Transfusión CH 24 h	≤8 u			7 (73,3%)		
Necesidad diálisis	≤20%			5,71%		
Estancia UCI	≤6 d			5 (66,7%)		
Estancia hospitalaria	≤21 d			27 (46,7%)		
Morbimortalidad PO	Al alta	3 m	1 año	Al alta	3 m	1 año
Complicación Dindo ≥3a	≤60%	≤65%	≤72%	53,3%	53,3%	53,3%
CCI	≤40	≤48	≤72	34,6	37,6	37,6
Fallo primario del injerto	≤2,7%	≤2,7%	≤2,7%	6,7%	6,7%	6,7%
Sangrado intraabdominal	≤23%	≤23%	≤23%	13,3 %	13,3%	13,3%
Complicación biliar (cualquiera)	≤15%	≤20%	≤30%	33,3 %	40%	40%
Estenosis anastomótica	≤4%	≤14%	≤25%	0 %	6,6%	6,6%
Estenosis no anastomótica	0 %	≤5%	≤5%	0%	0%	0%
Fuga biliar	≤9%	≤9%	≤9%	33,3 %	33,3%	33,3%
Mortalidad intrahospitalaria	13%			0%		
Mortalidad a 1 año	15%			0%		
Supervivencia al año	90%			100%		

CH= Concentrado de Hematíes, UCI= Unidad de Cuidados Intensivos, PO= Postoperatoria, CCI= Comprehensive Complication Index, m= Meses.

Además, se realizó otro análisis de los casos Benchmark de ReTH-E (n=35), comparándose con los puntos de corte establecidos para los valores Benchmark del TH1º (Tabla 44).

Tabla 44. Comparativa Grupo Benchmark ReTH-E con los Benchmark del TH.

Benchmark en TH1º (n=35 ReTH-E)	Referencia			Resultados Propios Mediana (%) <i>Azul= cumplimiento, Rojo= no cumplimiento</i>		
Duración intervención	≤6 h			77,1%		
Transfusión CH 24 h	≤3 u			6 (25,7%)		
Necesidad diálisis	≤8%			2,8%		
Estancia UCI	≤4 d			4 (77,1%)		
Estancia hospitalaria	≤18 d			20 (37,1%)		
Morbimortalidad PO	Al alta	3 m	1 año	Al alta	3 m	1 año
Complicación Dindo ≥3a	≤42%	≤54%	≤59%	31,4%	31,4%	34,3%
CCI	≤29,6	≤34,5	≤42,1	20	22,9	28,6
Complicación biliar (cualquiera)	≤12%	≤18%	≤28%	11,4%	17,3%	17,3%
Complicación arterial (cualquiera)	≤4,1%	≤4,4 %	≤4,4%	2,7%	2,9%	2,9%
Pérdida injerto	4 %	6 %	11 %	5,7%	5,7%	5,7%
Mortalidad	2 %	4 %	9 %	2,9%	2,9%	5,7%

CH= Concentrado de Hematíes, UCI= Unidad de Cuidados Intensivos, PO= Postoperatoria, CCI= Comprehensive Complication Index, m= Meses.

La supervivencia a 1, 3 y 5 años de los pacientes con ReTH-E que cumplieron los criterios Benchmark fue del 94,3%, 88,6% y 85,3%, mientras que la de los pacientes No Benchmark fue del 100%, 86,7% y 80% ($p=0,52$) (Figura 33).

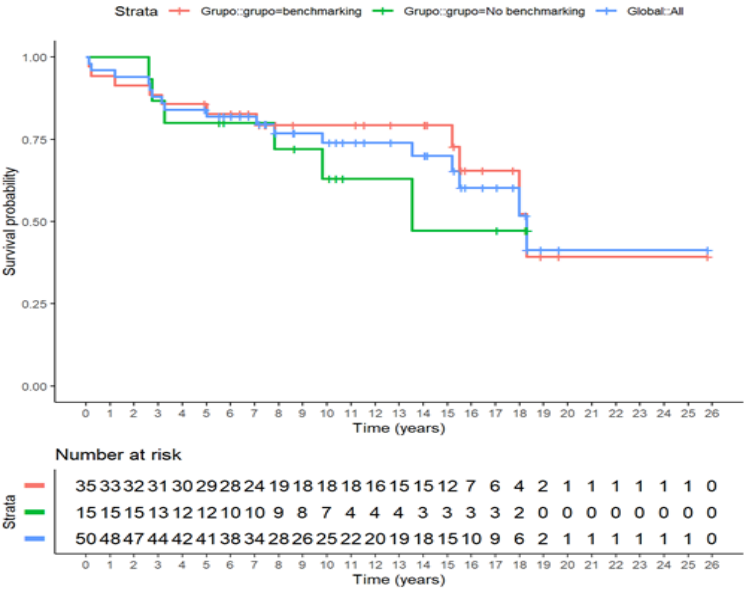


Figura 33. Supervivencia de los pacientes Benchmark vs No Benchmark.

Por otra parte, la supervivencia de los injertos a 1, 3 y 5 años en los casos con ReTH-E que cumplieron los criterios Benchmark fue del 94,3%, 85,7% y 80%, y la de los pacientes No Benchmark fue del 86,7%, 80% y 60% ($p=0,2$) (Figura 34).

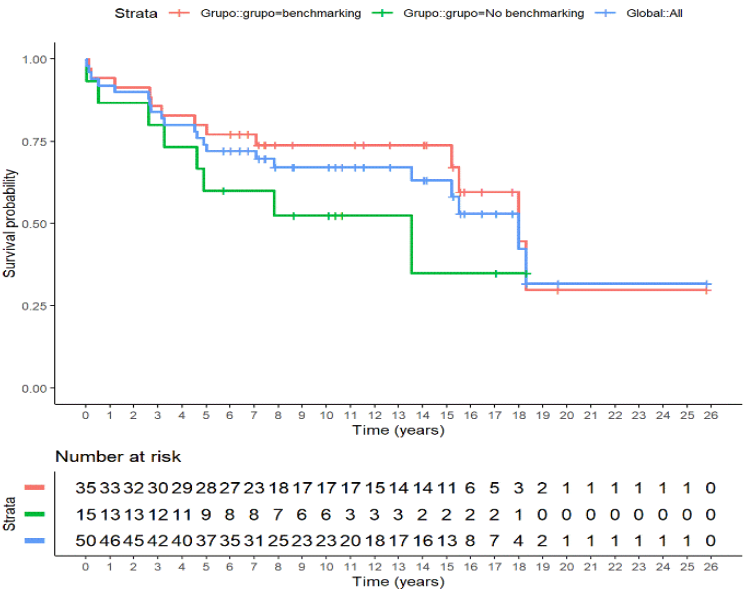


Figura 34. Supervivencia de los injertos Benchmark vs No Benchmark.

Por último, tanto la supervivencia al año de los pacientes con ReTH-E Benchmark (94,3%) como No Benchmark (100%) fue superior a la referencia Benchmark determinada para la supervivencia al año en el TH1º (91,6%).

6.4.1.3.- Conclusiones

Un 70% de los pacientes con ReTH-E fueron elegibles para su análisis Benchmark (vs 34% valor de referencia).

En los casos Benchmark se cumplieron todos los indicadores de calidad establecidos para el ReTH. Además, también se cumplieron la mayoría de los indicadores Benchmark del TH1º, a excepción de la transfusión intraoperatoria y la estancia hospitalaria.

Los casos considerados No Benchmark también cumplieron la mayoría de los indicadores de calidad establecidos para el ReTH, salvo la estancia hospitalaria, la tasa de FPI y el número de complicaciones biliares.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, Benchmark y No Benchmark, en la supervivencia de los pacientes y los injertos a 1, 3 y 5 años, probablemente debido al limitado tamaño muestral del estudio.

La supervivencia al año tanto de los ReTH-E Benchmark como de los ReTH-E No Benchmark fue superior a la supervivencia Benchmark definida para el TH1º.

6.4.2.- TEXTBOOK OUTCOMES EN RETRASPLANTE HEPÁTICO ELECTIVO

Los Textbook Outcomes (TO) definen el proceso de hospitalización ideal para un determinado procedimiento.

El ReTH comporta una morbilidad intra y postoperatoria significativamente mayor respecto al TH1º, lo que implica una supervivencia a 5 años aproximadamente un 20% menor.

Aún no se han definido los TO para el ReTH.

6.4.2.1.- Objetivo y Metodología

Con el objetivo de determinar el cumplimiento de los criterios de calidad, hemos comparado los resultados del ReTH-E en nuestro Centro con los TO definidos para el TH1º. De igual manera, este sub-estudio retrospectivo incluye los 50 ReTH-E (>30 días respecto al TH1º) realizados entre el 1/2/1996 y el 31/12/2019, con seguimiento hasta el 31/12/2023.

La definición de TO fue la empleada para el TH1º según Moris et al. en 2020⁷¹:

- Ausencia de mortalidad a 90 días*.
- Ausencia de complicaciones mayores o reintervención a 90 días.
- Ausencia de estancia prolongada en UCI (p50 serie referencia, <8 días).
- Ausencia de estancia hospitalaria prolongada (p50 ref, <23 días).

Consideramos clínicamente relevantes las diferencias del $\geq 10\%$ en los resultados de supervivencia entre los grupos estudiados (ReTH-E TO y ReTH-E No TO) y los valores de referencia para el TH1º.

*A diferencia de Moris et al., no hemos excluido del análisis de supervivencia ni las muertes acontecidas antes de los 90 DPO (n=1, 2%), ni las debidas a causa oncológica (n=1, 2% de nuestros pacientes vs 10,2% de los pacientes que comportaron la población con intención de analizar en su estudio).

6.4.2.2.- Resultados

Del total de 50 pacientes sometidos a un primer TH y ReTH-E en nuestro Centro, 1 falleció durante su estancia hospitalaria antes de los primeros 90 DPO (2%). La tasa de complicaciones mayores y reintervención quirúrgica a 90 días fue del 38% y 20%, respectivamente. La tasa de reintervención por cualquier causa, lo que incluye además de los procedimientos quirúrgicos los procedimientos endoscópicos y angio-intervencionistas, fue del 24%. Y las medianas de estancia en UCI y estancia hospitalaria fueron de 4,5 días y 21 días (Tabla 45).

Veintiuno de estos 50 pacientes (42%) cumplieron los TO (vs 33%, valor de referencia del TO para el TH1^o).

Por frecuencia, los eventos que generaron incumplimiento fueron (Tabla 45):

- 1- Estancia hospitalaria ≥ 23 días (46%).
- 2- Complicaciones mayores (38%).
- 3- Ingreso en UCI ≥ 8 días (20%).
- 4- Reintervención quirúrgica (20%).

Tabla 45. Análisis Textbook Outcomes del TH1^o en los pacientes con ReTH-E.

Criterios cumplimiento	Todos (n=50)	Cumplen TO (n=21)	No cumplen TO (n=29)
1- Éxito intrahospitalario	1 (2%)	0	1 (3,4%)
2- Éxito <90 DPO	1 (2%)	0	1 (3,4%)
3- Complicaciones mayores	19 (38 %)	0	19 (65,5%)
4- Reintervención (Qx, Ex, Rx)	12 (24 %)	0	12 (41,4%)
5- Estancia UCI ≥ 8 d	10 (20 %)	0	10 (34,5%)
Mediana estancia UCI	4,5 días	3,5 días	6 días
6- Estancia Hospitalaria ≥ 23 d	23 (46 %)	0	21 (72,4%)
Mediana estancia hospitalaria	21 días	15 días	29,5 días

DPO= Días Postoperatorios, Qx= Quirúrgica, Ex= Endoscópica, Rx= Radiológica, UCI= Unidad de Cuidados Intensivos, d= Días.

Los pacientes con TO presentaron una supervivencia del paciente a 1, 3 y 5 años del 100%, 90,5% y 81% (vs 96%, 93% y 91% ref), y una supervivencia del injerto a 1, 3 y 5 años del 100%, 90,5%, y 66,6% (vs 96%, 91% y 88%, valor de referencia del TO para el TH1^o) (p=0,36) (Tabla 46, Figuras 35 y 36).

En los pacientes sin TO la supervivencia del paciente a 1, 3 y 5 años fue del 93,1%, 86,2% y 86,2% (vs 100%, 90,5% y 81% grupo TO, p=0,19; vs 96%, 94% y 89% ref No TO TH1^o), y la supervivencia del injerto a 1, 3 y 5 años fue del 86,2%, 79,3% y 79,3% (vs 100%, 90,5, 66% grupo TO; vs 88%, 84% y 79%, valor de referencia de No cumplimiento del TO en TH1^o) (p=0,38) (Tabla 46, Figuras 35 y 36).

Tabla 46. Supervivencia del ReTH-E según el cumplimiento de los Textbook Outcomes definidos para el TH1^o.

Resultados supervivencia	Cumplen TO (n=21)	Vs ref.	No cumplen TO (n=29)	Vs ref.
Paciente 1 año	100 %	96 %	93,1 %	96 %
Paciente 3 años	90,5 %	93 %	86,2 %	94 %
Paciente 5 años	81 %	91 %	86,2 %	89 %
Injerto 1 año	100 %	96 %	86,2 %	88 %
Injerto 3 años	90,5 %	91 %	79,3 %	84 %
Injerto 5 años	66,6 %	88 %	79,3 %	79 %

TO= Textbook Outcomes, ref= Referencia.

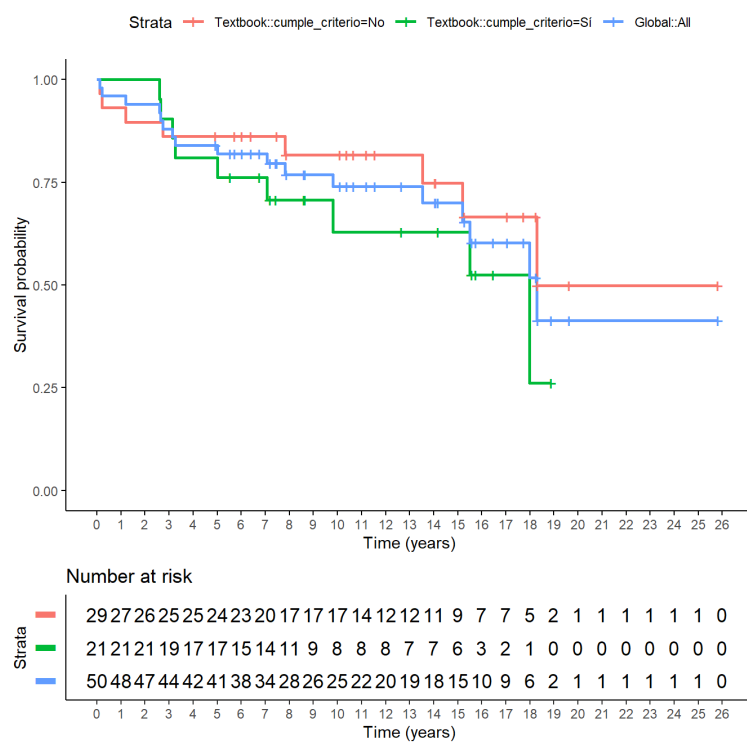


Figura 35. Supervivencia de los pacientes con y sin cumplimiento de los Textbook Outcomes definidos para el Trasplante Hepático Primario.

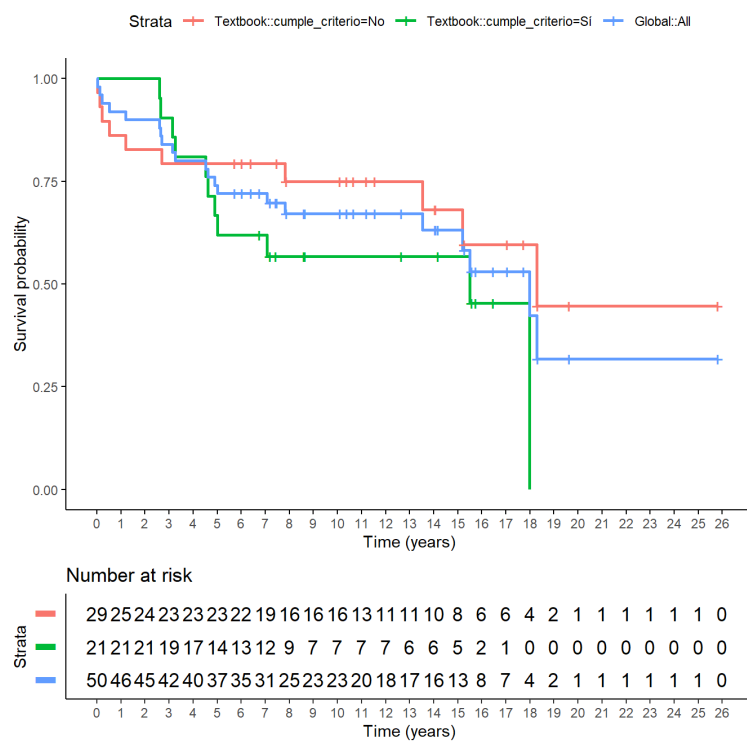


Figura 36. Supervivencia de los injertos con y sin cumplimiento de los Textbook Outcomes definidos para el Trasplante Hepático Primario.

6.4.2.3.- Conclusiones

Un 42% de los pacientes sometidos a ReTH-E cumplieron los TO postoperatorios definidos para el TH1^o (vs 33% valor de referencia).

Al igual que lo comunicado en el estudio de los TO para el TH1^o, la supervivencia a 5 años en pacientes sometidos a ReTH-E con cumplimiento de los TO no difirió de forma significativa respecto a los pacientes sin cumplimiento de los TO.

En nuestra experiencia, la supervivencia a corto y medio plazo en ambos grupos de pacientes con ReTH-E (con cumplimiento y sin cumplimiento de los TO) fue comparable a la supervivencia de referencia definida para el cumplimiento de los TO en el TH1^o.

6.5.- OTRAS MODALIDADES DE RETRASPLANTE: URGENTE Y PRECOZ

En este capítulo se analizan los resultados de las otras modalidades de ReTH: urgente (ReTH-U) y precoz (ReTH-P); y se comparan con los resultados derivados del grupo de pacientes con trasplante electivo (ReTH-E).

6.5.1.- Retrasplante Hepático Urgente (Día 0-7)

El número total de ReTH-U fueron 17 (tasa relativa de primer ReTH-U 1,13%). La mediana de edad fue de 55 años (33-65) y el 66,7% de los pacientes eran hombres. Las causas de indicación del TH1º fueron:

1. Cirrosis por OH y HCC (n=4, 23,6%).
2. Cirrosis por OH (n=3, 17,6%).
3. Cirrosis criptogénica (n=2, 11,8%).
4. Cirrosis por VHC (n=2, 11,8%).
5. Cirrosis por VHC y HCC (n=1, 5,9%).
6. CEP (n=1, 5,9%).
7. Hepatitis fulminante (n=1, 5,9%).
8. Polineuropatía amiloidótica familiar (n=1, 5,9%).
9. HTP idiopática (n=1, 5,9%).
10. Síndrome de Budd-Chiari (n=1, 5,9%).
11. HAI (n=1, 5,9%).

Las causas más frecuentes del fracaso del TH1º fueron:

1. FPI (n=9, 52,9%).
2. TAH (n=7, 41,2%).
3. Trombopenia severa refractaria tras recepción de un injerto de donante con púrpura trombocitopénica autoinmune (n=1, 5,9%).

