



UNIVERSIDAD DE VALENCIA  
FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGÍA  
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

PROGRAMA DE DOCTORADO: 040 F  
CIRUGÍA Y SUS ESPECIALIDADES

**Modelo predictivo  
de mortalidad a largo plazo  
en el trasplante hepático del adulto.**

**TESIS DOCTORAL**

Presentada por

**D. Marcos Bruna Esteban**

Dirigida por

**Dr. D. Rafael López Andújar**

**Dra. Dña. Eva María Montalvá Orón**

**Prof. D. Antonio José Serrano López**

Tutor

**Prof. D. Bruno Camps Vilata**

**Valencia, 2014**



D. Rafael López Andújar, Jefe Clínico de la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia,

Dña. Eva María Montalvá Orón, Médico Adjunto de la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia

y D. Antonio José Serrano López, Profesor Titular del Departamento de Ingeniería Electrónica de la Escuela Técnica Superior de Ingeniería de la Universidad de Valencia,

como directores de la Tesis Doctoral titulada **“Modelo predictivo de mortalidad a largo plazo en el trasplante hepático del adulto”**

AUTORIZAMOS A D. Marcos Bruna Esteban, licenciado en Medicina y autor de la misma bajo nuestra dirección, para su lectura y defensa.

Dr. D. R. López Andujar

Dra. Dña. E. M. Montalvá Orón

Prof. D. A. José Serrano López



**Dr. D. Rafael López Andújar,**

*Profesor Asociado del Departamento de Cirugía y sus especialidades, de la Facultad de Medicina de Valencia y Jefe Clínico de la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia*

**CERTIFICA QUE** el trabajo de Tesis Doctoral titulado “**Modelo predictivo de mortalidad a largo plazo en el trasplante hepático del adulto**”, ha sido realizado íntegramente y bajo mi dirección, compartida con la Dra. Eva María Montalvá Orón y el Prof. Antonio José Serrano López, por D. Marcos Bruna Esteban y que puede ser defendida públicamente ante la comisión correspondiente para la obtención del Título de Doctor en Medicina y Cirugía.

Valencia, Junio de 2014

Fdo.: Dr. D. R. López Andújar



**Dra. Dña. Eva María Montalvá Orón,**

*Doctora en Medicina y Cirugía y Médico Adjunta de la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia*

**CERTIFICA QUE** el trabajo de Tesis Doctoral titulado “**Modelo predictivo de mortalidad a largo plazo en el trasplante hepático del adulto**”, ha sido realizado íntegramente y bajo mi dirección, compartida con el Dr. Rafael López Andújar y el Prof. Antonio José Serrano López, por D. Marcos Bruna Esteban y que puede ser defendida públicamente ante la comisión correspondiente para la obtención del Título de Doctor en Medicina y Cirugía.

Valencia, Junio de 2014

Fdo.: Dra. Dña. E. M. Montalvá Orón





**Prof. D. Antonio José Serrano López,**

*Profesor Titular del Departamento de Ingeniería Electrónica de la Escuela  
Técnica Superior de Ingeniería de la Universidad de Valencia*

**CERTIFICA QUE** el trabajo de Tesis Doctoral titulado “**Modelo predictivo de mortalidad a largo plazo en el trasplante hepático del adulto**”, ha sido realizado íntegramente y bajo mi dirección, compartida con el Dr. Rafael López Andújar y la Dra. Eva María Montalvá Orón, por D. Marcos Bruna Esteban y que puede ser defendida públicamente ante la comisión correspondiente para la obtención del Título de Doctor en Medicina y Cirugía.

Valencia, Junio de 2014

Fdo.: Prof. D. A. J. Serrano López



## **AGRADECIMIENTOS**

A los Doctores Rafael López Andújar, Eva María Montalvá Orón, Antonio José Serrano López y Bruno Camps Vilata por haber participado como directores y tutor en el desarrollo de esta tesis, por su apoyo y confianza.

Al Dr. José Mir Pallardó, jefe de la Unidad de Cirugía y Trasplante Hepático del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia durante muchos años, el cual, junto a todo su equipo, han desarrollado una labor inestimable y cuyas enseñanzas científicas y humanas han sido y serán modelo para muchas de mis actuaciones profesionales.

Al Dr. Fernando San Juan Rodríguez por su inestimable labor en la recogida y actualización de los datos relacionados con los casos de trasplante utilizados para el desarrollo de esta tesis doctoral.

A mi familia y compañeros que me han apoyado y animado en todo momento para poder cumplir muchos de mis objetivos en la realización de éste y otros proyectos de mi carrera profesional.



*A mi familia*



***“Cuanto más alto coloque el hombre su meta,  
tanto más crecerá.”***

Friedrich Schiller





# ÍNDICE



# ÍNDICE DE CONTENIDOS

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1. INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO.....</b>	<b>3</b>
1.1.1 Indicaciones para la realización de un trasplante hepático.....	3
1.1.2 Contraindicaciones para la realización de un trasplante hepático.....	6
<b>1.2 HITOS EN LA MEJORA DE LA SUPERVIVENCIA DEL TRASPLANTE HEPÁTICO.....</b>	<b>8</b>
<b>1.3 MORBI-MORTALIDAD TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO.....</b>	<b>12</b>
1.3.1 Morbilidad en el receptor tras el trasplante hepático .....	12
1.3.2 Mortalidad del receptor tras el trasplante hepático.....	20
1.3.3 Pérdida del injerto tras el trasplante hepático.....	23
<b>1.4 SITUACIÓN ACTUAL DEL TRASPLANTE HEPÁTICO EN ESPAÑA.....</b>	<b>24</b>
<b>1.5 VARIABLES PRONÓSTICAS DE MORTALIDAD EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO.....</b>	<b>31</b>
1.5.1 Características del receptor.....	32
1.5.2 Características del donante.....	56
1.5.3 Otras variables implicadas.....	66
<b>1.6 MODELOS MATEMÁTICOS DE PREDICCIÓN.....</b>	<b>70</b>
1.6.1 Definición y características de un modelo predictivo.....	70
1.6.2 Regresión logística.....	80

1.6.3 Inteligencia artificial y redes neuronales .....	86
1.6.3.1 Estructura y tipos de redes neuronales artificiales.....	90
1.6.3.2 Funcionamiento de una red neuronal.....	95
1.6.3.3 Capacidad de generalización de una red neuronal.....	96
1.6.3.4 Aplicación de las redes neuronales en Medicina y el trasplante hepático.....	98
<b>1.7 MODELOS PREDICTIVOS DE MORTALIDAD DEL RECEPTOR Y PÉRDIDA DEL INJERTO TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO.....</b>	<b>101</b>
<b>2. HIPÓTESIS DE TRABAJO.....</b>	<b>111</b>
<b>3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....</b>	<b>115</b>
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>119</b>
4.1 DISEÑO DEL ESTUDIO.....	121
4.2 POBLACIÓN DE ESTUDIO.....	122
4.3 CRITERIOS INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	124
4.4 VARIABLES DEL ESTUDIO.....	125
4.5 ESTUDIO PREDONACIÓN Y PROCEDIMIENTO DE EXTRACCIÓN DE ÓRGANOS EN LOS DONANTES.....	141
4.6 TÉCNICA QUIRÚRGICA EN EL RECEPTOR HEPÁTICO.....	143
4.7 MÉTODOS ESTADÍSTICOS DEL ESTUDIO.....	146
4.7.1 Estudio descriptivo de la serie.....	146
4.7.2 Estudio analítico univariante.....	148
4.7.3 Estudio analítico multivariante.....	149
4.7.3.1 Diseño del modelo predictivo basado en regresión logística.....	149
4.7.3.2 Diseño del modelo predictivo basado en redes neuronales artificiales.....	151
4.7.4 Función de utilidad.....	154

4.7.5	Generalización de los modelos predictivos desarrollados.....	158
4.7.6	Comparación de los modelos predictivos desarrollados.....	158
4.8	<b>SOPORTE INFORMÁTICO PARA LA APLICACIÓN CLÍNICA DEL MODELO PREDICTIVO.....</b>	<b>160</b>
<b>5.</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>161</b>
5.1	<b>ESTUDIO DESCRIPTIVO DEL GRUPO DE DESARROLLO.....</b>	<b>163</b>
5.1.1	Estudio descriptivo de las características de los receptores.....	166
5.1.2	Estudio descriptivo de las características de los donantes.....	168
5.1.3	Estudio descriptivo de las compatibilidades entre donante y receptor.....	170
5.1.4	Evolución, mortalidad y pérdida del injerto tras el trasplante.....	170
5.1.4.1	Mortalidad del receptor.....	170
5.1.4.2	Pérdida del injerto.....	172
5.1.4.3	Estudio de la relación entre las variables resultado en el grupo de desarrollo.....	174
5.2	<b>ESTUDIO ANALÍTICO DEL GRUPO DE DESARROLLO.....</b>	<b>176</b>
5.2.1	Estudio univariante.....	176
5.2.1.1	Estudio de la relación de las variables con la mortalidad del receptor relacionada con el procedimiento al año del trasplante.....	176
5.2.1.2	Estudio de la relación de las variables con la pérdida del injerto al año del trasplante.....	179
5.2.2	Estudio multivariante.....	181
5.2.2.1	Estudio de la mortalidad del paciente relacionada con el procedimiento al año del trasplante.....	181
5.2.2.2	Estudio de la pérdida del injerto al año del trasplante.....	190
5.3	<b>GENERALIZACIÓN DE LOS MODELOS PREDICTIVOS DESARROLLADOS.....</b>	<b>199</b>
5.3.1	Estudio descriptivo del grupo de generalización .....	200
5.3.1.1	Estudio descriptivo de las características de los receptores.....	200

5.3.1.2 Estudio descriptivo de las características de los donantes.....	202
5.3.1.3 Estudio descriptivo de las compatibilidades entre donante y receptor.....	204
5.3.1.4 Evolución, mortalidad y pérdida del injerto tras el trasplante..	205
5.3.1.5 Estudio de la relación entre las variables resultado en el grupo de generalización.....	209
5.3.2 Resultados de la aplicación de los modelos predictivos en el grupo de generalización.....	210
5.3.2.1 Mortalidad del receptor relacionada con el procedimiento al año del trasplante.....	210
5.3.2.2 Pérdida del injerto al año del trasplante.....	214
<b>5.4 COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LOS MODELOS DESARROLLADOS CON LAS REDES NEURONALES ARTIFICIALES Y LA REGRESIÓN LOGÍSTICA.....</b>	<b>218</b>
5.4.1 Modelos predictivos de mortalidad del receptor relacionada con el procedimiento al trasplante al año .....	218
5.4.1.1 En el grupo de desarrollo.....	218
5.4.1.2 En el grupo de generalización.....	221
5.4.2 Modelos predictivos de pérdida del injerto al año del trasplante.....	223
5.4.2.1 En el grupo de desarrollo.....	223
5.4.2.2 En el grupo de generalización.....	225
<b>6. DISCUSIÓN.....</b>	<b>227</b>
6.1 ESTRUCTURA DEL TRABAJO.....	233
6.2 ESTUDIO ESTADÍSTICO Y MODELOS PREDICTIVOS.....	245
6.2.1 Estudio univariante.....	247
6.2.2 Modelo de regresión logística.....	250
6.2.3 Modelo de redes neuronales artificiales.....	256

<b>6.3 COMPARACIÓN DE LOS MODELOS DESARROLLADOS.....</b>	<b>264</b>
<b>6.3.1 Comparación de la importancia de las variables en cada modelo predictivo.....</b>	<b>264</b>
<b>6.3.2 Comparación de los resultados obtenidos en el grupo de desarrollo.....</b>	<b>266</b>
<b>6.4 APLICACIÓN DE LOS MODELOS DESARROLLADOS EN EL GRUPO DE GENERALIZACIÓN Y COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS.....</b>	<b>270</b>
<b>6.5 COMPARACIÓN CON OTROS MODELOS PREDICTIVOS DE MORTALIDAD DEL RECEPTOR.....</b>	<b>273</b>
<b>6.6 CONSIDERACIONES Y APLICACIÓN CLÍNICA DEL MODELO DE REDES NEURONALES PARA PREDECIR LA MORTALIDAD DEL RECEPTOR RELACIONADA CON EL PROCEDIMIENTO AL AÑO DEL TRASPLANTE.....</b>	<b>277</b>
<b>7. CONCLUSIONES.....</b>	<b>283</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>287</b>





# ÍNDICE DE TABLAS

- Tabla 1** Indicaciones de trasplante hepático.
- Tabla 2** Indicaciones de trasplante hepático en Europa (1988 - 2007).
- Tabla 3** Distribución en el tiempo de las causas de mortalidad del receptor tras un trasplante hepático. Fuente: RETH.
- Tabla 4** Distribución en el tiempo de las causas de retrasplante tras el primer trasplante hepático. Fuente: RETH.
- Tabla 5** Variables del receptor relacionadas con la mortalidad y pérdida del injerto.
- Tabla 6** Clasificación de Child-Pugh.
- Tabla 7** Estudios comparativos de las ABC de las escalas Child y MELD para predicción de mortalidad en pacientes con hepatopatías terminales en diferentes situaciones y períodos de tiempo.
- Tabla 8** Categorías de la escala RIFLE.
- Tabla 9** Variables del donante relacionadas con la mortalidad de receptor y pérdida del injerto postrasplante.

- Tabla 10** Características y composición de los líquidos de preservación más empleados.
- Tabla 11** Clasificación de las situaciones resultantes tras la aplicación de un modelo predictivo en forma de matriz de confusión.
- Tabla 12** Modelos predictivos basados en regresión para predecir la mortalidad del receptor/pérdida del injerto tras trasplante hepático.
- Tabla 13** Distribución de los pacientes en los grupos o etapas de desarrollo y generalización.
- Tabla 14** Nombre, descripción de las categorías y codificación de las variables empleadas en el estudio.
- Tabla 15** Relación entre el valor del coeficiente K y el grado de concordancia entre 2 medidas.
- Tabla 16** Estudio descriptivo de las variables cuantitativas de los receptores en el grupo de desarrollo.
- Tabla 17** Estudio descriptivo de las variables categóricas de los receptores en el grupo de desarrollo.
- Tabla 18** Estudio descriptivo de las variables cuantitativas de los donantes en el grupo de desarrollo.
- Tabla 19** Estudio descriptivo de las variables categóricas de los donantes en el grupo de desarrollo.

- Tabla 20** Estudio descriptivo de las compatibilidades entre donante y receptor en el grupo de desarrollo.
- Tabla 21** Causas de mortalidad en los receptores en el grupo de desarrollo.
- Tabla 22** Causas de pérdida del injerto hepático en el grupo de desarrollo.
- Tabla 23** Casos de muerte del receptor relacionada con el procedimiento y pérdida del injerto al año del trasplante (grupo de desarrollo).
- Tabla 24** Resultados del estudio univariante de la mortalidad del receptor relacionada con el procedimiento.
- Tabla 25** Estudio univariante en relación a la pérdida del injerto al año del trasplante.
- Tabla 26** Relación de variables y constante del modelo de RL en el grupo de desarrollo para determinar la mortalidad del paciente relacionada con el procedimiento al año de la intervención.
- Tabla 27** Matriz de confusión del modelo de RL para predecir la mortalidad del receptor en el grupo de desarrollo.
- Tabla 28** Distribución de las variables según su importancia colectiva en el modelo de RNA para predecir la mortalidad del receptor al año de la intervención.
- Tabla 29** Matriz de confusión del modelo de RNA para predecir la mortalidad del receptor en el grupo de desarrollo.

- Tabla 30** Relación de variables y constante del modelo de RL en el grupo de desarrollo para determinar la pérdida del injerto al año de la intervención.
- Tabla 31** Matriz de confusión del modelo de RL para predecir la pérdida del injerto al año de la intervención en el grupo de desarrollo.
- Tabla 32** Distribución de las variables según su importancia colectiva en el modelo de RNA para predecir la pérdida del injerto al año de la intervención.
- Tabla 33** Matriz de confusión del modelo de RNA para predecir la pérdida del injerto en el grupo de desarrollo.
- Tabla 34** Estudio descriptivo de las variables cuantitativas de los receptores del grupo de generalización y comparación con el grupo de desarrollo.
- Tabla 35** Estudio descriptivo de las variables categóricas de los receptores del grupo de generalización y comparación con el grupo de desarrollo.
- Tabla 36** Estudio descriptivo de las variables cuantitativas de los donantes del grupo de generalización y comparación con el grupo de desarrollo.
- Tabla 37** Estudio descriptivo de las variables categóricas de los donantes del grupo de generalización y comparación con el grupo de desarrollo.

- Tabla 38** Estudio descriptivo de las compatibilidades entre donante y receptor del grupo de generalización y comparación con el grupo de desarrollo.
- Tabla 39** Causas de mortalidad en los receptores del grupo de generalización.
- Tabla 40** Causas de pérdida del injerto en el grupo de generalización.
- Tabla 41** Tabla de contingencia de la mortalidad del receptor relacionada con el procedimiento y la pérdida del injerto al año de la intervención en el grupo de generalización.
- Tabla 42** Matriz de confusión del modelo de RL para predecir la mortalidad del receptor al año del trasplante en el grupo de generalización.
- Tabla 43** Matriz de confusión del modelo de RNA para predecir la mortalidad del receptor al año del trasplante en el grupo de generalización.
- Tabla 44** Matriz de confusión del modelo de RL para predecir la pérdida del injerto al año del trasplante en el grupo de generalización.
- Tabla 45** Matriz de confusión del modelo de RNA para predecir la pérdida del injerto al año del trasplante en el grupo de generalización.
- Tabla 46** Matriz de concordancia entre los modelos obtenidos con RNA y RL para determinar la mortalidad del receptor relacionada con el procedimiento al año de la intervención en el grupo de desarrollo.

- Tabla 47** Matriz de concordancia entre los modelos obtenidos con RNA y RL para determinar la mortalidad del receptor relacionada con el procedimiento al año de la intervención en el grupo de generalización.
- Tabla 48** Matriz de concordancia entre los modelos obtenidos con RNA y RL para determinar la pérdida del injerto al año de la intervención en el grupo de desarrollo.
- Tabla 49** Matriz de concordancia entre los modelos obtenidos con RNA y RL para determinar la pérdida del injerto al año de la intervención en el grupo de generalización.

# ÍNDICE DE FIGURAS

- Figura 1** Supervivencia del paciente (izquierda) e injerto (derecha) en España durante el período de 1984 a 2012. Fuente: RETH.
- Figura 2** Supervivencia del injerto según el grupo etario del receptor. Fuente: RETH.
- Figura 3** Representación de una curva ROC.
- Figura 4** Esquema de las utilidades de un modelo predictivo.
- Figura 5** Representación gráfica de la función logística.
- Figura 6** Esquema de un perceptrón simple.
- Figura 7** Esquema de neurona artificial.
- Figura 8** Representación de una red neuronal artificial.
- Figura 9** Red multicapa con una capa oculta.
- Figura 10** Diagrama de flujo de los casos incluidos en el grupo de desarrollo.

- Figura 11** Número de trasplantes hepáticos realizados anualmente en la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante. Hospital Universitario y Politécnico La Fe.
- Figura 12** Curvas de supervivencia global (izquierda) y relacionada con la enfermedad (derecha) de los receptores al año del trasplante (grupo desarrollo).
- Figura 13** Curva de supervivencia del injerto al año del procedimiento en el grupo de desarrollo.
- Figura 14** Curva ROC obtenida con el modelo de RL en el grupo de desarrollo para determinar la mortalidad del paciente relacionada con el procedimiento al año de la intervención.
- Figura 15** Capacidad discriminante del modelo de RNA para predecir la mortalidad del receptor al año de la intervención cuando se van retirando variables.
- Figura 16** Curva ROC obtenida con el modelo de RNA en el grupo de desarrollo para determinar la mortalidad del paciente relacionada con el procedimiento al año de la intervención.
- Figura 17** Curva ROC obtenida con el modelo de RL en el grupo de desarrollo para determinar la pérdida del injerto al año de la intervención.



- Figura 18** Capacidad discriminante del modelo de RNA para predecir la pérdida del injerto al año de la intervención cuando se van retirando variables.
- Figura 19** Curva ROC obtenida con el modelo de RNA en el grupo de desarrollo para determinar la pérdida del injerto al año de la intervención.
- Figura 20** Diagrama de flujo de los casos incluidos en el grupo de generalización.
- Figura 21** Curvas de supervivencia global del receptor (izquierda) y supervivencia del receptor relacionada con el trasplante (derecha) al año del procedimiento en el grupo de generalización.
- Figura 22** Curva de supervivencia del injerto en el grupo de generalización.
- Figura 23** Curva ROC del modelo predictivo de RL en el grupo de generalización para determinar la mortalidad del receptor relacionada con el procedimiento al año de la intervención.
- Figura 24** Curva ROC del modelo predictivo de RNA en el grupo de generalización para determinar la mortalidad del receptor relacionada con el procedimiento al año de la intervención.
- Figura 25** Curva ROC del modelo predictivo de RL en el grupo de generalización para determinar la pérdida del injerto al año de la intervención.

- Figura 26** Curva ROC del modelo predictivo de RNA en el grupo de generalización para determinar la pérdida del injerto al año de la intervención.
- Figura 27** Comparación de las curvas ROC de los modelos obtenidos con RNA y RL para determinar la mortalidad del receptor relacionada con el procedimiento al año de la intervención en el grupo de desarrollo.
- Figura 28** Comparación de las curvas ROC de los modelos obtenidos mediante RNA y RL para determinar la mortalidad del receptor relacionada con el procedimiento al año de la intervención en el grupo de generalización.
- Figura 29** Comparación de las curvas ROC de los modelos obtenidos mediante RNA y RL para determinar la pérdida del injerto al año de la intervención en el grupo de desarrollo.
- Figura 30** Comparación de las curvas ROC de los modelos obtenidos mediante RNA y RL para determinar la pérdida del injerto al año de la intervención en el grupo de generalización.
- Figura 31** Formulario para la introducción de los datos en la página web.  
<http://emac.uv.es/liver>

# SÍMBOLOS, ABREVIATURAS Y SIGLAS

<b>ABC</b>	Área bajo la curva.
<b>ACP</b>	Análisis de componentes principales.
<b>ACV</b>	Accidente cerebrovascular.
<b>ADALINE</b>	<i>Adaptative linear neuron.</i>
<b>ADN</b>	Ácido desoxirribonucleico.
<b>AgHBs</b>	Antígeno de superficie del virus de la hepatitis B.
<b>antiHBc</b>	Anticuerpo anti-core del virus de la hepatitis B.
<b>antiHBs</b>	Anticuerpo frente al antígeno de superficie del virus de la hepatitis B.
<b>ART</b>	<i>Adaptive resonance theory.</i>
<b>BAR</b>	<i>Balance of risk.</i>
<b>DRI</b>	<i>Donor risk index.</i>
<b>E</b>	Especificidad.

<b>FIV</b>	Factor de inflación de la varianza.
<b>FN</b>	Falso negativo.
<b>FP</b>	Falso positivo.
<b>GGT</b>	Gammaglutamiltransaminasa.
<b>GOT</b>	Aspartato-aminotransferasa.
<b>GPT</b>	Alanina-aminotransferasa.
<b>GPDS</b>	Grupo de Procesado Digital de Señales.
<b>HCC</b>	Hepatocarcinoma.
<b>IDAL</b>	<i>Intelligent Data Analysis Laboratory.</i>
<b>K</b>	Kappa.
<b>hipoTA</b>	Hipotensión arterial.
<b>HLA</b>	Sistema de Histocompatibilidad Humana.
<b>HR</b>	<i>Hazard Ratio.</i>
<b>HTA</b>	Hipertensión arterial.
<b>HTK</b>	Histidina-triptófano-ketoglutarato.
<b>Ig</b>	Inmunoglobulina.

<b>IL</b>	Interleuquina.
<b>ILTS</b>	<i>International Liver Transplantation Society.</i>
<b>IMC</b>	Índice de Masa Corporal.
<b>INR</b>	<i>International Normalized Ratio.</i>
<b>LMS</b>	<i>Least Mean Square.</i>
<b>MELD</b>	<i>Model for End-stage Liver Disease.</i>
<b>NASH</b>	Esteatohepatitis no alcohólica.
<b>ONT</b>	Organización Nacional de Trasplantes.
<b>OR</b>	<i>Odds Ratio.</i>
<b>PCR</b>	Parada cardiorrespiratoria.
<b>POSSUM</b>	<i>Physiologic and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and morbidity.</i>
<b>RETH</b>	Registro Español de Trasplante Hepático.
<b>RIC</b>	Rango intercuartíl.
<b>RIFLE</b>	<i>Risk, Injury, Failure, Loss, End stage kidney disease.</i>
<b>RL</b>	Regresión logística.

<b>RNA</b>	Redes neuronales artificiales.
<b>ROC</b>	<i>Receiver Operating Characteristic.</i>
<b>RVN</b>	Razón de verosimilitud para test negativo.
<b>RVP</b>	Razón de verosimilitud para test positivo.
<b>S</b>	Sensibilidad.
<b>SE</b>	Error estándar.
<b>SETH</b>	Sociedad Española de Trasplante Hepático.
<b>SIDA</b>	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.
<b>SNC</b>	Sistema nervioso central.
<b>SOFA</b>	<i>Sequential Organ Failure Assessment.</i>
<b>SOFT</b>	<i>Survival Outcomes Following liver Transplantation score.</i>
<b>SOM</b>	<i>Self-Organizing Map.</i>
<b>TCE</b>	Traumatismo craneoencefálico.
<b>TFG</b>	Tasa de filtrado glomerular .
<b>TIPS</b>	<i>Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt.</i>
<b>UCI</b>	Unidad de Cuidados Intensivos.