La mediana de tiempo hasta el ReTH-U fue de 3 días (1-7), y 3 pacientes requirieron trasplantectomía y puesta en estado anhepático (17,6%) por síndrome tóxico.

La mediana de estancia en UCI antes del ReTH-U fue de 3 días (1-7), y después del ReTH-U fue de 6 días (1-32). La mediana de estancia hospitalaria fue de 31 días (2-76).

Nueve pacientes (52,9%) presentaron complicaciones mayores (Dindo-Clavien ≥ 3) a 30 DPO, incluyendo la muerte de 4 pacientes (23,5%). Dos pacientes requirieron reintervención quirúrgica durante el postoperatorio (11,8%) debido a TP y pérdida intravascular de un catéter, y 3 pacientes requirieron reintervención radiológica (17,6%) por trombosis arterial en dos casos y en uno por fuga biliar. Dos pacientes presentaron infección de herida quirúrgica (11,8%). Ninguno requirió reintervención radiológica. Además, un paciente falleció antes de los 90 DPO (5,9% relativo, 29,4% mortalidad absoluta) y otro requirió de embolización esplénica por trombopenia secundaria a esplenomegalia gigante e hiperesplenismo severo. Dos pacientes reingresaron antes de los 90 DPO (11,8%), uno por neumonía y otro para embolización esplénica. Por tanto, la tasa de complicaciones mayores a 90 días fue del 58,8%.

El 88,2% de los pacientes presentaron complicaciones médicas: IRA (52,9%), complicaciones infecciosas (52,9%), complicaciones cardiovasculares (52,9%), complicaciones neurológicas (35,3%), colangitis (17,6%), neumonía (11,8%) y rechazo agudo (5,9%).

A lo largo del seguimiento 11 pacientes fallecieron (64,7%). Las causas de muerte fueron:

1. Sepsis (n=3, 27,3%), por complicaciones derivadas del SARS-CoV-2 en 2 pacientes y neumonía en otro paciente.
2. Fallo multiorgánico (n=3, 27,3%).
3. Insuficiencia cardíaca con edema agudo de pulmón (n=2, 18,2%).
4. Neoplasias de novo (n=2, 18,2%), tipo pulmonar en un paciente y mesotelioma maligno en otro.
5. Cirrosis del injerto (n=1, 9,1%).

Ningún paciente fue retrasplantado de forma iterativa.

Con una mediana de seguimiento de 5,10 años, la supervivencia del paciente y del injerto a 1, 3 y 5 años fue del 64,7%, 58,8% y 52,9% (Figura 37).

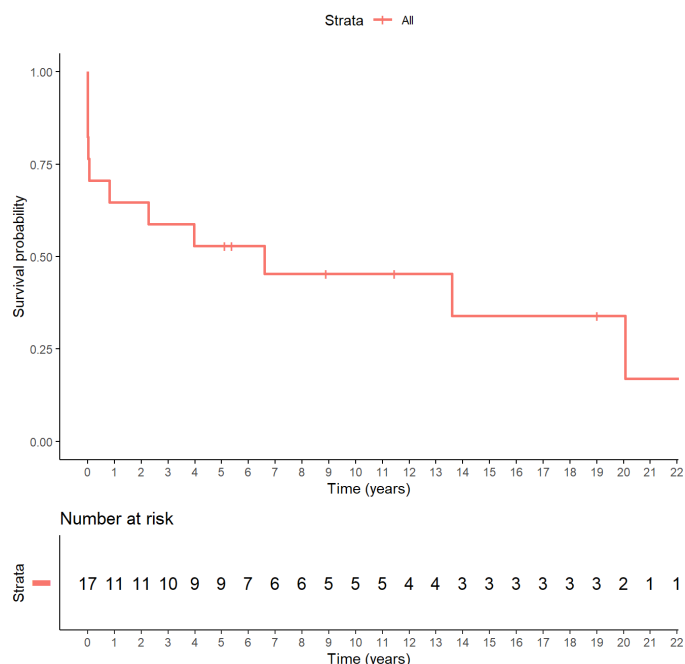


Figura 37. Supervivencia de los pacientes y los injertos tras el ReTH-Urgente.

6.5.2.- Retrasplante Hepático Precoz (Día 8-30)

En total se realizaron 8 ReTH-P (tasa relativa de primer ReTH-P 0,53%). En este caso, la mediana de edad fue de 44,5 años y todos los pacientes eran hombres.

Las causas de indicación del TH1º fueron:

1. Cirrosis por VHC (n=2, 25%).
2. Cirrosis por OH (n=2, 25%).
3. Cirrosis por OH y HCC (n=1, 12,5%).
4. CEP (n=1, 12,5%).
5. Cirrosis biliar secundaria (n=1, 12,5%).
6. Enfermedad de Caroli (n=1, 12,5%).

Las causas más frecuentes de fracaso del TH1º fueron:

1. TAH (n=5, 62,5%).
2. DPI severa (n=2, 25%).
3. Trombosis portal irrecuperable (n=1, 12,5%).

La mediana de tiempo hasta el ReTH-P fue de 17,3 días (8-29). Un paciente (12,5%) precisó trasplantectomía y puesta en estado anhepático.

La mediana de estancia en UCI previo al ReTH-P fue de 8 días (7-22), y tras el mismo fue de 6 días (3-40). La mediana de estancia hospitalaria fue de 52,5 días (14-134).

Cinco pacientes (62,5%) presentaron complicaciones mayores (Dindo-Clavien ≥ 3) a 30 DPO, incluyendo la muerte de 1 paciente (12,5%). Cuatro pacientes requirieron reintervención quirúrgica durante el postoperatorio (50%) debido a sangrado (n=3) y cierre abdominal diferido tras retirada de un packing hemostático (n=1). Un paciente requirió reintervención radiológica (12,5%) por estenosis de la anastomosis biliar, y ninguno requirió reintervención endoscópica. Un paciente presentó infección de herida quirúrgica (12,5%). Además, otros 2 pacientes fallecieron antes de los 90 DPO (25% relativo al periodo 0-30 DPO, 37,5% absoluto hasta 90 DPO) debido a sepsis de origen abdominal (n=2) y hemorragia cerebral (n=1), y otro requirió angio-intervencionismo por estenosis de la anastomosis arterial (12,5%). Tres pacientes requirieron reingreso (37,5%) por rechazo subagudo, pericarditis aguda y trombosis venosa profunda, respectivamente. La tasa de complicaciones mayores a 90 DPO fue del 87,5%.

El 87,5% de los pacientes presentaron complicaciones médicas: IRA (75%), complicaciones infecciosas (62,5%), neurológicas (62,5%), neumonía (50%), complicaciones cardiovasculares (50%), colangitis (25%), rechazo (12,5%).

A lo largo del seguimiento 7 pacientes fallecieron (87,5%), debido a:

1. Sepsis (n=2, 25%), por complicaciones derivadas del ReTH-P.
2. Neoplasias de novo (n=2, 25%), tipo cáncer de esófago en un paciente y carcinoma pulmonar metastásico en otro.
3. Hemorragia cerebral (n=1, 12,5%).
4. Rechazo subagudo refractario (n=1, 12,5%).
5. Cirrosis del injerto multifactorial en un paciente que requirió Re-ReTH electivo iterativo (n=1, 12,5%) por complicaciones biliares.

Con una mediana de seguimiento de 3,20 años, la supervivencia del paciente a 1, 3 y 5 años fue del 62,5%, 37,5% y 37,5%. Y la supervivencia del injerto a 1, 3 y 5 años fue del 62,5%, 25% y 25% (Figuras 38 y 39).

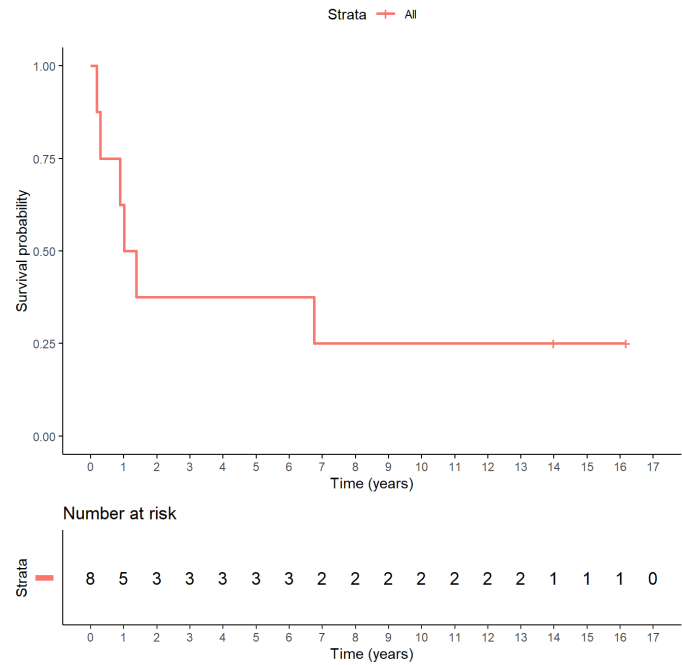


Figura 38. Supervivencia de los pacientes tras el ReTH-Precoz.

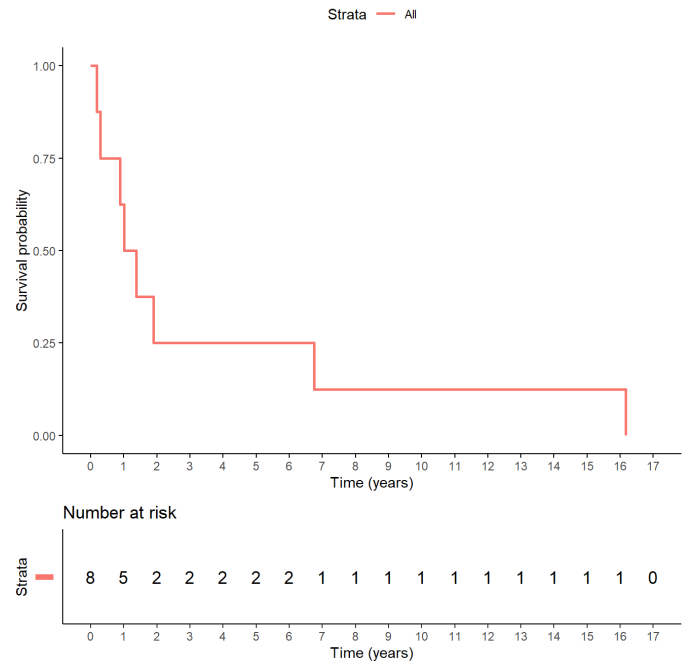


Figura 39. Supervivencia de los injertos tras el ReTH-Precoz.

6.6.- COMPARATIVA DE RESULTADOS ENTRE LAS DIFERENTES MODALIDADES DE RETRASPLANTE HEPÁTICO (URGENTE, PRECOZ Y ELECTIVO) Y EL TRASPLANTE HEPÁTICO PRIMARIO

La Tabla 47 muestra la comparativa de las supervivencias derivadas de cada modalidad de ReTH, apreciándose que la mayor supervivencia a corto, medio y largo plazo se da en los casos electivos, con una supervivencia de los pacientes y los injertos a 1, 3 y 5 años del 96%, 88% y 84%, y del 92%, 84% y 74%, respectivamente (Figuras 40 y 41).

En contrapartida, las menores supervivencias fueron las derivadas de los retrasplantes precoces, con un 62,5%, 37,5% y 37,5% de supervivencia de los pacientes a 1, 3 y 5 años; y un 62,5%, 25% y 25% de supervivencia de los injertos a 1, 3 y 5 años (Figuras 40 y 41).

En un escenario intermedio se encuentran los resultados del retrasplante urgente, con una supervivencia del paciente y del injerto a 1, 3 y 5 años del 64,7%, 58,8% y 52,9% (Figuras 40 y 41).

Todas estas diferencias en los resultados de supervivencia de los pacientes fueron estadísticamente significativas a 1, 3, 5 y 10 años ($p=0,0041$). Las supervivencias de los injertos a 1, 3 y 5 años también presentaron diferencias estadísticamente significativas ($p=0,014$) (Tabla 47).

Respecto a los resultados generales del ReTH (Tabla 48), se observó que:

- La estancia en UCI fue similar para los grupos urgente y precoz (mediana de 6 días), y en ambos casos superior al grupo electivo (mediana de 4,5 días).
- La estancia hospitalaria también fue mayor para el ReTH-P (52,5 días) y el ReTH-U (31 días) que para el ReTH-E (21 días).
- Los pacientes con ReTH-E tuvieron menores tasas de complicaciones mayores a 30 y 90 DPO, con un 38% y 38%. Sin embargo, la tasa de complicaciones mayores a 30 y 90 DPO para los pacientes con ReTH-U fue del 52,9% y 58,8%, y para los pacientes con ReTH-P del 62,5% y del 87,5%.

- La mortalidad durante la estancia hospitalaria o hasta los 90 días fue del 37,5% para el grupo ReTH-P, del 29,4% para el grupo ReTH-U, y del 2% para el grupo ReTH-E.
- Únicamente un paciente del grupo ReTH-E precisó de un ReTH iterativo urgente por FPI. En ninguno de los 3 grupos se requirió de un ReTH iterativo precoz.

Tabla 47. Comparativa de las supervivencias en los 3 tipos de ReTH.

Comparativa supervivencia (años)	Todos n=75	ReTH-U n=17	ReTH-P n=8	ReTH-E n=50	p.
Evento muerte (sí)	34 (45.3%)	11 (64.7%)	6 (75.0%)	17 (34.0%)	0.021
Muerte a 1 año	11 (14.7%)	6 (35.3%)	3 (37.5%)	2 (4.00%)	0.001
Muerte a 3 años	18 (24.0%)	7 (41.2%)	5 (62.5%)	6 (12.0%)	0.001
Muerte a 5 años	21 (28.0%)	8 (47.1%)	5 (62.5%)	8 (16.0%)	0.003
Muerte a 10 años	27 (36.0%)	9 (52.9%)	6 (75.0%)	12 (24.0%)	0.004
Pérdida inj a 1 año	13 (17.3%)	6 (35.3%)	3 (37.5%)	4 (8.00%)	0.007
Pérdida inj a 3 años	21 (28.0%)	7 (41.2%)	6 (75.0%)	8 (16.0%)	0.001
Pérdida inj a 5 años	27 (36.0%)	8 (47.1%)	6 (75.0%)	13 (26.0%)	0.014
Pérdida inj 10 años	46 (61.3%)	12 (70.6%)	7 (87.5%)	27 (54.0%)	0.131

ReTH= Retrasplante Hepático, U= Urgente, P= Precoz, E= Electivo, Tº= Tiempo, inj= Injerto.

Respecto a los resultados del grupo comparador con TH1º (supervivencia de los pacientes a 1, 3 y 5 años del 94%, 94% y 86%; y supervivencia de los injertos a 1, 3 y 5 años del 78%, 68% y 64%), únicamente los pacientes sometidos a retrasplante electivo mostraron supervivencias comparables a corto, medio y largo plazo (Tabla 48).

Además, en la siguiente comparativa también se pone de manifiesto que los resultados de morbilidad postoperatoria son claramente superiores en el retrasplante electivo que en los otros 2 tipos de ReTH, siendo el retrasplante precoz el que peores resultados presenta (Tabla 48).

Tabla 48: Comparativa de resultados perioperatorios en los 3 tipos de ReTH (urgente, precoz y electivo) y el TH1º.

Comparativa resultados perioperatorios	ReTH-U n=17	ReTH-P n=8	ReTH-E n=50	TH1º n=50
Estancia UCI (días)	6 (1-31)	6 (3-40)	4,5 (2-61)	4 (2-34)
Estancia hospitalaria (días)	31 (2-76)	52,5 (14-124)	21 (9-99)	15 (7-103)
Complicaciones mayores a 30 días	52,9 %	62,5 %	38 %	24 %
Complicaciones mayores a 90 días	58,8 %	87,5 %	38 %	36 %
Complicaciones quirúrgicas	29,4 %	62,5 %	38 %	18 %
Complicaciones médicas	88,2 %	87,5 %	76 %	70 %
Exitus estancia / 90 días	29,4 %	37,5 %	2 %	2 %
Reingreso a 90 días	11,8 %	37,5 %	8 %	28 %
(Re)ReTH urgente	0 %	0 %	2 %	0 %
(Re)ReTH precoz	0 %	0 %	0 %	4 %
(Re)ReTH electivo	0 %	12,5 %	12 %	30 %
Supervivencia paciente 1, 3, 5 años	64,7% 58,8% 52,9%	62,5% 37,5% 37,5%	96% 88% 84%	94% 94% 86%
Supervivencia injerto 1, 3, 5 años	64,7% 58,8% 52,9%	62,5% 25% 25%	92% 84% 74%	78% 68% 64%

ReTH= Retrasplante Hepático, U= Urgente, P= Precoz, E= Electivo, TH1º= Trasplante Hepático Primario, (Re)ReTH= Retrasplante Hepático caso TH1º / Retrasplante iterativo caso ReTH.

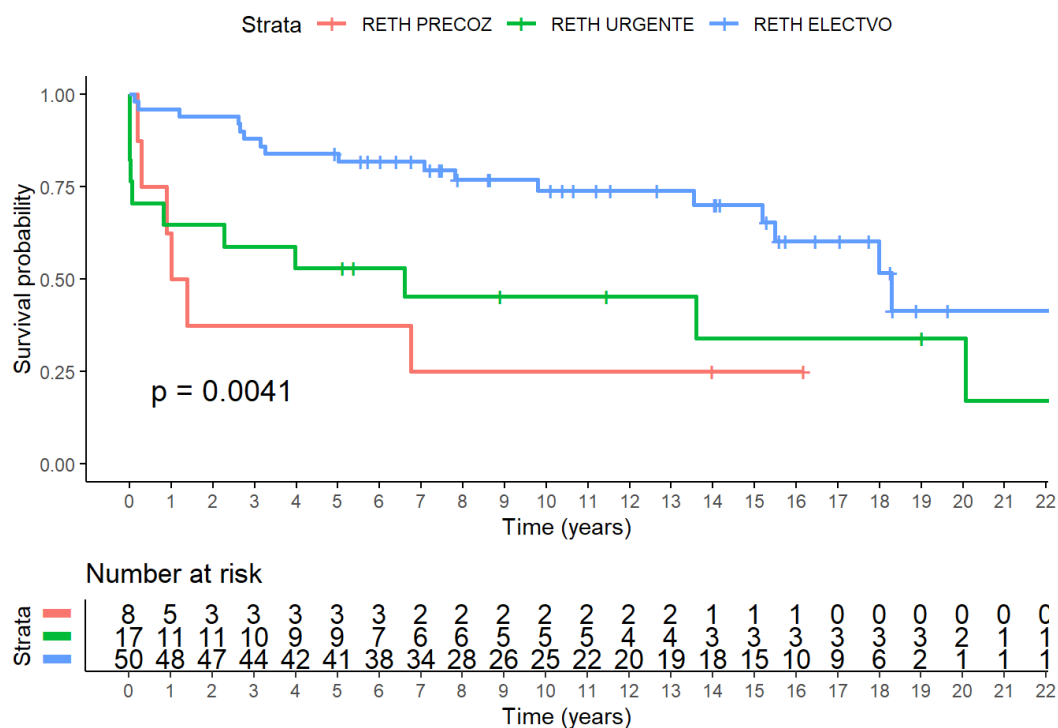


Figura 40. Comparativa de la supervivencia de los pacientes en función del tipo de Retrasplante Hepático realizado.

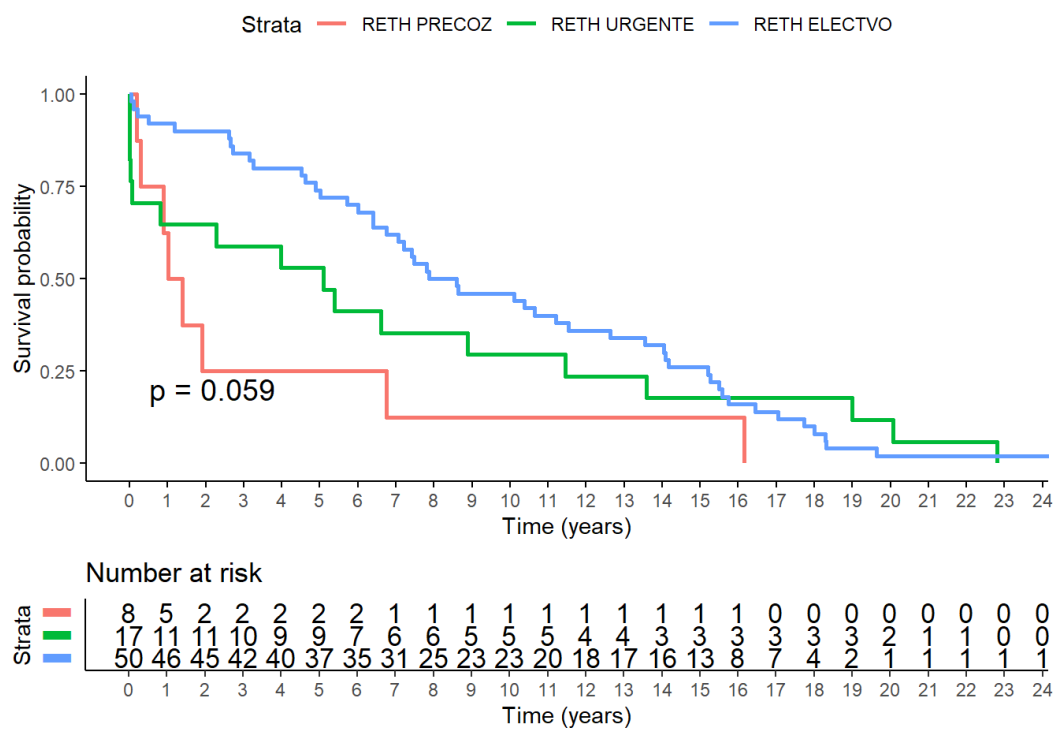


Figura 41. Comparativa de la supervivencia de los injertos en función del tipo de Retrasplante Hepático realizado.

6.7.- ESTUDIO ECONÓMICO DEL RETRASPLANTE HEPÁTICO ELECTIVO EN NUESTRO ÁREA DE SALUD. COMPARATIVA CON EL TRASPLANTE HEPÁTICO PRIMARIO

Desde el año 2016, la Organización Sanitaria Integrada (OSI) Ezkerraldea-Enkarterri-Cruces cuenta con un programa que gestiona el registro de todos los costes derivados de la atención sanitaria vinculados a un episodio asistencial, lo cual en este caso integra los costes del ingreso quirúrgico, los gastos intraoperatorios (correspondientes sólo al procedimiento del implante, sin incluir el de la extracción multiorgánica ni el mantenimiento del donante), la hospitalización en UCI y planta, y la asistencia posterior en los pacientes dados de alta con hospitalización a domicilio (HAD) a cargo de nuestra OSI hasta el momento en que son derivados a la consulta de seguimiento extrahospitalario.

6.7.1.- Objetivo y Metodología

Este sub-estudio tiene como objetivo conocer los gastos económicos que genera un ReTH-E en nuestro Centro, y compararlos con los gastos propios de un procedimiento de TH1º.

Para ello, se ha realizado un análisis de costes por procedimiento en los pacientes intervenidos de ReTH-E entre los años 2016-2019, comparándose con una muestra de igual número de pacientes sometidos a TH1º durante el mismo periodo temporal.

El gasto económico derivado de la asistencia posterior al alta hospitalaria en los pacientes a cargo de HAD únicamente pudo ser evaluada en los pacientes con residencia en nuestra OSI Ezkerraldea-Enkarterri-Cruces.

Además, se ha llevado a cabo otro estudio de costes adicional correspondiente al periodo 2020-2023 sobre dos muestras con el mismo número de pacientes e igualmente sometidos a ReTH-E y TH1º, que sirve como grupo control para obtener una comparativa prospectiva de la evolución de los costes.

6.7.2.- Resultados

6.7.2.1.- Periodo 2016-2019

Los pacientes con ReTH-E y domicilio dependiente de nuestra OSI (n=11) tuvieron una mediana de tiempo quirúrgico de 355 minutos (257-525), una mediana de estancia en UCI de 3 días (2-11) y una mediana de estancia hospitalaria de 26 días (11-67). El coste medio por procedimiento desde el ingreso hasta el alta fue de 55.202€ ± 15.036, sin contar con los gastos derivados de los cuidados postoperatorios a cargo del Servicio de HAD. Esta última información se dispone en 4 pacientes, los cuales tuvieron una duración de asistencia domiciliaria adicional tras el alta hospitalaria de 62,5 días (53-91), suponiendo un coste añadido de +8.571€ ± 1.356,5 (31,9€/día). La información procesada se muestra en la Tabla 49.

Los pacientes con TH1º pertenecientes al mismo periodo (n=11) tuvieron una mediana de tiempo quirúrgico de 320 minutos (220-440), con una mediana de estancia en UCI de 3 días (2-15) y de estancia hospitalaria de 15 días (7-47). El coste medio por procedimiento hasta el alta hospitalaria fue de 47.105€ ± 20.404. No se dispone de información sobre el proceso de HAD en este grupo de pacientes, al residir todos ellos en localidades no pertenecientes a nuestra OSI. La Tabla 50 contiene los datos de este grupo de pacientes.

De forma comparativa entre ambos grupos, el tiempo quirúrgico fue 35 minutos superior en el grupo ReTH-E, con una estancia en UCI similar (3 días) y una estancia hospitalaria mayor a los pacientes con TH1º (+ 11 días), lo que supuso un sobre coste del ReTH-E respecto al TH1º de +8.097€ (+14,7%) (Tabla 53).

Tabla 49. Indicadores económicos del Retrasplante Electivo (2016-2019).

Retrasplante Hepático Electivo 2016-2019 (n=11)						
Tº qco (min)	Estancia total (d)	Estancia planta (d)	Estancia UCI (d)	Hospi Dom (d)	Coste (€)	Coste sin Hospi Dom (€)
495	25	20	5	No disp	47.908	47.908
320	77	72	5	70	89.554	81.798
410	16	11	5	No disp	40.152	40.152
310	21	19	2	53	59.624	51.273
257	34	29	5	55	63.201	55.862
355	11	9	2	91	39.337	29.312
375	32	29	3	No disp	59.596	59.596
525	18	15	3	No disp	43.760	43.760
315	33	30	3	No disp	64.896	64.896
495	28	17	11	No disp	79.015	79.015
305	26	23	3	No disp	53.649	53.649
355	26	20	3		58.245	55.202

Tº qco= Tiempo Quirúrgico, D= Días, Hospi Dom= Hospitalización a Domicilio, Disp= Disponible.

Tabla 50. Indicadores económicos del Trasplante Primario (2016-2019).

Trasplante Hepático Primario 2016-2019 (n=11)						
Tº qco (min)	Estancia total (d)	Estancia planta (d)	Estancia UCI (d)	Hospi Dom (d)	Coste (€)	Coste sin Hospi Dom (€)
295	10	8	2	No disp	37.322	37.322
240	23	20	3	No disp	48.369	48.369
314	15	12	3	No disp	44.249	44.249
330	16	12	4	No disp	29.175	29.175
300	24	21	3	No disp	50.748	50.748
330	14	9	5	No disp	47.980	47.980
345	9	7	2	No disp	31.711	31.711
440	47	32	15	No disp	100.844	100.844
325	10	7	3	No disp	26.963	26.963
320	22	18	4	No disp	59.622	59.622
265	11	9	2	No disp	41.169	41.169
320	15	12	3		47.105	47.105

Tº qco= Tiempo Quirúrgico, D= Días, Hospi Dom= Hospitalización a Domicilio, Disp= Disponible.

6.7.2.2.- Periodo 2020-2023

Durante el periodo de estudio posterior, 2020-2023, los pacientes en los que se realizó el ReTH-E (n=11) tuvieron un tiempo quirúrgico de 355 minutos (256-600), con una estancia en UCI de 6 días (2-26) y una estancia hospitalaria de 21 días (9-96). El coste medio por procedimiento derivado desde el ingreso hasta el alta fue de 82.025€ (61.346-133.739). Se dispone de información sobre los cuidados postoperatorios a cargo de HAD en 4 pacientes, con una mediana de 68 días (24-83) y un coste adicional de +9.259,75€ \pm 4.374,5 (38,1€/día) (Tabla 51).

En este segundo periodo los pacientes con TH1^o (n=11) tuvieron un tiempo quirúrgico de 300 minutos (284-459), una estancia en UCI de 5 días (3-14) y una estancia hospitalaria de 17 días (9-23). El coste por procedimiento fue de 67.288€ \pm 13.741. Los costes de HAD disponibles en 6 pacientes muestran una estancia de 74,5 días (13-83) y un gasto añadido de +10.554€ \pm 4.691,4 (27€/día) (Tabla 52).

Comparando ambos grupos, el tiempo quirúrgico fue 55 minutos superior en el grupo ReTH-E, con un día más de estancia en UCI y una estancia hospitalaria 4 días mayor. El sobrecoste por procedimiento de ReTH-E fue de +14.737€ (+17,9%) (Tabla 53).

Tabla 51. Indicadores económicos del Retrasplante Electivo (2020-2023).

Retrasplante Hepático Electivo 2020-2023 (n=11)						
Tº qco (min)	Estancia total (d)	Estancia planta (d)	Estancia UCI (d)	Hospi Dom (d)	Coste (€)	Coste sin Hospi Dom (€)
384	29	23	6	No disp	79.778	79.778
357	11	9	2	No disp	62.352	62.352
368	15	11	4	No disp	69.248	69.248
297	14	8	6	71	79.636	69.630
305	18	15	3	65	71.512	61.741
335	9	3	6	No disp	61.346	61.346
256	48	22	26	No disp	98.175	98.175
600	24	10	14	83	114.492	100.579
355	34	28	6	No disp	76.654	76.654
332	96	83	13	No disp	133.739	133.739
443	21	11	10	24	92.386	89.037
355	21	12	6		85.393	82.025

Tº qco= Tiempo Quirúrgico, D= Días, Hospi Dom= Hospitalización a Domicilio, Disp= Disponible.

Tabla 52. Indicadores económicos del Trasplante Primario (2020-2023).

Trasplante Hepático Primario 2016-2019 (n=11)						
Tº qco (min)	Estancia total (d)	Estancia planta (d)	Estancia UCI (d)	Hospi Dom (d)	Coste (€)	Coste sin Hospi Dom (€)
295	19	14	5	No disp	61.687	61.687
345	18	15	3	72	78.621	68.106
286	18	4	14	No disp	68.489	68.489
295	12	6	6	13	57.580	55.770
459	13	6	7	77	66.632	53.813
380	17	12	5	67	87.131	77.488
288	9	6	3	83	63.266	49.023
383	14	7	7	79	86.289	71.991
300	21	18	3	No disp	63.659	63.659
284	23	19	4	No disp	70.318	70.318
432	16	8	8	No disp	99.821	99.821
300	17	12	5		73.045	67.288

Tº qco= Tiempo Quirúrgico, D= Días, Hospi Dom= Hospitalización a Domicilio, Disp= Disponible.

6.7.2.3.- Comparativa del incremento del gasto entre ambos periodos

El incremento del coste económico entre los periodos 2016-2019 y 2020-2023, sin contar los gastos adicionales de la HAD, fue de +26.823€ para el ReTH-E (un 32,7% más) y de +20.183€ para el TH1º (un 30% más). De forma comparativa respecto al TH1º, el ReTH-E tuvo un incremento del coste económico de +6640€, con una mediana de tiempo quirúrgico de +20 minutos y una mediana de estancia hospitalaria -7 días (Tabla 53).

Probablemente el encarecimiento del material sanitario tras la pandemia del SARS-CoV-2, el gradual incremento del coste de la asistencia médica y la progresiva inflación de la economía también hayan contribuido sustancialmente a la observación de estas diferencias.

Tabla 53. Comparativa de los indicadores económicos entre ambos periodos (2016-2019 y 2020-2023).

ReTH-E vs TH1º	2016-2019	2020-2023	Consideración
Tº quirúrgico	+35 minutos	+55 minutos	Dif: +20 min. A considerar correcto
Estancia hospital	+11 días	+4 días	Dif: - 7 d. A considerar correcto
Coste sin H. a Domicilio	+8.097€ (+14,7%)	+14.737€ (+19,7%)	+26.823€ para el ReTH-E (+32,7%) +20.183€ para el TH1º (+30%) Dif: +6.640€. A considerar correcto
<i>Coste con H. a Domicilio</i>	<i>+11.140€</i>	<i>+12.348€</i>	<i>+27.148 para el ReTH-e (+31,8%)</i> <i>+25.940 para el TH1º (+35,5%)</i> <i>Dif: +1.208€. A considerar con missing data. Información 2016-2019 sobre el coste de HAD en el grupo TH1º no disponible</i>

ReTH-E= Retrasplante Hepático Electivo, TH1º= Trasplante Hepático Primario, Tº= Tiempo, H= Hospitalización, Dif= Diferencia, min= Minutos, d= Días.

7.- DISCUSIÓN

La hipótesis de esta Tesis surgió debido a que en las estadísticas nacionales del RETH y en las internacionales del ELTR y de la UNOS, los resultados de los retrasplantes siempre se mostraban muy inferiores a los del trasplante primario. Sin embargo, en nuestro Centro, aparentemente, los resultados de supervivencia de los pacientes retrasplantados y de los pacientes con trasplantes primarios no parecían llamativamente diferentes. Advertimos que algunos casos de retrasplantes tempranos tenían resultados inferiores, pero, en general, el postoperatorio y la supervivencia a largo plazo de los casos con retrasplantes tardíos era más favorable. Por ello, decidimos valorarlos en función del intervalo temporal transcurrido respecto al primer TH, y observamos que, efectivamente, existían claras diferencias según la consideración temporal desde el trasplante primario. De modo que decidimos estudiar los 3 tipos de ReTH (urgente, precoz y electivo), pero nos centramos fundamentalmente en la modalidad electiva (>30 días desde el trasplante primario), por ser el grupo con un mayor número de pacientes.

Para tratar de establecer una no inferioridad en los resultados de morbimortalidad y supervivencia, comparamos los 50 procedimientos de ReTH-E que habíamos realizado entre el 1/2/1996 y el 31/12/2019, con otros 50 procedimientos de primer TH seleccionados de entre todos los trasplantes primarios realizados en el mismo periodo temporal, según un matcheo 1:1 mediante un propensity score basado en la edad (± 3 años), el TIF (± 30 minutos) y el año de la intervención quirúrgica (± 1 año); de forma que las características de ambos grupos de pacientes fueran homogéneas y no incurriéramos en un sesgo de selección muestral, circunstancial o temporal.

7.1.- Incidencia e Indicaciones del Retrasplante Hepático Electivo

Nuestro protocolo inicial del Programa de Trasplante Hepático de Euskadi, publicado en noviembre de 1995, únicamente incluía las siguientes indicaciones para el ReTH: FPI, TAH aguda, estenosis sintomática de la vía biliar intrahepática y rechazo resistente al tratamiento, una vez se producía daño irreversible del injerto con insuficiencia hepática o colestasis crónica sintomática⁷².

Esta restricción inicial en las indicaciones del ReTH se fue flexibilizando con la gradual aceptación de la premisa que se aplica al TH1^o, según la que teóricamente se debería proceder al ReTH en el momento en que la expectativa de vida del paciente fuese inferior a la ofrecida por el mismo⁷³ y si se esperan supervivencias por encima del 50% a los 5 años²³.

Desde el reemplazo de la ciclosporina por el tacrolimus como principal inmunosupresor a partir de mediados de la década de los años 90, el rechazo, que era una de las principales indicaciones de ReTH-E, se convirtió en una causa cada vez menos frecuente de pérdida del injerto. En nuestra serie, solo 4 pacientes (8%) recibieron un ReTH-E por este motivo.

Nuestra causa más frecuente de indicación de ReTH-E fue la recidiva de la enfermedad de base (58%). Los antivirales de acción directa contra el VHC, introducidos en la práctica clínica hace 10 años, han disminuido la necesidad de retrasplante por recurrencia vírica, estabilizan la fibrosis caso que esta persista y mejoran la supervivencia del injerto tras el TH⁷⁴. Por todo ello, en la última década las causas que más frecuentemente han motivado la indicación de un ReTH-E han sido las recidivas de otras enfermedades de base, principalmente autoinmunes colestásicas. En segundo y tercer lugar por orden de indicación del ReTH-E tenemos las complicaciones biliares irresolubles (28%) y consecuencias más o menos tardías de la TAH (18%, con un 12% de colangiopatía isquémica).

En comparación, las causas más frecuentes de indicación en los ReTH realizados a partir del 8^o día recogidas en el estudio nacional RETRASPLAN fueron la recurrencia de la enfermedad de base (30,35%), la colangiopatía isquémica (26,78%) y el rechazo crónico (18,75%)¹⁰.

Rana et. al., a partir de los datos de la UNOS sobre 49.288 receptores trasplantados entre el 2002 y el 2011 reportaron una tasa de primer ReTH del 5,5%⁷⁵, lo cual es ligeramente superior a la tasa de primer ReTH de nuestra serie (4,98%). En su serie, el análisis de 2.714 pacientes retrasplantados mostró una proporción del 19% de ReTH realizados la primera semana (vs 22,7% en nuestra serie), un 20% entre los días 8 y 30 (vs 10,7% en nuestra serie) y un 61% de ReTH-E

realizados más allá del mes (vs 66,7% en nuestra serie); con la particularidad de que solamente consideraron a estudio los ReTH que se llevaron a cabo antes del primer año tras el TH1º (33% del total de sus ReTH-E). La semejanza de estas proporciones define una distribución trimodal en la temporalidad del ReTH que así mismo resulta congruente con la designación que para las diferentes modalidades de ReTH hemos empleado en esta Tesis (“urgente” entre el 0-7º DPO, “precoz” entre el 8º-30º DPO y “electivo” >30º DPO).

Los resultados que este estudio arrojó fueron que las causas del fallo del primer injerto en ReTH considerados tempranos (<1 año desde el TH1º) se debieron a: durante la primera semana, el FPI (43,1%) y la TAH (27,6%); durante el primer mes, la TAH (55,3%) y el FPI (26%); y durante el primer año, la TAH (34,1%) y las complicaciones biliares (30,8%). Estos porcentajes de incidencia también se asemejan a los ocurridos en nuestra casuística, donde las etiologías más frecuentes en el caso del ReTH-U fueron el FPI (52,9%) y la TAH (41,2%), y en el caso del ReTH-P la TAH (62,5%) y la DPI severa (25%).