<b>UFN</b>	Utilidad del falso negativo.
<b>UFP</b>	Utilidad del falso positivo.
<b>UNOS</b>	<i>United Network for Organ Sharing.</i>
<b>UVN</b>	Utilidad del verdadero negativo.
<b>UVP</b>	Utilidad del verdadero positivo.
<b>VHB</b>	Virus de la Hepatitis B.
<b>VHC</b>	Virus de la hepatitis C
<b>VIH</b>	Virus de la inmunodeficiencia humana.
<b>VLSI</b>	<i>Very Large Scale Integration.</i>
<b>VMS</b>	Vena mesentérica superior.
<b>VN</b>	Verdadero negativo.
<b>VP</b>	Verdadero positivo.
<b>VPN</b>	Valor predictivo negativo.
<b>VPP</b>	Valor predictivo positivo.





# **INTRODUCCIÓN**



## **1.1. INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO.**

El trasplante hepático es un procedimiento que, desde los primeros ensayos de J. A. Cannon y E. O. Goodrich<sup>1</sup> en los años 50 hasta el momento actual, ha experimentado numerosos avances y mejoras, desarrollándose progresivamente en muchos aspectos técnicos, médicos y farmacológicos.

A partir de la Conferencia de Consenso de Bethesda en 1983<sup>2</sup>, dejó de considerarse una técnica experimental para convertirse en un procedimiento aceptado e indicado en pacientes con hepatopatías terminales, coincidiendo con los resultados esperanzadores publicados por los grupos de T.E. Starzl en Denver, R.Y. Calne en Cambridge, H. Bismuth en París y R. Pichlmayr en Hannover, avalados por un número elevado de procedimientos<sup>3</sup>.

### **1.1.1. Indicaciones para la realización de un trasplante hepático.**

Actualmente, las principales indicaciones aceptadas para la realización de un trasplante hepático son las hepatopatías crónicas avanzadas, los cuadros clínicos que causan insuficiencia hepática aguda grave, los tumores hepáticos y las enfermedades vasculares, congénitas y metabólicas (Tabla 1).

**Tabla 1.** Indicaciones de trasplante hepático.

**HEPATOPATÍA CRÓNICA AVANZADA**

Cirrosis por virus de la hepatitis C y/o B  
    Cirrosis alcohólica  
    Cirrosis de origen autoinmune  
    Cirrosis biliar primaria y secundaria  
Cirrosis por colangitis esclerosante primaria  
    Cirrosis criptogénica  
    Cirrosis secundaria a hemocromatosis

**INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA**

    De origen vírico  
    De origen tóxico  
Enfermedad de Wilson  
    Síndrome de Reye  
        Vascular  
        Criptogénica

**ENFERMEDADES CONGÉNITAS**

    Atresia biliar  
    Síndromes colestásicos familiares  
    Fibrosis hepática congénita  
    Enfermedad de Caroli

**TUMORES HEPÁTICOS**

Hepatocarcinoma y su variante fibrolamelar  
    Poliquistosis hepática  
    Metástasis de tumores neuroendocrinos  
Otros: hepatoblastoma o adenomas gigantes

**ENFERMEDADES METABÓLICAS**

    Enfermedad de Wilson  
    Déficit de alfa-1-antitripsina  
    Poliuropatía amiloidótica familiar  
    Hipercolesterolemia familiar homocigota  
        Tirosinemia  
    Glucogenosis tipo I y IV  
    Síndrome de Crigler-Najjar tipo I  
    Déficits enzimáticos del ciclo de la urea  
        Hemofilia A y B  
        Déficit de proteína C y S

**ENFERMEDADES VASCULARES**

    Síndrome de Budd-Chiari  
    Enfermedad venoclusiva

El análisis de la casuística de trasplantes hepáticos realizados en Europa evidencia que las etiologías más frecuentes son las cirrosis parenquimatosas ocasionadas por alcohol e infección viral crónica, seguidas de los tumores, enfermedades colestásicas y fallos hepáticos agudos (Tabla 2)<sup>4</sup>.

**Tabla 2.** Indicaciones de trasplante hepático en Europa (1988 - 2007)<sup>4</sup>.

<b>Etiología</b>	<b>Número de casos (%)</b>
Cirrosis	37.091 (58%)
Tumores	8.278 (13%)
Enfermedades colestásicas	6.784 (11%)
Fallo hepático agudo	5.644 (9%)
Enfermedades metabólicas	3.966 (6%)
Otros	2.014 (3%)

El retrasplante hepático es un procedimiento cada vez más frecuente, siendo sus indicaciones más frecuentes<sup>5</sup>:

- Recidiva de la enfermedad por la que se indicó el primer trasplante, fundamentalmente en cirrosis debidas a infección por el virus de la hepatitis C (VHC).
- Complicación biliar.
- Disfunción primaria del injerto.
- Enfermedad de novo: principalmente hepatitis víricas.
- Rechazo agudo resistente a tratamientos médicos.
- Rechazo crónico.
- Trombosis de la arteria hepática.
- Trombosis de la vena porta.

### **1.1.2. Contraindicaciones para la realización de un trasplante hepático.**

Hoy en día existen determinadas circunstancias que contraindican, relativa o absolutamente, la realización de un trasplante hepático.

Las contraindicaciones absolutas que hacen el trasplante técnicamente imposible o que disminuyen considerablemente y en un plazo corto de tiempo la supervivencia del paciente después del mismo son<sup>6</sup>:

- Hepatocarcinoma (HCC) con enfermedad tumoral extrahepática.
- Enfermedad cardíaca, pulmonar, vascular, neurológica o renal grave que comprometen la supervivencia tras la cirugía del trasplante.
- Hipertensión o insuficiencia pulmonar grave (definidas como una presión arterial pulmonar media mayor de 35 mmHg o una presión arterial parcial de oxígeno menor de 50 mmHg)<sup>7</sup>.
- Infección activa fuera del árbol hepatobiliar.
- Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con infecciones graves no controladas o elevada carga viral con recuento de linfocitos CD4 circulantes menor de 200/ml o menor de 100/ml en caso de hipertensión portal<sup>8</sup>.
- Drogodependencia activa.
- La infección por el virus de la hepatitis B (VHB) en fase de replicación (ADN-VHB detectable en sangre) es una contraindicación transitoria, debiendo recibir estos pacientes tratamiento con inmunoglobulina y lamivudina para disminuir el riesgo de reinfección.

Por otro lado, existen ciertas contraindicaciones relativas, que precisan una evaluación individual y que, en ocasiones, condicionan un retraso en la realización del trasplante para conseguir un mejor acondicionamiento del paciente. Entre las más frecuentes destacan:

- Estado nutricional deficiente.
- Insuficiencia renal.
- Edad avanzada.
- Cirrosis alcohólica asociada a un período de abstinencia determinado, definido por cada grupo, siendo 6 meses el tiempo más aceptado<sup>9</sup>.
- Imposibilidad de seguir los controles y tratamientos necesarios después del trasplante.
- Antecedente de neoplasia extrahepática en los 5 años previos.

## **1.2. HITOS EN LA MEJORA DE LA SUPERVIVENCIA DEL TRASPLANTE HEPÁTICO.**

Uno de los avances más significativos en la historia del trasplante aconteció en los años 70 y 80 cuando, con el desarrollo de las terapias inmunosupresoras y la aparición de los primeros fármacos anticalcineurínicos, se obtuvo un incremento exponencial y realmente significativo de la supervivencia en los pacientes trasplantados. La práctica de biopsias a los injertos implantados facilitó el diagnóstico precoz de muchos rechazos y con el empleo de los corticoides y la ciclosporina, descubierta en los años 70<sup>10</sup> y aplicada en la clínica por R.Y. Calne en 1978<sup>11</sup>, mejoraron espectacularmente los resultados, al disminuir significativamente los episodios de rechazo y la gravedad de los mismos. Posteriormente, la introducción de los anticuerpos monoclonales significó también un avance importante en el tratamiento de los rechazos corticorresistentes.

En 1984 se descubrió el tacrolimus<sup>12</sup>, que fue introducido en la práctica clínica a partir de 1989 por T.E. Starzl en Pittsburgh<sup>13</sup>, primero como alternativa a la ciclosporina en los pacientes con rechazos crónicos y refractarios al tratamiento habitual, y más tarde, como parte de la terapia de inmunosupresión primaria.

En décadas posteriores se han ido incorporando al tratamiento inmunosupresor un gran número de sustancias, entre las que destacan la azatioprina, el mofetilmicofenolato, los inhibidores mTOR<sup>14</sup> y los anticuerpos monoclonales quiméricos o humanizados contra los receptores de la



Interleuquina (IL) 2<sup>15</sup>, que han facilitado el manejo de estos pacientes, al permitir un mejor manejo de las complicaciones asociadas a los tratamientos inmunosupresores básicos.

En lo referente al procedimiento quirúrgico, en el año 1987, T. E. Starzl, basándose en una idea previa de R.Y. Calne, mejoró la técnica de la hepatectomía en el receptor introduciendo la preservación de la vena cava (*piggy-back*). Esta maniobra fue ampliamente utilizada y difundida<sup>16</sup>, tras haber demostrado una mayor estabilidad hemodinámica del receptor durante el trasplante, pasando a convertirse actualmente en la técnica quirúrgica preferida por la mayor parte de equipos.

En la misma época y después de una amplia labor investigadora, F.O. Belzer y J.H. Southard<sup>17</sup> presentaron una nueva solución de preservación para el mantenimiento del hígado a 4°C hasta su implante: la solución de Wisconsin, un líquido de preservación de tipo intracelular, compuesto por minerales (sodio, potasio, magnesio), ácido lactobiónico y adenosina entre otros elementos, que aportaba a los hepatocitos los nutrientes y antioxidantes necesarios y reducía el edema y la acidosis en el injerto. En el año 1994 se desarrolló en Francia otra solución de preservación denominada Celsior, que incorporaba calcio, manitol y otras sustancias como el ácido aminoglutamínico, mostrando, en estudios experimentales<sup>18</sup>, ser superior a sus predecesoras en la supresión de la apoptosis en hipotermia. Todas estas soluciones han sido utilizadas posteriormente en la práctica clínica con resultados satisfactorios como se detallará más adelante.

Por otro lado, numerosos avances en los cuidados perioperatorios y anestésicos durante los últimos años han permitido mejorar el manejo de las complicaciones asociadas a este procedimiento. El perfeccionamiento y desarrollo de nuevo instrumental para la correcta monitorización de los parámetros clínicos, de imagen, analíticos y funcionales de estos pacientes en las unidades de cuidados intensivos ha facilitado el diagnóstico precoz de las complicaciones y ha hecho posible la aplicación de medidas terapéuticas menos agresivas y más eficaces para reducir la mortalidad tras el proceso.

Del mismo modo, otros avances como el empleo de novedosos tratamientos antivirales, han mejorado los resultados de supervivencia a largo plazo del injerto y del paciente, disminuyendo la tasa y gravedad de las recurrencias. Así, la lamivudina, el interferón, el adenofovir, la telbivudina o el uso de inmunoglobulinas específicas frente a estos virus han demostrado disminuir las recurrencias de estas infecciones tras el trasplante, mejorando la supervivencia del injerto, sobre todo en el caso del VHB. En el caso de la hepatitis C, el interferón, sólo o en combinación con ribavirina, ha demostrado una disminución de la carga viral en estos pacientes, con el consiguiente descenso del riesgo de recurrencia<sup>19</sup>. Sin embargo, el elevado número de fracasos y recurrencias ha llevado a aprobar recientemente otros tratamientos, como los inhibidores de la proteasa (telaprevir y bociprevir) que han demostrado índices más altos de respuesta virológica cuando se usan unidos al tratamiento convencional en determinados genotipos víricos. Actualmente están en desarrollo, y algunos de ellos en fase de aprobación, nuevos antivirales que obtienen tasas de curación del 95% y escasos efectos secundarios, que no solo permiten prescindir del Interferon sino también acortar la

duración del tratamiento a 12 semanas en diversas circunstancias<sup>20</sup>.

La aplicación de diferentes escalas para valorar la priorización de los pacientes en lista de espera para trasplante hepático, como la puntuación de Child-Pugh o la escala MELD, entre otros, también ha hecho descender el número de fallecidos en lista de espera de trasplante<sup>21</sup> y se analizarán con más detalle en otros apartados.

## **1.3. MORBI-MORTALIDAD TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO.**

### **1.3.1 Morbilidad tras el trasplante hepático.**

A pesar de haber conseguido una reducción en las cifras de mortalidad global con el desarrollo de nuevas tecnologías y la mejora en el manejo de estos enfermos, el trasplante hepático se asocia a cifras de morbilidad importantes. En torno al 80% de los pacientes sometidos a este procedimiento sufrirán alguna complicación de mayor o menor entidad<sup>22</sup> en el postoperatorio precoz o tardío o durante el seguimiento posterior. La presencia de estas complicaciones influye de forma negativa en la supervivencia a largo plazo de los receptores, siendo las complicaciones infecciosas y biliares las más frecuentes y graves<sup>23</sup>.

La morbilidad asociada al trasplante hepático es debida a:

#### **A) Complicaciones sistémicas.**

- Complicaciones infecciosas: Las infecciones en los pacientes trasplantados hepáticos representan la principal causa de mortalidad y suelen presentarse a nivel abdominal, pulmonar o en forma de bacteriemia<sup>24</sup>. En muchos estudios la presencia de sepsis representa uno de los principales factores de riesgo determinantes de la supervivencia del injerto y receptor tras el trasplante<sup>25</sup>.

Durante el primer mes postoperatorio las infecciones por hongos (principalmente *Candida* y *Aspergillus*) y bacterias (*Staphylococcus aureus* y bacterias gastrointestinales) son los causantes del mayor número de estas complicaciones, mientras que durante los períodos de inmunosupresión son los gérmenes oportunistas los que adquieren un mayor protagonismo<sup>26</sup>. La presencia de comorbilidades asociadas, un estadio Child elevado, la necesidad de transfusiones sanguíneas repetidas<sup>27</sup>, episodios de rechazo, retrasplante o trombosis arterial se han identificado como factores favorecedores para el desarrollo de una infección en estos pacientes<sup>26</sup>.

Por otro lado, las infecciones víricas, principalmente por el citomegalovirus, adquieren importancia en pacientes trasplantados y se asocian a un incremento en la mortalidad tras el trasplante, por lo que su tratamiento profiláctico es obligatorio en aquellos receptores con serología negativa que reciben un injerto de un donante con serología positiva<sup>28</sup>.

- Complicaciones neurológicas: Aparecen en torno al 30-60% de los pacientes trasplantados<sup>27</sup>, relacionándose con un incremento de la mortalidad postrasplante. Son varias las formas clínicas de presentación, destacando la disminución del nivel de conciencia secundaria a encefalopatía y las convulsiones, con una incidencia del 18,5% y 5,4% respectivamente<sup>29</sup>. Otros síntomas de tipo motor y sensitivo, accidentes cerebrovasculares y otras

alteraciones cerebelosas pueden aparecer en distintos grados, alterando la calidad de vida de estos enfermos y repercutiendo negativamente en su recuperación tras el trasplante.

- Complicaciones cardiopulmonares: En los pacientes trasplantados pueden aparecer cuadros de edema agudo de pulmón, insuficiencia respiratoria, embolia pulmonar, distintos grados de cardiopatía isquémica, arritmias cardíacas, shock e hipertensión arterial. El derrame pleural y la atelectasia son las complicaciones pulmonares más frecuentes<sup>30</sup>, incrementándose de forma significativa el riesgo de mortalidad en los receptores que las padecen<sup>31</sup>.

## **B) Complicaciones relacionadas con la técnica quirúrgica.**

- Hemorragia postoperatoria: Se asocia a una elevación importante de la mortalidad y suele aparecer en el 7-10% de los pacientes<sup>32</sup>, requiriendo aproximadamente la mitad de ellos una reintervención quirúrgica. La presencia de una hepatopatía severa en fase avanzada, la existencia de importante hipertensión portal, los antecedentes de cirugía previa y otros factores relacionados con la coagulación sanguínea están implicados en la aparición de esta complicación.

A pesar de que algunos estudios han sugerido que un recambio importante de la volemia sanguínea podría ocasionar una dilución de los anticuerpos circulantes e incrementar la

tolerancia al trasplante<sup>33</sup>, se ha demostrado en muchos trabajos con un amplio número de casos, que la transfusión intraoperatoria de volúmenes de sangre sustanciales, se relaciona con una peor supervivencia tras el trasplante<sup>34,35</sup> y un mayor riesgo de disfunción primaria o pérdida del injerto<sup>36</sup>. Así, las necesidades superiores a 4 unidades de plasma fresco o 10 unidades de concentrados de hematíes han mostrado una disminución de la supervivencia del injerto y un aumento de la mortalidad postoperatoria<sup>34</sup>.

- Complicaciones biliares: Aparecen en el 10-20%<sup>37</sup> de los pacientes sometidos a un trasplante hepático, sobre todo durante los 3 primeros meses tras el procedimiento. En muchas ocasiones estas complicaciones son debidas a la retirada de los tutores sobre los que se realiza la anastomosis, ocasionando cuadros de coleperitoneo que se resuelven, en la mayoría de ocasiones, por técnicas de radiología intervencionista y sin necesidad de tratamiento quirúrgico. Las fistulas y las estenosis de la vía biliar son las complicaciones más frecuentes en las anastomosis biliares y pueden deberse a problemas de la técnica quirúrgica, a un problema isquémico secundario a trombosis de la arteria hepática o a un daño por preservación del injerto.
- Complicaciones vasculares: Incluyen las aparecidas tanto a nivel arterial como venoso (porta, cava inferior o suprahepáticas). En algunos estudios se ha relacionado la edad del donante superior a

70 años y un tiempo de isquemia fría elevado con un mayor riesgo para el desarrollo de estenosis biliares de origen isquémico<sup>38</sup>, aunque estos datos no han sido corroborados en otros trabajos posteriores<sup>39</sup>.

Las complicaciones arteriales se describen en aproximadamente el 3-25% de los pacientes trasplantados<sup>32</sup>, siendo la trombosis de la arteria hepática la más frecuente. Es debida principalmente a problemas técnicos, hipercoagulabilidad o alteraciones de la inmunidad. Algunos estudios muestran una mayor incidencia de complicaciones arteriales en aquellos injertos provenientes de donantes mayores<sup>40</sup>, habiéndose definido la arterioesclerosis en el donante como uno de los principales factores de riesgo relacionados con el desarrollo de trombosis arterial. Sin embargo, en otros estudios no se evidencia relación entre este tipo de complicaciones y la edad del donante<sup>39</sup>. Esta complicación se relaciona con estenosis y necrosis de la vía biliar, aumentando la mortalidad del receptor y la pérdida del injerto, lo que condiciona en muchas ocasiones la necesidad de un retrasplante.

En cuanto a las complicaciones venosas son menos frecuentes y pueden deberse a múltiples causas. Así, la trombosis de la vena cava, que conduciría a un síndrome de Budd-Chiari (oclusión suprahepática) o a un síndrome de oclusión de la vena cava inferior, aparece en menos del 2% de los casos<sup>41</sup> y su



tratamiento puede variar desde una terapia conservadora con anticoagulantes y/o técnicas de angioplastia percutánea hasta el trasplante urgente en casos de afectación hepática grave<sup>32</sup>.

La trombosis venosa portal postrasplante se produce en torno al 2% de los pacientes<sup>42</sup> y las estenosis no superan el 1%. Suelen deberse a problemas técnicos y para resolverlas se pueden emplear métodos percutáneos de radiología intervencionista, cirugía vascular o realizar un trasplante en los casos más graves. Las formas crónicas de trombosis portal suelen ser mejor toleradas clínicamente al crearse circulación colateral y su pronóstico de supervivencia es mejor que el de los casos precoces y agudos.

### **C) Complicaciones en la función del injerto.**

- Disfunción primaria o fallo primario del injerto: Se define como una función inadecuada del injerto durante la primera semana postoperatoria, evidenciándose la presencia de uno o más de los siguientes datos analíticos: elevación significativa de las cifras sanguíneas de las transaminasas gamma-glutamyltransferasa (GGT) o alanina-aminotransferasa (GPT) ( $> 2.000$  UI/l), un *International Normalized Ratio* (INR)  $\geq 1,6$  y una bilirrubinemia  $> 10$  mg/dl<sup>43</sup>. Suele producirse en las primeras 12-36 horas tras el trasplante y requiere, en casos de evolución no favorable, la realización de un trasplante urgente. Su incidencia se cifra en torno al 2-23% de los casos, habiéndose relacionado con su

aparición algunos factores como la edad<sup>44</sup> y el peso del donante, la esteatosis del injerto<sup>45</sup>, los niveles de sodio plasmático en el donante, el tiempo de isquemia fría, la insuficiencia renal en el receptor, los retrasplantes y el tipo y temperatura de la solución de preservación<sup>46</sup>.

La presencia de cifras elevadas de GPT sérica al primer y tercer día tras el trasplante, reflejo de una disfunción inicial del injerto, se ha relacionado con un mayor riesgo de fallo del mismo a los 3 meses (29,2% frente al 13,9% de los injertos sin disfunción)<sup>47</sup>, una peor funcionalidad al año de su implante<sup>48</sup> y una mayor mortalidad del paciente a los 3 años<sup>49</sup>.

- Rechazo hiperagudo, agudo y crónico: El rechazo es una reacción del sistema inmunológico del receptor frente a los antígenos que posee el injerto del donante, lo que ocasiona la destrucción del tejido implantado.

El rechazo hiperagudo se produce minutos después de realizar las anastomosis vasculares y se debe a la presencia de anticuerpos preformados en el receptor frente a eritrocitos, leucocitos o plaquetas del donante. Es infrecuente (< 1% de los trasplantes) y no responde a la medicación inmunosupresora habitual, cursando clínicamente de forma semejante a un fallo primario del injerto, con encefalopatía, coagulopatía, elevación de enzimas hepáticas e hiperbilirrubinemia. El único tratamiento posible ante la irreversibilidad del cuadro es el

retrasplante urgente<sup>50</sup>.

El rechazo agudo suele aparecer en los primeros días después del trasplante, con una incidencia actual cercana al 30%<sup>51</sup>. Se puede diferenciar entre precoz, si se produce en el primer mes postrasplante y tardío, si acontece posteriormente. Se han relacionado muchos factores con la aparición de esta complicación, destacando la enfermedad de base que justifica el trasplante (mayor riesgo en pacientes con hepatopatías autoinmunes o insuficiencia hepática grave)<sup>52</sup>, la edad del receptor<sup>52</sup>, la presencia de una lesión de preservación grave<sup>53</sup> y el estadio Child<sup>54</sup>, entre otros. El tratamiento escalonado con corticoides, tacrolimus y otros inmunosupresores resuelve el cuadro en la mayor parte de los casos, precisando menos del 1% de ellos la realización de un retrasplante.

El rechazo crónico, denominado también ductopénico, aparece en el 3-5% de los pacientes trasplantados, ocasionando lesiones potencialmente irreversibles en diferentes estructuras hepáticas. La lesión del rechazo ductopénico consiste en cambios colestásicos intensos en el lobulillo con desaparición de los conductillos biliares de los espacios porta, que sufren una lesión mixta de base inmunológica e isquémica, condicionada por una endarteritis obliterante de las arteriolas hepáticas<sup>55</sup>. El resultado es, desde el punto de vista clínico, un síndrome colestásico progresivo con elevación de los niveles séricos de enzimas de

colestasis, transaminasas y bilirrubina.

Son muchos los factores de riesgo que se han relacionado con la aparición de este problema y entre ellos destacan la enfermedad de base, la edad del receptor, la presencia de un rechazo agudo previamente y la infección por citomegalovirus. El diagnóstico del rechazo ductopénico debe basarse en los hallazgos histológicos de la biopsia hepática, donde puede apreciarse la desaparición de los conductos biliares en el 50% o más de los espacios porta presentes<sup>56</sup>.

Por otro lado, es fundamental establecer el diagnóstico precozmente antes de la irreversibilidad de las lesiones, para que el tratamiento con inmunosupresores sea eficaz. En casos evolucionados será necesaria la realización de un trasplante hepático, suponiendo el 20-25% de todos los trasplantes llevados a cabo en nuestro país<sup>5</sup>.

### **1.3.2. Mortalidad del receptor tras el trasplante hepático.**

El período de mayor mortalidad dentro del primer año tras el trasplante acontece en los primeros 90 días, por lo que algunos estudios que intentan predecir la mortalidad de estos pacientes, se centran exclusivamente en dicho espacio de tiempo<sup>57,58</sup>.

Las principales causas de mortalidad postrasplante son las infecciones de diferentes orígenes en más de un tercio de los pacientes y la recurrencia, recidiva o aparición de tumores y enfermedad de base en casi el 20% de ellos<sup>59,60</sup>. En la tabla 3 se muestran los datos publicados en el año 2012 por el Registro Español de Trasplante Hepático (RETH) sobre las causas de mortalidad del receptor según el período postrasplante en el que acontecieron.

**Tabla 3.** Distribución en el tiempo de las causas de mortalidad del receptor tras un trasplante hepático. Fuente: RETH<sup>61</sup>.