En nuestro análisis del ReTH-E no se establece un corte de temporalidad al año del TH1º, por eso nuestras indicaciones más frecuentes fueron la recurrencia de la enfermedad de base (58%), seguido de las complicaciones biliares (28%) y la TAH (18%). Pero considerando las causas de ReTH-E en nuestros 15 pacientes en los que este se realizó antes del año, la proporción de TAH (40%) y complicaciones biliares (33%) sí son semejantes a los comunicados por Rana et al. Por otra parte, la comparativa de las supervivencias sólo fue similar para los casos de ReTH-U (65%, 59% y 54% a 1, 3 y 5 años según Rana vs 64,7%, 58,8% y 52,9% en nuestra serie), siendo en nuestro caso la supervivencia de los pacientes inferior para los ReTH-P (62,5%, 37,5% y 37,5% vs 75%, 67% y 57% según Rana), pero muy superior para los ReTH-E (96%, 88% y 84% en nuestra serie vs 68%, 57% y 52% entre el primer mes y el año, y 81%, 73% y 64% más allá del año según Rana).

Convenimos con autores como Zimmerman, que recomienda prudencia en las indicaciones de ReTH con MELD >25, pacientes en ventilación mecánica, insuficiencia renal, edad avanzada y realización entre los días 8 y 30 respecto al

TH1⁰⁷⁶. Y es interesante matizar que igualmente fuimos prudentes, pero a la vez pioneros, en el establecimiento de otras indicaciones controvertidas de ReTH, como fue el caso de los pacientes con VIH y cirrosis. La participación en el estudio multicéntrico internacional de Agüero et al.⁷⁷, con el mayor número de pacientes de la serie, permitió estudiar el ReTH en 37 pacientes seropositivos (un 6% del total), y concluyó que en los casos sin carga viral detectable la supervivencia era igual a otros grupos de pacientes, y que ninguno de ellos murió por complicaciones del VIH. Por ello, la cirrosis asociada a la infección VIH, hoy día se valora y se controla como cualquier otra indicación de TH y ReTH.

7.2.- Morbimortalidad Postoperatoria del Retrasplante Hepático Electivo

En nuestro grupo de pacientes con ReTH-E la morbilidad mayor, definida con los criterios Dindo-Clavien ≥ 3 , se concentró durante el primer mes (38%), mientras que en el grupo de pacientes con TH1⁰ la morbilidad mayor se incrementó durante el segundo y el tercer mes, ya que el porcentaje absoluto de complicaciones Dindo-Clavien ≥ 3 a 90 DPO prácticamente se igualó entre ambos grupos (38% en ReTH-E y 36% en TH1⁰). En el grupo TH1⁰ la morbilidad mayor a 1 mes fue del 24% y se observó un incremento significativo ($p=0,021$) del 12% en el número de complicaciones mayores durante el segundo y tercer mes postoperatorio, lo cual situó la morbilidad mayor a 90 días en un 36%. Esta circunstancia no se dio en el grupo ReTH-E, cuya morbilidad mayor a 30 y 90 DPO fue igual (38% y 38%). Sin embargo, no hay que subestimar la consideración de la morbilidad acumulada, porque algunos pacientes con complicaciones mayores previas pudieron presentar otras complicaciones mayores que no modificaron dichos porcentajes en términos absolutos.

De forma concreta, se constató una mayor incidencia de complicaciones quirúrgicas precoces en el grupo ReTH-E (38% vs 18%), como el sangrado (14% vs 6%), y la fuga biliar (16% vs 8%). Mientras que en el grupo TH1⁰ se observaron más estenosis (8% vs 0%) y TAH (4% vs 2%), y se requirió de 2 ReTH-P, entre el 8º y el 30º DPO, debido a DPI severa y TAH (vs 1 ReTH-U por FPI en el grupo ReTH-E).

Igualmente, durante los primeros 30 DPO la tasa total de reintervenciones fue superior para el grupo ReTH-E (24%) que para el grupo TH1° (16%), con un mayor número de reintervenciones quirúrgicas (20% vs 16%) y endoscópicas (4% vs 0%), pero con un menor número de reintervenciones radiológicas (16% vs 22%) en el grupo ReTH-E.

Sin embargo, durante el primer mes postoperatorio la proporción de complicaciones médicas fue similar entre ambos grupos (76% en ReTH-E vs 70% en TH1°), con una distribución por tipo comparable (IRA 44% en ReTH-E vs 40% en TH1°, infecciosas 34% vs 42%, neurológicas 16% vs 18%, rechazo 12% vs 16%, cardiovasculares 6% vs 6%, neumonía 4% vs 6% y colangitis 4% vs 4%).

Estas diferencias de morbilidad que a priori se observan más en el grupo ReTH-E probablemente respondan a la natural dificultad que implica el realizar un segundo TH diferido y al proceso perioperatorio propio de una reintervención. Y es que la mediana transfusional de CH fue significativamente mayor en el grupo ReTH-E (6 vs 3,5, $p < 0,001$), así como el tiempo quirúrgico (290 vs 232 minutos, $p < 0,001$) y el pico de GPT (868 vs 586 U/L, $p = 0,014$). No obstante, la tasa de reingreso a 90 DPO fue claramente superior en el grupo TH1° (28% vs 8%), también de forma estadísticamente significativa ($p = 0,019$) al compararlo con el grupo ReTH-E. Quizás la mayor estancia hospitalaria del ReTH-E (21 vs 15 días), que permite diagnosticar y controlar un mayor número de complicaciones mientras se permanece ingresado, podría justificar que estos pacientes posteriormente reingresen menos que los pacientes con un TH1°, quienes suelen ser dados de alta precozmente y tienden a diagnosticarse de algunas complicaciones una vez se encuentran en su domicilio.

La mortalidad postoperatoria observada ha sido muy baja, con únicamente un fallecimiento dentro los primeros 90 DPO en cada grupo (2%). En el caso del grupo ReTH-E, la muerte fue debida a una disfunción multiorgánica en el contexto de un coma vigil, y en el grupo TH1° fue por una miocarditis por CMV asociada a aspergilosis.

La mayoría de publicaciones sobre ReTH centran sus resultados en la supervivencia de los pacientes y los injertos, y en muchas de ellas no categorizan la morbilidad según el tipo de ReTH (urgente/precoz/electivo), por lo que es difícil establecer comparaciones. Nuestra tasa de mortalidad y complicaciones mayores en el grupo ReTH-E es relativamente baja y comparable a 90 días a la del TH1°. Pero si comparamos estas cifras con las complicaciones de los ReTH que hemos denominado como “urgentes” y “precoces” estas dejarían de ser comparables con las del TH1°. Por ejemplo, la mortalidad hospitalaria en los casos urgentes fue del 23,5% y del 12,5% en los precoces, y la tasa de complicaciones mayores a 90 DPO del 58,8% en los urgentes y del 87,5% en los precoces. Estos peores resultados iniciales coinciden con los incrementos de mortalidad postoperatoria en el ReTH no tardío respecto al TH1° descritos por diferentes autores como Pfitzman⁷⁸ o Ghobrial⁷⁹.

Un estudio unicéntrico del Hospital 12 de Octubre incluyó 54 casos de ReTH, con aproximadamente un tercio de ellos realizados entre el día 4° y el 30° y un 50% en situaciones urgentes⁸⁰. Reportó de forma global (para todos los tipos de ReTH) un 23,9% de mortalidad postoperatoria y un 76,3% de morbilidad, lo cual puede estar próximo a nuestras cifras de morbilidad en el ReTH-U y el ReTH-P.

En otro estudio unicéntrico del Grupo de Bellvitge sobre 149 ReTH segregaron la temporalidad del ReTH en “precoz” (0-7° DPO) y “tardío” (>7° DPO)⁸¹. La mortalidad hospitalaria en el grupo de ReTH por ellos denominado “precoz” fue del 20%, similar a la de nuestros pacientes con ReTH-U (23,5%), y también fue similar la tasa de reintervención en este grupo, del 18% (vs 18,6% en nuestros ReTH-U). Su grupo de ReTH considerado “tardío” no es comparable a nuestro grupo de pacientes considerados electivos, pues en nuestro caso electivo se define como >30 días respecto al TH1° y en su caso “tardío” incluye a los pacientes con ReTH realizados tanto entre el 8° y 30° DPO como más allá del 30° DPO; y hay que tener en cuenta que los peores resultados en morbilidad se dan precisamente entre el 8° y el 30° DPO respecto al TH1°.

La sepsis como causa principal de mortalidad descrita en la literatura para el ReTH ha coincidido con la causa más frecuente de muerte durante el seguimiento en nuestra cohorte (35,3%), pero no hemos observado un incremento en la mortalidad respecto al grupo de pacientes con un TH1º, cuya causa más frecuente de muerte fueron los tumores de novo (36,8%). En segundo lugar están las causas cardiovasculares en el grupo ReTH-E (29,4%) y las infecciosas en el grupo TH1º (21,1%).

En el año 2014 se comunicaron los resultados del Estudio multicéntrico sobre el estado del retrasplante electivo en España¹⁰ (estudio RETRASPLAN), en el cual participamos, y que incluyó los datos de 12 Centros, con un total de 224 casos de ReTH realizados más allá del 7º día respecto al TH1º. La tasa global de morbilidad, que incluye cualquier tipo de complicación a 90 DPO, fue del 76,44%, igual a la acontecida en nuestros pacientes con ReTH-E, que fue del 76% y mayoritariamente debido a complicaciones médicas.

La distribución de las complicaciones recogida en nuestra serie varió en orden respecto a la experiencia nacional, en la que las de causa infecciosa ocuparon el primer lugar con un 59,5% (vs 34% en nuestra serie, segundas en frecuencia), seguido de las renales con un 34,4% (vs 44% en nuestra serie, que fueron las más frecuentes); y en tercer y cuarto lugar estuvieron las biliares 28,8% (vs 16% en nuestra serie) y las vasculares 20% (vs 16% en nuestra serie).

7.3.- Supervivencia de los Pacientes y los Injertos tras el Retrasplante Electivo

El estudio español RETRASPLAN arrojó una supervivencia global en los receptores de un ReTH realizado más allá del 7º día respecto al TH1º del 67,56% al año, el 58,43% a los 3 años y el 53,04% a los 5 años¹⁰. Los datos del ELTR muestran una supervivencia a 5 años para los ReTH tardíos o electivos del 55%, similares a los datos españoles y claramente menores al 65% comunicado para los casos de TH1º^{09,13}.

Según el RETH, en 2018 el número de TH realizados en España en las 3 décadas anteriores superaba los 20.000, con una supervivencia a 5 años del 72,6%²³, lo cual coincide con la supervivencia que, considerando todos los tipos de ReTH, hemos obtenido en nuestra serie unicéntrica (72% a 5 años). En este registro nacional los pacientes retrasplantados entre la primera semana y el primer mes presentaron unos resultados especialmente malos, con supervivencias a 5 años inferiores al 25%⁹. Esta caída en la supervivencia también se observa en nuestros pacientes con ReTH-P (37,5% a 5 años), motivo por el que consideramos que deberían constituir un claro subgrupo diferente al del ReTH-U (≤ 7 días), cuya supervivencia a 5 años según el registro fue del 52,5%, cifra similar, aunque algo inferior a la de nuestros pacientes con ReTH-U (57,9%).

Sobre los factores con una implicación pronóstica negativa, aspecto en el que profundizaremos más adelante, convenimos con la apreciación de algunas publicaciones que matizan que los ReTH llevados a cabo entre el día 8 y el día 30 tras el TH1^o constituyen un grupo muy concreto, por los malos resultados que sistemáticamente presentan^{1,2,9}, con hasta un 67% de mortalidad perioperatoria⁸². Es por ello que denominamos “precoz” al ReTH realizado entre el 8^o y el 30^o día tras el TH1^o. En nuestro estudio de los pacientes con ReTH-P las supervivencias a 1, 3 y 5 años fueron del 62,5%, 37,5% y 37,5%, claramente inferiores respecto a las observadas en el ReTH-E (96%, 88% y 84%) y en el ReTH-U (64,7%, 58,8% y 57,9%), además de forma estadísticamente significativa ($p=0,003$). Estos resultados coinciden con las diferencias descritas sobre la temporalidad en la que se realiza el ReTH y los resultados de supervivencia derivados, que son mejores entre los DPO 0-7 y más allá del año tras el TH1^o⁸³. También son superponibles a los datos publicados por la Universidad de California en 2005 sobre el riesgo relativo (RR) de muerte según la modalidad de ReTH, con un RR de 1 para el ReTH-U (durante la primera semana), un RR de 1,37 para el ReTH-P (entre los días 8^o y 30^o) y un RR de 0,858 para el ReTH-E (más allá del mes)⁸⁴. Las diferencias de riesgo en la mortalidad para cada modalidad de ReTH (urgente/precoz/electivo) asimismo son coherentes a la nomenclatura empleada esta Tesis.

El objetivo principal de nuestro estudio fue contrastar la supervivencia a corto, medio y largo plazo de los pacientes sometidos a un ReTH-E (>30 días) cuando estos son comparados con receptores de un TH1º de similar edad, año en que se realizaron las cirugías y TIF. Los resultados observados a 1, 3 y 5 años muestran una supervivencia de los pacientes con un ReTH-E del 96%, 88% y 84%, y de los pacientes con un TH1º del 94%, 94% y 86%. Estos resultados cuestionan el dogma de que la supervivencia del ReTH es sistemáticamente inferior a la del TH1º, habiendo conseguido supervivencias muy superiores a las cifras comunicadas a nivel nacional y europeo. En nuestro caso, al considerar el ReTH-E como una excepción al MELD, realizamos una evaluación multidisciplinar y personalizada de cada potencial indicación de trasplante. Esta forma de valoración de los pacientes, el momento de realización del ReTH (antes de que se produzca el deterioro clínico e inmunológico), los aspectos de la técnica quirúrgica y la profilaxis tanto del rechazo (impregnación previa de inmunosupresores y regímenes secundarios) como de las enfermedades infecciosas (multirresistencias y patógenos fúngicos) pensamos que son algunos de los motivos que determinan nuestros buenos resultados ante tantas y tan complejas circunstancias. Como puntos clave, destacaríamos el hecho de tratar de optimizar el estado previo del receptor frente a ciertas indicaciones de mayor riesgo, como la colangiopatía isquémica o la recurrencia de enfermedades autoinmunes, el exhaustivo manejo peri y postoperatorio que siempre nos esforzamos en llevar a cabo, la posibilidad de priorizar en lista a los pacientes que más se beneficiarían de un ReTH, así como el establecer una asignación de los donantes más óptimos a algunos de los receptores más necesitados.

Por otra parte, las diferencias que hemos observado en la supervivencia de los injertos pueden resultar paradójicas, ya que fueron inferiores para el grupo TH1º, con un 78%, 68% y 64% a 1, 3 y 5 años; en comparación con un 92%, 84% y 74% para el grupo ReTH-E. La explicación que para ello postulamos es que al seleccionarse informáticamente una muestra de 50 pacientes comparables, a partir de una población total de 1419 pacientes que contaban con un TH1º, las variables del grupo ReTH-E de edad (en muchos casos sujetos jóvenes y con patologías de base que pueden recurrir) y de TIF (por lo general superior al habitual en el TH1º) pudieron influir en la respectiva pérdida del injerto o la mayor

necesidad posterior de un ReTH, evento observado en mayor proporción en los pacientes del grupo TH1°. De hecho, y cómo se comentó en la contextualización de los resultados de este estudio, nuestra tasa total de ReTH es del 5,4%, lo cual dista del porcentaje observado en esta sub-población de TH1° empleada como grupo comparador.

De cualquier manera, al analizar y cotejar el resto de variables pre y perioperatorias no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en las indicaciones del TH1° (aunque existe una mayor proporción de cirrosis por VHC en el ReTH-E y de cirrosis por OH en el TH1°), las características demográficas y las escalas de funcionalidad hepática (con una práctica igualdad en los valores de la edad, el sexo, el IMC, la talla, el peso, el Child-Pugh, el MELD y el MELD-Na).

Cabe mencionar que únicamente se observaron diferencias con significación estadística entre ambos grupos en el DRI y la edad de los donantes (menores en el grupo ReTH-E, por adecuar el uso de ciertos donantes de teórica mejor calidad para unos receptores con un peor perfil de base), el tiempo en UCI de los donantes (que sin embargo fue menor en el grupo TH1°), el tiempo quirúrgico (58 minutos mayor en el grupo ReTH-E), la mediana transfusional de CH (6 en ReTH-E vs 3,5 en TH1°) y el pico de GPT postoperatorio (que fue mayor para el grupo ReTH-E: 868 vs 586 U/L).

En nuestro estudio, la comparativa de las diferentes modalidades de ReTH (urgente/precoz/electivo) puso de manifiesto que los resultados de supervivencia a 1, 3, 5 y 10 años son estadísticamente superiores en el trasplante electivo, siendo el trasplante precoz el que peores resultados presenta, y encontrándose el trasplante urgente en un escenario intermedio ($p=0,0041$).

Estas apreciaciones ya comenzaron a comunicarse en la última década del pasado siglo, con la consideración de que el ReTH-E tenía un pronóstico significativamente mejor que aquellos ReTH realizados en un contexto urgente/precoz^{85,86}.

7.4.- Factores Predictivos en el Retrasplante Hepático Electivo

Existen amplias revisiones sobre el ReTH, como la de Kitchens et al⁸³., en las que se definen como factores que afectan negativamente al pronóstico los donantes >60 años, la insuficiencia renal, los valores MELD >25-30, contar con más de 1 ReTH, el carácter precoz del ReTH (entre el 7º y el 30º DPO), TIF >12 horas y el uso de injertos procedentes de donación en split y DCD. Sobre estos parámetros, en nuestra práctica clínica, el uso de donantes con un menor DRI y edades inferiores, en comparación con los del grupo TH1º, ha podido ser una circunstancia favorecedora de los buenos resultados en la supervivencia de los pacientes y los injertos tras el ReTH-E. De hecho, el Documento de Consenso en ReTH-E de la SETH aplicado a nuestro ámbito recomienda evitar el uso de donantes >70 años o con esteatosis >30%²³. Esta actitud coincide con la proposición de Dakroub et al., por la que se presuponen mejores resultados con el uso de donantes de menor edad⁸⁷. Al igual que otros autores como Segev et al., que proponen no emplear para el ReTH injertos procedentes de donantes mayores de 70 años, si es posible⁸⁸; o Martí et al., que describen peores resultados con el empleo de donantes con edades >60 años⁸⁹.

Es evidente que la identificación de los factores de riesgo presentes tanto en el donante como en el receptor pueden ser de utilidad para tratar de esclarecer los motivos que limitarían la indicación del ReTH-E, de ahí la cantidad de escalas de valoración propuestas en la literatura. Por norma general, en nuestra práctica clínica no solemos contraindicar este procedimiento por cuestiones técnicas (constan casos con TP o TAH compleja, arterioesclerosis, abdómenes multiopeados, etc), edad avanzada (5 pacientes cuentan con más de 65 años), IMC elevado (que fue de 37 kg/m² en un paciente, próximo a lo considerado contraindicación relativa por muchas Sociedades), desnutrición grave (2 pacientes presentaban IMC ≤18,5 kg/m²) o antecedente de ReTH previo (5 pacientes cuentan con 2 Re-ReTH y uno cuenta con un total de 4 TH).

En el Documento de Consenso de la SETH de 2018 se recoge la recomendación de que es preciso disponer de algún score de indicación para el ReTH-E, siendo el MELD el más utilizado. A diferencia de lo resultante de una encuesta nacional

a los Grupos españoles de TH, donde el 93% empleaba el Índice de Rosen para contraindicar el ReTH-E ante valores $>20,5^{23}$, nuestro Grupo no aplica explícitamente los modelos de valoración definidos para el ReTH-E, puesto que entendemos esta indicación como una excepción al MELD, con la correspondiente posibilidad de priorización individualizada conforme a las circunstancias clínicas de cada potencial receptor. De hecho, los valores del MELD y MELD-Na que en nuestro estudio observamos fueron prácticamente iguales en ambos grupos de pacientes: 15 vs 15 y 16,5 vs 17; y lo mismo sucedió con la proporción del Child-Pugh, que fue de un 20% y 20% categoría A, un 44% y 42% categoría B y un 36% y 38% categoría C en el grupo ReTH-E y el grupo TH1^o, respectivamente.

El análisis univariante de las variables que hemos estudiado mostró una asociación estadísticamente significativa respecto a la muerte en los casos con valores superiores de la TAM durante la medición intraoperatoria de flujos (78 mmHg vs 65,7 mmHg) a igualdad de los valores del gasto cardiaco. Esta última observación podría explicarse por la necesidad de uso de drogas vasoactivas que generan vasoconstricción en el contexto de una baja reserva funcional, circulación hiperdinámica, vasoplejia y disfunción diastólica, circunstancias descritas en algunos pacientes con cirrosis hepática⁹⁰. Desafortunadamente existe una falta de datos en la medición de los flujos de los pacientes correspondientes a los primeros años de la cohorte, al no implementarse esta técnica de rutina hasta mediados de los 2000, y en algunos casos más recientes, donde tampoco se recogieron todos los parámetros hemodinámicos y del mantenimiento anestésico; por lo que esta asociación con la TAM, aunque estadísticamente significativa, debe interpretarse con reserva. Por último, las cifras elevadas de GPT antes del ReTH-E se aproximaron mucho a la significación estadística (96 vs 67 U/L) ($p=0,057$).

Por otra parte, respecto a la pérdida del injerto, tuvieron significación estadística un tiempo en lista de espera inferior para el TH1^o (52 vs 128 días), cifras elevadas de GPT antes del ReTH-E (96 U/L vs 60 U/L), y, de nuevo, valores de TAM superiores a igualdad del gasto cardiaco (77,1 vs 64,4 mmHg).

Por lo tanto, aunque ninguna variable se mostró estadísticamente significativa en los análisis multivariantes, en base a los resultados de los análisis univariantes podríamos considerar como posibles predictores de mal pronóstico las cifras elevadas de GPT preoperatorias, un tiempo corto en lista de espera en el TH1º (probablemente debido a una peor situación funcional basal), y cifras de TAM elevadas durante la medición intraoperatoria de flujos.

No hemos utilizado ningún injerto split para receptores de un ReTH. Sin embargo, no nos planteó ninguna duda la utilización de 2 hígados procedentes de donación en DCD, ya que en nuestra experiencia los resultados con este tipo de injertos y los obtenidos por donación en muerte encefálica se han mostrado equivalentes⁹¹. En la misma línea, Allen et al. han comunicado iguales supervivencias en ReTH y TH1º con el uso de injertos procedentes de DCD⁹². Por último, el contar con más de un ReTH previo tampoco ha supuesto una limitación a la hora de indicar otro ReTH iterativo, lo cual realizamos en 7 casos.

Coincidiendo con Azoulay et al., creemos que la adecuación de un buen donante para los receptores de un ReTH-E se asemeja a la doctrina de que los mejores resultados se obtienen con los mejores donantes⁶⁷.

7.5.- Similitud de Resultados entre el Retrasplante Hepático Electivo y el Trasplante Hepático Primario en la Literatura

En los años 90 del pasado siglo, los estudios que empezaron a comparar la supervivencia obtenida con el ReTH respecto al TH1º arrojaron unas cifras de supervivencia del 62% y 47% a 1 y 5 años para el ReTH, y del 83% y 74% para el TH1º; es decir un 21% y un 27% menor tanto a corto como a largo plazo⁹³. Datos americanos referentes a la primera década del presente siglo muestran una clara diferencia entre la supervivencia del TH1º y la del ReTH, de en torno al 15-20%, tanto a 1 como a 5 y 10 años²². Estas diferencias coinciden con los resultados globales del TH y el ReTH en España.

Según datos del RETH⁹, entre 1984 y 2016 se recogieron 20.845 TH, que fueron comparados con 1.907 procedimientos de ReTH, de los cuales 1.713 fueron un primer ReTH y 159 un segundo ReTH (Tabla 54, Figura 42). Los resultados de supervivencia descritos empeoran según el número de TH que un mismo paciente requiere, y son significativamente peores en los casos de un segundo, tercer o cuarto TH. Así, en el RETH la supervivencia al año, 3 años y 5 años para el primer injerto fue del 80,7%, 72,2% y 66,4%; para el segundo injerto del 61,9%, 54,3% y 48,4%; y para el tercer injerto del 46,4%, 41,6% y 36,6%.

Tabla 54. Supervivencia según el número de Trasplantes Hepáticos recibidos, en el periodo 1984-2016 (datos del RETH¹⁶).

Supervivencia	1 mes	3 meses	1 año	3 años	5 años	10 años	15 años	20 años
1 ^{er} injerto (20.845)	91,4%	87,6%	80,7%	72,2%	66,4%	54,9%	44,5%	35,3%
2 ^o injerto (1.713)	78,4%	70,2%	61,9%	54,3%	48,4%	38,8%	32,2%	25,2%
3 ^{er} injerto (159)	65%	56,7%	46,4%	41,6%	36,6%	28,5%	21,4%	19,7%

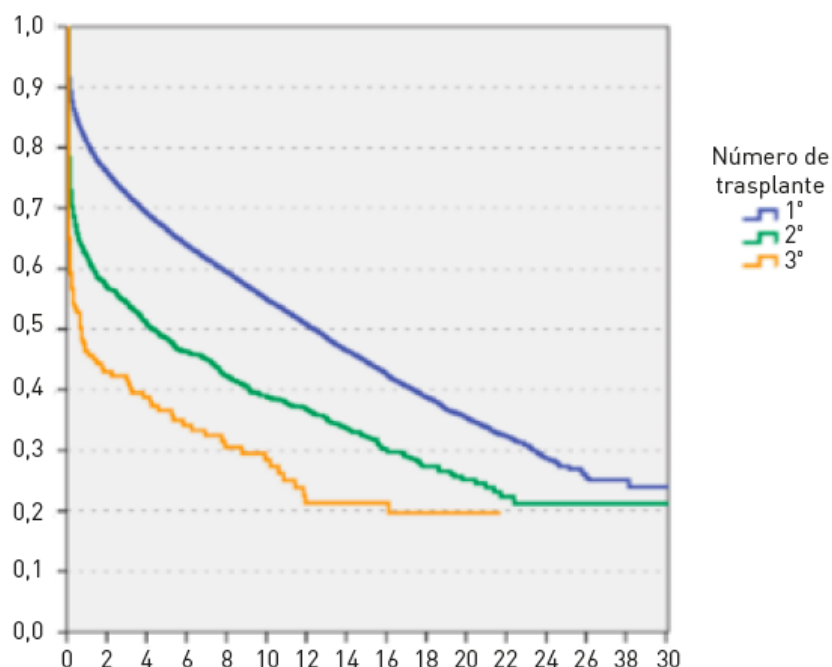


Figura 42. Supervivencia según el número de Trasplantes Hepáticos recibidos, en el periodo 1984-2016. Tomado del RETH¹⁶.

Al comparar estos resultados con los obtenidos en nuestro estudio, observamos que de forma global la supervivencia de nuestros injertos tras el ReTH (en todas sus modalidades) fue del 82,7% al año, 72% a los 3 años y 64% a los 5 años, cifras prácticamente iguales a las de un primer injerto recogidas en el RETH⁹.

El análisis bruto de estos datos no permite establecer una comparativa de nuestros resultados con los datos del RETH según la categorización de los diferentes tipos de ReTH (urgente/precoz/electivo). No obstante, en nuestra serie de 50 ReTH-E, la supervivencia de los injertos tras el primer ReTH fue del 96%, 84% y 74% a 1, 3 y 5 años, lo cual es claramente superior a lo registrado a nivel nacional para la supervivencia del injerto tras un TH1^o (80,7%, 72,2% y 66,4%) y para la supervivencia del segundo injerto (61,9%, 54% y 48%) independientemente del momento del ReTH⁹.

Por otra parte, según la experiencia nacional acumulada, casi la mitad de las muertes tras los procedimientos de ReTH ocurrieron antes de los 90 DPO, con un 27,8% de las mismas durante la primera semana. Mientras que en el grupo con TH1^o, la mortalidad dentro de los primeros 90 días fue inferior al 25%, lo cual sitúa la frecuencia de este evento cercana al doble para los pacientes retrasplantados (Figura 43).

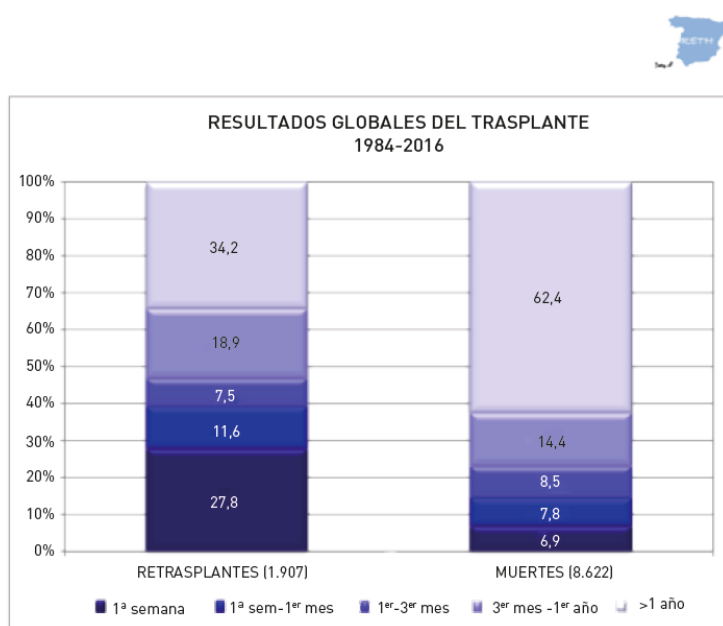


Figura 43. Mortalidad postrasplante hepático, comparando el Retrasplante Hepático con un Primer Trasplante Hepático, en el periodo 1984-2016 (datos del RETH¹⁶).

Cabe destacar que la mortalidad a 90 días ocurrida tanto en nuestros pacientes del grupo ReTH-E como del grupo TH1^o fue prácticamente nula (2% en ambos casos), lo cual contrasta con la mortalidad postrasplante registrada en el RETH.

De manera similar a la exposición de los resultados del RETH, recientemente se ha publicado la experiencia acumulada por los Países Bajos en ReTH, con un total de 391 procedimientos que se comparan con 2.387 procedimientos de TH1^o⁹⁴. A lo largo del tiempo constatan una mejoría en la supervivencia derivada del ReTH, siendo a 5 años del 70,1% en el periodo 1979-2000 y del 72,1% en el periodo 2000-2017. A pesar de que concluyan que los resultados de supervivencia son comparables a los del TH1^o, la supervivencia a 5 años para el caso del ReTH es del 70,8%, y para el TH1^o del 74% (misma cifra esta última que la supervivencia a 5 años del total de nuestros ReTH, incluyendo los urgentes, los precoces y los electivos); con una elevada tasa de ReTH del 14,1% en su casuística (versus un 5,4% en nuestra serie).

Con el transcurso de los años se constataron mejoras en la supervivencia del ReTH, pero no fue hasta 2018 que los resultados, motivados por el desarrollo de los antivirales de acción directa contra el VHC, se empezaron a mostrar equivalentes respecto a los del TH1^o, al menos a 1 y 3 años. Croome et al., en un estudio que incluyó 413 ReTH realizados entre 2002 y 2017 en 3 Centros de la Clínica Mayo, estudiaron la supervivencia en 3 etapas: 2002-2007 (n=181), 2008-2012 (n=138) y 2013-2017 (n=94)⁹⁵. Observaron unas tasas de respuesta viral sostenida tras el ReTH del 10,3%, 22,5% y 100% para cada una de las eras, lo cual influyó positivamente en los resultados de los pacientes retrasplantados a partir del año 2013, concluyendo que es a partir de entonces cuando los resultados del ReTH son similares a los del TH1^o. De los 94 pacientes correspondientes a esta última etapa, la mayoría (81,9%) eran ReTH-E, y como factores pronóstico identificaron la menor edad de los donantes en este periodo ($38,3 \pm 13,5$ años), la menor edad de los receptores ($52,6 \pm 12,4$ años), menores TIF ($5,5 \pm 2,6$ horas) y DRI más bajos (1,36 en la era 3). Con ello, la supervivencia de los injertos tras el ReTH entre 2013-2017 en estos Centros fue del 88,7% y 84,2% a 1 y 3 años (vs 96% y 88% a 1 y 3 años en toda nuestra serie de pacientes con ReTH-E, desde 1996 hasta 2019).

Otro estudio del año 2023 que ha mostrado unos resultados relativamente equivalentes entre el ReTH y el TH1⁰, aunque también con ciertos matices, fue el de Kaldas et al., de la Universidad de California⁷³. Al igual que Croome et al., realizaron un sub-análisis de 93 casos de ReTH practicados a partir de 2.012, coincidiendo con la etapa de erradicación del VHC, que fueron comparados con 922 casos de TH1⁰. Excluyendo del análisis a aquellos pacientes con una supervivencia inferior a los 12 meses, observaron que a 5 años la supervivencia del ReTH fue del 84% y la del TH1⁰ del 87%. Este 87% de supervivencia en su grupo de pacientes con TH1⁰ (n=922) es prácticamente igual a la observada en nuestro grupo comparador (n=50, 86%); y su 84% de supervivencia en ReTH coincide con la supervivencia de nuestro grupo ReTH-E (84%). Sin embargo, en nuestro estudio, si bien el objetivo no era comparar la supervivencia general del ReTH (incluyendo todas sus modalidades) respecto al TH1⁰, tampoco hemos excluido del análisis a los pacientes con una supervivencia inferior al año, por lo que estos resultados que consideran de equivalencia deberían interpretarse con precaución. Otra particularidad fue que estos autores, además de haber descartado los casos de fallo precoz del injerto, también descartaron del análisis de supervivencia los casos de recidiva del VHC, y precisamente son estas dos de las indicaciones con una menor supervivencia tras el ReTH^{36,81,96,97}.

Los factores del donante que Croome et al. identifican como influyentes favorablemente en el pronóstico coinciden con las características de los donantes que con mayor frecuencia se asignan a los receptores de un ReTH⁹⁵. Igualmente, según Dakroub et al., en los ReTH los donantes son más jóvenes y se utilizan menos injertos parciales. En su estudio, los receptores de un ReTH también son más jóvenes y con un menor IMC que los de un TH1⁰, y, además, las cifras de albúmina en el ReTH también eran inferiores y los pacientes retrasplantados presentaron un mayor porcentaje de ascitis, EH y DM, y TIF más prolongados⁸⁷.

Todo ello coincide con las características de los donantes recogidos tanto en nuestro grupo de estudio del ReTH-E como en nuestro grupo comparativo del TH1⁰. Las diferencias con significación estadística que entre ellos observamos fueron un DRI para los donantes del grupo ReTH-E menor (1,54 [0,88-2,66] vs 1,78 [0,94-2,99], p=0,023) y una edad de los donantes inferior en el grupo ReTH-

E (54 años [14-75] vs 62,5 años [15-85]), $p=0,010$), aunque la categorización por donante >65 años no mostró diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0,098$). Por ello, pensamos que uno de los factores que más ha podido influir en la equivalencia de resultados entre ambos grupos de pacientes ha sido el efecto de la calidad de los injertos, factor extensamente reconocido para el éxito del TH en general y para el del ReTH en particular⁴⁵. Aunque es preciso un mayor número de estudios para definir cuáles serían otros parámetros óptimos relacionados con el donante y los tiempos quirúrgicos, según las Guías Clínicas Europeas parece que el uso de donantes añosos y los TIF >8 horas son factores críticos en el contexto del ReTH⁴⁵.

Sobre la realización de más de un ReTH, la mayoría de estudios muestran una disminución de la supervivencia en los casos de Re-ReTH o ReTH iterativos. Marudanayagam et al. llevaron a cabo un análisis de 2.437 procedimientos de TH realizados a lo largo de 25 años⁹⁸, en el que la supervivencia al año, 3 años y 5 años para los 193 casos de ReTH fue del 66%, 61% y 57%; mientras que para los 23 casos en los que se realizó un segundo ReTH fue del 45%, 40% y 40%; y para los 6 pacientes en los que se realizó un tercer ReTH la supervivencia al año fue del 24% y a los 3 años nula. Además, las tasas de mortalidad postoperatoria comunicadas por Akpinar et al. en una serie de 39 pacientes con 3 o más TH fueron del 25% para aquellos con 2 ReTH, del 14% para los que tuvieron 3 ReTH y del 50% para los que habían recibido 5 injertos⁹⁹. Esta mortalidad postoperatoria a 90 días en el contexto de más de un ReTH, según Memeo et al., podría ser predecida por el uso de vasopresores, el acontecimiento de sepsis perioperatoria, el FPI como indicación, el MELD, el carácter urgente del Re-ReTH y las cifras de creatinina e INR¹⁰⁰.

Según el Documento de Consenso de la SETH de 2018²³, en nuestro medio se desaconseja la realización de un tercer TH. Sin embargo, datos del registro Eurotransplant publicados en la pasada década mostraron un 7% de tasa de ReTH, con un claro gap en la supervivencia entre el primer y el segundo TH, pero sin tantas diferencias entre el tercer y el cuarto TH¹⁰¹.

7.6.- Consideraciones Éticas, de Calidad y Economía

El hecho de ofrecer a un paciente más de una oportunidad mientras que otros no son considerados para TH1º por presentar factores de mal pronóstico, o que incluso algunos pacientes mueran en lista de espera, plantea un dilema que compromete a todos los principios éticos: autonomía, no maleficencia, beneficencia, justicia, utilidad, dignidad y honestidad. Por otra parte, es sabido que los resultados en términos de morbilidad, supervivencia y calidad de vida en el ReTH son peores que tras un primer TH. Y todo ello va unido a un incremento de los costes por procedimiento respecto al TH1º.

En 1993 Powelson et al. cuestionaron la conveniencia de indicar el ReTH por la mayor posibilidad de supervivencia que se obtendría con el TH1º en otros pacientes¹⁰². Además, en muchas series, más del 75% de la mortalidad tras el ReTH se ha comunicado en los primeros 6 meses postoperatorios^{103,104}, lo cual puede limitar las probabilidades de supervivencia en comparación con otras indicaciones. Muchas de estas muertes ocurren en pacientes que probablemente fueran candidatos subóptimos para este procedimiento. Por ello, valorar la futilidad comporta uno de los aspectos más complejos en la toma de decisiones ante pacientes candidatos a un ReTH.