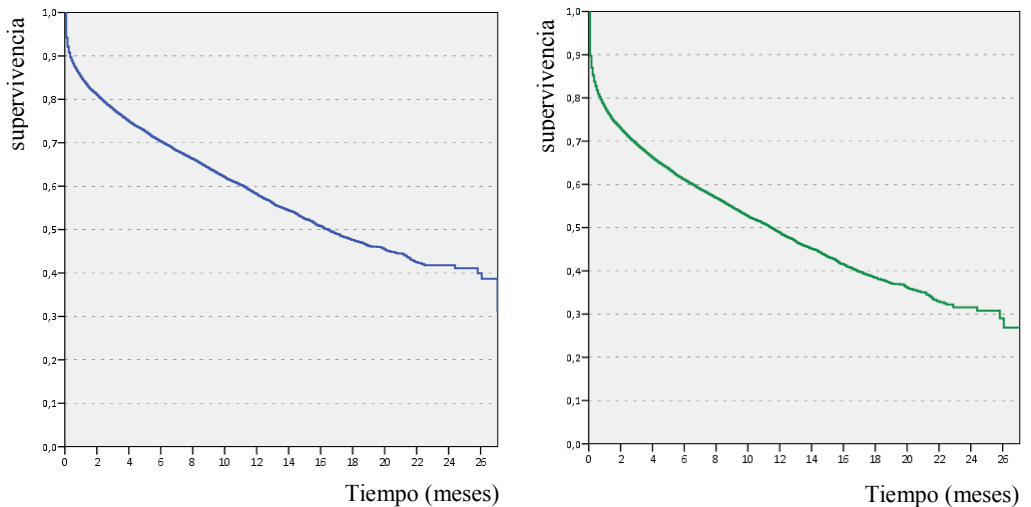
	<b>1ª semana</b>	<b>1 semana a 3 meses</b>	<b>de 3 a 12 meses</b>	<b>&gt; 1 año</b>	<b>Total</b>
Complicación técnica	30 (12,6%)	80 (33,5%)	50 (20,9%)	79 (33,1%)	239 (100%)
Rechazo	1 (0,4%)	27 (11,7%)	68 (29,4%)	135 (58,4%)	231 (100%)
Fallo primario	84 (48,3%)	79 (45,4%)	5 (2,9%)	6 (3,4%)	174 (100%)
Recidiva de enfermedad	1 (0,1%)	46 (2,7%)	313 (18,6%)	1.320 (78,6%)	1.680 (100%)
Hepatitis de novo	-	1 (1,5%)	16 (23,5%)	51 (75%)	68 (100%)
Tumor de novo	-	8 (1%)	63 (7,6%)	754 (91,4%)	825 (100%)
Infección	34 (2,9%)	529 (44,8%)	256 (21,7%)	362 (30,7%)	1.181 (100%)
Complicación extrahepática	103 (11,2%)	223 (24,2%)	120 (13%)	476 (51,6%)	922 (100%)
Otras	67 (12,9%)	161 (30,9%)	67 (12,9%)	226 (43,4%)	521 (100%)
Total	469 (7,8%)	1.171 (19,5%)	964 (16%)	3.414 (56,7%)	6.018 (100%)

Como se comentó con anterioridad, la técnica y resultados del trasplante hepático han mejorado con el paso del tiempo, registrándose mayores cifras de supervivencia en los pacientes trasplantados más

recientemente que en los sometidos al trasplante hace años<sup>60</sup>. Así, mientras que en el año 1999 y 2000 las cifras de supervivencia a 5 años de los registros americano<sup>62</sup> y europeo<sup>63</sup> no superaban el 50%, actualmente se consigue hasta un 70-80% de supervivencia en el mismo período de tiempo<sup>61</sup>.

Centros con más de 20 años de experiencia y más de 2.000 trasplantes realizados, muestran cifras de supervivencia global del receptor a los 20 años próximas al 30%, 50% a los 15 años<sup>64</sup>, 64% a los 10 años, 71% a los 5 años y superiores al 80% al año de la intervención<sup>65</sup>. En Estados Unidos, las cifras de supervivencia actuales al año de la intervención son del 87,6%<sup>66</sup>. En nuestro país también se ha objetivado una mejora progresiva de estos resultados, incrementándose las cifras de la supervivencia al año del trasplante del 56% en el período 1984-1987 hasta el 85% en series más recientes<sup>64</sup>.

**Figura 1.** Supervivencia del paciente (izquierda) e injerto (derecha) en España durante el período de 1984 a 2012. Fuente: RETH<sup>61</sup>.



### 1.3.3. Pérdida del injerto tras el trasplante hepático.

Las cifras de supervivencia al año de los injertos hepáticos tras el trasplante recogidas en el registro americano rondan el 82,4%<sup>66</sup>, datos algo superiores a los recogidos en nuestro país con una tasa del 78%<sup>61</sup>.

En el RETH<sup>61</sup> se recogen las principales causas de pérdida de un injerto durante las primeras semanas tras un trasplante hepático, que obligan a la realización de un retrasplante y son el fallo primario del injerto y la complicación técnica. En periodos más tardíos, la recidiva de la enfermedad de base y el rechazo son las etiologías más frecuentes (Tabla 4).

**Tabla 4.** Distribución en el tiempo de las causas de retrasplante tras el primer trasplante hepático. Fuente: RETH<sup>61</sup>.

	1ª semana	1 semana a 3 meses	de 3 a 12 meses	> 1 año	Total
Complicación técnica	129 (23,7%)	158 (29%)	143 (26,2%)	115 (21,1%)	545 (100%)
Rechazo	5 (1,8%)	43 (15,8%)	104 (38,1%)	121 (44,3%)	273 (100%)
Fallo primario	251 (77,7%)	67 (20,7%)	4 (1,2%)	1 (0,3%)	323 (100%)
Recidiva enfermedad	3 (1,2%)	7 (2,8%)	31 (12,4%)	208 (83,5%)	249 (100%)
Hepatitis de novo	1 (3,8%)	-	5 (19,2%)	20 (76,9%)	26 (100%)
Tumor de novo	-	1 (25%)	1 (25%)	2 (50%)	4 (100%)
Infección	2 (12,5%)	1 (6,3%)	7 (43,8%)	6 (37,4%)	16 (100%)
Complicación extrahepática	10 (33,3%)	8 (26,7%)	8 (26,7%)	4 (13,3%)	30 (100%)
Otras	16 (21,6%)	19 (25,7%)	14 (18,9%)	25 (33,8%)	74 (100%)
Total	417 (27,1%)	304 (19,7%)	317 (20,6%)	502 (32,6%)	1.540 (100%)

## **1.4. SITUACIÓN ACTUAL DEL TRASPLANTE HEPÁTICO EN ESPAÑA.**

En España, los doctores C. Margarit y E. Jaurrieta realizaron el primer trasplante hepático en el hospital de Bellvitge en 1984<sup>67</sup>. A partir de entonces, y tras la creación de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) en el año 1989, se potenció el trasplante hepático y se desarrolló el actual sistema de donación y trasplante, modelo de imitación para muchos países por su calidad y resultados.

Actualmente, el trasplante hepático es una técnica ampliamente difundida, conocida y practicada en numerosos centros médicos, ofertándose en la cartera de servicios de muchos hospitales españoles. Así, en nuestro país se realizan anualmente en torno a 1.100 trasplantes hepáticos en 25 centros acreditados, una cifra que nos convierte en uno de los países más trasplantadores del mundo, con cifras próximas a 25 trasplantes por millón de habitantes<sup>68</sup>. Este número de trasplantes se ha estabilizado en los últimos años, quizás por la limitación en el número de donantes, manteniéndose unas cifras que, salvo en el año 2011, no se han incrementado desde 2002.

A pesar de ser España el país con las tasas de donación más elevadas del mundo (cerca a los 40 por millón de habitantes)<sup>69</sup>, esta oferta continua siendo insuficiente para la creciente demanda y el aumento del número de pacientes en lista de espera. Según datos de la ONT, y a modo de ejemplo, en 2007 entraron en lista de espera de trasplante hepático 2.056 pacientes, mientras que únicamente se realizaron 1.045 procedimientos, estimándose la



mortalidad en lista de espera alrededor del 7-10%<sup>69</sup>.

Los receptores hepáticos en nuestro país son cada vez más añosos, habiéndose incrementado el porcentaje de casos que superan los 60 años hasta el 32,2% en la última década<sup>61</sup>, aunque el grupo etario más numeroso continua siendo el comprendido entre los 40 y 60 años.

De entre las indicaciones para la realización de un trasplante, los casos de hepatocarcinoma son los que más se han incrementado en los últimos años<sup>61</sup>. Aún así, dicha etiología, con el 17,8% de los casos, ocupa el tercer puesto en orden de frecuencia tras las cirrosis de origen enólico, que representa el 30%, y la cirrosis por infección del VHC con un 24,5%<sup>61</sup>.

El denominado “modelo español”, coordinado por la ONT, busca aumentar el número de donantes y mejorar los resultados de eficiencia en el manejo de los pacientes en lista de espera. Este modelo supone una organización que precisa una amplia red de coordinadores a nivel intrahospitalario, autonómico y nacional, así como el desarrollo de un programa de calidad con auditorías continuas, formación de profesionales involucrados, apoyo económico, una legislación adecuada y una estrecha relación con los medios de comunicación y la población general en cuanto a publicidad y campañas de formación se refiere.

Además, con el objetivo de disminuir esa mortalidad de los receptores en lista de espera, se están buscando y aplicando diferentes medidas que incrementen el número de injertos disponibles. Entre estas medidas destacan las siguientes:

### **A) Ampliación de los criterios de selección de los donantes.**

Ante el envejecimiento de la sociedad, tanto las características de los donantes como las de los receptores se han modificado, incrementándose el número de patologías crónicas y el porcentaje de órganos que no resultan válidos para ser implantados con unas mínimas garantías. Así, en el año 2004 se desecharon el 22,4% de los hígados donados frente al 16% de 1996, según cifras de la ONT. En un estudio llevado a cabo por esta organización<sup>69</sup>, las principales características de los potenciales donantes cuyos órganos se desestimaron para la donación fueron la edad elevada, unos valores de peso e índice de masa corporal (IMC) elevados, valores altos de GPT, GGT, aspartatoaminotransferasa (GOT), bilirrubina total y glucosa, valores bajos de proteínas totales, accidentes cerebrovasculares como causa de la muerte, hipertensión arterial (HTA), alcoholismo, anticuerpos positivos de citomegalovirus y VHC, así como alteraciones morfológicas y estructurales en la ecografía abdominal.

Los cambios acontecidos en las características clínicas de los donantes hepáticos durante los últimos años<sup>70</sup> y la necesidad de más órganos han conducido a la ampliación de los criterios de selección y aceptación. Actualmente, son aceptados un mayor número de donantes cadáver denominados subóptimos o no ideales<sup>69</sup>, cuyos órganos presentan un mayor riesgo de disfunción o fallo primario inmediato o a medio y largo plazo como consecuencia de sus características o de la transmisión al receptor de una infección o tumor. Las características que definen a estos donantes subóptimos se han descrito en diferentes series<sup>71</sup>, siendo normalmente pacientes de edades

avanzadas, fallecidos a consecuencia de enfermedades cerebrovasculares, con estancias en las unidades generadoras más prolongadas, con patología asociada y un aumento en el porcentaje de casos en los que se usan catecolaminas vasoconstrictoras para su mantenimiento, especialmente la noradrenalina<sup>70</sup>. En una serie de más de 300 trasplantes de hígado realizados en el bienio 1999-2000 en nuestro país<sup>72</sup>, el 8,4% de los injertos provenían de donantes con más de 70 años y en otra serie italiana más actual<sup>73</sup>, más del 50% de los hígados trasplantados provenían de donantes mayores de 60 años. Estas cifras son superiores a los datos publicados sobre donantes de etapas anteriores, donde la media de edad estaba próxima a los 30 años<sup>70</sup>.

A pesar de que este grupo de órganos considerados subóptimos son utilizados cada vez más, los resultados de supervivencia tras el trasplante han mejorado en la última época<sup>74</sup>, pasando de algo más del 50% de supervivencia al año del trasplante en los años 80 hasta las cifras actuales superiores al 85%<sup>64</sup>. Sin embargo, en determinadas situaciones como en el caso de receptores con hepatopatía por VHC, el uso de estos injertos se relaciona de forma significativa con peores tasas de supervivencia (40% a los 3 años del trasplante)<sup>75</sup>.

### **B) Empleo de injertos parciales.**

El empleo de injertos hepáticos cuya división permite trasplantar a 2 receptores con un único donante (*split*), empleándose habitualmente el lóbulo derecho para un adulto y el izquierdo para un adulto de bajo peso o un receptor infantil<sup>76</sup>, ha sido una alternativa planteada para solucionar el problema de la escasez de órganos. Este tipo de injertos representa menos del 10% de

los utilizados en España y Estados Unidos<sup>77</sup>. La técnica requiere de un receptor estable y un donante ideal sin factores de riesgo a fin de minimizar el riesgo de disfunción primaria<sup>78</sup>, que, en caso de producirse, es más severa en este tipo de injertos<sup>79</sup>. En algunas series<sup>80</sup> y como muestra el RETH, la supervivencia del injerto es menor en comparación con los injertos totales y hay un mayor número de complicaciones biliares (en torno al 40%)<sup>76,79</sup>.

Otros grupos muestran resultados de supervivencia a 3 años del injerto y receptor semejantes en los grupos de *split* frente a los de trasplante con injerto total<sup>81</sup>, aunque la supervivencia de los pacientes trasplantados de forma urgente con hígados parciales desciende al 65% a los 3 años del procedimiento<sup>82</sup>.

Las principales indicaciones aceptadas actualmente para este tipo de trasplante son: receptores de bajo peso<sup>78</sup> y pacientes con hepatopatías colestáticas<sup>83</sup>, en los que los tiempos en lista de espera son más largos y presentan una mala calidad de vida.

### **C) Donantes vivos.**

La utilización de donantes vivos en el trasplante hepático ha sido muy empleada en países asiáticos<sup>84</sup>, donde el trasplante de donante cadáver estaba prohibido por motivos culturales. Esta técnica requiere criterios muy definidos para la selección de receptor y donante, y uno de sus principales inconvenientes es la morbilidad perioperatoria en el donante, que se sitúa en torno al 14-20% con una mortalidad alrededor del 0,2-0,3%<sup>85</sup>. La supervivencia del injerto a corto plazo es similar a la del trasplante

convencional<sup>85</sup>, pero los resultados son peores en receptores que necesitan un trasplante urgente<sup>79,83</sup>. En global, la supervivencia del receptor al año y 3 años tras el trasplante ronda el 90 y 80%<sup>86</sup> respectivamente, mientras que la del injerto es del 79 y 70%<sup>87</sup>.

En algunas series publicadas, la incidencia de complicaciones biliares (hasta el 26% de los casos) y la necesidad de retrasplante con el empleo de este tipo de injertos es mayor<sup>80,76</sup>. Las indicaciones para llevar a cabo este tipo de trasplante son las mismas que en el caso del *split*, considerándose como una alternativa útil en pacientes con HCC en los que el tiempo en lista de espera podría contraindicar el trasplante por progresión de la enfermedad<sup>76</sup>.

#### **D) Donantes a corazón parado.**

En estos casos la muerte del donante es definida por una parada cardíaca y no por criterios neurológicos, precisándose una importante infraestructura y coordinación de los equipos intra y extrahospitalarios a fin de reducir los tiempos de extracción, transporte y mantenimiento de los órganos<sup>88</sup>.

Según la clasificación realizada en la conferencia de Maastricht en 1995, se distinguen cuatro tipos de donantes en asistolia: tipo I: aquellos que acuden en parada cardíaca al hospital sin haberse realizado maniobras de resucitación previas, tipo II: donantes en asistolia en los que la resucitación no es exitosa, tipo III: pacientes en los que es previsible una parada cardíaca inminente y tipo IV: donantes que sufren una parada cardíaca en el proceso o tras el diagnóstico de muerte encefálica<sup>89</sup>.

Uno de los principales inconvenientes de esta técnica es que suelen producirse mayores tiempos de isquemia, lo que supone un mayor riesgo de disfunción y complicaciones en la vía biliar del injerto a corto y largo plazo, con cifras cercanas al 60% de fallos primarios en aquellos con tiempos de isquemia fría superior a 12 horas<sup>88</sup>. Por ello, en este tipo de procedimiento se permiten tiempos de isquemia caliente no superiores a 30-45 minutos y no más de 8 horas de isquemia fría<sup>90</sup>. Un estudio basado en los datos de la UNOS<sup>91</sup> mostró cifras de supervivencia del injerto y receptor al año del trasplante del 70,2 y 79,7% respectivamente en el grupo de los donantes a corazón parado, inferiores a las supervivencias de 80,4 y 85% ( $p=0,003$  y  $p=0,085$ ) en el grupo de los donantes con corazón latiendo.

#### **E) Trasplante hepático dominó.**

Este tipo de procedimiento se ha propuesto como opción válida en el caso de trastornos metabólicos hepáticos como la amiloidosis<sup>92</sup>. El paciente con esta enfermedad recibe el trasplante de un donante cadáver y su órgano es utilizado para trasplantar a un receptor de edad más avanzada, ya que los síntomas de la amiloidosis tardan en desarrollarse habitualmente entre 20 y 30 años, por lo que la supervivencia a corto plazo de este último receptor, teóricamente no se vería afectada<sup>76</sup>. La principal indicación es para receptores en lista de espera, de edad avanzada, con HCC o grupos sanguíneos poco frecuentes, siendo muy escasos los casos que se llevan a cabo en nuestro país.

## **1.5. VARIABLES PRONÓSTICAS DE MORTALIDAD EN EL TRASPLANTE HEPÁTICO.**

La optimización de los resultados de un programa de trasplante hepático debe consistir en obtener los mejores tiempos de supervivencia tanto del conjunto de receptores como de los injertos, teniendo en cuenta todas las variables implicadas antes, durante y después del trasplante. La singularidad de este procedimiento radica en que el resultado no depende únicamente del receptor y el equipo multidisciplinar que lo trata, sino también de la disponibilidad de órganos por los que compite un conjunto amplio y variado de pacientes. El objetivo de estos programas, por tanto, no debe reducirse a mejorar la supervivencia individual de un paciente en concreto, sino que debe buscar optimizar los resultados del conjunto global de pacientes en lista de espera.

Disponer de una serie de datos que nos permitan predecir la función del hígado implantado y la supervivencia esperada de un determinado receptor antes de realizar el trasplante permitiría seleccionar los pacientes más idóneos en cada caso, mejorando la eficacia en la gestión de las listas de espera. Esto supondría claros beneficios para la evolución clínica de los pacientes y una mejora en los resultados de la técnica, reduciendo el número de complicaciones y el gasto sanitario<sup>93</sup>. Del mismo modo, al conocer los factores de riesgo que estarían asociados a un mayor riesgo de mortalidad tras el trasplante, podríamos actuar sobre ellos, intentando corregirlos, prevenirlos o mejorarlos con el fin de optimizar los resultados del procedimiento.

Así, uno de los principales campos de investigación en este área se centra en intentar definir cuáles son los factores de riesgo o variables que tienen mayor implicación para determinar el pronóstico y supervivencia de los pacientes sometidos a un trasplante hepático. En ocasiones, los resultados extraídos de los trabajos científicos son contradictorios, por lo que, en estos casos, se considera necesaria la realización de estudios prospectivos con mayor número de pacientes para aclarar la influencia real de dichos factores.

Las variables más relevantes, tanto del receptor, donante y acontecimientos peritrasplante que se han incluido en diferentes modelos predictivos y que han mostrado en la bibliografía cierta implicación en la funcionalidad del injerto y supervivencia del receptor postrasplante son las siguientes:

### **1.5.1. Características del receptor.**

Son muchas las variables del receptor que influyen en su mortalidad y la pérdida del injerto tras un trasplante hepático, quedando reflejadas algunas de ellas en la siguiente tabla.



**Tabla 5.** Variables del receptor relacionadas con la mortalidad y pérdida del injerto.

<b>Autores</b>	<b>Año</b>	<b>n</b>	<b>Variables</b>
Ploeg y col. <sup>94</sup>	1993	323	Edad, insuficiencia renal.
González y col. <sup>95</sup>	1994	168	Actividad de protrombina.
Markmann y col. <sup>96</sup>	2001	1.148	Edad, creatinina, estado respiratorio.
Ghobrial y col. <sup>97</sup>	2002	510	Edad, sexo, creatinina, bilirrubina, tiempo de protrombina, trasplante.
Nair y col. <sup>98</sup>	2002	18.172	Obesidad.
Bilbao y col. <sup>99</sup>	2003	200	Estadio Child, insuficiencia renal, malnutrición.
Busuttill y col. <sup>100</sup>	2005	3.200	Edad, estadio Child, enfermedad que justifica el trasplante.
Matinlauri y col. <sup>34</sup>	2005	388	Enfermedad que justifica el trasplante, grupo sanguíneo.
Sumskiene y col. <sup>101</sup>	2005	235	Bilirrubina, urea, creatinina.
Cameron y col. <sup>102</sup>	2006	1.135	Edad, urgencia.
Ioannou y col. <sup>103</sup>	2006	20.301	Edad, raza, sexo, obesidad, UNOS, MELD, albúmina, enfermedad que justifica el trasplante.
Aloia y col. <sup>104</sup>	2010	8.070	Edad, estado respiratorio, diabetes, VHC, creatinina.
Gambato y col. <sup>105</sup>	2013	546	VHC, bilirrubina, MELD, MELD-Na, D-MELD.
Wagener y col. <sup>106</sup>	2013	987	Enfermedad que justifica el trasplante, insuficiencia renal, INR, bilirrubina, MELD.

La influencia que tienen algunas de estas variables del receptor sobre su supervivencia y la del injerto tras el trasplante hepático se explican a continuación:

### **A) Edad.**

La edad media de los receptores hepáticos se ha incrementado con el paso de los años, encontrándose actualmente en torno a los 52 años, según las estadísticas publicadas por la ONT, muy similares a lo publicado en otras series extranjeras<sup>107</sup>.

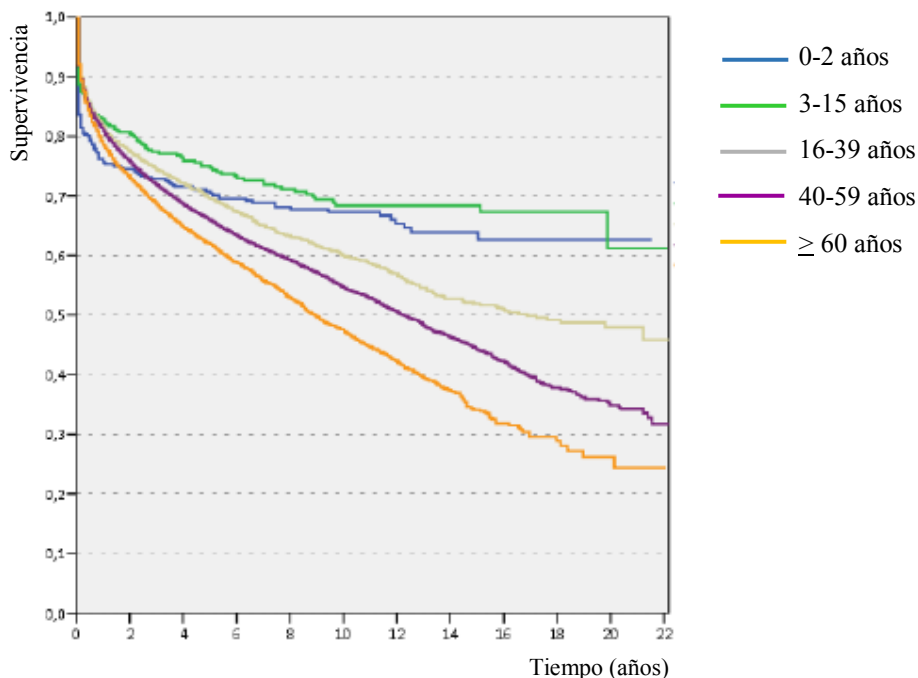
Dentro de los múltiples factores de riesgo asociados al fallo del injerto hepático, la edad elevada de los receptores parece ser uno de los más importantes<sup>102</sup>. Los pacientes de mayor edad suelen presentar un mayor número de comorbilidades asociadas en los sistemas cardiovascular, respiratorio y renal, presentado desnutrición y peor estado general en comparación con receptores de menor edad, lo que podría relacionarse con un mayor riesgo de morbilidad postrasplante.

Según los datos del RETH<sup>61</sup>, los receptores con edades comprendidas entre 16 y 39 años tienen mejor supervivencia a largo plazo que aquellos con edades entre 40 y 59 años y que el grupo de mayores de 60 años. Mientras que los receptores más jóvenes sobreviven el 73% y 58% a los 3 y 10 años del trasplante respectivamente, estas cifras descienden al 67% y 44% en el grupo de los mayores de 60 años para los mismos periodos<sup>61</sup>. Además, la supervivencia de los injertos también se muestra más elevada en los grupos de

receptores más jóvenes (Figura 2)<sup>61</sup>.

Sin embargo, la edad del receptor es hoy en día una contraindicación relativa para la realización de un trasplante hepático. La mayoría de equipos trasplantadores sitúa en 65-70 años la edad máxima para la inclusión de los candidatos en listas de espera, aunque ésta no supone por sí sola una contraindicación absoluta, obteniendo algunos grupos resultados de supervivencia con receptores añosos similares a los de otros más jóvenes<sup>108</sup>.

**Figura 2.** Supervivencia del injerto según el grupo etario del receptor. Fuente: RETH<sup>61</sup>.



## **B) Sexo y raza.**

En general, existe un mayor porcentaje de hombres en el conjunto de receptores de un trasplante hepático, representando los pacientes de este sexo en torno al 60% de todos ellos<sup>70</sup>.

La implicación de esta variable en el resultado de supervivencia del trasplante hepático ha sido motivo de estudio de algunos trabajos, en los que se ha demostrado que el hecho de que el donante sea mujer y el receptor hombre aumenta la probabilidad de fallo del injerto y disminuye la supervivencia del mismo<sup>97</sup>. Así, la supervivencia a los 2 años del trasplante fue del 55% si el donante era una mujer y el receptor un hombre, frente al 64% cuando ambas eran mujeres o del 72% cuando los dos eran hombres. En el caso de que el donante fuese un hombre y la receptora una mujer la cifra de supervivencia aumentó hasta el 78%<sup>109</sup>. Sin embargo, otros estudios muestran una buena evolución en todos los receptores varones independientemente del sexo del donante<sup>110</sup>.

Por otro lado, a pesar de publicaciones previas en las que se mostraba cierta influencia de la raza en los resultados del trasplante hepático<sup>111</sup>, con diferencias en los resultados según la coincidencia de raza entre donantes y receptores, actualmente se han publicado estudios con un elevado número de pacientes en los que no se evidencian diferencias en cuanto a la pérdida del injerto y mortalidad del receptor tras el trasplante considerando aisladamente esta variable<sup>112</sup>.