En una editorial publicada por Biggins en 2012, para evitar entrar en el terreno de la futilidad este autor propone el desarrollo de Guías Clínicas que descarten incluir en lista para ReTH a pacientes con una supervivencia esperada a 5 años inferior al 50%, y sacar de lista a aquellos pacientes con una supervivencia esperada al año menor al 50%⁶⁸. Esta apreciación es acorde al Documento de Consenso de la SETH de 2018, que establece como recomendación indicar el ReTH sólo en aquellos casos con una supervivencia esperada a 5 años superior al 50%²³. Este Documento también incluye la consideración de que ofrecer un tercer o cuarto injerto a un mismo paciente parece desproporcionado. Sin embargo, en nuestra escasa población de 6 pacientes con más de un ReTH únicamente 2 (33,3%) fallecieron antes de transcurridos 5 años desde el último im-

plante; si bien uno de ellos lo hizo 1 mes antes de cumplir los 5 años de supervivencia, lo cual justificaría los dilemas que frecuentemente surgen en torno a los principios de utilidad y justicia, así como sobre el beneficio de supervivencia.

El concepto de beneficio de supervivencia individual tiene en cuenta los principios de urgencia (mortalidad en lista en lista de espera) y de utilidad (mortalidad postrasplante). Bajo una política de asignación basada en este beneficio de supervivencia individual, un injerto sería asignado a aquel receptor en lista de espera en el que se estime una mayor diferencia entre la predicción de supervivencia tras el TH y la predicción de supervivencia sin realizarse el mismo. Sin embargo, el principio de supervivencia global tiene más en cuenta el pronóstico, considerando por ejemplo además del MELD las características del donante, y trata de asignar el órgano a aquella pareja donante-receptor con más años de vida salvados tras el TH. Por tanto, esta política de asignación daría prioridad para trasplantarse a aquellos receptores con mejores resultados tras el TH¹⁰⁵. Teniendo en cuenta que los resultados del ReTH históricamente se han mostrado inferiores a los del TH¹⁰, la aplicación de sistemas de asignación basados en esta premisa del beneficio individual podría limitar la asignación de injertos a pacientes candidatos a un ReTH en los que, como hemos demostrado, su supervivencia es equivalente a la obtenida tras un TH¹⁰.

Otros autores consideran que el factor de futilidad más importante a la hora de contraindicar el ReTH parece ser el número de órganos que presentan disfunción. Así, pacientes con fallo de 3 o menos órganos tendrían una supervivencia a largo plazo de hasta el 73,9%, mientras que la supervivencia en casos con fallo de 4 o más órganos rondaría el 10%¹⁰⁶.

En nuestra experiencia, la supervivencia global de los injertos que se ha obtenido con el primer ReTH, considerando sus 3 modalidades temporales, fue del 82,7% al año, 72% a los 3 años y 64% a los 5 años. No nos surgen dudas sobre la utilidad del ReTH en situaciones de urgencia, cuya supervivencia del injerto en nuestro caso fue del 57,9% a 5 años; y por supuesto en situaciones electivas, donde obtuvimos un 74% de supervivencia del injerto a 5 años. Pero no hay que olvidar la apreciación de Zimmerman⁷⁶, previamente mencionada, por la que se

recomienda prudencia en las indicaciones del ReTH entre los días 8º y 30º respecto al TH1º, por los malos resultados de supervivencia reiteradamente comunicados, que en nuestro caso fueron del 37,5% a 5 años. Quizás en estas circunstancias de temporalidad “precoz” es dónde más sentido cobraría el empleo de escalas de predicción que apoyen o se opongan a la toma de decisiones.

Debido a la complejidad del ReTH-E, algunos autores argumentan que este procedimiento debería ceñirse a Centros de Alto Volumen (>70 TH/año) o con resultados de excelencia⁸³. Aunque otros estudios a partir de datos de la UNOS encuentran resultados similares entre Centros de Bajo (<50 TH/año), Medio (50-88 TH/año) o Alto volumen (>88 TH/año) cuando el ReTH se realiza más allá de los 160 días respecto al TH1º¹⁰⁷.

El análisis de nuestros pacientes según la metodología Benchmark⁶⁹ demostró el cumplimiento de todos los indicadores de calidad en los casos elegibles (70% de los ReTH-E), y de la mayoría de dichos indicadores incluso en los casos no elegibles (30% de los ReTH-E), con unos resultados superiores a los de referencia, incluso en el grupo de pacientes que no cumplían los criterios Benchmark. Este hecho nos reafirma en nuestra apuesta por mantener la indicación del ReTH-E.

Hasta la fecha, no existen publicaciones sobre los TO en el ámbito del ReTH, pero el cotejo de nuestros resultados con los TO definidos para el TH1º⁷⁶ permitió confirmar el cumplimiento de todos los indicadores en un 42% de los pacientes con ReTH-E, lo cual supera el 33% de cumplimiento considerado como criterio de calidad en el TH1º y, de nuevo, con resultados superiores a los de referencia para el TH1º.

Desde hace décadas el coste hospitalario inmediato generado por el ReTH se calculó como superior al doble del que ocasiona el TH1º. El análisis económico del gasto hospitalario en 11 pacientes intervenidos de ReTH-E entre 2016 y 2019 ascendió a 55.202€ (± 15.036), lo que supuso un sobrecoste de +8.097€ (+14,7%) respecto a otros 11 pacientes con un TH1º. La diferencia en el gasto observado en este sub-análisis es atribuible a un mayor tiempo quirúrgico (+35

minutos) y una estancia hospitalaria más prolongada (+11 días) en los pacientes con ReTH-E. Por consiguiente, el teórico exceso en el consumo de recursos económicos no parece ser una justificación de peso para limitar la indicación del ReTH en los contextos electivos.

7.7.- Limitaciones y Fortalezas

La presente Tesis cuenta con la limitación de acoger una muestra relativamente pequeña y unicéntrica de pacientes. Desde el inicio del Programa en 1996 y hasta 2019 se realizaron 87 ReTH, de los cuales 50 son considerados electivos y se someten a estudio (a partir de un total de 1506 procedimientos de TH). Probablemente, la baja tasa de ReTH que nuestra serie presenta (5,4%) pueda deberse a que los resultados de supervivencia en el primer TH son superiores a la media nacional y consecuentemente la necesidad de indicar un segundo trasplante también es baja. Por otra parte, desde hace bastantes años y de forma consecutiva, somos Centro de Alto Volumen en TH en España (>70 TH/año)²³, motivo que, teóricamente, también minimizaría un posible sesgo muestral.

La visión global derivada del estudio del ReTH ha evidenciado multitud de problemáticas que podrían ser de especial interés, ya no sólo en el estudio de nuestra muestra de pacientes retrasplantados, sino por las implicaciones que en los futuros candidatos a ReTH podremos advertir. Estas cuestiones incluyen la ocasional falta de homogeneidad en los criterios de inclusión en lista de espera para algunos casos considerados precoces y electivos, falta de medidas objetivas en los indicadores de calidad y seguridad para el ReTH, y la (hasta ahora) no profunda evaluación de los resultados en términos de morbilidad y mortalidad postoperatoria, así como en términos de supervivencia del injerto y supervivencia global de estos pacientes.

La Unidad de Cirugía Hepatobiliar y de Trasplante Hepático del Hospital Universitario Cruces se sitúa a la cabeza en los resultados derivados del TH en España. Estos buenos resultados se justifican por el abordaje multidisciplinar que de todos los candidatos a TH o ReTH y pacientes trasplantados/retrasplantados se viene realizando desde hace casi 30 años.

Están pendientes de publicarse los resultados del estudio IMPROVEMENT (Protocol for an international multicenter, prospective, observational, non-competitive, study to validate and optimise prediction models of 90-day and 1-year allograft failure after liver transplantation: The global IMPROVEMENT Study)¹⁰⁸. Este Proyecto será el mayor estudio mundial sobre TH. En él participan más de 60 Centros de Alto Volumen de todos los continentes, y formamos parte tanto del Comité Directivo Internacional como del Grupo de Estudio. Su diseño pretende construir un modelo integral que pueda valorar las causas de fracaso del injerto y guiar la toma de decisiones frente a los casos con necesidad de un ReTH. Se espera que gracias al reclutamiento y estudio de aproximadamente 5.000 pacientes se pueda adquirir un gran volumen de datos que permita predecir las causas del fallo de los injertos en diferentes momentos, con especial interés en la temporalidad que denominan “temprana” (hasta 90 días después del fracaso del TH1º).

Tras el análisis de los datos que aportamos al registro, los promotores del estudio nos comunicaron que nuestra serie de 75 pacientes con un TH1º en el brazo retrospectivo había obtenido los mejores resultados de un Centro no asiático.

Conocíamos los buenos resultados derivados del TH en nuestra serie, gracias al ReTH (Figuras 44 y 45). De la misma forma y manera, antes del planteamiento de esta Tesis Doctoral creíamos que muy probablemente el estudio centrado en la muestra particular de los pacientes sometidos a un ReTH-E mostraría igualmente unos buenos resultados, que incluso podrían ser equivalentes o en su defecto ligeramente inferiores a los obtenidos con el TH1º.

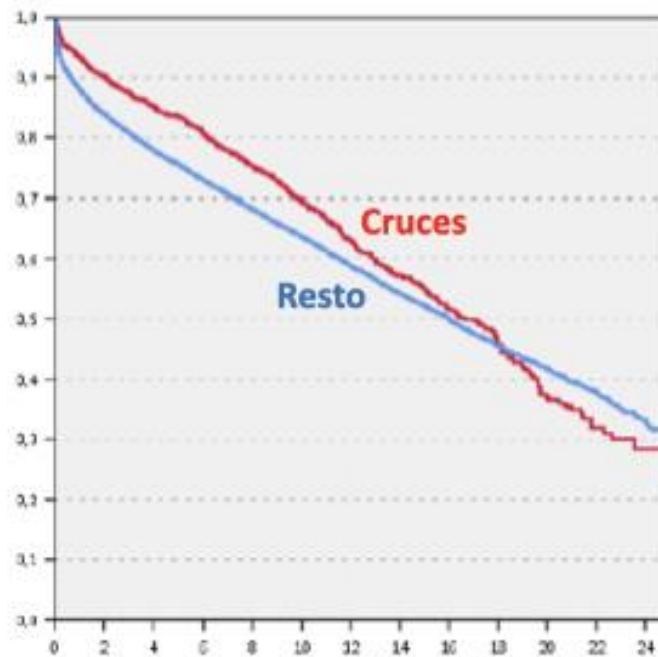


Figura 44. Comparativa de la supervivencia del paciente del Hospital de Cruces (rojo) con el resto de Centros españoles (azul), periodo 1997-2022 (datos de la ONT, RETH).

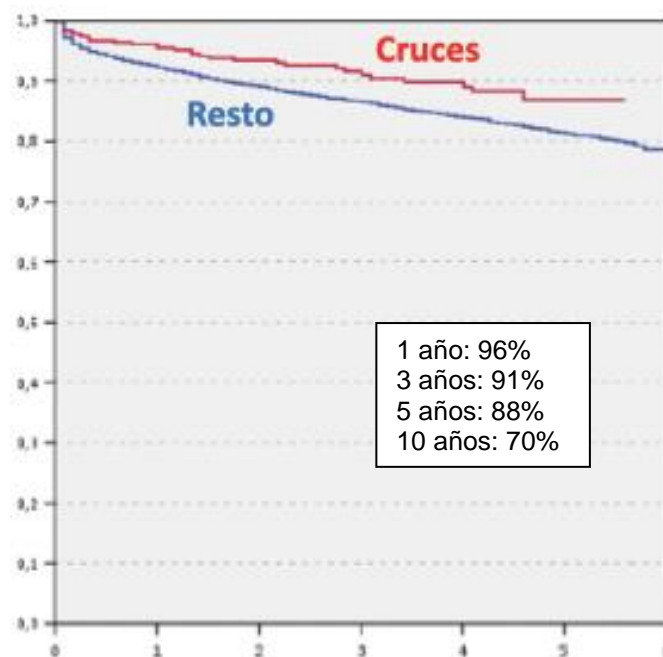


Figura 45. Comparativa de la supervivencia del paciente del Hospital de Cruces (rojo) con el resto de Centros españoles (azul), periodo 2017-2022 (datos de la ONT, RETH).

Y así fue. Afortunadamente nuestra sospecha de no inferioridad se cumplió, de hecho, con equivalencia, lo que nos hace consolidar con mayor firmeza esta indicación como una más dentro de las indicaciones del TH, siempre que se haga un manejo estricto de todo el proceso de donación, un exhaustivo control pre, peri y postoperatorio y un seguimiento estrecho a corto, medio y largo plazo.

Además, la consecución del cumplimiento de los indicadores de referencia Benchmark definidos para el ReTH, y de la mayoría de los Benchmark y TO definidos para el TH1^o, nos refuerza en mantener una actitud abierta hacia el retrasplante electivo.

No obstante, hay que interpretar con cautela estos resultados, ya que se trata de una experiencia unicéntrica, con un número relativamente limitado de pacientes, y es difícil hacer reproducible una *lex artis* tan consolidada.

8.- CONCLUSIONES

- 1- La supervivencia de los pacientes y de los injertos tras un Retrasplante Hepático Electivo fue excelente, siendo a 1, 3 y 5 años del 96%, 88% y 84% para los pacientes, y del 92%, 84% y 74% para los injertos, muy superior a las de la literatura y a las del Registro Español del Trasplante Hepático.
- 2- En el Retrasplante Hepático Electivo la tasa de complicaciones fue la misma a 30 que a 90 días (38%), y similar a la de la literatura. La mortalidad postoperatoria a 30 y 90 días fue del 2%, muy inferior a la referida en la literatura y el Registro Español del Trasplante Hepático.
- 3- En el grupo de pacientes con Retrasplante Electivo la morbilidad mayor se concentró durante el primer mes, siendo, a 30 días, superior a la del Trasplante Hepático Primario (38% vs 24%); pero prácticamente se igualaron a 90 días (38% vs 36%) por un incremento estadísticamente significativo en el número de complicaciones mayores durante el segundo y el tercer mes postoperatorio en el grupo con Trasplante Hepático Primario. No hubo diferencias en los tipos de complicaciones quirúrgicas ni médicas entre ambos grupos.
- 4- Los resultados de supervivencia de los pacientes y de los injertos tras el Retrasplante Hepático Electivo se han mostrado equivalentes a los del Trasplante Hepático Primario, y la mortalidad postoperatoria a 90 días fue la misma en ambos grupos (2%).
- 5- No se observaron diferencias en los datos demográficos, ni en las escalas de funcionalidad hepática, ni en las estancias en UCI y hospitalaria. Sin embargo, la cirrosis por VHC fue la principal causa de Retrasplante Electivo, mientras que la cirrosis por alcohol lo fue para el Trasplante Primario.
- 6- Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en el Donor Risk Index y la edad de los donantes, siendo menores en el Retrasplante Electivo. En el Trasplante Primario fueron significativamente menores el tiempo en UCI de los donantes, el tiempo quirúrgico, la mediana transfusional de concentrados de hematíes, y el pico de GPT postoperatorio.

Sin embargo, la tasa de reingresos a 90 días fue estadísticamente superior para el grupo de pacientes con Trasplante Hepático Primario.

- 7- La temporalidad en la que se realizó el Retrasplante Hepático influyó de forma estadísticamente significativa en la supervivencia de los pacientes y los injertos, de manera que los resultados son claramente superiores en los casos Electivos (>30 días), siendo los Retrasplantes Precoces (8-30 días) los que peores resultados presentan, y encontrándose los Retrasplantes Urgentes (día 0-7) en un escenario intermedio. Igualmente, la morbilidad fue mayor en los Retrasplantes Precoces que en los Urgentes, y únicamente los Retrasplantes Electivos presentaron una morbimortalidad y una supervivencia de pacientes e injertos similares a los del Trasplante Hepático Primario.
- 8- En base a los resultados con significación estadística de los análisis univariantes, las cifras elevadas de GPT preoperatorias, los menores tiempos en lista de espera para el Trasplante Hepático Primario y las cifras elevadas de la tensión arterial media durante la medición intraoperatoria de flujos, podrían considerarse predictores de un mal pronóstico para el Retrasplante Electivo.
- 9- La mayoría de los Retrasplantes Electivos (70%) cumplieron todos los Benchmark definidos para el Retrasplante, y también cumplieron la mayoría de los Benchmark del Trasplante Primario. La supervivencia al año tanto de los casos Benchmark como de los No Benchmark fue superior a la supervivencia Benchmark definida para el Trasplante Primario. Casi la mitad de los Retrasplantes Electivos (42%) cumplieron los Textbook Outcomes definidos para el Trasplante Primario. La supervivencia de pacientes e injertos tanto con como sin cumplimiento de los Textbook Outcomes fue comparable a la derivada del cumplimiento de los indicadores definidos para el Trasplante Primario.
- 10-El análisis económico puso de manifiesto un coste del procedimiento de Retrasplante Hepático Electivo de entre 55.202€ y 82.025€, lo que supuso un sobrecoste frente al Trasplante Hepático Primario de entre el 14,7% (+8.097€) y el 17,9% (+14.737€), lo cual no justificaría limitar la indicación del Retrasplante Hepático Electivo por un coste económico excesivo.

9.- BIBLIOGRAFÍA

- 1- Valdivieso A, Briceño J. Trasplante Hepático. En P. Parrilla, E García-Granero, E Martín, S Morales, S Navarro, EM Targarona (Ed.), Cirugía AEC 3.ª edición. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2022. p. 243-260. ISBN 978-84-9110-104-8.
- 2- Manrique A, Cambra F, Calvo F, et al. Retrasplante: Criterios y selección de pacientes. En V López-López, C Dopazo, EM Montalvá, L Rodríguez-Bachiller, C Cepeda, D Gómez (Ed.), Monografía AEC Trasplante Hepático. Madrid; 2024. p 213-223. ISSN: 2444-6947.
- 3- Starzl TE, Machioto TL, Von Kaulla KN, et al. Homotransplantation of the liver in humans. Surg Gynecol Obstet 1963;117:659-676.
- 4- Starzl TE, Iwatsuki S, Van Thiel DH, et al. Evolution of liver transplantation. Hepatology 1981;2(5):614-36.
- 5- Shaw BW, Gordon RD, Iwatsuki S, et al. Hepatic retransplantation. Transplant Proc 1985;17(1):264-71.
- 6- Calne RY, Williams R. Liver transplantation in man. Observations on technique and organization in five cases. Br Med J 1968;4:535.
- 7- Calne RY, Rolles K, White DJG. Cyclosporine A in patients receiving renal allografts from cadaveric donors. Lancet 1978;2:1323-1327.
- 8- Jurim O, Busuttil RW. Retransplantation. En RW Busuttil, GB Klintmalm (Ed.), Transplantation of the Liver. 1st edition. Philadelphia: W. B. Saunders Company; 1996. p. 497-502. ISBN: 0-7216-4942-4.
- 9- Lladó L, Ramos E, Mils K, et al. Retrasplante hepático. En MA Gómez-Bravo, A Valdivieso (Ed.), Máster de Formación Permanente en Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplantes de la AEC. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2016. m 2.15.

10- Gómez-Bravo, MA. Estado actual del Retrasplante Hepático Electivo en España. Estudio Retrasplan (Tesis Doctoral). Universidad de Sevilla: 2014.

11- Rafecas A, Ramos J, Torras J. Retrasplante hepático. En A Valdivieso (Ed.), Guía de Trasplantes de Órganos Abdominales. Guías Clínicas de la AEC. Madrid: Arán Ediciones; 2016. p 267-277. ISBN 978-84-16585-24-3.

12- Organización Nacional de Trasplantes. Trasplante hepático. Criterios de distribución (Internet). Disponible en: <https://www.ont.es/wp-content/uploads/2023/06/Criterios-distribucion-Hepatico-2023.pdf>

13- Adam R, Karam V, Delvart V, et al. Evolution of indication of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). J Hepatol 2012;57:675-688.

14- Ghobrial RM, Gornbein J, Steadman R, et al. Pretrasplant model to predict post-transplant survival in liver transplant patients. Ann Surg 2002;236:315-322.

15- Meneu JC. Estudio clínico y factores pronóstico en receptores de re-trasplante hepático (Tesis Doctoral). Universidad Complutense, Madrid: 2000.

16- Registro Español de Trasplante Hepático. Dossier hepático (Internet). Disponible en: <https://www.ont.es>

17- Sánchez-Bueno F, Cuende N, Matesanz R, et al. Emergency organ transplantation in Spain: liver emergency and outcomes. Transplant Proc 2005;37:3878.

18- Documento de Consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático. Cir Esp 2008;83(6):290-300.

19- III Reunión de consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH). Hepatitis C, trasplante hepático de donante vivo, calidad de los injertos

hepáticos y calidad de los programas de trasplante hepático. *Cir Esp* 2011;89(8):487-504.

20- Goh A, Scalamogna M, De Feo T, et al. Human leukocyte antigen crossmatch testing is important for liver retransplantation. *Liver Transpl* 2010;16(3):208-213.

21- Vionnet J, Smpoux C, Pascual M, et al. Donor-specific antibodies in liver transplantation. *Gastroenterol Hepatol* 2020;43(1):34-45.

22- Markmann JF, Markowitz JS, Yersiz H, et al. Longterm survival after retransplantation of the liver. *Ann Surg* 1997;226:408-420.

23- Pardo F, Pons JA, Castells L, et al. VI documento de consenso de la sociedad española de trasplante hepático (SETH). *Cir Esp* 2018;96(6):326-341.

24- Tector AJ, Mangus R, Chestovich P, et al. Use of extended criteria liver decreases wait time for liver transplantation without adversely impacting posttransplant survival. *Ann Surg* 2006;244(3):439-450.

25- 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.

26- Thuluvath PJ, Guidinger MK, Fung JJ, et al. Liver transplantation in the United States; 1999-2008. *Am J Transplant* 2010;10(4):1003-1019.

27- Northup PG, Pruett TL, Kashmer DM, et al. Donor factors predicting recipient survival after liver retransplantation: The retransplantation Donor Risk Index. *Am J Transplant* 2007;(7):1984-1988.

28- Jeddou H, Tzedakis S, Robin F, et al. Técnicas de trasplante hepático en adultos. *Tratado Enciclopedia Médico Quirúrgica - Técnicas Quirúrgicas - Aparato Digestivo* 2022;38(1):1-23.

- 29- Herrero A, Joly E, Despeyroux A, et al. Reconstrucción vascular y trasplante hepático. Tratado Enciclopedia Médico Quirúrgica - Técnicas Quirúrgicas - Aparato Digestivo 2024;17(1):1-12.
- 30- Perfecto A, Gastaca M, Prieto M, et al. Renoportal anastomosis and its complications: a complex case report. Transplant Proc 2022;54(9):2552-2555.
- 31- Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. Major Probl Clin Surg 1964;(1):1-85.
- 32- Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, et al. Transection of the oesophagus for bleeding esophageal varices. Br J Surg 1973;60:646-649.
- 33- Kamath PS, Kim WR, Advanced Liver Disease Study Group. The model for end-stage liver disease (MELD). Hepatology 2007;45(3):797-805.
- 34- Godfrey EL, Kueth ML, Rana A, et al. MELD-Na (the new MELD) and peri-operative outcomes in emergency surgery. Am J Surg 2018;216:407-413.
- 35- Edwards E, Harper A. Does MELD work for relished candidates? Liver Transpl 2004;10(Suppl):10-16.
- 36- Watt KD, Lyden ER, McCashland TM. Poor survival after liver retransplantation: is hepatitis C to blame? Liver Transpl 2003;9:1019-1024.
- 37- Rosen H, Madden J, Martin P. A model to predict survival following liver retransplantation. Hepatology 1999;29:365-370.
- 38- Rosen H, Prieto M, Casanovas-Taltavull T, et al. Validation and refinement of survival models for liver retransplantation. Hepatology 2003;38(2):460-469.
- 39- Hong J, Kaldas F, Kositamongkol P, et al. Predictive index for long-term survival after retransplantation of the liver in adult recipients: analysis of a 26-year experience in a single center. Ann Surg 2011;254(3):444-448.

- 40- Avolio A, 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):e204095.
- 41- Brüggewirht I, Werner M, Adam R, et al. The liver retransplantation risk score: a prognostic model for survival after adult liver retransplantation. *Transpl Int* 2021;34(10):1928-1937.
- 42- Maduka RC, Abt PL, Goldberg DS. Use of model for end-stage liver disease exceptions for donation after circulatory death who are resisted and undergo retransplant for graft failure. *Am J Transplant* 2014;14:1120-1128.
- 43- Charlson ME, Pompei P, Ales KL, et al. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373-383.
- 44- Slankamenac K, Graf R, Barkun J, et al. The comprehensive complication index: a novel continuous scale to measure surgical morbidity. *Ann Surg* 2013;258(1):1-7.
- 45- EASL Clinical Practice Guidelines: Liver Transplantation. *J of Hepatology* 2016;64:433-485.
- 46- Bueno J. Retrasplante Hepático. En J Berenguer, P Parrilla (Ed.), *Trasplante Hepático 2ª edición*. Madrid: Elsevier; 2009. p 511-518. ISBN 978-84-8080-310-0.
- 47- Watson C, Kosmoliaptsis V, Pley C, et al. Observations on the ex situ perfusion of livers for transplantation. *Am J Transplant* 2018;8(8):2005-2020.
- 48- Preservation of liver graft using the hypothermic oxygenated perfusion (HOPE) system: A single-center experience. *Transplant Proc* 2025;57(1):55-58.

49- Olthoff K, 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.

50- Jain A, Costa G, Marsh W, et al. Thrombotic and nonthrombotic hepatic artery complications in adults and children following primary liver transplantation with long-term follow-up in 1000 consecutive patients. *Transpl Int* 2006;19:27-37.

51- Gastaca M, Gómez J, Terreros I, et al. Endovascular therapy of arterial complications within the first week after liver transplant. *Transplant Proc* 2020;52:1464-1467.

52- Perfecto A, Ortiz De Guzman S, Prieto M, et al. Nonsplenorenal spontaneous porto-systemic shunts in liver transplant: attitude and outcomes. A single-center series. *Transplant Proc* 2022;54(9):2537-2540.

53- Ramírez P, Pons JA, Cascales P, et al. A, Rechazo en el trasplante hepático. En A Valdivieso (Ed.), *Guía de Trasplantes de Órganos Abdominales*. Guías Clínicas de la AEC. Madrid: Arán Ediciones; p 199-208. ISBN: 978-84-16585-24-3.

54- Banff schema for grading liver allograft rejection: an international consensus document. *Hepatology* 1997;25(3):658-663.

55- Ormonde D, Boer de B, Kierath A, et al. Banff schema for grading liver allograft rejection: utility in clinical practice. *Liver Transpl and Surg* 1999;5(4):261-268.

56- Organización Nacional de Trasplantes. Circular nº 1/2020. Inclusión paciente lista de espera hepática final (Internet). Disponible en: https://www.ont.es/wp-content/uploads/2023/06/Circular-ONT-1_2020_inclusion-paciente-lista-de-espera-hepatica-final.pdf

- 57- López-Álvarez M, Otero A, Vázquez MA, et al. Endoscopic treatment of biliary complications after liver transplantation. *Rev Esp Enferm Dig* 2020;112(8):605-608.
- 58- Gastaca M. Biliary complications after orthotopic liver transplantation: a review of incidence and risk factors. *Transplant Proc* 2012;44(6):1545-9.
- 59- Schluger LK, Sheiner PA, Thung SN, et al. Severe recurrent cholestatic hepatitis C following orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1996;23:971-976.
- 60- Köning V, Bauditz J, Lobeck H, et al. Hepatitis C virus reinfection in allografts after orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1992;16:1137-1143.
- 61- Rosen H, O'Reilly P, Shackleton C, et al. Graft loss following liver transplantation in patients with chronic hepatitis C. *Transplantation* 1996;62:1773-1776.
- 62- Sheiner PA, Schwartz ME, Mor E, et al. Severe or multiple rejection episodes are associated with early recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Hepatology* 1995;21:21-30.
- 63- Len O, Los Arcos I, Aguado JM, et al. Documento de Consenso del Grupo de Estudio de la Infección en el Trasplante (GESITRA) perteneciente a la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) sobre los Criterios de Selección del Donante de Órganos Sólidos en Relación a las Enfermedades Infecciosas (Internet). Disponible en: <https://www.ont.es/wp-content/uploads/2023/06/CRI-TER2.pdf>
- 64- Justo I, Caso O, Cambra F, et al. Técnica quirúrgica en la extracción de otros donantes. En A Valdivieso (Ed.), *Guía de Trasplantes de Órganos Abdominales. Guías Clínicas de la AEC*. Madrid: Arán Ediciones; 2016. p 95-107. ISBN: 978-84-16585-24-3.

- 65- Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg* 2004;240(2):205-213.
- 66- Lameire N, Van BW, Vanholder R. The changing epidemiology of acute renal failure. *Nat Clin Pract Nephrol* 2006; 2: 364–377.
- 67- Azoulay D, Linhares MM, Huguet E, et al. Decision for retransplantation of the liver: an experience and cost-based analysis. *Ann Surg* 2002;236:713-721.
- 68- Biggins S. Futility and rationing in liver retransplantation: when and how can we say no? *J Hepatol* 2012;56(6):1404-11.
- 69- Abbassi F, Gero D, Muller X, et al. Novel Benchmark values for redo liver transplantation. Does the outcome justify the effort? *Ann Surg* 2022;276(5):860-867.
- 70- Muller X, Marcon F, Sapichosin G, et al. Defining Benchmarks in liver transplantation: A multicenter outcome analysis determining best achievable results. *Ann Surg* 2018;276(3):419-425.
- 71- Moris D, Shaw B, Gloria J, et al. Textbook outcomes in liver transplantation. *Work J Surg* 2020;44(10):3470-3477.
- 72- Programa de Trasplante Hepático. Hospital de Cruces. En Ortiz de Urbina J, Valdivieso A, Gastaca M, et al (Ed.). Eusko Jaularitzako Erakunde Autonomiaren Publikazioa. Publicación del Organismo Autónomo del Gobierno Vasco. 1ª edición; 1995.
- 73- Kaldas F, Horwitz J, Noguchi D, et al. The evolution of redo liver transplantation over 35 years. Analysis of 654 consecutive adult liver retransplants at a single Center. *Ann Surg* 2023;279(3):441-451.

- 74- Aql BA, Pungpapong S, Leise M, et al. Multicenter experience using simeprevir and sofosbuvir with or without ribavirin to treat hepatitis C genotype 1 in patients with cirrhosis. *Hepatology* 2015;62:1004-1012.
- 75- Rana A, Petrowsky H, Kaplan B, et al. Early liver retransplantation in adults. *Transpl Int* 2014;27:141-151.
- 76- Zimmerman MA, Ghobrial RM. When shouldn't we retransplant? *Liver Transpl* 2005;11(Suppl 2):14-20.
- 77- Agüero F, Rimola A, Stock P, et al. Liver retransplantation in patients with HIV-1 infection: an international multicenter cohort study. *Am J Transplant* 2016;16:679-687.
- 78- Pfitzmann R, Benscheidt B, Langrehr JM, et al. Trends and experiences in liver retransplantation over 15 years. *Liver Transpl* 2007;13(2):248-257.
- 79- Ghobrial RM. Retransplantation for recurrent hepatitis C in the model for end stage liver disease era: how should we or shouldn't we? *Liver Transpl* 2003;9:1025-1027.
- 80- Pérez-Saborido B, Meneu-Díaz JC, Jiménez De Los Galanes S, et al. Short- and long- term overall results of liver retransplantation: "Doce de Octubre" Hospital experience. *Transplant Proc* 2009;41:2441-2443.
- 81- Lladó L, López-Dominguez J, Ramos E, et al. ¿Está justificado el trasplante hepático en la era actual? *Cir Esp* 2021;99(5):339-345.
- 82- Berumen J, Hemming A. Liver retransplantation. How much is too much? *Clin Liver Dis* 2017;21:435-447.
- 83- Kitchens W, Yeh H, Markmann J. Hepatic retransplant. What have we learned? *Clin Liver Dis* 2014;18:731-751.


- 84- Busuttil RW, Farmer DG, Tersiz H, et al. Analysis of longterm outcomes of 3200 liver transplantation over two decades: a single-center experience. *Ann Surg* 2005;241:905-916.
- 85- Mora HP, Klintmalm GB, Cofer JB, et al. Results after liver retransplantation (RETx): A comparative study between “elective” vs “nonelective” RETx. *Transplant Proc* 1990;22:1509.
- 86- Mora NP, Klintmalm GB, Cofer JB, et al. Results after retransplantation in a group of 50 regrafted patients: Two different concepts of elective versus emergency retransplantation. *Transpl Int* 1991;4:231.
- 87- Dakroub A, Anouti A, Cotter TG, et al. Mortality and morbidity among adult liver retransplant recipients. *Dig Dis Sci* 2023;68(10):4039-4049.
- 88- Segev DL, Maley WR, Simpkins CE, et. al. Minimizing risk associated with elderly liver donors by matching to preferred recipients. *Hepatology* 2007; 46:1907-1918.
- 89- Martí J, De la Serna G, Crespo G, et al. Graft and viral outcomes in retransplantation for hepatitis C virus recurrence and HCV primary liver transplantation: a case-control study. *Clin Transplant* 2014;28:821-828.
- 90- Ratti L, Redaelli E, Guidi C, et al. Disfunción diastólica en la cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol* 2005;28(10):649-655.
- 91- Ruiz P, Valdivieso A, Palomares I, et al. Similar Results in Liver Transplantation From Controlled Donation After Circulatory Death Donors With Normothermic Regional Perfusion and Donation After Brain Death Donors: A Case-Matched Single-Center Study. *Liver Transpl* 2021;27(12):1747-1757.
- 92- Allen AM, Kim WR, Xiong H, et al. Survival of recipients of livers from donation after circulatory death who are resisted and undergo retransplant for graft failure. *Am J Transplant* 2014;14:1120-1128.

- 93- Markmann JF, Gornbein J, Markowitz JS, et al. A simple model to estimate survival after retransplantation of the liver. *Transplantation* 1999;67:422-430.
- 94- Takagi K, Domagala P, Porte R, et al. Liver retransplantation in adult recipients: analysis of a 38-year experience in Netherlands. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2020;27:26-33.
- 95- Croome K, Mathur A, Surakit P, et al. Equivalent outcomes with retransplantation and primary liver transplantation in the Direct-acting Antiviral era. *Transplantation* 2019;103(6):1168-1174.
- 96- Yoo HY, Maheshwari A, Thuluvant PJ. Retransplantation of liver: primary graft nonfunction and hepatitis C virus are associated with worse outcome. *Liver Transpl* 2003;9:897-904.
- 97- Tanaka T, Seizner N, Therapondos G, et al. Virological response for recurrent hepatitis C improves long-term survival in liver transplant recipients. *Transpl Int* 2013;26:42-49.
- 98- Marudanayagam R, Shanmugam V, Sandhu B, et al. Liver retransplantation in adults: a single-center, 25 years experience. *HPB (Oxford)* 2012;12(3):217-224.
- 99- Akpınar E, Selvaggi G, Levi D, et al. Liver retransplantation of more than two grafts for recurrent failure. *Transplantation* 2009;88(7):884-890.
- 100- Memeo R, Laurenzi A, Pittau G, et al. Repeat liver retransplantation: rationale and outcomes. *Clin Transplant* 2016;30(3):312-319.
- 101- Pollard S, Lerut J, Paul A, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe: A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol* 2012;57(3):675-688.

- 102- JA, Cosimi AM, Lewis WD, et al. Hepatic retransplantation in New England. A regional experience and survival model. *Transplantation* 1993;55(4):802-806.
- 103- Maggi U, Andorno E, Rossi G, et al. Liver retransplantation in adults: the largest multi center Italian study. *PLoS One* 2012;7(10):e46643.
- 104- Crivelin C, De Martin E, Germani G, et al. Risk factors in liver retransplantation. A single-Center experience. *Transplant Proc* 2011;43(4):1110-1113.
- 105- Ayllón MD, Gómez-Luque I, Ciria R; et al. Indicaciones y contraindicaciones del trasplante hepático en el adulto. Gestión de la lista de espera. En P. Parrilla, E García-Granero, E Martín, S Morales, S Navarro, EM Targarona (Ed.), *Cirugía AEC. 3.ª edición*. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2022. p. 37-46. ISBN 978-84-9110-104-8.
- 106- D'Alessandro AM, Ploeg RJ, Kinechtle SJ, et al. Retransplantation of the liver. A seven year experience. *Transplantation* 1993;55(5):1083-1087.
- 107- Reese P, Yeh H, Thomasson A, et al. Transplant center volume and outcomes after liver retransplantation. *Am J Transplant* 2008;9(2):309-317.
- 108- Avolio A, Spoletini G, Cillo U, et al. Protocol for an international multicenter, prospective, observational, non-competitive, study to validate and optimise prediction models of 90-day and 1-year allograft failure after liver transplantation: The global IMPROVEMENT Study. *Updates in Surgery* 2025. AHEAD OF PRINT. <https://doi.org/10.1007/s13304-025-02078-4>

10.- ANEXOS


10.1.- Valoración de los Candidatos a Trasplante Hepático



Hospital Universitario Cruces

Ensayo clínico

Documento de evaluación para Trasplante Hepático

<p>NHC/CIC</p> <p>Apellido 1:</p> <p>Apellido 2:</p> <p>Nombre</p> <p>Fecha Nacimiento / /</p> <p>Dirección</p> <p>Tel 1</p> <p>Tel 2</p> <p>Tel 3</p>	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <th style="width: 25%;">Fecha</th> <th style="width: 25%;">Child</th> <th style="width: 25%;">MELD</th> <th style="width: 25%;">MELD-Na</th> </tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> <tr><td> </td><td> </td><td> </td><td> </td></tr> </table> <p>Grupo ABO</p> <p>Peso Talla IMC</p> <p>Perímetro TX ABD</p> <p>Diagnóstico:</p> <p>Indicación:</p> <p>FECHA COMITÉ TOH / /</p> <p>FECHA DE ACTIVACIÓN / /</p> <p>FECHA DE TRASPLANTE / /</p> <p>TRASPLANTE Nº PACIENTE Nº</p> <p style="text-align: center;"></p>	Fecha	Child	MELD	MELD-Na								
Fecha	Child	MELD	MELD-Na										