### **C) Peso e índice de masa corporal.**

Las medidas antropométricas del receptor se han relacionado con su supervivencia a corto y largo plazo tras un trasplante hepático. Así, algunos estudios han mostrado que los pacientes con IMC  $> 35 \text{ Kg/m}^2$  muestran cifras de disfunción primaria del injerto y morbilidad postrasplante a largo plazo superiores a las de pacientes más delgados<sup>98,111</sup>, con cifras de supervivencia del injerto del 68% a los 2 años y del receptor del 51% a los 5 años tras el trasplante. Sin embargo, otros trabajos no evidencian diferencias significativas en la supervivencia tanto del injerto como del paciente al año de la intervención, aunque sí ponen de manifiesto un aumento de la morbilidad postoperatoria debido a un mayor número de complicaciones, sobre todo en la herida quirúrgica<sup>113</sup>.

### **D) Antecedentes personales.**

La presencia de diferentes comorbilidades y una puntuación más elevada del *score Physiologic and Operative Severity Score for the enUmeration of Mortality and Morbidity* (POSSUM) en los pacientes que se someten a un trasplante hepático, al igual que a cualquier otra intervención quirúrgica, incrementa de forma significativa la mortalidad asociada al procedimiento<sup>114</sup>. Enfermedades respiratorias, cardiopatías, diabetes mellitus, toma de diuréticos e insuficiencia renal (definida como cifras de creatinina sérica  $> 1,6 \text{ mg/dl}$ ) se han descrito como factores relacionados con la supervivencia al año y 5 años tras el trasplante hepático, incluyéndose incluso en algunos modelos predictivos<sup>104</sup>.

El estado de malnutrición y anemia preoperatoria también se han relacionado con un incremento del riesgo de morbilidad postoperatoria en los pacientes sometidos a algún procedimiento de cirugía mayor y, más concretamente al trasplante hepático<sup>99</sup>. Así, en un estudio prospectivo que comparaba receptores hepáticos en estado de malnutrición frente a otros con estado nutricional conservado se advirtió un mayor riesgo de infecciones (32% frente a 8%,  $p=0,02$ ) y mortalidad (13% frente a 2,8%,  $p=0,09$ ) en el grupo de pacientes malnutridos<sup>115</sup>. Las guías de expertos recomiendan optimizar el estado nutricional de los casos que van a someterse a este procedimiento previamente a la cirugía para reducir el número de complicaciones asociadas e incrementar la supervivencia posterior.

Los antecedentes de cirugía abdominal mayor, que dificulta y alarga en muchas ocasiones el tiempo quirúrgico del trasplante han sido evaluados en diferentes estudios para ver su relación con la mortalidad postrasplante, obteniéndose resultados variables y sin una evidencia significativa<sup>99,57</sup>.

La determinación de diferentes serologías en los receptores es obligada en el estudio pretrasplante debido a la importante implicación que tiene su resultado positivo en el pronóstico y posibles complicaciones. En el caso de la infección por el VIH, el trasplante hepático se considera contraindicado en pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) establecido, debido a los malos resultados obtenidos en pacientes con enfermedad avanzada<sup>116</sup>. Sin embargo, los pacientes portadores del virus y con estado general conservado pueden ser candidatos a trasplante, aunque en casos de coinfección por el VHC, la reinfección posterior es más precoz, más agresiva y

con escasa respuesta al tratamiento antiviral. Según el Consenso de la SETH (Sociedad Española de Trasplante Hepático) del año 2008, estos pacientes deben reunir los siguientes criterios para poder ser trasplantados: no presentar drogadicción activa ni enfermedad definitoria de SIDA (excepto tuberculosis, candidiasis, o infección por *Pneumocystis carinii*), estar en tratamiento antirretroviral con carga viral indetectable, tener un recuento de linfocitos CD4 mayor de 100 y contar con un soporte familiar adecuado<sup>117</sup>.

### **E) Patología que justifica el trasplante.**

Las principales causas o enfermedades que justificaron la realización de un trasplante hepático en España en las series de los últimos años son las cirrosis debidas a la ingesta de alcohol (30%), la infección crónica por el VHC (24,5%) y el HCC (17,8%)<sup>61</sup>. Como se expuso anteriormente, la etiología de la enfermedad hepática de base tiene una considerable influencia en la supervivencia a largo plazo del receptor e injerto y se relaciona, en gran medida, con el grado de necesidad de un retrasplante posterior<sup>34</sup>.

Los resultados de series recientes demuestran que los pacientes con HCC son los que peores supervivencias presentan (media de 6,4 años) y los pacientes con hepatopatías autoinmunes los que más tiempo sobreviven tras el procedimiento (media de 16 años)<sup>118</sup>. En el mismo sentido, la supervivencia también es menor en aquellos con cirrosis por infección crónica del VHC<sup>104</sup> (entorno al 50-60% a 5 años), seguidos del grupo de pacientes con cirrosis por el VHB y los que padecieron un fallo hepático agudo por distintas etiologías, con supervivencias a 5 años próximas al 70%. En general y según aportan la mayoría de las series, los pacientes con mejor supervivencia tras el

trasplante hepático son aquellos con una cirrosis biliar primaria, autoinmune o de origen enólico<sup>60</sup>.

En el caso del HCC, los resultados de supervivencia rondan el 80% al año y el 60-65% a los 5 años según los datos de diferentes series publicadas<sup>80</sup>, habiéndose demostrado mayor mortalidad en aquellos que presentan una infección por VHC, con supervivencias a 5 años del 49,3 % frente al 76,4 % de aquellos que son VHC negativos<sup>119</sup>. Este hecho es aún más significativo cuando estos pacientes con infección por el VHC son trasplantados empleando injertos provenientes de donantes mayores de 60 años, mostrando menores supervivencias globales y del injerto, así como un mayor porcentaje de fibrosis severa en la recurrencia<sup>120</sup>. Por otro lado, los receptores con niveles elevados de carga viral VHC antes del trasplante presentan una tasa de mortalidad y pérdida del injerto un 30% mayor que los receptores con cargas virales bajas<sup>121</sup>. En estos casos, el empleo del interferón sólo o en combinación con ribavirina ha demostrado disminuir la carga viral y mejorar la supervivencia<sup>19</sup>.

En el mismo sentido, en receptores con serología positiva para el VHB, el empleo profiláctico de inmunoglobulinas, interferón o lamivudina en combinación, ha demostrado disminuir el porcentaje de reinfección tras el trasplante, mejorando la supervivencia del injerto<sup>122</sup>. El empleo de lamivudina, al reducir la carga viral, también parece disminuir la incidencia de HCC durante el seguimiento de pacientes cirróticos con infección por VHB<sup>123</sup>. Con la incorporación de estas terapias se ha mejorado la supervivencia postrasplante en pacientes con esta patología, esperándose una reducción del número de indicaciones para trasplante por este motivo en los próximos años<sup>122</sup>.



En el caso del HCC, los clásicos criterios de Milán, aceptados universalmente y determinados por la presencia de una lesión de menos de 5 cm de diámetro o no más de 3 lesiones, cada una menor de 3 cm<sup>124</sup>, se están evaluando ante la posibilidad de ampliar las restricciones que plantean. Algunos trabajos han mostrado que el trasplante hepático en pacientes con tumores que superaban moderadamente los límites convencionales no presentaba siempre malos resultados en términos de supervivencia y recurrencia. F.Y. Yao<sup>125</sup> publicó en los casos de hepatocarcinoma pT1 y pT2 tasas de supervivencia al año y 5 años del 91,3 y 72,4% respectivamente, y del 82,4 y 74,1% en los pT3. Todo esto llevó a plantear la ampliación de los criterios de selección y así, se establecieron unos criterios más amplios que los convencionales de Milán, considerando candidatos para trasplante pacientes con tumores únicos menores de 6,5 cm o con 3 tumores siendo el mayor de ellos de 4,5 cm y un tamaño total no superior a 8 cm<sup>125</sup>. Con estos nuevos criterios se han presentado resultados de supervivencia del 75% a los 5 años, similares a los obtenidos con los criterios de Milán.

En este mismo sentido se han propuesto también los denominados criterios *up to seven* que plantean ampliar las indicaciones para trasplante a pacientes en los que la suma del número de nódulos y el tamaño del mayor de ellos en centímetros no sea superior a 7, demostrando que su aplicación consigue un riesgo de recurrencia bajo tras el trasplante<sup>126</sup>. En el grupo de trasplante hepático del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia se ha demostrado que pacientes diagnosticados de cirrosis y HCC con no más de tres nódulos, siendo el mayor de diámetro no superior a 5 cm y con un tamaño total menor de 10 cm, presentan una supervivencia similar a la

de pacientes sometidos a trasplante hepático que cumplen los criterios de Milán, aunque también se asocian a un mayor porcentaje de recurrencia del HCC<sup>127</sup>.

En los casos de retrasplante, la supervivencia del receptor es menor, considerándose este procedimiento una variable de gran importancia y repercusión en el pronóstico de supervivencia tanto del injerto como del receptor a largo plazo<sup>60</sup>. Así mismo, en los casos de retrasplante se ha mostrado una reducción de la supervivencia a casi la mitad cuando es necesario realizarlos de forma urgente (del 82% al 48% al año), al igual que cuando el receptor tiene una infección crónica por VHC, casos en los que los resultados son mucho peores<sup>128</sup>.

#### **F) Estadio funcional.**

La valoración del estado funcional hepático y general del paciente, mediante escalas como MELD, Child y UNOS entre otros, es uno de los principales factores asociados con la mortalidad en lista de espera, habiéndose estudiado la relación de muchos de ellos con la mortalidad del receptor tras el trasplante hepático.

A continuación explicaremos con detalle algunos de los modelos más utilizados:

##### **1-. Escala de Child-Pugh.**

Inicialmente se desarrolló para evaluar el riesgo quirúrgico de los pacientes que padecían hepatopatías terminales y varices esofágicas que

iban a ser sometidos a una derivación portosistémica<sup>129</sup>. Posteriormente, Pugh añadió algunas modificaciones y cambios en la forma de puntuación para completar la escala que se emplea en la actualidad y que se basa en los siguientes valores clínicos y analíticos:

**Tabla 6.** Clasificación de Child-Pugh.

<b>Criterios</b>	<b>1 punto</b>	<b>2 puntos</b>	<b>3 puntos</b>
<b>Bilirrubina (mg/dl)</b>	1-1,9	2-2,9	> 2,9
<b>Tiempo protrombina</b>	1-3	4-6	> 6
<b>Albúmina (g/dl)</b>	> 3,5	2,8-3,4	< 2,8
<b>Ascitis</b>	Ninguna	Leve	Moderada/Grave
<b>Encefalopatía</b>	Ninguna	Grado 1-2	Grado 3-4
<b>GRADO</b>	<b>A: 5-6 puntos</b>	<b>B: 7-9 puntos</b>	<b>C: 10-15 puntos</b>

En muchos grupos de trasplante hepático esta puntuación es utilizada para establecer la priorización en lista de espera de los candidatos, por la clara relación de dicha puntuación con la supervivencia de estos pacientes al año y 2 años tras el procedimiento<sup>130</sup>.

Con el empleo de esta escala se consideran candidatos para trasplante aquellos pacientes con hepatopatías avanzadas y una categoría o puntuación superior a B<sup>8</sup><sup>130</sup>, al tener una supervivencia esperada al año inferior a la estimada si se someten al trasplante hepático. Por otro lado, se ha demostrado que el riesgo de mortalidad perioperatoria se multiplica por 8 en aquellos pacientes con una puntuación superior a 11<sup>35</sup>.

A pesar de su fácil aplicación y gran utilidad clínica en la gestión de las listas de espera, esta escala presenta algunos inconvenientes, como el hecho de que la medición de la encefalopatía y el grado de ascitis son datos subjetivos y dependientes del observador. Además, existe una limitación en las escalas de puntuación de cada parámetro, como ocurre con los valores de bilirrubina, donde una cifra de 3 mg/dl tiene una misma puntuación en la escala que otra de 30 mg/dl, situación que no ocurre en otros modelos de regresión<sup>131</sup>. Por otra parte, cada uno de los parámetros tiene el mismo peso sobre la puntuación final, sin embargo, el análisis multivariante de algunos estudios ha demostrado que unas medidas tienen más importancia que otras<sup>132</sup>. Por todo ello, y a pesar de lo que la SETH acordó en un documento de consenso a finales del año 2005, en el que se decía que: *“Actualmente, no se dispone de datos para que la clasificación de Child-Pugh deje de utilizarse a favor del sistema MELD, y se recomienda que ambos modelos, con sus ventajas y limitaciones, se utilicen con objeto de poder decidir en el futuro qué método es el más conveniente en nuestros pacientes”*<sup>117</sup>, muchos grupos han abandonado este sistema de puntuación y emplean otras alternativas.

## **2.- Escala MELD (*Model for End-Stage Liver Disease*).**

La escala MELD fue desarrollada por investigadores de la Clínica Mayo e introducida en la práctica clínica a partir del año 2002, siendo actualmente una de las más empleadas para establecer decisiones en el manejo de los pacientes con hepatopatías terminales y priorización en la lista de espera.

Esta escala establece, mediante la fórmula que se muestra a continuación, la gravedad de la enfermedad en pacientes candidatos a

trasplante hepático y ha mostrado, en diferentes estudios, su efectividad en la predicción tanto de la mortalidad quirúrgica<sup>133</sup>, como de la mortalidad esperada sin tratamiento.

$$MELD\ Score = 9,57 \ln(\text{Creatinina}) + 3,78 \ln(\text{Bilirrubina}) + 11,2 \ln(\text{INR}) + 6,43.$$

Además, se ha utilizado en pacientes con cirrosis hepática sometidos a otro tipo de cirugía digestiva, ortopédica o cardiovascular con muy buenos resultados para la predicción de la mortalidad a corto plazo (30 y 90 días), existiendo una relación casi lineal entre valores superiores a 8 y el riesgo relativo de mortalidad tras el procedimiento<sup>134</sup>.

En base a esta escala, se consideran candidatos para la realización de un trasplante hepático aquellos pacientes con enfermedad hepática avanzada y una puntuación superior a 15. Hay estudios<sup>135</sup> que muestran que, mientras pacientes con puntuaciones de 40 presentan una mortalidad a tres meses por evolución natural de la enfermedad cercana al 90%, los que tienen menos de 15 puntos tienen una tasa de supervivencia del 80-85% al año, de modo que no estaría justificado la realización de un trasplante a estos últimos, ya que la mortalidad perioperatoria de este procedimiento se cifra en torno al 10% en el primer año. Los pacientes más graves, con más de 18 puntos, tienen una mortalidad alta en los primeros meses y son éstos los que más se benefician de la realización del trasplante<sup>136</sup>.

El modelo MELD, además de sencillo, es un sistema transparente y objetivo que emplea variables que pueden cuantificarse analíticamente, lo que le confiere universalidad y reduce las variaciones interobservacionales que se

pueden producir en otras escalas<sup>137</sup>. Con la aplicación de este sistema se ha demostrado la reducción de la mortalidad de los pacientes en lista de espera para trasplante hepático<sup>21</sup>, por el hecho de priorizar al paciente más enfermo para trasplantar en primer lugar.

Sin embargo, la puntuación MELD parece perder sensibilidad para predecir la supervivencia de los pacientes trasplantados en períodos superiores a los 3 meses tras el trasplante, habiéndose demostrado que al añadir algunos parámetros clínicos, como la presencia de ascitis o encefalopatía, junto a otros bioquímicos como la natremia, se aumenta su rentabilidad y capacidad predictiva de supervivencia<sup>138,139</sup>.

Algunos trabajos han comparado las escalas MELD y Child-Pugh sin mostrar grandes diferencias en lo que a supervivencia esperada se refiere, precisándose estudios más completos para conseguir aclarar qué escala presenta una mayor rentabilidad<sup>140,141</sup>. En la tabla 8 se muestran estudios que comparan las áreas bajo la curva (ABC) de las escalas MELD y Child, así como su sensibilidad y especificidad para determinar la mortalidad de los enfermos con hepatopatía terminal en diferentes períodos y situaciones.

**Tabla 7.** Estudios comparativos de las ABC de las escalas Child y MELD para predicción de mortalidad en pacientes con hepatopatías terminales en diferentes situaciones y períodos de tiempo. (TIPS: *Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt*).

Autores (año)	Pacientes	n	<u>Mortalidad</u>	<u>ABC</u>	
				Child	MELD
Kamath y col. (2001) <sup>142</sup>	Portadores de TIPS	282	3 meses	0,84	0,87
Angermayr y col. (2003) <sup>143</sup>	Portadores de TIPS	475	3 meses	0,70	0,72
			1 año	0,66	0,66
Schepke y col. (2003) <sup>144</sup>	Portadores de TIPS	162	3 meses	0,67	0,73
			1 año	0,74	0,73
Botta y col. (2003) <sup>145</sup>	Cirrosis	129	1año	0,69	0,67
Wiesner y col. (2003) <sup>146</sup>	Trasplante hepático	3.437	3 meses	0,76	0,83
Degré y col. (2004) <sup>147</sup>	Trasplante hepático	137	3 meses	0,72	0,70
Said y col. (2004) <sup>148</sup>	Cirrosis	1.611	3 años	0,83	0,79

Un factor importante a considerar implicado en gran medida en el pronóstico y predicción del riesgo de muerte de un paciente en lista de espera de trasplante hepático es la modificación de su MELD en un periodo de 30 días<sup>149</sup>, lo cual puede ayudar a su priorización y obliga a mantener un seguimiento continuo de los mismos con actualizaciones de sus puntuaciones y de las listas de espera. En un estudio realizado con más de 300 pacientes, el incremento mensual de la puntuación MELD presentaba un mayor valor predictivo sobre la mortalidad del paciente al año (OR 16,4) frente a la puntuación de MELD >12 (OR 2,1) y a la puntuación Child-Pugh > 8 (OR 1,5)<sup>150</sup>. En base a ello un cambio  $\geq 5$  puntos en la puntuación del MELD

durante 30 días ( $\Delta$ -MELD), se ha relacionado con una menor supervivencia tras el trasplante<sup>151</sup>.

Por otro lado, esta escala tiene una serie de limitaciones para asignar prioridades en el trasplante hepático. Así, además de las posibles variaciones interhospitalarias en las determinaciones analíticas de los parámetros incluidos en la fórmula, existe un grupo de situaciones clínicas en las que el riesgo de muerte no viene dado únicamente por los datos de la función hepática<sup>136</sup> del paciente. Entre ellas, destacan el HCC, las enfermedades metabólicas como la amiloidosis, los síndromes hepatopulmonares e hipertensión portopulmonar<sup>152</sup>, los problemas estructurales de la vía biliar debidos a colangitis repetidas, oxaluria, fibrosis quística, tumores raros como los hemangioendoteliomas u otros de estirpe neuroendocrina y el síndrome *small for size* entre otras<sup>153</sup>.

Del mismo modo, otros estudios<sup>154</sup> muestran que el MELD es un pobre predictor del resultado tras el trasplante en casos de puntuaciones bajas.

Para intentar reducir estas limitaciones, mejorar la especificidad de este sistema y aumentar la supervivencia de los pacientes en lista de espera se han propuesto cambios y la incorporación de nuevos parámetros a la fórmula del MELD<sup>155</sup>. Así, debido a que la hiponatremia se ha relacionado con un mayor riesgo de mortalidad, muchos grupos han incorporado los niveles sanguíneos de sodio a la fórmula, lo que parece aumentar la capacidad predictiva de mortalidad de este sistema tras el trasplante<sup>156</sup>. Por tanto, con la incorporación de la natremia del receptor en la fórmula del MELD (MELD-Na) se consigue, en pacientes con cirrosis, una mejora en la predicción de la mortalidad frente a



la escala Child o MELD, con ABC de 0,86 a los 3 meses y de 0,83 al año<sup>157</sup>.

En otros grupos se ha incorporado la edad del donante en esta fórmula, obteniendo la puntuación D-MELD, cuya eficacia ha sido probada en estudios con amplias series de casos<sup>158</sup>.

En los pacientes cirróticos en tratamiento con terapias anticoagulantes, el MELD-XI, en el que se excluye de la fórmula los valores del INR, se plantea como una alternativa al MELD clásico, con una mejor capacidad predictiva de la mortalidad a corto plazo para este grupo de pacientes<sup>159</sup>.

En los casos de trasplante este sistema de puntuación MELD tiene una peor rentabilidad para establecer la mortalidad esperada, al depender ésta en mayor medida de variables que no se incluyen en la fórmula, como son la calidad del injerto, el tiempo de isquemia y el tipo de inmunosupresión.

Por tanto, esta escala presenta una buena sensibilidad para predecir la mortalidad a corto plazo tras el trasplante, habiendo demostrado una reducción en la mortalidad de los pacientes en lista de espera<sup>160</sup>, y a pesar de que presenta algunas limitaciones en su rentabilidad a largo plazo y algunas excepciones para su aplicación, es la escala utilizada por la UNOS desde 2002 y la que recomienda la SETH para valorar la gravedad de los pacientes con hepatopatías terminales en un documento de consenso publicado en 2008<sup>153</sup>.

### **3-. Estadios UNOS (*United Network for Organ Sharing*).**

Este sistema es utilizado en muchos centros trasplantadores de los Estados Unidos para establecer las prioridades en la lista, incluyendo de

forma global la calidad y cantidad de cuidados que precisa el enfermo.

Se establecen cuatro estadios según las necesidades y funcionalidad del paciente:

- Estadio 1: paciente en casa con estado clínico conservado.
- Estadio 2: paciente no hospitalizado con atención médica constante.
- Estadio 3: paciente que requiere ingreso hospitalario continuo.
- Estadio 4: paciente ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Aunque es poco utilizada en nuestro medio, esta clasificación se ha relacionado con el consumo de recursos esperables y el supuesto gasto generado durante el procedimiento del trasplante<sup>161</sup>, siendo empleada en algunos modelos predictivos del resultado del trasplante<sup>162</sup>. Otros estudios han mostrado su utilidad real al advertir diferencias significativas en la supervivencia de los injertos trasplantados al mes y 6 meses en función del estadio UNOS del receptor<sup>25</sup>.

Comparada con otras medidas como la escala MELD, la clasificación UNOS no muestra grandes diferencias en la predicción de la supervivencia a corto plazo tras el trasplante hepático<sup>163</sup>, siendo su principal inconveniente el no estar basada en parámetros objetivos o específicos de la función hepática, lo que la hace bastante inespecífica sobre el procedimiento a evaluar.

#### **4-. Otras escalas.**

Para intentar predecir de una forma más fiable la mortalidad postoperatoria de los pacientes trasplantados se han planteado numerosas

fórmulas basadas en parámetros clínicos y analíticos de los receptores.

El sistema SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*), basado en el estado funcional del receptor, evalúa:

- función respiratoria (relación entre la presión arterial y la fracción inspirada de oxígeno)
- función neurológica (escala de Glasgow)
- función renal (valores de creatinina sérica)
- función hepática (cifras de bilirrubina sérica)
- función cardiovascular (medición de la presión arterial media y necesidad de drogas inotrópicas)

Este sistema predice con una exactitud superior al 80% la supervivencia a corto plazo (hasta 3 meses) de los pacientes con puntuaciones MELD > 30<sup>164</sup>, habiéndose relacionado valores superiores a 6 con un alto riesgo de mortalidad<sup>165</sup>.

En el mismo sentido, la escala RIFLE (*Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage Kidney Disease*), basada en parámetros de fracaso renal (cifras de creatinina sérica, índice de filtración glomerular y gasto urinario), también se ha mostrado útil como herramienta pronóstica de mortalidad hospitalaria en pacientes críticos con cirrosis ( $ABC > 0,8$ )<sup>166</sup>. En esta escala, en base a los datos de función renal del receptor se diferencian 5 categorías:

**Tabla 8.** Categorías de la escala RIFLE.

<b>Categoría</b>	<b>Criterios de TFG (tasa de filtrado glomerular)</b>	<b>Criterios de diuresis</b>
<i>Risk</i> (Riesgo)	Aumento de creatinina sérica x 1,5 Disminución de la TFG $\geq$ 25%	Diuresis < 0,5 mL/Kg/h durante 6 h.
<i>Injury</i> (Lesión)	Aumento de creatinina sérica x 2 Disminución de la TFG $\geq$ 50%	Diuresis < 0,5 mL/Kg/h durante 12 h.
<i>Failure</i> (Fallo)	Aumento de creatinina sérica x 3 Niveles de creatinina sérica $\geq$ 4 mg/dL Disminución de la TFG $\geq$ 75%	Diuresis < 0,3 mL/Kg/h durante 24 h Anuria durante 12 h.
<i>Loss</i> (Pérdida)	Pérdida completa de la función renal durante 4 o más semanas	
<i>End stage kidney disease</i> (Enfermedad renal terminal)	Necesidad de diálisis (>3 meses)	

### **G) Trombosis portal.**

La presencia de trombosis portal supone un incremento de la morbilidad postoperatoria en el trasplante hepático, por lo que puede considerarse en ocasiones como una contraindicación relativa para realizar dicho procedimiento. El porcentaje de pacientes candidatos al trasplante que presentan este problema en alguno de sus grados se encuentra en torno al 10%<sup>167</sup>.

El grado y tipo de trombosis portal han sido clasificados de diversas maneras. En el clásico trabajo de A. C. Stieber<sup>168</sup> se diferenciaban 4 tipos en función de la afectación de las venas porta, vena mesentérica superior y esplénica. Posteriormente T. Nonami<sup>169</sup> dividió en 4 los grados de trombosis en base a los hallazgos intraoperatorios y el estudio de las piezas de

hepatectomía: a) trombosis de ramas intrahepáticas segmentarias portales, b) trombosis de una rama portal principal, c) trombosis parcial (más del 50% de la luz) de la vena porta con la confluencia esplenomesentérica permeable y d) trombosis completa (más del 90% de la luz) de la vena porta.

En el año 2000, M. A. Yerdel<sup>170</sup> clasificó la trombosis portal en estos 4 grados:

Grado 1: Trombosis portal mínima con < 50% de la luz ocluída.

Grado 2: Trombosis portal parcial con > 50% de la luz ocluída.

Grado 3: Trombosis portal completa y parcial de la vena mesentérica superior.

Grado 4: Trombosis completa de porta y vena mesentérica superior.

En los casos de trombosis portal, el tiempo quirúrgico es más elevado y la técnica presenta una mayor complejidad, precisando estos pacientes mayores requerimientos transfusionales<sup>171</sup> y apareciendo un mayor número de complicaciones postoperatorias como fracaso renal o retrombosis<sup>167</sup>. Todo ello se ha relacionado con un peor pronóstico en algunas series, con cifras de supervivencia al año del trasplante en torno al 65-80%<sup>172</sup>.

La técnica de la trombectomía simple o con eversión, la utilización de injertos venosos y la realización de derivaciones son técnicas quirúrgicas empleadas para tratar, con buenos resultados funcionales, los diferentes grados de trombosis<sup>172</sup>.

## H) Parámetros analíticos.

Se han estudiado un gran número de parámetros analíticos del receptor en relación con su supervivencia tras el trasplante hepático. Así, en algunos estudios basados en redes neuronales artificiales (RNA), se han empleado variables analíticas para predecir la mortalidad a los 3 meses del trasplante, entre las que se incluyen los valores de plaquetas, leucocitos, hematíes, transaminasas, bilirrubina, albúmina y creatinina<sup>173</sup>.

Los valores analíticos más ampliamente estudiados son:

- Proteinemia y albuminemia: estos parámetros permiten obtener una aproximación al estado nutricional del paciente. En algunos estudios, cifras inferiores a las consideradas normales en estos parámetros, como una albuminemia por debajo de 2,5 g/dl han mostrado ser factores de riesgo de mortalidad en los receptores hepáticos con una OR de 2,96<sup>99</sup>.

- Niveles sanguíneos de creatinina y urea: se ha demostrado su implicación en los resultados del trasplante, incluyéndose como uno de los parámetros a evaluar en algún modelo predictivo de supervivencia<sup>97</sup>. Su elevación traduce cierto grado de insuficiencia renal, presentando estos pacientes un mayor riesgo de complicaciones en el postoperatorio del trasplante hepático y aumentando el riesgo de disfunción del injerto y la mortalidad (OR 5,84)<sup>99,174,175</sup>. En un estudio sobre 236 pacientes realizado por J. Sumskiene<sup>101</sup>, cifras de urea > 8,3 mmol/l y de creatinina > 115 mmol/l se asociaron de forma estadísticamente significativa con una disminución de la supervivencia tras el trasplante.

- Bilirrubinemia: además de formar parte de algunas de las escalas predictivas de supervivencia en pacientes en lista de espera como el MELD y el Child, el nivel de bilirrubina en sangre de los receptores se ha relacionado con la incidencia de disfunción primaria<sup>49</sup> y supervivencia postrasplante<sup>97,111</sup>, presentando peores resultados los pacientes con cifras más elevadas. Así, en un estudio con más de 200 pacientes, cifras de bilirrubina superiores a 51  $\mu\text{mol/l}$  se mostraron significativamente relacionadas con un menor tiempo de supervivencia postrasplante (14,3 meses frente a 23 meses en pacientes con cifras de bilirrubina < 51  $\mu\text{mol/l}$ )<sup>101</sup>.

- Natremia: los niveles de sodio sanguíneo en los pacientes que están en lista de espera se han relacionado con su supervivencia, advirtiéndose una supervivencia al año en torno al 40% en aquellos pacientes con cifras de sodio inferiores a 130 mEq/l frente al 80% de los receptores con natremias superiores a 135 mEq/l<sup>176</sup>. Debido a la importancia de este parámetro, se ha incorporado a la fórmula utilizada en la puntuación MELD-Na, mostrando una mayor capacidad predictiva en pacientes con ascitis refractarias, al traducir mejor el estado clínico de gravedad y la estimación de la supervivencia postrasplante<sup>177</sup>.

- Anemia: en algunos trabajos se ha estudiado la relación de las cifras de hematocrito pretrasplante en los receptores y la supervivencia a corto plazo tras el procedimiento, no mostrándose relación estadísticamente significativa en el estudio multivariante y no siendo considerada esta variable en la mayor parte de los modelos y fórmulas predictoras<sup>99</sup>. Sin embargo, en la práctica clínica habitual se intentan mantener cifras preoperatorias adecuadas de hemoglobina para disminuir las necesidades transfusionales y las posibles

complicaciones que ello podría implicar, ya que la necesidad de transfusión se relaciona con una peor supervivencia tras el trasplante<sup>178,34</sup> y un mayor riesgo de disfunción primaria y pérdida del injerto<sup>36</sup>.

- Parámetros de la coagulación: la producción de los diferentes factores de coagulación por el hígado permite que ante una alteración en la función de este órgano podamos detectar variaciones en los mismos. Así, el índice de Quick, el tiempo de protrombina o el INR se han empleado como factores evaluadores en escalas de riesgo en pacientes con hepatopatías y como parte de diferentes modelos predictivos de supervivencia en pacientes trasplantados hepáticos<sup>97,99</sup>. En algunos trabajos se ha relacionado un incremento de la incidencia de disfunción primaria del injerto con tiempos de protrombina  $\geq 17$  segundos<sup>49</sup>.

### **1.5.2. Características del donante.**

Se han empleado muchas puntuaciones para clasificar los órganos provenientes de los donantes hepáticos en función de sus características, intentando predecir el riesgo de fracaso o fallo del injerto tras el trasplante. En los últimos tiempos, con la ampliación de los criterios de selección para obtener un mayor número de injertos hepáticos, se ha incrementado el número de los denominados donantes subóptimos, aumentando en consonancia, el interés por el estudio más completo de la influencia de sus características en los resultados finales del trasplante.



En la tabla 9 se muestra la relación de algunos estudios que analizan variables de los donantes, conocidas preoperatoriamente, que han mostrado relación significativa con la pérdida del injerto y mortalidad del receptor tras el trasplante.

**Tabla 9.** Variables del donante relacionadas con la mortalidad de receptor y pérdida del injerto postrasplante.

<b>Autores</b>	<b>Año</b>	<b>n</b>	<b>Variables</b>
Yanaga <sup>179</sup>	1989	132	Edad, estancia en UCI, alteración macroscópica del injerto.
Mor <sup>47</sup>	1992	365	IMC, estancia en UCI.
Ploeg <sup>94</sup>	1993	323	Causa de muerte, estancia en UCI, alteración macroscópica del injerto.
Gruenberger <sup>180</sup>	1994	255	IMC, creatinina, estancia en UCI.
Gonzalez <sup>95</sup>	1994	168	Natremia.
Markmann <sup>96</sup>	2001	1.393	Edad, natremia.
Briceño <sup>181</sup>	2002	400	Edad, estancia en UCI, uso de vasopresores.
Ghobrial <sup>97</sup>	2002	510	Edad.
Rull <sup>36</sup>	2003	228	Edad, alteración macroscópica del injerto.
Cuende <sup>182</sup>	2005	5.150	Edad, hipertensión arterial, estancia en UCI, bicarbonato.
Busuttil <sup>100</sup>	2005	3.200	Edad, estancia en UCI.
Matinlauri <sup>34</sup>	2005	388	Edad.
Cameron <sup>102</sup>	2006	1.135	Edad, estancia en UCI.
Feng <sup>183</sup>	2006	20.023	Edad, raza, altura, causa de muerte, parada cardíaca.
Ioannou <sup>103</sup>	2006	20.301	Edad, sexo, raza.
Aloia <sup>104</sup>	2010	8.070	Edad.
Gambato <sup>105</sup>	2013	546	Edad.
Wagener <sup>106</sup>	2013	987	Edad.

### **A) Edad.**

Con el tiempo, la edad de los donantes hepáticos ha ido incrementándose, pasando la media de edad de 30 a 60 años<sup>70</sup>. A día de hoy, la edad del donante no es considerada, por sí sola, como un criterio excluyente para determinar la aceptación de un órgano para el trasplante, al contrario de lo que se había aceptado en el pasado, cuando algunas publicaciones apuntaban una incidencia mayor de fallos del injerto con órganos provenientes de donantes mayores de 50 años<sup>184</sup>.

Actualmente este concepto ha cambiado, quizás por las mejoras en el mantenimiento de los donantes y las medidas terapéuticas aplicadas en los receptores. M. Cescon publicó en el año 2001<sup>185</sup> una serie de donantes de hígado con edades superiores a los 70 años, sin encontrar diferencias significativas en cuanto a supervivencia al año del injerto y receptor con respecto al grupo de donantes con edad inferior.

Actualmente, éste es un punto controvertido, mostrando otros trabajos como el realizado por I. Bilbao<sup>99</sup> que, en receptores de alto riesgo, la supervivencia del paciente y del injerto proveniente de donantes subóptimos es inferior a la de aquellos que reciben órganos de donantes sin factores de riesgo. En otras series se ha advertido un mayor número de complicaciones y mortalidad en los receptores de un injerto de donantes mayores de 80 años, sobre todo en aquellos con hepatopatía por VHC<sup>186</sup>.

## **B) Sexo y raza.**

Actualmente, el sexo del donante y receptor no es un criterio utilizado a la hora de la adjudicación de órganos. Mientras que unos trabajos muestran peor evolución con todos los receptores de un injerto proveniente de mujer<sup>187</sup>, otros sólo ponen de manifiesto esta peor función si el receptor de dicho órgano procedente de mujer es un varón<sup>188,34</sup>.

Del mismo modo, la raza del donante se ha implicado como factor relacionado con la pérdida del injerto y la presencia de fallo del mismo en determinados índices pronósticos como el *Donor Risk Index* (DRI)<sup>183</sup> diseñado por S. Feng. También G. N. Ioannou<sup>103</sup> incluye la raza del donante en su modelo multivariante para determinar la supervivencia del injerto.

## **C) Antecedentes personales y causa de muerte.**

Los antecedentes de alcoholismo, HTA<sup>182</sup> y otras enfermedades sistémicas como fenómenos cardioembólicos o cerebrovasculares<sup>40</sup> en los donantes hepáticos incrementa de forma significativa el riesgo de disfunción posterior del órgano implantado.

El peso e IMC del donante también son evaluados a la hora de considerar la idoneidad del injerto. Los valores elevados de estos parámetros han sido durante años una de las causas para desestimar donantes potenciales en nuestro país, según datos de la ONT<sup>69</sup>.

Los estudios de serología de los posibles donantes han sido motivo de trabajos de investigación y las aportaciones de los mismos han

mejorado la asistencia a los receptores, habiéndose relacionado la presencia de determinadas infecciones y serologías positivas en los donantes con la supervivencia del receptor e injerto tras el trasplante<sup>189</sup>. Así, los órganos procedentes de donantes con infección por VHB y VHC pueden usarse en receptores con las mismas infecciones y en el resto de los receptores sólo en circunstancias excepcionales de extrema urgencia<sup>85</sup>. Aproximadamente el 5% de los donantes tienen anticuerpos anti-VHC, estando contraindicado el empleo de estos hígados en receptores negativos, ya que el riesgo de transmisión de la infección es muy elevado<sup>85,190,174</sup>. En cambio, en receptores con cirrosis por VHC no se ha mostrado una peor supervivencia del injerto ni del receptor, ni más riesgo de recurrencia de la enfermedad con injertos provenientes de donantes con serología positiva para este virus, siempre y cuando quede descartada la presencia de fibrosis en el injerto mediante biopsia<sup>85,190,174</sup>.

Los donantes con anticuerpos frente al antígeno de superficie del VHB (antiHBs) no transmiten la infección, mientras que los órganos procedentes de donantes con anticuerpos anti-core del VHB (antiHBc) IgG positivo y antígeno de superficie del VHB (HBsAg) negativo transmiten la infección en el caso del trasplante hepático entre el 22-80% de los casos, riesgo que se reduce en gran medida si el receptor tiene anticuerpos antiHBs o antiHBc IgG<sup>85,190,174</sup>. En receptores con cirrosis por VHB, el uso de órganos con anticuerpos antiHBc IgG positivo no afecta a la supervivencia, aunque sí se asocia a un mayor riesgo de recurrencia de la enfermedad. En este sentido, en el año 2001, M. Prieto y colaboradores<sup>191</sup> publicaron un estudio sobre 268 trasplantes en el que advertían un mayor riesgo de aparición de hepatitis B de novo en pacientes receptores de órganos de donantes con anticuerpos antiHBc positivos,

estando recomendado emplear en éstos un tratamiento profiláctico con inmunoglobulinas y lamivudina para prevenir el desarrollo de la enfermedad<sup>85</sup>.

Del mismo modo, la causa de muerte en el donante se ha relacionado con la funcionalidad posterior del injerto, siendo uno de los parámetros incluídos en el DRI<sup>183</sup>. Así, se he demostrado una peor funcionalidad en aquellos órganos procedentes de donantes que fallecieron por parada cardiorrespiratoria.

#### **D) Estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos.**

La estancia prolongada de los potenciales donantes de hígado en una UCI<sup>182</sup> incrementa el riesgo de disfunción y rechazo del injerto, estableciéndose en algunas series<sup>192</sup> en 5 días el límite por encima del cual se presenta una mayor incidencia de lesión del injerto. En un estudio con más de 1.000 trasplantes<sup>102</sup>, se ha demostrado que estancias hospitalarias de los donantes superiores a 5 días aumentan de forma significativa el riesgo de muerte del receptor (HR 1,5 y p=0,002) y de fallo del injerto (HR 1,3 y p=0,03) tras el trasplante.

#### **E) Episodios de hipotensión arterial y parada cardiorrespiratoria durante el mantenimiento del donante.**

Los episodios de hipotensión arterial mantenida<sup>47</sup> y las paradas cardiorrespiratorias (PCR) en el donante durante su mantenimiento se relacionan con una peor perfusión del hígado, produciendo alteraciones morfológicas y fisiológicas, lo cual incrementa el riesgo de fracaso tras su

implante y provoca una menor supervivencia del injerto. En este sentido, se ha demostrado un mayor riesgo de daño de preservación (OR 1,56) y de muerte postoperatoria del receptor (25%) en los casos en los que se emplean dosis elevadas de dopamina (por encima de 10  $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$ ) para el mantenimiento del donante<sup>181,193</sup>.

#### **F) Alteraciones analíticas.**

Diferentes alteraciones analíticas estudiadas en los donantes se han relacionado con el resultado de funcionalidad del injerto y mortalidad del receptor tras el trasplante.

Así, las cifras de sodio plasmático por encima de 155 mEq/l en el donante parecen estar relacionadas con un peor funcionamiento posterior del injerto y una tasa más elevada de pérdidas<sup>96,194</sup>, así como con una mayor mortalidad perioperatoria en el receptor (OR 56,3)<sup>35</sup>. El efecto deletéreo de la hipernatremia en el injerto es debido al edema celular y al daño de reperfusión secundario<sup>174,195</sup>. Sin embargo, la corrección de la hipernatremia antes de la extracción del órgano podría prevenir el efecto nocivo de la misma sobre la función del injerto, como muestra E. Totsuka en uno de sus estudios<sup>195</sup>.

Del mismo modo la presencia de acidosis ( $\text{pH} < 7,35$ ) en el donante también se ha relacionado con un peor pronóstico y funcionalidad del injerto<sup>182</sup>.

Otras posibles alteraciones analíticas en relación con la glucemia, proteinemia, leucocitemia y niveles de transaminasas han sido motivo de otros

estudios, aunque no se ha llegado a demostrar ninguna implicación significativa de las mismas en el resultado del trasplante<sup>99</sup>.

### **G) Aspecto macroscópico y grado de esteatosis del injerto.**

Las alteraciones macroscópicas del órgano a implantar, advertidas en el momento de la extracción en el donante, se relacionan con una peor funcionalidad del injerto y peores resultados de supervivencia del mismo<sup>196</sup>.

Consideramos un hígado esteatósico cuando más del 5% de su peso está compuesto por depósitos lipídicos, trasplantándose estos hígados esteatósicos en un porcentaje de casos variable según los grupos<sup>197</sup>.

Se diferencia entre macro y microesteatosis según el tamaño de la vacuola lipídica, clasificándose los injertos hepáticos en función de su contenido esteatósico en tres grupos: leve (menos de 30%), moderada (del 30 al 60%) y grave (más del 60%)<sup>197</sup>. El depósito de lípidos produce alteraciones de la microcirculación e incrementa la gravedad de las lesiones que se desencadenan en el período de isquemia-reperfusión<sup>174</sup>, ocasionando un daño hepático y un aumento, por tanto, del riesgo de disfunción primaria que, según algunos estudios<sup>198</sup>, ocurre en un 25% de los órganos con un grado de esteatosis superior al 30%.

Según los datos de la ONT, en 2010 el porcentaje de hígados desechados para trasplante tras su recepción fue del 6,2%, siendo la principal causa de no implante la presencia de un hígado patológico y presentando el 41% de los mismos un grado de esteatosis superior al aceptado como válido<sup>199</sup>.

En un estudio realizado por M.A. Ureña<sup>200</sup> se mostró una menor tasa de supervivencia del injerto y del receptor al año del trasplante en hígados con esteatosis macrovesicular grave (mayor del 60%), sin evidenciar, por otro lado, diferencias en los casos con esteatosis de tipo microvesicular. Así, el riesgo de mortalidad del paciente, fallo del injerto y disfunción primaria y tardía es mayor de forma significativa en el caso de hígados con macroesteatosis grave<sup>201</sup>, por lo que esta situación se considera una contraindicación absoluta para el trasplante, mientras que la esteatosis de grado moderado supone un factor de riesgo para el desarrollo de disfunción en el injerto<sup>202</sup>. Por otro lado, el riesgo de disfunción primaria y pérdida del injerto a los 3 meses tras el trasplante con períodos de isquemia fría superior a 12 horas se triplica en el caso de hígados con macroesteatosis procedentes de donantes añosos<sup>202</sup>.

En el caso de la microesteatosis, incluso con porcentajes superiores al 45%, no se han visto alteraciones significativas en la función del injerto ni en la supervivencia del receptor, por lo que la presencia de esta alteración histológica no supone ninguna contraindicación para el trasplante<sup>201</sup>. Este fenómeno es reversible en muchas ocasiones, habiéndose demostrado la desaparición de la microesteatosis en un alto porcentaje de los injertos que la presentaban antes del trasplante<sup>203</sup>.

En cuanto a la estimación del grado de esteatosis de los injertos candidatos para ser trasplantados, la biopsia tomada en el momento de la extracción es la prueba más fiable, aunque no en todos los grupos se realiza de forma sistemática. Así, la valoración de las características macroscópicas del hígado por un cirujano experto permite identificar con cierta precisión órganos



con esteatosis moderada o grave<sup>202</sup>, aunque hay trabajos publicados<sup>204</sup> que concluyen que con la inspección ocular se descartan órganos para trasplante cuyo estudio histológico muestra cifras de macroesteatosis menores del 30%. Otros estudios comunican un considerable aumento del riesgo de disfunción primaria en aquellos injertos que fueron clasificados como de mala calidad en dicha valoración macroscópica<sup>205,49</sup>, con un riesgo relativo (RR) de 1,71 de pérdida del injerto al año del trasplante en aquellos hígados con más del 30% de macroesteatosis<sup>206</sup>.

Por otra parte se ha relacionado la arterioesclerosis y la reducción del flujo arterial de la arteria hepática con un mayor número de lesiones isquémicas de la vía biliar<sup>207</sup>. Acorde a ello, se ha demostrado una mayor incidencia de complicaciones arteriales en aquellos injertos provenientes de donantes con más de 70 años<sup>40</sup>, al ser la arterioesclerosis en el donante uno de los principales factores de riesgo relacionados con el desarrollo de una trombosis arterial posterior. Sin embargo, en otros estudios no se evidencia una relación entre este tipo de complicaciones y la edad del donante<sup>39</sup>.

### **1.5.3. Otras variables implicadas.**

Otras variables han mostrado cierta influencia en los resultados de mortalidad de receptor y pérdida del injerto tras un trasplante hepático.

#### **A) Urgencia del trasplante.**

La realización de un trasplante hepático requiere una preparación y acondicionamiento tanto físico como psicológico del paciente para obtener unos resultados satisfactorios. Sin embargo, en determinadas ocasiones, el estado del receptor o la mala función del hígado no lo permiten y debe realizarse un trasplante de forma urgente, siendo esta situación un importante factor de riesgo para la mortalidad del receptor y fallo del injerto tras el procedimiento<sup>102</sup>.

#### **B) Centro hospitalario donde se realiza el trasplante.**

La realización de un trasplante hepático en centros con una alta experiencia se ha relacionado con mejores resultados y una mayor supervivencia, mostrándose el número de procedimientos realizados por año como una de las variables pronósticas con significación estadística implicadas en el resultado de supervivencia de los pacientes trasplantados<sup>208,63</sup>. En otros estudios, la realización de menos de 50 trasplantes anuales en un centro trasplantador se ha mostrado como factor de riesgo independiente de fallo del injerto y mortalidad del receptor<sup>81</sup>.

### **C) Correlación de grupo sanguíneo y sistema de histocompatibilidad humana (HLA) entre receptor y donante.**

El grupo sanguíneo del receptor se ha relacionado con la pérdida del injerto tras la realización de un trasplante hepático, mostrando algunas series una mejor supervivencia en pacientes del grupo A frente al resto<sup>34</sup>.

Por otro lado, los casos en los que se realiza el trasplante con incompatibilidad de grupo ABO entre donante y receptor presentan una peor supervivencia postrasplante a largo plazo<sup>23</sup>. Así, R. Adam y colaboradores mostraron en un estudio multicéntrico europeo de más de 13.000 pacientes que la compatibilidad en el grupo sanguíneo era uno de los factores pronósticos independientes y significativos relacionados con la supervivencia tras el trasplante<sup>63</sup>. La incompatibilidad de grupo ABO se ha relacionado con un mayor porcentaje de trombosis de la arteria hepática postrasplante<sup>209</sup> y un mayor riesgo de rechazo e infección tras el procedimiento. Por tanto, esta situación debe ser evitada en la medida de lo posible, quedando reservada únicamente a situaciones de extrema urgencia<sup>210</sup>.

En lo que refiere al sistema HLA, en diferentes trabajos se pone de manifiesto que la compatibilidad entre donante y receptor en este punto no tiene influencia significativa en los resultados del trasplante hepático a largo plazo, no habiéndose demostrado mayor supervivencia en los casos de mejor histocompatibilidad<sup>34</sup>. Sin embargo, sí se ha señalado un mayor porcentaje de rechazo en aquellos casos de incompatibilidad HLA, sin que esto tenga repercusión en la supervivencia a largo plazo del injerto<sup>211</sup>.

#### **D) Tipo de solución y temperatura de preservación.**

Otro de los avances más importantes implicado en la mejora de los resultados del trasplante es el perfeccionamiento de las diferentes soluciones de preservación. Desde la aparición de soluciones como la diseñada por la Universidad de Wisconsin, la solución histidina-triptófano-ketoglutarato (HTK) y la solución de Celsior, la preservación de los órganos ha mejorado en gran medida, llegando a implantarse con seguridad órganos con períodos de isquemia prolongados. Varios estudios muestran que el tipo y temperatura de la solución de preservación<sup>46</sup> influyen, junto con otros factores, en la posible disfunción o fallo primario del injerto de forma significativa, habiéndose relacionado con un menor índice de disfunciones aquellos órganos mantenidos a una temperatura de 2 a 4 °C.

Existen pocas diferencias en la composición de las soluciones de preservación, conteniendo todas ellas sustancias antioxidantes y nutrientes necesarios para reducir los daños de isquemia y reperfusión en los injertos hepáticos<sup>212</sup> (Tabla 10).

Comparando la solución de Wisconsin con la tipo HTK, G. Testa mostró cifras de supervivencia del paciente e injerto al año del trasplante superiores en el grupo de HTK, con 88 y 83% frente al 79 y 72% de la solución de Wisconsin<sup>213</sup>. En otros trabajos las conclusiones son más contradictorias<sup>214</sup>.

La solución de Celsior, que incorpora calcio, manitol y otras sustancias como el ácido aminoglutámico, ha mostrado en estudios experimentales, ser superior en la supresión de la apoptosis en hipotermia frente a sus semejantes<sup>18</sup>.

En humanos, los injertos preservados con la solución de Celsior han mostrado mejores tasas de supervivencia al año en comparación con aquellos perfundidos con la solución de Wisconsin<sup>215</sup>. Por otro lado, en un estudio prospectivo en el que se analizaba la supervivencia de injerto y receptor al año, 2 y 3 años tras el trasplante realizado con injertos preservados en solución de Wisconsin y de Celsior, no se advirtieron diferencias significativas<sup>216</sup>.

**Tabla 10.** Características y composición de los líquidos de preservación más empleados.

<b><u>Componentes</u></b>	<b><u>Wisconsin</u></b>	<b><u>HTK</u></b>	<b><u>Celsior</u></b>
Sodio (mmol/L)	25-30	15	100
Potasio (mmol/L)	125-130	10	15
Magnesio (mmol/L)	5	13	4
Calcio (mmol/L)	-	0,25	0,015
Manitol (g/L)	-	30	60
Ácido lactobiónico (mmol/L)	100	-	80
HES ( <i>hydroxethyl starch</i> ) (g/L)	50	-	-
Raffinosa (mmol/L)	30	-	-
Histidina (mmol/L)	-	180	30
H <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> /HPO <sub>4</sub> (mmol/L)	25	-	-
OH (mmol/L)	-	-	100
Glutation (mmol/L)	3	-	3
Alopurinol (mmol/L)	-	1	-
Adenosina (mmol/L)	5	-	-
Ácido acetano-dicarboxílico (mmol/L)	-	1	-
Triptófano (mmol/L)	-	2	-
Ácido aminoglutamínico (mmol/L)	-	-	20
mOsm/L	320	310	320
pH	7,4	7,2	7,3

## **1.6. MODELOS MATEMÁTICOS DE PREDICCIÓN.**

### **1.6.1. Definición y características de un modelo predictivo.**

Un modelo predictivo es una representación matemática de un acontecimiento que permite predecir comportamientos futuros en función del conocimiento presente. Aplicando un ejemplo al supuesto que nos atañe, una vez conocidos los parámetros que influyen en el resultado concreto (mortalidad de un individuo) de un procedimiento (trasplante hepático) se podría realizar una aproximación fiable sobre los resultados que obtendremos en el siguiente caso, con los valores de dichas variables ya conocidas de antemano.