Historia clínica / Antecedentes

HEPATOPATÍA

- ASCITIS: SI PBE REFR IRF' SHR HipoNa
- VVEE: NO SI HDAxHTP NO SI
- Trombosis portal
- EH: NO SI
- HCC: NO SI

OTROS ANTECEDENTES

- DMNID/DMID
- HTA
- Obesidad Dislipemia
- Alergias
- Hábitos tóxicos
 - Tabaquismo
 - OH
 - Otros
- TBC
- Antecedentes de cirugía abdominal
- Tratamiento habitual

Fecha			Screening microbiológico	
Glucosa			VHA IgG	
Creatinina			HBsAg / antiHBs	/
eFG (MDRD4)			HBeAg / antiHBe	/
Col / TGL	/	/	AntiCORE	
GOT / GPT	/	/	DNA VHB	
FA / GGT	/	/	AntiVHD IgA / IgG	/
BR _T / BR _D	/	/	AntiVHC	
Albúmina			▪ Genotipo / RNA	
Na / K	/	/	▪ AAD	NO / RVS / NoRV
Colinesterasa			AntiVHE	
Leucocitos			VIH / RNA VIH	/
Hb / Hcto	/	/	CMV IgG	
Plaquetas			H.Simplic IgG	
INR / IP	/	/	H.Zóster IgG	
			EBV IgG	
AFP / Ca19.9	/	/	VDRL	
CEA / PSA	/	/	Toxoplasma	
Sedimento U				
Na _U / K _U	/	/	Urocultivo	
			PPD / QFT	/
Fe / transf	/	/	BK esp/orina	/
IST / Ferritina	/	/		
Cu/CP/Cu _U	/	/	Vitamina D	
ANA/AMA	/	/		
ASMA/AntiLKM	/	/	Líquido Ascítico	BQ
IgG / IgA / IgM	/	/		Cult
				Citol
A1AT				
TSH / T4	/	/	Estado nutricional	

RxTórax	
ECO ABD ECO doppler	
TAC TAP	
RM	
Arteriografía	
GGO	DMO

Cardiología		Neumología	
EKG		Gasometría arterial	
ECO cardio basal		PFR	
ECO estrés			

Gastroenterología		Valoraciones complementarias	
Gastroscopia		CMF	
Colonoscopia		ORL	
		Gine	
Fibroscán		Vacunación	

Psiquiatría	Anestesia TOH

Aspectos sociosanitarios

10.2.- Valoración de los Donantes Hepáticos



protocolo quirúrgico del donante hepático

Datos generales del donante

Nombre _____

Fecha nacimiento _____ Grupo sanguíneo: _____ posit - negat

Talla _____ cm Peso _____ kg Sexo: hombre - mujer

Perímetro torácico _____ cm Perímetro abdominal _____ cm

Hospital _____

Datos generales de la extracción

Día _____ Número orden _____

Comienzo hepatectomía _____ Hora campaje _____ Final hepatectomía _____

Cirujano 1 _____ Cirujano 2 _____

Cirujano 3 _____ Instrumentista _____

Multiorgánica de ☐ hígado ☐ riñones ☐ corazón

☐ otros _____

Causa de la muerte cerebral

<input type="checkbox"/> TCE por tráfico	<input type="checkbox"/> Tumor cerebral
<input type="checkbox"/> TCE por _____	<input type="checkbox"/> Asistolia
<input type="checkbox"/> ACV	<input type="checkbox"/> Anoxia <input type="checkbox"/> _____

Días Hospitalización _____ Días UCI _____ Días ventilación _____

Lesiones viscerales asociadas _____

Antecedentes del donante

Drogas - Alcohol	N - S	_____
Hepatitis	N - S	_____
Hipertensión arterial	N - S	_____
Diabetes mellitus	N - S	_____
Enf. cardíacas	N - S	_____
Enf. pulmonares	N - S	_____
Enf. renales	N - S	_____
Enf. infecciosas	N - S	_____
Enf. sistémicas	N - S	_____
Antec. quirúrgicos	N - S	_____

Incidencias previas a la extracción

Cirugía en el ingreso	N - S	_____
Parada cardio-resp.	N - S	_____ (duración)
Hipotensión arterial	N - S	_____
Hipotermia	N - S	_____
Hipertermia	N - S	_____
Acidosis	N - S	_____
Oliguria	N - S	_____
Hipoxemia	N - S	_____
Diabetes insípida	N - S	_____

Mantenimiento del donante

Dopamina ($\beta \leq 10\mu\text{g}$)	N - S	_____	Antibiótico 1	N - S	_____
Dopamina ($\alpha > 10\mu\text{g}$)	N - S	_____	Antibiótico 2	N - S	_____
Dobutamina (β)	N - S	_____	Antibiótico 3	N - S	_____
Noradrenalina	N - S	_____	Otros 1	N - S	_____
Manitol	N - S	_____	Otros 2	N - S	_____
Desmopresina	N - S	_____	Transfusión sangre	_____	concent.
Esteroides	N - S	_____	Transfusión plasma	_____	unid.
Vasodilatadores	N - S	_____			
Anticonvulsivantes	N - S	_____			

Analítica del donante

Sodio	_____	GOT	_____	Plaquetas	_____
Potasio	_____	GPT	_____	Ind. protrombina	_____
Urea	_____	GGT	_____	INR	_____
Creatinina	_____	Fosfatasa alcalina	_____	APTT	_____
Glucemia	_____	Bilirrubina total	_____	Fibrinógeno	_____
Proteínas totales	_____	LDH	_____		
Cloro	_____			Fi O2	_____
Calcio	_____	Hemoglobina	_____	pH	_____
		Hematocrito	_____	pO2	_____
		Leucocitos	_____	pCO2	_____
				Bicarbonato	_____
				Exceso bases	_____

Pruebas complementarias

Rx tórax	ø -	_____
Ecografía abdominal	ø -	_____
Ecocardiografía	ø -	_____
Otras pruebas		_____

Serología del donante

Virus hepatitis A	anti-VHA	+	-	?				
Virus hepatitis B	HBsAg		+	-	?			
	anti-HBc		+	-	?			
	anti-HBs		+	-	?			
Virus hepatitis C	anti-VHC	+	-	?				
Citomegalovirus	+	-	?		Herpes simple	+	-	?
FTA - VDRL	+	-	?		Herpes zóster	+	-	?
VIH	+	-	?		Ebstein-Barr	+	-	?
					Toxoplasma	+	-	?

Cultivos del donante

Hemocultivos	_____	Urocultivos	_____
Espuito	_____	Otros cultivos	_____

Técnica quirúrgica

Técnica: ☐ Standard - ☐ Rápida por _____

Preservación:

Infusión por aorta: Wisconsin _____ ml Infusión por porta: Wisconsin _____ ml

Comentarios de la preservación _____

Hallazgos quirúrgicos

Variantes vasculares

Parénquima hepático

Otros

Incidencias durante la hepatectomía

Parada cardíaca N - S

Hipotensión N - S

Lesión hepática N - S

Lesión vía biliar N - S

Lesión vascular N - S

Otras

Características del injerto

consistencia	comienzo	final
	<input type="radio"/> blando - normal <input type="radio"/> duro - congestivo	<input type="radio"/> blando - normal <input type="radio"/> duro - congestivo

borde hepático	comienzo	final
	<input type="radio"/> agudo <input type="radio"/> romo	

apariencia	comienzo	final
	<input type="radio"/> normal <input type="radio"/> cianótico <input type="radio"/> esteatósico <input type="radio"/> moteado <input type="radio"/> pálido	<input type="radio"/> normal <input type="radio"/> cianótico <input type="radio"/> esteatósico <input type="radio"/> moteado <input type="radio"/> pálido

impresión del cirujano	comienzo	final
	<input type="radio"/> injerto bueno <input type="radio"/> injerto regular <input type="radio"/> injerto malo	<input type="radio"/> injerto bueno <input type="radio"/> injerto regular <input type="radio"/> injerto malo

biopsia hepática	comienzo	Resultado:
	<input type="radio"/> N <input type="radio"/> S	

Comentarios

Cirugía de banco

Duración _____ minutos

Anastomosis vascular N - S

10.3- Aprobación del Comité de Ética para el desarrollo del Estudio



Osakidetza

OSI EZKERRALDEA-ENKARTERRI-CRUCES
EZKERRALDEA-ENKARTERRI-GURUTZETA ESI

COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

ASISTENTES

PRESIDENTE

D. José Ignacio Pijoán Zubizarreta

VOCALES

D^a. Vanesa Regúlez Campo
D^a. Marta Montejo Fernández
D^a. Rita Sainz de Rozas Aparicio
D^a. M^a Pilar Bonachia Caballero
D^a. Ainhoa Elosegui de Pédigo
D. Francisco José Álvarez Díaz
D^a. Patricia Zaballa Erice
D. Mikel Latorre Guisasola

SECRETARIA

D^a. Amaia Martínez Galarza

ACTA 08/20

En Cruces-Barakaldo, el día 24 de Noviembre de 2020, a las 15 horas 30 minutos, se reúnen los miembros del Comité señalados al margen. Excusan su inasistencia D. Adolfo González Calles, D^a. Elena Bereciartua Bastarrica y D. Fermín Labayen Beraza. Se trataron los siguientes temas:

II-LECTURA DE DOCUMENTACIÓN RECIBIDA

- a) Carta del Dr. Arkaitz Perfecto Valero/S^o Cirugía General investigador del estudio “**Resultados del Retrasplante Hepático en el Hospital Universitario Cruces**” (Dr. Andrés Valdivieso López) (S^o Cirugía General) (código CEIC E20/42) en la que da respuesta a las consideraciones del CEIC según Acta 06/20 y adjunta Protocolo versión 3 de fecha 11 de Noviembre de 2020. Una vez revisada la documentación, este CEIC decide dar su **APROBACIÓN ÉTICA** al estudio. Asimismo, se recuerda a los investigadores que deben informar al CEIC del desarrollo e incidencias del estudio durante su realización, así como de la finalización del mismo con la presentación del Informe Final. Se informa a los investigadores.

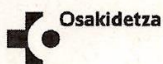
Sin más temas por tratar, se da por finalizada la reunión a las 17 horas del día señalado al principio.


LA SECRETARIA
 Osakidetza
EZKERRALDEA-ENKARTERRI-CRUCES ESI
EZKERRALDEA-ENKARTERRI-GURUTZETA ESI
GURUTZETAKO UNIBERTSITATE OSPITALEA
HOSPITAL UNIVERSITARIO CRUCES
IKERKUNTZA KLINIKORAKO BATZORDE ETIKOA
COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Plaza de Cruces, N^o 12 - 48903 BARAKALDO (Bizkaia)
Tel. 946 006 000



10.4.- Gestión del Acceso a los Datos de carácter Personal



GURUTZETAKO UNIBERTSITATE HOSPITALEA
HOSPITAL UNIVERSITARIO CRUCES

SOLICITUD DE DATOS

Solicitante: Arkaitz Perfecto Valero. Programa de Doctorado en Medicina y Cirugía, UPV-EHU.

Tema de estudio: Resultados del Retrasplante Hepático en el Hospital Universitario Cruces.

Búsqueda de datos en: OBI ✓
OSALINKER
CMBD/GRD ✓
REGISTRO HOSPITALARIO DEL CÁNCER
E-OSABIDE
OTROS: - OSABIDE GLOBAL ✓
- BASE DE DATOS TRASPLANTE HEPÁTICO ✓

Resumen y observaciones sobre los datos a obtener:

En el Protocolo de Estudio se incluirán todos los pacientes sometidos a retrasplante hepático desde el inicio del Programa el 1/2/1996 hasta la fecha del final de reclutamiento (31/12/2019), contando con un total de 80.

Se evaluarán los resultados del retrasplante hepático en términos de supervivencia del injerto y del paciente, así como en términos de morbilidad postoperatoria; y se comparará la supervivencia y morbilidad del retrasplante con respecto al trasplante primario.

SERVICIO	RESPONSABLE	Nº COLEGIADO	FECHA Y FIRMA
CIRUGÍA GENERAL Y DEL AP. DIGESTIVO	ANDRÉS VALDIVIESO LÓPEZ Jefe de la Unidad de Cirugía Hepatobiliar y Trasplante Hepático	4803721	
CIRUGÍA GENERAL Y DEL AP. DIGESTIVO	ALBERTO COLINA ALONSO Jefe de Servicio y de la Unidad de Gestión Clínica	4803794	

"El personal que accede a los datos de la Historia Clínica en el ejercicio de sus funciones queda sujeto al deber de secreto".


Artículo 16, apartado 6 de la Ley 41/2002, de 14 de noviembre de 2002, de Derechos y Deberes del paciente en materia de información y documentación clínica.

Los datos personales han de ser disociados. Definición: son aquellos datos que por sí mismos no permiten la identificación del afectado o interesado (Artículo 3, de la Ley orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de datos de carácter personal).

Artículos 11, 13, 15 y 16, Capítulo III del Decreto 38/2012, del BOPV, de 29 de marzo de 2012. Acceso y usos de la Historia Clínica.

Servicio de Documentación Clínica, Archivo y Control de Gestión.

10.5.- Consentimiento Informado para Trasplante Hepático

 <p>Osakidetza OSI EZKERRALDEA ENKARTERRI CRUCES HOSPITAL UNIVERSITARIO CRUCES</p>	<p>1º apellido: <<APELLIDO1PACIENTE>> 2º apellido: <<APELLIDO2PACIENTE>> Nombre: <<NOMBREPACIENTE>> DNI: <<DNIPACIENTE>> Fecha nacimiento: <<FECHANACIMIENTO>> Edad: <<EDAD>></p>
<p>CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA TRASPLANTE HEPÁTICO</p>	<p>C.I.C. <<CIC>> Nº HISTORIA <<IDHISTORIA>></p>
<p>FECHA C.I.: <<FECHA>> SERVICIO: CIRUGIA GENERAL</p>	
<p>A. Médico/a que le informa: <<NOMBREMEDICO>> Servicio solicitante: <<DESC_SERVICIO>></p>	
<p>El trasplante hepático sirve para tratar a las personas que tienen una enfermedad hepática terminal, irreversible y sin posibilidad de curación con otros tratamientos.</p>	
<p>B. ¿QUÉ LE VAMOS A HACER?</p>	
<ul style="list-style-type: none"> Se me han explicado satisfactoriamente la naturaleza y propósitos de esta operación. Comprendo perfectamente que la operación va a consistir en lo siguiente: apertura de la cavidad, asilamiento de arterias, venas y conductos biliares (maniobras que pueden requerir la administración de importantes cantidades de sangre y productos derivados, usándose con frecuencia bombas de impulsión, circuitos y en algunas ocasiones el instrumental necesario para circulación extracorpórea), extracción del hígado enfermo, colocación del hígado donante, unión con puntos de la arteria, venas y vía biliar y cierre de la incisión quirúrgica. El objetivo del trasplante es mejorar la supervivencia pronostica del paciente, así como su calidad de vida. Así mismo se espera: <ul style="list-style-type: none"> - Detener el progresivo deterioro de su hígado o evolución de su tumor, que puede llevarle a la muerte. - Obtener un hígado funcionante. - Desaparición de los síntomas por descompensación, y así evitar nuevos ingresos. En nuestro grupo la supervivencia de los pacientes trasplantados al año del procedimiento es del 95% y a los 5 años del 86%, con independencia del origen del órgano recibido (Donante en muerte encefálica, corazón parado o Split (proveniente de un hígado de un donante que se divide en dos). 	
<p>Alternativas: Se me han explicado otras alternativas de tratamiento como la dieta, medicación y tratamiento sintomático médico-quirúrgico.</p>	
<p>C. ¿QUÉ RIESGOS-COMPLICACIONES-CONTRAINDICACIONES TIENE?</p>	
<ul style="list-style-type: none"> Los riesgos posibles más importantes durante la operación y en el postoperatorio son: Hemorragias, fallo en la función del injerto, obstrucción de las uniones arteriales, venosas y biliares, fistula biliar, rechazo, complicaciones cerebrales (trombosis, hemorragia), complicaciones respiratorias, complicaciones infecciosas, complicaciones renales, complicaciones digestivas (fistulas, obstrucciones) y efectos secundarios de la medicación antirrechazo. Para su diagnóstico y control puede ser necesario realizar biopsia hepática, arteriografía, cirugía e incluso retrasplante. Soy consciente de que algunas complicaciones no controladas pueden ocasionar la muerte. Además, se me han explicado los riesgos posibles de la anestesia que se me va a aplicar. Existe riesgo de que la enfermedad que ha generado el fallo hepático vuelva a aparecer en casos asociados a ciertos virus, enfermedades autoinmunes, tumores... Se me ha explicado que hay otros factores que pueden afectar tanto al éxito del injerto como a la salud del receptor. Dichos factores incluyen: <ul style="list-style-type: none"> - El historial del donante, según se ajuste a las leyes y reglamentos estatales. - La condición y edad del órgano utilizado - El riesgo potencial de contraer enfermedades infecciosas y tumorales no diagnosticadas previamente en el donante Soy consciente de que no existen garantías absolutas de que el resultado de la operación sea el más satisfactorio. 	
<p>Rev.1 10/24 5</p>	

De todas formas, si ocurriera cualquier complicación, no dude que todos los medios médicos de este hospital están dispuestos para intentar solucionarlas.

Riesgos relacionados con sus circunstancias personales específicas:

.....

Antes de firmar este documento, si desea más información o tiene cualquier duda, no tenga reparo en preguntarnos. Puede hacerlo en la consulta o el día de la exploración.

D. CONSENTIMIENTO ADICIONAL

La actividad que se le va a realizar puede ser de utilidad con fines de investigación y docentes para otro personal sanitario, por lo que le pedimos su consentimiento para que podamos utilizar esta información con estos fines. En ningún caso aparecerán sus datos personales.

E. DECLARO:

- Que he sido informado/a por el médico/a de las ventajas e inconvenientes de la realización de esta actividad y de que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento.
- He comprendido la información recibida y he podido formular todas las preguntas que he creído oportunas.

EN CONSECUENCIA, ☐ DOY MI CONSENTIMIENTO PARA QUE SE ME REALICE LA PRUEBA Y

☐ PARA QUE LA ACTIVIDAD PUEDA SER UTILIZADA CON FINES DOCENTES O INVESTIGADORES

Firma del/la paciente

<<FECHA>>

Firma del/la Médico/a solicitante y/o realizador/a responsable

<<NOMBRE>>

Nombre/s:<<NOMBREMEDICO>>

REPRESENTANTE LEGAL (caso de incapacidad del/la paciente):

D. /Dña.....

D.N.I.....

Parentesco (padre, madre, tutor, etc.):

Fecha.....Firma.....

REVOCACIÓN:

☐ De la prueba ☐

De su utilización con fines docentes o investigadores

Don/Doña.....con D.N.I.
nº.....

(Paciente / Representante legal / Familiar / Allegado/a: *Táchese lo que no proceda*)

REVOCO el consentimiento prestado en fecha....., y no deseo proseguir el tratamiento/ utilización con fines docentes o investigadores, que doy con esta fecha por finalizado.

En.....(Lugar y fecha)

Fdo.: El/La Médico/a

Fdo.: El/La Paciente

Fdo. El/La representante legal, familiar o allegado/a

Retrasplante Hepático Electivo
Estudio de No Inferioridad respecto al Trasplante Hepático Primario

Tesis Doctoral
Arkaitz Perfecto Valero



Pittsburgh, Liver Transplant. By Sir Roy Calne, 1992