Cualquier modelo predictivo empleado como prueba diagnóstica, debe poder ser cuantificado o considerar un umbral o punto de corte que simplifique su resultado en positivo o negativo, y además deben exigírsele una serie de características básicas<sup>217</sup>:

- Validez: es el grado en que una prueba consigue identificar aquello que desea evaluar.
- Reproducibilidad: es la capacidad de la prueba para ofrecer los mismos resultados cuando se repite en circunstancias similares.
- Seguridad: es la capacidad del modelo de acertar en la predicción establecida y viene determinada por el valor predictivo de un resultado positivo o negativo.

La evaluación de la información en los estudios realizados debe hacerse desde una perspectiva multivariante, analizando simultáneamente todas las variables que se consideren implicadas en el problema, obteniendo así un modelo que permita la clasificación apropiada de nuevos casos. De este modo, se consiguen establecer modelos o pruebas predictivas de cuya aplicación pueden derivarse las situaciones que quedan reflejadas en el siguiente ejemplo de matriz de confusión:

**Tabla 11.** Clasificación de las situaciones resultantes tras la aplicación de un modelo predictivo en forma de matriz de confusión.

(VP: Verdadero Positivo, VN: Verdadero Negativo, FP: Falso positivo, FN: Falso negativo)

		<u>Estado real</u>		<b>TOTAL</b>
		<i>Muerto (E+)</i>	<i>Vivo (E-)</i>	
<u>Resultado</u> <u>Test</u>	<i>Positivo</i> (T+)	<b>a (VP)</b>	<b>b (FP)</b>	Test positivo: <b>a+b</b>
	<i>Negativo</i> (T-)	<b>c (FN)</b>	<b>d (VN)</b>	Test negativo: <b>c+d</b>
<b>TOTAL</b>		Total muertos: <b>a+c</b>	Total vivos: <b>b+d</b>	

La precisión de una prueba o modelo predictivo viene definida por la capacidad de la misma para modificar los resultados atribuibles al azar, y una vez establecida su utilidad, se emplean estos dos índices para evaluarla:

- **Sensibilidad** (S) o proporción de verdaderos positivos identificados por la prueba en el total de casos en los que se produce el evento a estudio.

$$\text{Sensibilidad} \equiv S = \frac{a}{a+c}$$

- **Especificidad** (E) o proporción de verdaderos negativos identificados por la prueba en el total de casos en los que no se produce el evento estudiado.

$$\text{Especificidad} \equiv E = \frac{d}{b+d}$$

Los valores más adecuados de sensibilidad y especificidad de una prueba predictiva dependen del proceso específico estudiado, considerándose, en general, que la misma presenta una validez aceptable si su sensibilidad y especificidad son superiores al 80%<sup>218</sup>.

Aunque la sensibilidad y la especificidad son dos índices que evalúan la calidad del modelo, en la práctica clínica, una buena prueba predictiva para determinar, por ejemplo, la mortalidad tras un procedimiento, es la que ofrece resultados positivos en aquellos casos que fallecen y negativos en los que siguen vivos, es decir, si un sujeto ha resultado positivo tras aplicar el modelo, ¿cuál es la probabilidad de que esté muerto? o por el contrario, si el sujeto resultó negativo en la prueba ¿cuál es la probabilidad de que esté vivo?. Estas dos probabilidades post-prueba se pueden calcular aplicando el teorema de Bayes, siempre que sepamos la probabilidad de que el sujeto esté



muerto antes de realizar la prueba (probabilidad pre-prueba). Así, si llamamos  $P$  a la probabilidad pre-prueba de fallecer,  $S$  a la sensibilidad de la prueba y  $E$  a su especificidad, tenemos las siguientes fórmulas para calcular la probabilidad post-prueba ( $Pr$ ) de que el sujeto esté muerto cuando la prueba resultó positiva o de que esté vivo cuando resultó negativa:

$$Pr(E+/T+) = \frac{S \cdot P}{S \cdot P + (1 - E) \cdot (1 - P)}$$

$$Pr(E-/T-) = \frac{E \cdot (1 - P)}{E \cdot (1 - P) + (1 - S) \cdot P}$$

$Pr(E+/T+)$ , donde  $E+$  es muerto y  $T+$  resultado positivo de la prueba, corresponde a la proporción de sujetos que están muertos, de entre los que la prueba resultó positiva, y se conoce como **Valor Predictivo Positivo** ( $VP+$  o  $VPP$ ):

$$VP+ = \frac{a}{a + b}$$

$Pr(E-/T-)$ , donde  $E-$  es vivo y  $T-$  resultado negativo de la prueba, corresponde a la proporción de sujetos vivos sobre el total de los que la prueba resultó negativa, y se denomina **Valor Predictivo Negativo** ( $VP-$  o  $VPN$ ).

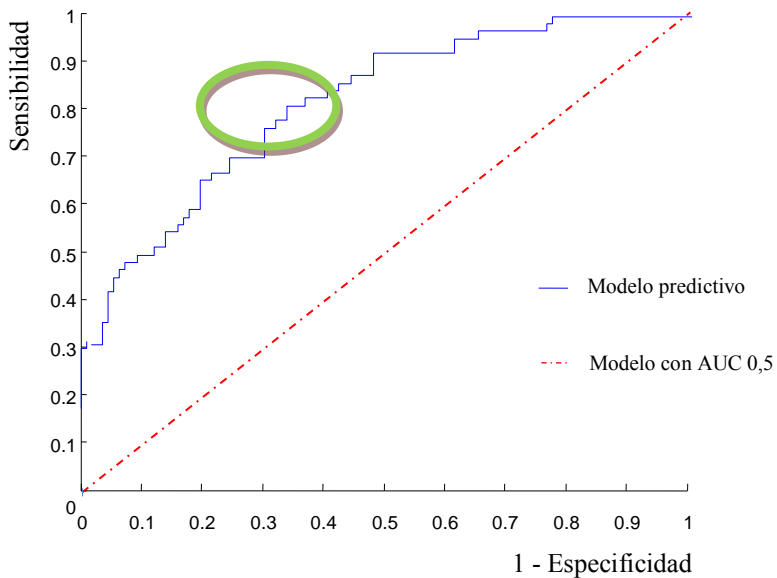
$$VP- = \frac{d}{c + d}$$

Una vez conocidos estos parámetros, es de gran importancia poder averiguar cuál es la capacidad discriminatoria del modelo predictivo. Esta

medida global e independiente de la utilidad de la prueba diagnóstica, se obtiene mediante las denominadas curvas ROC (*Receiver Operating Characteristic*)<sup>219</sup>.

Para obtener dichas curvas, se deben representar los valores de sensibilidad y especificidad obtenidos con cada uno de los valores observados, tal y como muestra la siguiente figura.

**Figura 3.** Representación de una curva ROC.



En la situación ideal, un modelo que predijese perfectamente, quedaría representado en la gráfica como una línea que coincidiría con los lados izquierdo y superior del cuadrado, mientras que una prueba que no

discriminase en absoluto, correspondería a la diagonal de  $45^\circ$ , desde el 0 hasta la esquina superior derecha (línea discontinua roja). Por lo tanto, cuanto más desplazada esté la curva ROC hacia el vértice superior izquierdo, mejor es la capacidad discriminatoria de la prueba. De hecho, una forma de evaluar de manera global esa capacidad de discriminación (probabilidad de clasificar correctamente a un individuo como vivo o muerto) consiste en calcular el área creada bajo la curva ROC (ABC), la cual incrementa a medida que mejora la capacidad predictiva del test. El ABC es la probabilidad de que el valor de la prueba para un muerto sea mayor que el valor de la prueba para un vivo y tiene una interpretación directa, es decir, un área de 0,80 indica que, si se eligen al azar un individuo muerto y otro vivo, el valor de la prueba en el muerto será mayor que en el vivo el 80% de las veces. En términos probabilísticos, si  $X_E$  y  $X_S$  son las dos variables aleatorias que representan los valores de la prueba en las poblaciones muerta y viva, respectivamente, puede probarse que el ABC de la "verdadera" curva ROC (intuitivamente, aquella que obtendríamos si el tamaño de la muestra fuera infinito y la escala de medida continua) es precisamente  $\hat{d} = \Pr(X_E > X_S)$ , o, en palabras, la probabilidad de que, si se eligen al azar un paciente muerto y otro vivo, sea mayor el valor de la prueba en el primero que en el segundo<sup>220</sup>.

Así como se describió anteriormente, cuando el criterio de medida o indicador diagnóstico no puede distinguir entre los dos grupos o resultados, el ABC será de 0,5 y la curva ROC coincidirá con la diagonal del cuadrado. Y en el caso contrario, cuando la capacidad predictiva es perfecta, el ABC será igual a 1, y la curva ROC alcanzará la esquina superior izquierda.

Según el ABC la capacidad predictiva de una prueba puede clasificarse<sup>218</sup> en las siguientes categorías:

- Excelente:  $ABC = 0,90-1$
- Buena:  $ABC = 0,80-0,90$
- Regular:  $ABC = 0,70-0,80$
- Mala:  $ABC = 0,60-0,70$
- Pésima:  $ABC = 0,50-0,60$ .

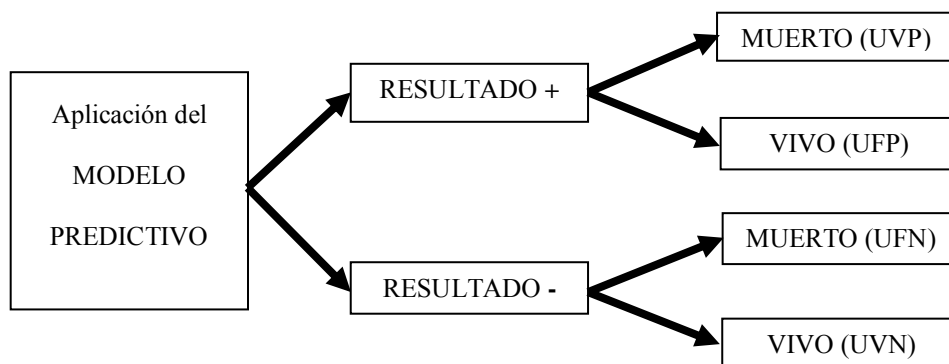
Una vez realizada la curva ROC resulta más sencillo determinar el punto de corte (o valor de la prueba), que permita discernir el límite entre vivo y muerto, existiendo diversas alternativas para la elección de este punto<sup>221</sup>:

- El punto de la curva más cercano al ángulo superior izquierdo de la gráfica.
- El punto con el mayor valor de la suma de sensibilidad y especificidad.
- El punto en el que la sensibilidad y especificidad sean iguales.
- El punto que tiene un valor prefijado por el investigador de sensibilidad, especificidad o valor predictivo en función de las características de la prueba y datos a evaluar, a fin de maximizar lo que se denomina función de utilidad. Esta elección se basa en la importancia relativa que tenga para el investigador hacer una predicción falsa o verdadera.

En la siguiente figura se muestra un esquema de las situaciones posibles tras la aplicación de un modelo predictivo y la definición de las diferentes utilidades obtenidas.

**Figura 4.** Esquema de las utilidades de un modelo predictivo.

(UVP: Utilidad Verdadero Positivo, UFN: Utilidad Falso Negativo, UFP: Utilidad Falso Positivo, UVN: Utilidad Verdadero Negativo).



UVN-UFP es la diferencia en beneficio entre no tratar a un Verdadero Negativo (VN) y tratar a un Falso Positivo (FP). Habitualmente se denomina coste neto (C) de tratar pacientes no enfermos. Por ejemplo, el coste representaría la diferencia entre la utilidad de trasplantar a un receptor que estará vivo tras el procedimiento (UVN) y la utilidad de no trasplantar a una persona que vivirá tras dicho proceso (UFP).

UVP-UFN es la diferencia en beneficio entre tratar a un Verdadero Positivo (VP) y no tratar a un Falso Negativo (FN). Habitualmente se denomina beneficio neto (B) de tratar sujetos enfermos. En nuestro

ejemplo el beneficio reflejaría la diferencia entre la utilidad de no trasplantar a un receptor que fallecerá tras el trasplante (UVP) y la utilidad de trasplantar a una persona que morirá tras el procedimiento (UFN).

En global, la utilidad esperada del modelo es el promedio ponderado de las diferentes utilidades:

$$U = p(VP) UVP + p(FP) UFP + p(FN) UFN + p(VN) UVN$$

donde U es la utilidad esperada, p(VP) la probabilidad de los verdaderos positivos, UVP la utilidad de los verdaderos positivos, p(FP) la probabilidad de los falsos positivos, UFP la utilidad de los falsos positivos, p(FN) la probabilidad de los falsos negativos, UFN la utilidad de los falsos negativos, p(VN) la probabilidad de los verdaderos negativos y UVN la utilidad de los verdaderos negativos.

El valor máximo de la utilidad está relacionado con el coste y el beneficio de la prueba así como con la prevalencia del evento estudiado. A su vez, también está relacionado con la pendiente de la curva ROC mediante la siguiente ecuación:

$$Pendiente = \frac{C}{B} \times \frac{1-P}{P}$$

Esta ecuación, en la que la P (probabilidad preprueba) correspondería a la proporción de muertos sobre el total de la población estudiada, nos da un criterio para elegir el punto de corte a partir de las utilidades buscadas para la prueba. Cada pendiente de la curva ROC se corresponde con un par de valores

de sensibilidad y especificidad obtenidos para un umbral determinado.

Ese umbral para el valor de resultado de la prueba será el punto de corte que nos distinguirá entre muertos y vivos.

Si  $C/B$  está entre 0 y 1 se considera que el beneficio neto de predecir correctamente un fallecimiento es mayor que el coste neto de predecir erróneamente a un vivo ( $UVP-UFN > UVN-UFP$ ).

Si  $C/B = 1$  se considera que el beneficio neto de predecir correctamente un fallecimiento es igual que el coste neto de predecir erróneamente a un vivo ( $UVP-UFN = UVN-UFP$ ). En este caso, el punto óptimo de corte depende exclusivamente de la segunda parte de la ecuación, es decir, de la probabilidad de fallecimiento.

Si  $C/B > 1$  se considera que el coste neto de predecir erróneamente a un vivo es mayor que el beneficio neto de predecir correctamente un fallecimiento ( $UVN-UFP > UVP-UFN$ ).

Si  $C/B = \infty$ , el coste neto de predecir erróneamente a un vivo es “infinitamente” mayor que el beneficio neto de predecir correctamente un fallecimiento ( $UVN-UFP \ggg UVP-UFN$ ).

$C/B < 0$  se produciría en el caso de obtener una mayor puntuación el FN que el VP ( $UFN > UVP$ ) o el FP frente al VN ( $UFP > UVN$ ).

Por tanto, la capacidad discriminatoria de una prueba viene determinada por su ABC y la precisión de la misma se obtiene a partir de una pendiente determinada de la curva ROC, la cual es reflejo de la importancia dada a cada una de las utilidades consideradas en función de cada problema en particular en base a su importancia real y clínica. Así, los indicadores de calidad de un test que pretenda determinar el riesgo de mortalidad tras un trasplante hepático dependerán de las diferentes utilidades que se asignen para su adecuación a la práctica clínica, considerando los costes y beneficios que suponen cada una de las situaciones que pueden acontecer tras la aplicación del test.

### **1.6.2. Regresión logística.**

El análisis de regresión multivariante es un método estadístico que permite establecer una relación matemática entre un conjunto de variables independientes o factores de estudio y una variable dependiente o resultado. Así, la regresión logística (RL) binaria multivariante<sup>222</sup> es ampliamente utilizada y representa una de las herramientas estadísticas con mejor capacidad para el análisis de datos en investigación clínica y epidemiología por varias razones:

- La variable dependiente (Y) es categórica y habitualmente dicotómica (RL binaria), lo que constituye una circunstancia muy frecuente y simple de representar en el campo de la Medicina como vivo/muerto o positivo/negativo.



- Este modelo permite introducir variables categóricas y cuantitativas como predictoras de la respuesta.
- A partir de los coeficientes de regresión ( $\beta$ ) de las variables independientes introducidas en el modelo se puede obtener directamente un parámetro de cuantificación de riesgo conocido como "odds ratio" (OR) de cada una de ellas, que corresponde al riesgo de tener el resultado o efecto evaluado para un determinado valor (X) respecto al valor disminuido en una unidad (X-1):
- Si la variable independiente es cuantitativa, la OR obtenida representa la probabilidad del evento predicho que tiene un individuo con un valor X frente a la probabilidad que tiene un individuo con valor X-1.
- Si la variable independiente es cualitativa, la RL sólo admite aquellas que son categóricas dicotómicas, siendo la OR el riesgo de los sujetos con un valor, frente al riesgo de los sujetos con el otro valor para esa variable.

Por tanto, lo que se pretende mediante la RL es expresar la probabilidad de que ocurra el evento en función de ciertas variables, que se presumen relevantes o influyentes. Si el hecho a modelizar o predecir se representa como  $Y$  (variable dependiente), y las  $k$  variables explicativas (independientes) se designan como  $X_1, X_2, X_3, \dots, X_k$ , la ecuación general o función logística quedaría representada de la siguiente manera:

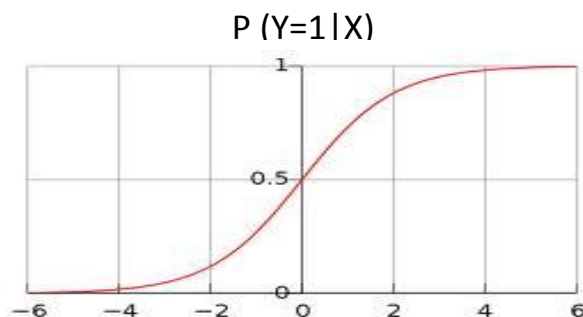
$$P(Y = 1 | X) = \frac{1}{1 + e^{-(\alpha + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_k X_k)}}$$

En dicha fórmula  $\alpha$  es una constante,  $\beta_1, \beta_2, \beta_3, \dots, \beta_k$  son los parámetros del modelo, y  $e$  es una expresión simplificada que corresponde a elevar el número “e” (constante de Euler, cuyo valor aproximado es 2,718) a la potencia contenida dentro del paréntesis.

La variable dependiente  $Y$  es dicotómica y generalmente se codifica como 0 ó 1. La función logística no proporciona el valor de la respuesta  $Y$ , sino que predice la proporción de sujetos con respuesta 1 para cada valor de  $X$ , es decir, la probabilidad condicional a cada valor de las variables independientes de que un sujeto presente la respuesta 1.

La representación gráfica de esta función logística es la siguiente:

**Figura 5.** Representación gráfica de la función logística.



Esta función, con forma sigmoide, es adecuada para predecir una proporción ya que sus valores siempre se encuentran comprendidos entre 0 y 1.

Los métodos de estimación de parámetros de los modelos de regresión logística están basados en el principio de máxima verosimilitud.

La función de verosimilitud representa la probabilidad de obtener los datos observados en la muestra de estudio en función de los parámetros desconocidos. El método de máxima verosimilitud construye estimadores de los parámetros de forma que maximicen esta función. Así, el estimador máximo verosímil proporciona un vector de parámetros del modelo donde la probabilidad de hallar la respuesta observada es superior a cualquier otro vector de parámetros.

Puesto que la verosimilitud ( $L$ ) es un número muy pequeño (comprendido entre 0 y 1), se suele representar el logaritmo neperiano de la verosimilitud ( $LL$ ), que es un número negativo, o el -2 veces el

logaritmo neperiano de la verosimilitud (-2LL), que es un número positivo. Este último estadístico mide hasta qué punto un modelo se ajusta bien a los datos, siendo mejor el ajuste cuanto más pequeño es su valor.

Por otro lado, la construcción de un modelo de regresión logística está condicionada por el objetivo del estudio. El mejor modelo, si se busca un modelo predictivo, será aquél que proporcione predicciones más fiables, más acertadas, mientras que si el objetivo es obtener un modelo explicativo, se buscará que las estimaciones de los coeficientes de la ecuación sean precisas, ya que a partir de ellas se efectuarán diferentes deducciones.

Para la construcción de un modelo predictivo de regresión logística desde un punto de vista tradicional, se realiza primero un análisis univariante de las variables independientes con el objetivo de seleccionar los potenciales factores de riesgo que se incluirán en el análisis multivariante. Se seleccionan todas aquellas variables que presentan valores de significación estadística con  $p < 0,1$ . Tras el proceso exploratorio descrito, con las variables seleccionadas se realizan modelos multivariantes por los métodos de inclusión secuencial, exclusión secuencial y el método “paso a paso”, generalmente con criterios de inclusión y exclusión de 0,05 y 0,1 respectivamente.

En una segunda etapa se fijan las variables detectadas como más significativas en el modelo y se añaden de forma controlada variables importantes para el problema, factores de confusión y/o términos de interacción para así mejorar el ajuste final. En el caso de la RL el criterio para decidir en cada paso si escogemos un nuevo modelo frente al actual viene dado

por la función de verosimilitud.

Si al añadir una nueva variable al modelo no mejora la verosimilitud de forma apreciable, en sentido estadístico, ésta variable no se incluye en la ecuación.

Sin embargo, algunos autores<sup>223</sup> recomiendan utilizar la estrategia global de regresión hacia atrás, comenzando con el modelo máximo en el que se incluyen todas las variables y las posibles interacciones de interés. Esta estrategia va eliminando términos cuya presencia no mejora la calidad del modelo. No obstante, siempre hay que tener presente que cuando el número de variables es grande en relación al número de datos  $y$ , sobre todo si existe una marcada correlación entre alguna de ellas, puede ocurrir que no sea posible obtener una estimación adecuada de los coeficientes de la ecuación de regresión.

Una vez construido el modelo de regresión es fundamental, antes de extraer conclusiones, corroborar que el modelo es válido para la población de estudio y con otros individuos distintos de aquellos con los que se ha generado. Esta reproducibilidad se evaluará en otras muestras obtenidas de la misma población, usando técnicas de remuestreo<sup>224</sup> en el mismo conjunto de casos, o dividiendo aleatoriamente la muestra en dos grupos: en uno de ellos (grupo de desarrollo) se ajusta el modelo y en el otro (grupo de generalización) se valida. En la fase de validación, se evaluará la capacidad de realizar predicciones válidas en pacientes procedentes de una población distinta pero relacionada para confirmar la capacidad de generalización del modelo.

Por otro lado, la validez del modelo se puede medir mediante su calibración o su capacidad discriminante. La calibración compara el número predicho de eventos con el número observado en grupos de individuos. Esta idea intuitiva se lleva a cabo formalmente mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow<sup>225</sup>.

La discriminación evalúa el grado en que el modelo distingue entre individuos en los que ocurre el evento y los que no, evaluándose con el ABC de la curva ROC. Esta última cualidad es la más interesante para su aplicación como ayuda a la decisión médica.

### **1.6.3. Inteligencia artificial y redes neuronales.**

Las redes neuronales artificiales (RNA) son modelos matemáticos inspirados en los sistemas neuronales biológicos que están compuestos por unidades interconectadas y organizadas jerárquicamente, que aprenden a partir de la entrada de valores e intentan ofrecer una solución o salida real a un problema. S. Haykin<sup>226</sup> define una RNA como un *“procesador de cálculo distribuido que tiene una tendencia a almacenar conocimiento experimental existiendo la posibilidad de usar este conocimiento. Este procesador se parece al cerebro en dos aspectos:*

- *El conocimiento es adquirido a través de un proceso de aprendizaje (algoritmo de aprendizaje).*
- *Las conexiones entre los elementos base (neuronas), conocidos*

*como pesos sinápticos, son usados para el almacenamiento de este conocimiento.”*

Las RNA son uno de los principales procesos válidos empleados en la inteligencia artificial<sup>227</sup> para obtener resultados racionales recibiendo un número determinado de datos. Así, las RNA son modelos matemáticos que tratan de imitar tanto la forma como el funcionamiento del sistema nervioso central, estando formadas por neuronas o nodos conectados entre sí, encargados de almacenar, transportar y procesar la información.

El funcionamiento básico de las mismas consiste en un entrenamiento previo a fin de aprender los patrones de relación entre las variables y así posteriormente generar respuestas adecuadas ante la entrada de nuevos datos.

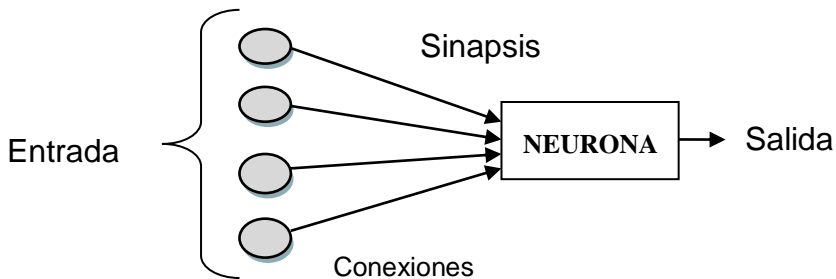
En 1943, el neurofisiólogo W. McCulloch y el matemático W. Pitts<sup>228</sup>, constituyeron los fundamentos de la computación neuronal con una teoría sobre la forma de trabajar de las neuronas, desarrollando el primer modelo de neurona artificial y demostrando que un programa de la máquina de Turing (modelo matemático que consiste en un autómata capaz de implementar cualquier problema matemático expresado por medio de un algoritmo) podría ser implementado en una red finita de neuronas convencionales. En un ensayo de 1947 ofrecieron aproximaciones para diseñar "redes nerviosas" para el reconocimiento de entradas visuales a pesar de los cambios en orientación y tamaño.

En 1949 D.O. Hebb<sup>229</sup>, basándose en investigaciones biológicas, definió dos conceptos fundamentales en el campo de las redes neuronales:

- El aprendizaje se localiza en las sinapsis o conexiones entre las neuronas.
- La información se representa en el cerebro mediante un conjunto de neuronas activas o inactivas.

En 1959 F. Rosenblatt<sup>230</sup> introdujo el Perceptrón, la primera red neuronal artificial de uso comercial, basándose en la estructura y funcionamiento de las neuronas receptoras de la retina y aplicada inicialmente a la clasificación de los patrones visuales. El perceptrón simple (Figura 6) estaba constituido por una sola neurona que permitía adaptarse a diferentes tareas modificando las conexiones de las entradas gracias a un algoritmo ideado por el propio autor<sup>230</sup>.

**Figura 6.** Esquema de un perceptrón simple.



Al mismo tiempo, B. Widrow y M. Hoff introdujeron una variante del modelo llamada ADALINE (*Adaptive Linear Neuron*) y su regla de aprendizaje llamada algoritmo LMS (*Least Mean Square*)<sup>231</sup>. La red ADALINE es similar al Perceptrón, excepto en su función de transferencia, que es de tipo lineal. Esta red presenta alguna limitación semejante a la del Perceptrón en cuanto al tipo de problemas que pueden resolver, pero



sirvió de inspiración para el desarrollo de otros algoritmos posteriores.

Tras estos primeros descubrimientos, M. Minsky y S. Papert publicaron, en 1969, *Perceptrons*<sup>232</sup>, libro en el que demostraban la incapacidad del Perceptrón simple y de la red ADALINE para resolver problemas de clasificación que no fueran separables linealmente, lo cual originó numerosas críticas a las redes neuronales.

Hasta 1974 no se consiguió resolver el problema de la extensión del Perceptrón simple a un modelo de varias capas (multicapa) y, por tanto, solucionar el problema de la separabilidad lineal. L. Werbos publicó un algoritmo que permitía ajustar las conexiones de las neuronas en las redes multicapa (con conexiones hacia delante), siendo éste uno de los mayores avances en redes neuronales, ya que abrió el camino para lo que más tarde ha sido la red neuronal más aplicada, el Perceptrón Multicapa<sup>233</sup>.

Un problema de las RNA es que son capaces de aprender cómo han de responder ante unos patrones de entrada pero, una vez entrenadas, intentar que aprendan nuevos patrones puede hacer que olviden lo aprendido previamente, lo que se conoce como dilema de la estabilidad y plasticidad en el aprendizaje. La plasticidad del aprendizaje permite a una RNA poder aprender nuevos patrones y la estabilidad del aprendizaje, retener los patrones aprendidos.

Con el objetivo de solucionar este problema, S. Grossberg y G. Carpenter<sup>234</sup> desarrollaron en 1989 la red denominada ART (*Adaptive Resonance Theory*), un modelo que basa su funcionamiento en la manera que el cerebro procesa información: el aprendizaje se produce mediante un

mecanismo de realimentación creado por la competencia entre las neuronas de la capa de salida y la capa de entrada de la red, creando la red su propia clasificación, que termina aprendiendo.

Otras RNA desarrolladas en 1982 por T. Kohonen<sup>235</sup> fueron los mapas autoorganizados o SOM (*Self-Organizing Map*), también denominados redes de Kohonen, los cuales son capaces de crear mapas de forma semejante a lo que ocurre en el cerebro humano, donde las informaciones captadas del exterior se representan internamente en forma de mapas bidimensionales.

Otra de las redes que más repercusión ha tenido es el Neocognitrón, diseñada en 1982 por K. Fukushima<sup>236</sup> y basada en la estructura del nervio óptico humano, es empleada en tareas de procesado de imágenes.

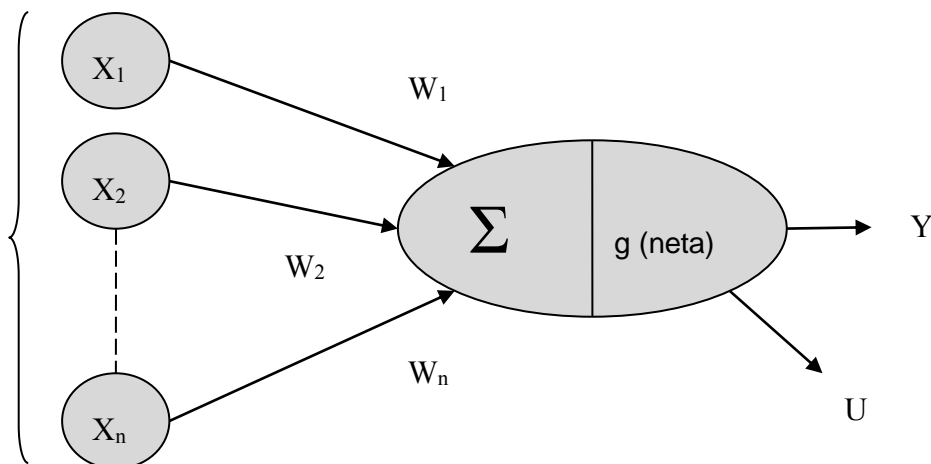
### **1.6.3.1. Estructura y tipos de redes neuronales artificiales.**

Las neuronas artificiales o elementos del proceso son las unidades más pequeñas de las RNA y realizan las siguientes funciones (Figura 7):

- Reciben las señales de entrada ( $X_i$ ) a través de sus conexiones.
- Realizan un sumatorio ponderado de las señales. Los factores de ponderación, denominados pesos ( $W_i$ ) expresan la importancia relativa de una entrada concreta sobre el resultado total. Cuanto mayor es el peso sináptico ( $W_i$ ) mayor es la influencia de una neurona presináptica en la postsináptica. Al resultado del sumatorio ponderado, llamado entrada neta de la neurona, se le aplica una función de transferencia,  $g$  (neta), que determina la señal de salida de la neurona ( $Y$ ). En la función

de transferencia suele participar un valor umbral ( $U$ ), que decide cual es la frontera entre una señal de salida u otra.

**Figura 7.** Esquema de neurona artificial.



Las entradas corresponderían a las señales proporcionadas por las conexiones sinápticas, los pesos al tipo de conexión, la señal de salida a la señal emitida a través del axón y el procesamiento llevado a cabo en la pared celular se refleja en el valor umbral, la entrada neta y la función de transferencia.

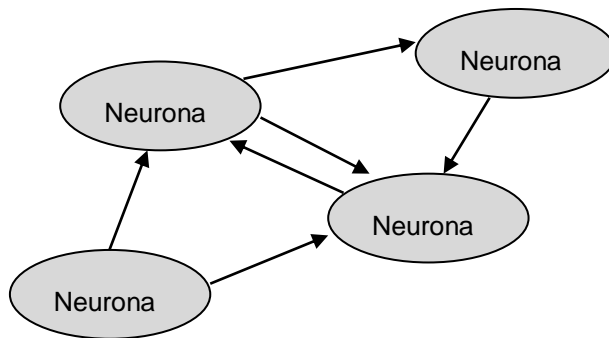
Existen tres tipos fundamentales de neuronas artificiales:

- las de entrada, que reciben la información.
- las ocultas, que no tienen relación directa con la información.
- las de salida, que emiten la respuesta.

La funcionalidad de una única neurona artificial es muy

limitada, apareciendo la verdadera potencia de estos sistemas cuando ponemos en colaboración muchos elementos de proceso. Así, a la interconexión de múltiples neuronas artificiales, con una determinada estructura y un tipo de procesamiento concreto es lo que se denomina RNA.

**Figura 8.** Representación de una red neuronal artificial.



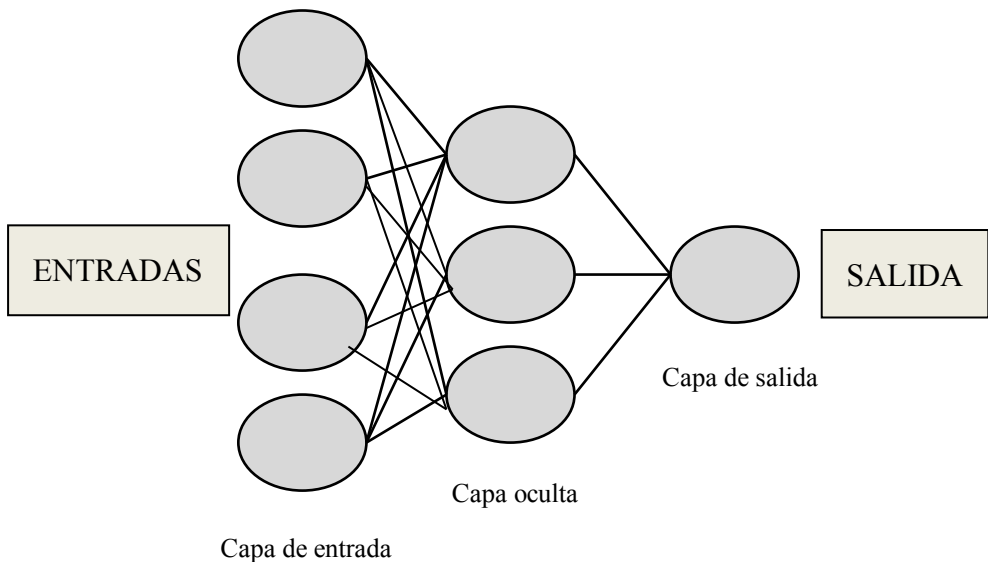
Las principales características<sup>237</sup> de las RNA son:

- Procesamiento no lineal de la información.
- Establecimiento de relaciones de entrada-salida.
- Capacidad de aprendizaje adaptativo mediante un entrenamiento previo.
- Tolerancia a fallos de neuronas individuales sin alterar el resultado final.
- Posibilidad de implementación en VLSI (*Very Large Scale Integration*).
- Uniformidad de análisis y diseño.

Según la forma en que se disponen las neuronas y su interconexión, las RNA pueden clasificarse en:

- a) Redes monocapa, aquellas que poseen una única capa de neuronas (capa de proceso).
- b) Redes multicapa, con varias capas de neuronas, distinguiéndose:
  - Capa de entrada: neuronas que reciben la información.
  - Capa de salida: neuronas que emiten la respuesta de la red.
  - Capas ocultas: neuronas que intervienen entre la entrada y la salida de la red y no tienen conexión directa con la entrada de la información.

**Figura 9.** Red multicapa con una capa oculta.



Las redes multicapa, a su vez se dividen en:

- Redes multicapa con conexiones hacia adelante (*feedforward*). La información de una capa de neuronas es enviada a otra capa más próxima a la capa de salida.
- Redes multicapa con conexiones hacia atrás (*feedback*). Son redes con lazos de retroalimentación, en las que la información circula tanto hacia adelante como hacia atrás. Este hecho juega un papel muy importante en la capacidad de aprendizaje y almacenamiento de información de la red.

En ocasiones, además de las capas anteriormente citadas, se puede introducir una capa previa a la de entrada, con el objetivo de preprocesar la información. Este preprocesado puede ser simple, como eliminar el valor medio de la variable o reducir su varianza, o más complejo en forma de transformaciones lineales o incluso no lineales.

Especial interés tiene el Análisis de Componentes Principales (ACP) porque permite transformar las variables originales, en general correladas, en nuevas variables incorreladas, que además, en el nuevo espacio proyectado, siguen las direcciones de máxima varianza<sup>238</sup>. Estas nuevas variables contienen la misma información pero tienen propiedades matemáticas que facilitan el funcionamiento posterior de las redes neuronales<sup>239</sup>.

### 1.6.3.2. Funcionamiento de una red neuronal.

La actividad que llevan a cabo las redes neuronales se puede dividir en dos fases:

**A) Fase de aprendizaje o de entrenamiento**, proceso mediante el cual la red asimila a través de cambios en sus conexiones el conocimiento asociado a la información. La forma en que la red aprende está determinada por un algoritmo de aprendizaje, que normalmente funciona mediante una serie de información de ejemplo, compuesta de una señal de entrada y otra de salida. El aprendizaje genera un modelo matemático, que asocia la información de entrada a la de salida. Este aprendizaje puede ser:

1- Aprendizaje **supervisado** por un agente externo, donde el ajuste de los pesos de las conexiones es dirigido. En este grupo existen tres modalidades:

- Aprendizaje por error: se ajustan los pesos de las conexiones según la diferencia entre los valores deseados y los obtenidos a la salida de la red.
- Aprendizaje por refuerzo: los pesos se ajustan en función a una señal de refuerzo del supervisor que indica si los valores de salida son los deseados.
- Aprendizaje estocástico: se realizan cambios aleatorios en los valores de los pesos y se evalúa el efecto.

2- Aprendizaje **no supervisado**, en el que la red no recibe ninguna información externa que le indique si la salida generada en respuesta a una determinada entrada es o no correcta.

**B) Fase de procesamiento**, durante la cual, la red procesa información de entrada, generando una salida. Esta información no tiene por qué pertenecer al conjunto con el que se ha entrenado la red, ya que ésta es capaz de extrapolar la salida en base a los conocimientos asimilados en la fase previa.

Tanto el entrenamiento como el procesamiento son operaciones algorítmicas complejas de naturaleza matricial, normalmente de carácter iterativo, en las que se recorre la red una o varias veces. El flujo de información que manejan puede ser unidireccional desde los nodos de entrada a los de salida, o realimentado, donde el flujo de información no es único, al incorporar circuitos de realimentación entre diferentes capas de la red.

A la estructura, tipo de información y algoritmos de entrenamiento y procesado se denomina modelo de red neuronal, siendo los unidireccionales con aprendizaje supervisado muy utilizados en problemas de interés médico.

### **1.6.3.3. Capacidad de generalización de una red neuronal.**

Cuando se entrena una red neuronal el objetivo es obtener resultados correctos ante casos no vistos previamente. El proceso de entrenamiento se realiza mediante un ajuste iterativo de pesos cuya meta es reducir el error cometido por la red sobre el conjunto de los patrones de entrenamiento. Sin embargo, la consecución de este objetivo no garantiza su capacidad de generalización, es decir, que se comporte correctamente ante patrones



diferentes a los empleados en el proceso de entrenamiento. Es entonces cuando pueden surgir algunos problemas como:

**A) Sobreentrenamiento.**

Para obtener un modelo coherente con el problema debe impedirse que la red memorice el conjunto de patrones utilizados para el entrenamiento, lo que implicaría que el modelo neuronal, debido a su alta capacidad de modelización, más que aprender de los ejemplos, se adaptase demasiado a los datos (grupo de desarrollo o entrenamiento), reduciendo así su capacidad de generalización (grupo de generalización o validación). Este fenómeno se puede evitar empleando la técnica de validación cruzada, que consiste, básicamente, en la división del grupo de entrenamiento (o grupo de desarrollo) en conjuntos de aprendizaje y validación. De este modo, simultáneamente al entrenamiento de la red, se realiza un seguimiento del error cometido ante los patrones de validación, pudiendo detectar el momento en que la red comienza a memorizar los patrones de entrenamiento y, por tanto permitiendo detener este proceso.

**B) Sobreajuste y complejidad del modelo.**

Cuando una red neuronal tiene suficientes conexiones puede aprender sin problemas cualquier relación entre la entrada y la salida. Sin embargo, cuando el número de conexiones es grande en relación con el problema puede ocurrir el fenómeno de sobreajuste, es decir, la red puede aprender otras relaciones que no se corresponden con la realidad debido a las limitaciones que supone trabajar con conjuntos reducidos de patrones para representar problemas complejos.

#### **1.6.3.4. Aplicación de las redes neuronales en medicina y en el trasplante hepático.**

Aunque en el ámbito de las ciencias de la salud, se prefieren los métodos estadísticos clásicos, en los últimos años, las RNA se han planteado como una herramienta alternativa de soporte al diagnóstico o predicción en patologías con múltiples factores de riesgo implicados, en las que la complejidad de este tipo de datos puede exceder la capacidad predictiva de los métodos estadísticos habituales.

Por un lado, el análisis con RL es adecuado cuando se quiere desarrollar un modelo de predicción de un determinado suceso, pero parte del supuesto de independencia de las variables y considera un modelo específico de asignación de probabilidades. Cuando estas condiciones no se cumplen, especialmente debido a la dependencia entre las variables consideradas o a efectos no lineales no incluidos en el modelo, los resultados de la aplicación de esta técnica son discutibles y pueden estar alejados de la realidad<sup>240</sup>.

En comparación con los métodos estadísticos estándar, las RNA no requieren ningún conocimiento previo acerca del objeto de estudio ni hipótesis sobre su distribución, modelizando de forma natural cualquier tipo de relación no lineal con la variable respuesta así como la existencia de posibles interacciones entre las variables explicativas. Estas características han incrementado su popularidad en los últimos años, resolviendo diferentes problemas y desarrollando numerosas aplicaciones en la investigación biomédica<sup>241</sup>.

En general, el uso de RNA puede ser preferible a otros métodos matemáticos en situaciones que reúnan las características de los problemas de salud<sup>242</sup>, como que no sea posible encontrar un conjunto de reglas sistemáticas que los describan completamente, disponibilidad de una amplia cantidad de casos representativos, datos imprecisos o incoherentes, presencia de un gran número de variables o condiciones cambiantes del problema.

Las RNA se han utilizado en prácticamente la totalidad de las especialidades médicas como ayuda al diagnóstico, predicción de resultados, análisis de laboratorio, análisis de imágenes médicas o monitorización de diferentes parámetros. También hay muchos trabajos publicados que comparan las RNA con métodos estadísticos tradicionales o el juicio clínico de los expertos, siendo los resultados con frecuencia similares, aunque en muchos casos las RNA han mostrado ser superiores<sup>243,244,245</sup>.

Así, las RNA se han empleado en cardiología para el diagnóstico precoz del infarto agudo de miocardio<sup>246</sup> y de muerte súbita después del mismo<sup>247</sup>, en oncología como predicción de la evolución o supervivencia en distintas patologías tumorales como el cáncer esofágico<sup>248</sup>, en urología para la detección precoz del cáncer de próstata<sup>249</sup> y pronóstico del riesgo de metástasis y mortalidad en pacientes con cáncer renal<sup>250</sup> y en neurología para el diagnóstico diferencial entre la enfermedad de Alzheimer y la demencia vascular<sup>251</sup>.

En el campo del trasplante hepático, el sistema de RNA se ha mostrado superior a los análisis estadísticos tradicionales al establecer, entre otros, modelos predictivos de supervivencia<sup>252</sup>.

En un estudio italiano, el sistema de RNA predice mejor la mortalidad relacionada con la enfermedad de los receptores a los 3 meses del trasplante que la puntuación MELD con ABC de 0,96 y 0,86 respectivamente ( $p=0,04$ )<sup>173</sup>. Otro trabajo similar evidencia que el modelo predictivo diseñado con las RNA es superior a la puntuación de Child-Pugh y a los modelos de regresión logística en cuanto a predicción de mortalidad al año relacionada con la enfermedad en los pacientes cirróticos, con un ABC de 0,85 en el grupo de generalización<sup>253</sup>. V. Ibañez<sup>58</sup> demostró la superioridad de las RNA frente a la regresión logística para predecir el fracaso del trasplante a los 90 días de su realización en una cohorte de más de 700 casos. Tras la creación de los modelos predictivos, realizó su validación en un grupo de 170 casos nuevos, obteniendo ABC más elevadas de forma significativa con el modelo de RNA frente al de regresión logística (0,93 y 0,76 respectivamente).

Este sistema ha sido utilizado también para crear modelos predictivos del riesgo de sufrir un rechazo tras el trasplante con diferentes variables (bilirrubina, transaminasas, días postoperatorios) y ABC próximas a 0,9<sup>254</sup>. Del mismo modo, se ha demostrado su superioridad al intentar predecir la aparición de fibrosis en los receptores infectados por el VHC con una ABC en el grupo de validación de 0,93<sup>255</sup>.

En un modelo diseñado por la Universidad de Pittsburg, la combinación de un sistema de RNA con el genotipo tisular del HCC permite pronosticar la recurrencia del tumor en los receptores de un trasplante hepático con un porcentaje de acierto cercano al 90%<sup>256</sup>.

## **1.7. MODELOS PREDICTIVOS DE MORTALIDAD DEL RECEPTOR Y PÉRDIDA DEL INJERTO TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO.**

Aunque muchos trabajos han demostrado la implicación de diferentes variables en la evolución posterior del receptor e injerto hepático<sup>202</sup>, ninguno de ellos ha podido establecer un modelo o sistema universal para predecir dicha evolución. Lo que sí parece demostrado es que la suma de muchos de esos factores incrementa el riesgo de mala evolución postrasplante<sup>192</sup>.

Algunos modelos basados en las características de los donantes son:

1. El *score* Córdoba, un modelo diseñado por J. Briceño<sup>257</sup>.

Basado en variables del donante (edad, natremia, empleo de aminas vasopresivas a dosis elevadas, estancia en UCI, tiempo de isquemia fría, episodio de hipotensión arterial y valores de bilirrubina, GPT y GOT) ha intentado predecir el riesgo de mala evolución del injerto. En este modelo, con una puntuación de 4, el 40% de los hígados trasplantados desarrolló una disfunción tardía, mientras que en los casos de puntuaciones de 0 ó 1, la disfunción solamente ocurrió en el 2-3%<sup>257</sup>. Esta escala permite predecir la supervivencia del injerto a 1, 3 y 6 meses postrasplante con cierta fiabilidad, mostrando que, en los casos de puntuaciones más bajas, importantes incrementos de las lesiones de preservación se acompañan de un discreto aumento de la posibilidad de disfunción del injerto, a diferencia de lo que sucede en los casos con puntuaciones más elevadas, en los

que pequeños incrementos en el riesgo de lesiones de preservación ocasionan un incremento muy significativo de disfunción posterior del injerto.

2. El *donor risk index* (DRI), descrito por S. Feng<sup>183</sup>.

A partir del estudio retrospectivo de los donantes hepáticos de su serie, selecciona una serie de parámetros predictivos del fallo del injerto (edad, raza, estatura, causa de muerte del donante y tipo de injerto a implantar). Se consideran injertos con probabilidades más elevadas de fracaso aquellos que son parciales, provenientes de donantes afroamericanos, mayores de 60 años, con talla baja o fallecidos por parada cardíaca. Este índice se está empleando actualmente por un gran número de grupos<sup>258</sup>, habiendo mostrado óptimos resultados predictivos de mortalidad del receptor y fallo del injerto tras su aplicación en casi 6.000 trasplantes realizados en Europa<sup>259</sup>.

Por otro lado, son pocos los estudios que evalúan únicamente las características preoperatorias del receptor para determinar su mortalidad tras el procedimiento<sup>57</sup>, siendo la edad, la enfermedad que motiva la realización del trasplante, la urgencia del mismo y algunos parámetros analíticos como la bilirrubina y la creatinina los más implicados en el pronóstico de supervivencia posterior<sup>111</sup>. Así, J.D. Lewsey<sup>57</sup> ha desarrollado un modelo predictivo de mortalidad a los 3 meses del trasplante utilizando la RL y basado en las siguientes características del receptor: edad, sexo, raza, cirugía abdominal previa, tratamiento diurético, enfermedad que justificó el trasplante, grado de encefalopatía, desarrollo de las actividades diarias, ascitis, IMC y los

valores sanguíneos de bilirrubina, albúmina, creatinina, sodio, potasio e INR. La generalización de este modelo presenta un ABC de 0,65 (IC 95%: 0,63-0,68).

Además de considerar los factores que dependen del donante y receptor de forma independiente, es importante tener en cuenta la interacción entre ellos y el procedimiento del trasplante<sup>85</sup>, habiéndose desarrollado varios modelos que emplean todas estas variables:

1. V. Ibañez<sup>260</sup> creó un modelo predictivo basado en la RL para la estimación del fracaso precoz del trasplante (a 90 días del procedimiento), bien por retrasplante o por fallecimiento del receptor por causas directamente relacionadas. Para ello utilizó un total de 230 casos en los que estudió 19 variables del donante (edad, sexo, causa de muerte, estancia en UCI, necesidad de vasopresores, acidosis, macroesteatosis y natremia), receptor (edad, sexo, indicación del trasplante, estadio UNOS, creatinina, bilirrubina, índice de Quick y puntuación Pugh) y acontecimientos peritransplante (isquemia fría y caliente y consumo de concentrados de hematíes). El ABC obtenida con el modelo fue de 0,85, S = 50% y E = 95,5%, mostrando en el grupo de validación (50 nuevos casos) un VPP = 60% y un VPN = 91%. Posteriormente, este mismo autor, utilizando las mismas variables y objetivo predictivo, pero con una serie de casos más amplia y empleando un modelo de RNA consiguió obtener un ABC de 0,81 en un grupo de validación con 170 nuevos casos<sup>58</sup>.

2. En un modelo hipotético diseñado por D.E. Moore<sup>192</sup>, en el que se estudiaron variables del donante (edad, peso y sexo), del injerto (tiempos de isquemia fría y caliente) y del receptor (estadio UNOS, edad, enfermedad hepática, bilirrubinemia y niveles séricos de creatinina), se determinó que la combinación de la edad avanzada del donante, la necesidad urgente del trasplante por el grave estado clínico del receptor y un tiempo prolongado de isquemia fría afectan de forma adversa y significativamente a la supervivencia de injerto y receptor. Así, un injerto procedente de un donante menor de 60 años trasplantado en un receptor con buen estado funcional y con menos de 12 horas de isquemia fría, presenta una probabilidad de supervivencia a 5 años del 75%. En cambio, en el caso de un injerto procedente de un donante mayor de 60 años trasplantado en un receptor con mal estado general y con un tiempo de isquemia superior a 12 horas, la probabilidad de supervivencia a los 5 años disminuiría al 20%.
3. El *survival outcomes following liver transplantation score* (SOFT) fue creado en 2008 para predecir la supervivencia de los receptores hepáticos a los 3 meses del trasplante. Está basado en el estudio de 18 factores de riesgo: 13 del receptor, 4 del donante y el tiempo de isquemia fría, obteniendo un ABC de 0,7 en una cohorte de generalización de más 20.000 individuos<sup>261</sup>.
4. G.K. Bonney combinó el DRI y el MELD en una muestra recopilada de forma prospectiva con más de 1.000 pacientes del



Reino Unido durante 10 años, demostrando que los injertos de receptores con MELD medios o bajos presentaban un mejor pronóstico si recibían el órgano de un donante con un DRI menor a 1,8, mientras que la pérdida de los hígados de aquellos receptores con puntuaciones MELD superior a 30 no se veía alterada aunque el injerto procediese de un donante con DRI elevado<sup>262</sup>.

5. El *balance of risk score* (BAR) basado en 6 factores predictores de la supervivencia tras el trasplante (MELD, tiempo de isquemia fría, edad del receptor y donante, retrasplante y estadio UNOS), ha presentado resultados comparables a los obtenidos con el MELD, SOFT y DRI<sup>263</sup>.
6. R.M. Ghobrial<sup>97</sup> desarrolló un modelo predictivo de supervivencia postrasplante en receptores con cirrosis por VHC basado en un total de 19 variables del período perioperatorio, donante y receptor. Tras el estudio multivariante, el modelo de RL diseñado dependía de las siguientes variables: edad, tiempo de protrombina y niveles de creatinina y bilirrubina sanguínea del receptor, tiempos de isquemia y retrasplante. El modelo diseñado mostró una ABC para la supervivencia del receptor al año del trasplante de 0,67.
7. I. Bilbao presentó un modelo predictivo de la supervivencia del receptor a corto plazo (3 meses) basado en características de los donantes y receptores de 190 trasplantes hepáticos que, aplicado de forma prospectiva sobre 55 nuevos trasplantes obtuvo un VPP y un

VPN de 61,5 y 95,3% respectivamente<sup>99</sup>. En su trabajo, a partir de los datos de la técnica quirúrgica, presencia de insuficiencia renal, puntuación Child-Pugh y estado de malnutrición del receptor, obtuvo una fórmula que predice con una sensibilidad y especificidad superiores al 80% la mortalidad del paciente en los 3 primeros meses tras el trasplante.

8. En el mismo sentido, I.H. Matinlauri<sup>34</sup> desarrolló otro modelo de RL basado en variables del donante y receptor para predecir la supervivencia del injerto al año del trasplante. Tras el análisis multivariante, las variables que mostraron unos HR más elevados, con significación estadística, fueron la edad elevada del donante, que el donante fuera mujer y el receptor varón, los grupos sanguíneos B y O, la necesidad transfusión de más de 20 unidades de sangre, los injertos parciales, los retrasplantes y que la causa que motivó el trasplante fuese un HCC.
9. G.N. Ioannou<sup>103</sup> desarrolló un modelo predictivo de supervivencia del injerto hepático basado en más de 20.000 trasplantes realizados en Estados Unidos entre 1994 y 2003 empleando 4 características de los donantes (edad, raza, sexo y tiempo de isquemia fría) y 9 de los receptores (edad, IMC, MELD, UNOS, sexo, raza, diabetes, albuminemia y enfermedad que justificó el trasplante) obteniendo modelos predictivos de supervivencia para pacientes con cirrosis por VHC y para otras etiologías sin grandes diferencias entre las gráficas de supervivencia esperada y la real obtenida, y por tanto

recomendando la aplicación de su modelo para mejorar la asignación de los injertos, sobre todo en aquellos donantes marginales con alto riesgo.

En la Tabla 12 se describen las características de algunos modelos predictivos de mortalidad tras un trasplante hepático recogidos en una revisión sistemática realizada por M. Jacob<sup>208</sup>. En todos ellos se emplean sistemas de regresión (logística o de Cox) y las ABC no superan el 0,8.

**Tabla 12.** Modelos predictivos basados en regresión para predecir la mortalidad del receptor/pérdida del injerto tras trasplante hepático.

<b>Autor (año)</b>	<b>n</b>	<b>Estadística</b>	<b>Variables del modelo final</b>	<b>Período mortalidad</b>	<b>AUC, S y E</b>
Adam (2000) <sup>63</sup>	13.345	Regresión de Cox	<u>RECEPTOR</u> Edad, sexo, retrasplante, diagnóstico, UNOS <u>DONANTE</u> Edad, sexo, compatibilidad ABO <u>CENTRO</u> Trasplantes anuales, split anuales	1 año	No recogido
Ghobrial (2002) <sup>97</sup>	25.772	Regresión de Cox	<u>RECEPTOR</u> Edad, retrasplante, bilirrubinemia, INR, creatinina <u>DONANTE</u> Edad	1 año	AUC=0,67
Bilbao (2003) <sup>99</sup>	200	Regresión logística	<u>RECEPTOR</u> Malnutrición, insuficiencia renal, Bilirrubinemia, INR, albuminemia	3 meses	S=0,8 E=0,89
Thuluvath (2003) <sup>111</sup>	23.668	Regresión logística	<u>RECEPTOR</u> Edad, raza, IMC, diagnóstico, UNOS, bilirrubinemia, creatinina	1 año	AUC=0,7
Desai (2004) <sup>154</sup>	2.565	Regresión de Cox	<u>RECEPTOR</u> Edad, insuficiencia renal ventilación mecánica, retrasplante	3 meses	AUC=0,6

El proyecto MADRE (Modelo de Asignación de Donante Receptor Español), presentado en el año 2011 en el XVII Congreso Anual de la Sociedad

Internacional de Trasplante Hepático (ILTS) por J. Briceño<sup>264</sup>, se basa en un sistema de RNA que pretende asignar el órgano del donante al mejor de los primeros cinco receptores en lista de espera. Apoyado en el desarrollo de sistemas informáticos y estadísticos complejos, este sistema analiza un numeroso grupo de variables objetivas, eliminando la subjetividad y variabilidad entre las diferentes unidades de trasplante, respetando el principio de gravedad y de eficacia en la asignación. Contando con los datos aportados por un número superior a 1.000 trasplantes hepáticos realizados entre 2007 y 2008 en varios centros, este sistema calcula la probabilidad de supervivencia del injerto y su pérdida a partir de dos modelos de redes neuronales: el de aceptación y el de rechazo. El modelo de aceptación mostró una capacidad de predicción de supervivencia del 88%, y el de rechazo, una capacidad de predicción de pérdida del injerto del 66%. Este modelo actualmente se encuentra pendiente de la fase de validación con datos obtenidos a partir de otras series europeas para intentar conseguir su aplicación en la práctica clínica habitual.

A pesar de todos estos trabajos, actualmente no existe ninguna evidencia que permita recomendar un emparejamiento entre receptor y donante de determinadas características para obtener unos resultados eficientes<sup>153</sup> y se continúa intentando diseñar modelos que faciliten la asignación de órganos específicos a determinados receptores con la mayor rentabilidad posible. Así, aunque cada vez conocemos más datos de los donantes, receptores e injertos que influyen en los resultados a largo plazo del trasplante hepático y disponemos de sistemas informáticos y estadísticos que permiten realizar modelos predictivos cada vez más fiables, aún no se ha diseñado una

fórmula universal lo suficientemente fiable como para que su aplicación consiga optimizar al máximo los resultados de supervivencia tras el trasplante hepático.

Probablemente la gran variabilidad interpersonal e intercentro, la influencia de factores desconocidos o simplemente la extrema complejidad del problema hacen que aún hoy en día se siga buscando ese modelo o escala predictiva.

# **HIPÓTESIS DE TRABAJO**





## **2. HIPÓTESIS DE TRABAJO.**

El conocimiento de determinadas características de los donantes, injertos y receptores antes de un trasplante hepático permite predecir la mortalidad del receptor y la pérdida del injerto al año del procedimiento.



# **OBJETIVOS DEL ESTUDIO**



### **3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.**

Planteamos como **objetivo principal** de este proyecto:

Desarrollar un modelo predictivo para determinar la mortalidad relacionada con el procedimiento de los receptores de un trasplante hepático al año de la intervención, utilizando variables preoperatorias del donante, receptor e injerto.

Los **objetivos secundarios** son:

1. Crear un modelo predictivo para determinar la pérdida de los injertos hepáticos al año del trasplante hepático, utilizando variables preoperatorias del donante, receptor e injerto.
2. Comparar la capacidad predictiva de los modelos creados con la regresión logística frente a los desarrollados con el sistema de redes neuronales artificiales.
3. Validar y comparar los modelos predictivos elaborados con una serie distinta de casos trasplantados con posterioridad en el mismo centro.
4. Con el modelo diseñado para predecir la mortalidad del receptor, elaborar una propuesta para su aplicación en la práctica clínica.



# **MATERIAL Y MÉTODOS**





#### **4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.**

Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo y analítico sobre una muestra de receptores hepáticos adultos controlados durante el primer año después del trasplante, con el objetivo de desarrollar un modelo predictivo de mortalidad del receptor relacionada con el procedimiento y pérdida del injerto mediante una regresión logística y un sistema de redes neuronales artificiales, empleando variables previamente definidas y conocidas preoperatoriamente.

## 4.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO.

La población del estudio incluye a todos los pacientes sometidos a un trasplante hepático que cumplieran los criterios de inclusión y ninguno de exclusión descritos en el apartado 4.3, trasplantados en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia entre Noviembre de 1994 y Diciembre de 2008. A esta población se le denominó grupo de desarrollo y sobrepasa ampliamente el número mínimo de 10 casos por cada una de las variables que hemos seleccionado, de acuerdo a las recomendaciones hechas al respecto para los modelos de regresión logística<sup>1</sup>.

No incluimos los primeros 151 trasplantes realizados en este centro desde Enero de 1991 hasta Noviembre de 1994, por considerarlos curva de aprendizaje del procedimiento. En todos esos casos se empleó la técnica clásica de hepatectomía en el receptor sin preservar la vena cava, estandarizándose posteriormente la técnica de piggy-back con preservación de la cava como procedimiento de elección para la hepatectomía en el receptor, con lo que intentamos reducir en cierta medida la heterogeneidad de la serie.

Para la creación del modelo predictivo basado en RNA y con el fin de evitar los problemas de sobreentrenamiento, los 1.235 pacientes incluidos en el grupo de desarrollo fueron divididos de forma consecutiva en 2 conjuntos: uno de entrenamiento (1.035 casos) y otro de validación (200 casos).

La población sobre la que se realizó la generalización de los modelos se obtuvo de 200 nuevos pacientes trasplantados de forma consecutiva en la misma unidad desde el 1 de Enero de 2009, que cumplieran los mismos criterios

de inclusión y exclusión de la población del estudio.

**Tabla 13.** Distribución de los pacientes en los grupos o etapas de desarrollo y generalización.

	ETAPA DE DESARROLLO		ETAPA DE GENERALIZACIÓN
<b>REGRESIÓN LOGÍSTICA</b>	<b>1.235</b>		<b>200</b>
<b>REDES NEURONALES ARTIFICIALES</b>	<b>ENTRENAMIENTO</b> <b>1.035</b>	<b>VALIDACIÓN</b> <b>200</b>	<b>200</b>

### 4.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.

A) Los **criterios de inclusión** del estudio son:

1. Pacientes con hepatopatía terminal, receptores de un trasplante hepático ortotópico.

B) Los **criterios de exclusión** de este estudio son:

1. Receptores menores de 14 años.
2. Receptores de un injerto hepático no completo (reducido o *split*).
3. Receptores de hígados de donantes a corazón parado.
4. Receptores de trasplantes combinados, es decir, que recibieron en la misma intervención otros órganos como riñón o pulmones.
5. Receptores sometidos a retrasplante hepático.
6. Receptores de un injerto de un trasplante hepático dominó.
7. Período de seguimiento menor de 1 año tras el trasplante.

#### 4.4. VARIABLES DEL ESTUDIO.

De las múltiples características del donante, receptor e injerto que pueden influir en la mortalidad a largo plazo, se eligieron aquellas que, tras una revisión bibliográfica actualizada, han mostrado cierta implicación en dicho resultado, son fácilmente accesibles por parte de cualquier grupo de trabajo especializado en trasplante hepático y están disponibles en el pretrasplante.

A partir de una amplia base de datos creada con el programa informático SPSS® version 20.0 para Windows, se recopilaron retrospectivamente las variables que se analizan en el estudio descriptivo y con las que se elaboró posteriormente el modelo predictivo.

La variable resultado que representa el objetivo principal del estudio es:

- **Mortalidad del receptor relacionada con el procedimiento:** variable dicotómica (Sí/No), definida como el fallecimiento del receptor relacionado con el procedimiento durante el primer año postoperatorio.

Se incluyen aquí las muertes debidas a complicaciones quirúrgicas o al mal funcionamiento del injerto, recidivas de enfermedad o complicaciones secundarias al tratamiento inmunosupresor como infecciones y tumores de nueva aparición.

Para la correcta recopilación de esta variable se definieron y dividieron las causas de mortalidad del receptor en:

- Causas sistémicas: incluyen enfermedades como infarto agudo de miocardio, ACV, accidentes y otras enfermedades comunes no relacionadas con el procedimiento del trasplante ni las terapias asociadas al mismo.
- Debidas a la inmunosupresión: se incluyeron en este grupo los pacientes que fallecen por la aparición de nuevos tumores, infecciones graves y otras complicaciones asociadas al uso de la terapia inmunosupresora.
- Secundarias a la técnica quirúrgica del trasplante o al mal funcionamiento del injerto, incluyendo las hemorragias, problemas relacionados con las anastomosis vasculares y biliar, los rechazos y las disfunciones o fallos primarios del injerto entre otras.
- Recidiva de la enfermedad: pacientes que fallecen en el contexto de una recidiva del tumor o enfermedad hepática que justificó la realización del trasplante hepático.

Otras variables resultado del estudio son:

- **Pérdida del injerto:** variable dicotómica (Sí/No) que se define como positiva cuando conllevó un retrasplante o fallecimiento del paciente por fallo del injerto debido a alguna de las siguientes situaciones:
  - Rechazo crónico del injerto: definido como la desaparición de los conductos biliares en el 50% o más de los espacios porta presentes en el tejido hepático biopsiado.
  - Rechazo agudo grave: definido como el deterioro de la función hepática a partir del tercer día postrasplante con biopsia que lo confirme, al visualizar infiltrados inflamatorios portales y en el epitelio de los conductos biliares.
  - Rechazo hiperagudo, definido como el deterioro de la función hepática inmediatamente tras la realización del procedimiento, mostrando el estudio histológico una necrosis hemorrágica.
  - Fallo primario, definido como una inadecuada función hepática durante las primeras 12-36 horas tras el trasplante, con cifras de transaminasas  $> 2.000$  UI/l. y tiempo de protrombina  $> 20$  segundos<sup>2</sup>.

- Trombosis de la arteria hepática que ocasiona deterioro de la función del injerto y lesiones biliares irreversibles, estableciéndose el diagnóstico por parámetros clínicos, analíticos y radiológicos. Si el diagnóstico se establece en los primeros 7 días postrasplante y ningún gesto quirúrgico o radiológico ha resultado eficaz, habitualmente el paciente es retrasplantado de forma urgente.
  - Recidiva de la enfermedad que motivó la indicación del trasplante: cirrosis por infección de VHC, VHB, recidiva del tumor o desarrollo de enfermedad metastásica secundaria, que ocasiona deterioro de la función hepática.
- **Mortalidad global del receptor:** variable dicotómica (Sí/No), que es definida como positiva en todos los pacientes fallecidos durante el primer año tras el trasplante, sin importar la causa de la muerte.
  - **Supervivencia del paciente:** variable continua medida en meses.
  - **Supervivencia del injerto:** variable continua medida en meses.



A continuación se describirán con detalle cada una de las variables incluidas en los modelos predictivos:

A) **Variables del RECEPTOR.**

- **Edad del receptor** en el momento de la realización del trasplante hepático: variable continua medida en años cumplidos.
- **IMC del receptor:** variable continua, cociente del peso expresado en Kilogramos (Kg) y el cuadrado de la talla, expresada en metros (m), y medido, por tanto, en Kg/m<sup>2</sup>.
- **Riesgo cardiovascular del receptor:** variable dividida en 3 categorías en base a la presencia de alguno de los siguientes antecedentes de riesgo cardiovascular: HTA, diabetes, hábito tabáquico, cardiopatía o ACV.
  - No: ningún factor de riesgo asociado.
  - Riesgo leve-moderado: 1 ó 2 factores de riesgo asociados.
  - Riesgo grave: más de 2 factores de riesgo asociados.
- **Nefropatía del receptor:** variable dicotómica, considerada como positiva cuando existe enfermedad renal conocida, episodio de fracaso renal agudo o cifras de creatinina sérica mayores de 1,5 mg/dl en el período previo al trasplante.

- **Uso de medicación diurética por el receptor:** variable dicotómica, siendo positiva en caso de toma continuada de medicación diurética.
- **Estadio Child del receptor:** variable calculada según los valores de la tabla 6 y categorizada en los siguientes grupos: A, B y C. En casos de hepatopatías sin cirrosis también se calcula la puntuación correspondiente empleando esta clasificación y se incluyen dentro de alguna de esas 3 categorías para clasificar de forma práctica a todos los pacientes.
- **Urgencia del trasplante:** variable dicotómica con estas categorías:
  - Urgente: indicación del trasplante en situaciones de insuficiencia hepática aguda que requieren la realización del procedimiento en pocas horas para evitar el fallecimiento del receptor.
  - Electiva: indicación programada del trasplante en pacientes con hepatopatías terminales.

- **Diagnóstico etiológico que justifica la indicación del trasplante**

**hepático:** variable categórica que contempla 7 posibles etiologías diferentes:

- Cirrosis secundaria a la infección por el VHC.
- Cirrosis secundaria a la infección por el VHB.
- Cirrosis de origen enólico.
- Cirrosis colestásicas: incluye los casos de cirrosis biliar primaria y secundaria, colangitis esclerosante y necrotizante y la atresia o hipoplasia de la vía biliar.
- Insuficiencia hepática fulminante.
- Otras cirrosis: se incluyen la cirrosis criptogénica, autoinmune, hemocromatosis, enfermedad de Wilson y la esteatohepatitis no alcohólica (NASH).
- Otras hepatopatías no cirróticas: incluye el resto de posibles diagnósticos etiológicos como tumores diferentes del HCC, poliquistosis, traumatismos, déficit de  $\alpha$ -1 antitripsina, enfermedad de Caroli y síndrome de Budd-Chiari.

- **Hepatocarcinoma:** variable categórica dividida en estos 3 grupos:

- Ausencia de HCC.
- HCC con cumplimiento de los criterios de Milán, definidos como la presencia de un nódulo  $< 5$  cm de diámetro o hasta 3 nódulos  $< 3$  cm de diámetro en las pruebas de imagen realizadas preoperatoriamente<sup>124</sup>.

- HCC sin cumplimiento de los criterios de Milán en las pruebas de imagen preoperatorias, pero que cumplen los criterios para inclusión en lista de trasplante de la Unidad de Trasplante Hepático del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia, definidos como hasta 3 nódulos de tamaño < 5 cm cada uno y suma total del tamaño de todos los nódulos < 10 cm, sin invasión macrovascular, afectación ganglionar ni enfermedad extrahepática<sup>127</sup>.

- **Valores analíticos del receptor.**

- **Bilirrubinemia:** variable continua medida en mg/dl, siendo el rango de valores considerados normales de 0,1 a 1,1.
- **Niveles sanguíneos de proteínas totales:** variable continua medida en g/dl, siendo el rango de valores normales de 6,7 a 8,7.
- **Niveles sanguíneos de creatinina:** variable continua medida en mg/dl, siendo el rango de valores normales de 0,51 a 0,95.
- **Albuminemia:** variable continua medida en g/dl, estando los valores considerados como normales entre 3,5 y 5.
- **Índice de Quick:** variable continua medida en porcentaje, siendo el rango de valores considerados como normales de 70 a 100.

- **Trombosis portal:** evaluación preoperatoria del estado de la vena porta en el receptor mediante pruebas de imagen. La categorización de esta variable se ha realizado en base a la clasificación de Yerdel<sup>170</sup>:
  - Trombosis portal con menos del 50% de la luz ocluída.
  - Trombosis portal parcial con más del 50% de la luz ocluída.
  - Trombosis completa portal y parte de la vena mesentérica superior (VMS).
  - Trombosis completa de porta y VMS.

#### B) Variables del DONANTE.

- **Edad del donante:** Variable continua medida en años cumplidos.
- **IMC del donante:** variable continua medida en Kg/m<sup>2</sup>.
- **Riesgo cardiovascular del donante:** variable dividida en 3 categorías en base a la presencia de alguno de los siguientes antecedentes de riesgo cardiovascular: HTA, diabetes, hábito tabáquico, cardiopatía o ACV.
  - No: ningún factor de riesgo asociado.
  - Riesgo leve-moderado: 1 ó 2 factores de riesgo asociados.
  - Riesgo grave: más de 2 factores de riesgo asociados.

- **Causa de muerte del donante:** variable categórica con los siguientes grupos diagnósticos:
  - Traumatismo craneoencefálico (TCE) secundario a accidente de tráfico.
  - TCE secundario a otra causa.
  - ACV agudo (incluye isquémicos y hemorrágicos).
  - Anoxia cerebral.
  - Otros: donde se incluyen el resto de diagnósticos que causaron la muerte de los donantes.
  
- **Tiempo de estancia en la UCI del donante:** variable discreta medida en días.
  
- **Inestabilidad hemodinámica en el donante:** variable categórica dividida en:
  - No parada cardiorrespiratoria (PCR) ni hipotensión arterial (hipoTA).
  - HipoTA: definida como presencia de cifras de tensión arterial sistólica  $< 90$  mmHg durante más de 30 minutos.
  - HipoTA y PCR.
  
- **Uso de vasopresores:** variable dicotómica (Sí o No), considerando como positivo el empleo de dopamina en dosis  $> 10$   $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$  o de noradrenalina, adrenalina o dobutamina.

- **Valores analíticos del donante.**
  - Natremia: variable continua medida en mEq/l, siendo el rango de valores normales de 135 a 150.
  - Bilirrubinemia: variable continua medida en mg/dl, considerando los valores como normales de 0,1 a 1,1.
  - Niveles sanguíneos de GPT: variable continua medida en UI/l, siendo el rango de valores normales de 0 a 31.
  
- **Arterioesclerosis del donante:** evaluada por el cirujano durante el proceso de extracción al palpar la arteria aorta abdominal, dividiendo así los casos en las siguientes categorías:
  - No arterioesclerosis o arterioesclerosis leve.
  - Arterioesclerosis moderada o grave.
  
- **Esteatosis macroscópica del injerto:** evaluada por el cirujano extractor en el momento de la extracción del hígado en el donante. Esta variable se ha clasificado de la siguiente forma:
  - Sin esteatosis.
  - Esteatosis leve: definida como esteatosis < 15%.
  - Esteatosis moderada: valores entre el 15 y el 30%.
  - Esteatosis grave: definida como esteatosis > 30%.

**C) Variables de COMPATIBILIDAD ENTRE DONANTE Y RECEPTOR.**

- **Correlación entre los sexos de receptor y donante:** variable categorizada en 4 grupos, resultado de las posibles combinaciones entre el sexo del donante y receptor:
  - Receptor: Hombre - Donante: Mujer.
  - Receptor: Mujer - Donante: Hombre.
  - Receptor: Hombre - Donante: Hombre.
  - Receptor: Mujer - Donante: Mujer.
  
- **Compatibilidad sanguínea entre receptor y donante:** variable categórica dividida en las siguientes categorías:
  - Isogrupo: Receptor - Donante con el mismo grupo.
  - Compatibles: Receptor - Donante con grupos sanguíneos compatibles.



En la siguiente tabla se muestra un resumen de las categorías y unidades de medida de las variables que se emplearon en el desarrollo de los modelos.

**Tabla 14.** Nombre, descripción de las categorías y codificación de las variables empleadas en el estudio.

<b>VARIABLES DEL RECEPTOR</b>		
<b>Nombre</b>	<b>Tipo</b>	<b>Categorías / Unidades de medida</b>
Edad	Continua	Años.
IMC	Continua	Kg/m <sup>2</sup> .
Riesgo cardiovascular	Categórica	- No. - Riesgo leve-moderado. - Riesgo grave.
Nefropatía	Categórica	- Sí.
	Dicotómica	- No.
Medicación diurética	Categórica	- Sí.
	Dicotómica	- No.
Estadio Child		- A.
	Categórica	- B.
		- C.
Urgencia del trasplante	Categórica	- Urgente.
	Dicotómica	- Electiva.
Diagnóstico etiológico		- Cirrosis secundaria a la infección por el VHC.
		- Cirrosis secundaria a la infección por el VHB.
		- Cirrosis de origen enólico.
	Categórica	- Cirrosis colestásicas.
		- Insuficiencia hepática fulminante.
Hepatocarcinoma		- Otras cirrosis.
		- Otras.
	Categórica	- Ausencia de hepatocarcinoma. - Hepatocarcinoma con criterios de Milán. - Hepatocarcinoma sin criterios de Milán.

Bilirrubinemia	Continua	mg/dl.
Proteinemia	Continua	g/dl.
Niveles sanguíneos de creatinina	Continua	mg/dl.
Albuminemia	Continua	g/dl.
Índice de Quick	Continua	%.
Trombosis portal	Categorica	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Trombosis mínima con menos del 50% de la luz ocluída.</li> <li>- Trombosis parcial con más del 50% de la luz ocluída.</li> <li>- Trombosis completa y parte de mesentérica superior.</li> <li>- Trombosis completa portal y vena mesentérica superior.</li> </ul>

<b>VARIABLES DEL DONANTE</b>		
<b>Nombre</b>	<b>Tipo</b>	<b>Categorías / Unidades de medida</b>
Edad	Continua	Años.
IMC	Continua	Kg/m <sup>2</sup> .
Riesgo cardiovascular	Categórica	- No. - Riesgo leve-moderado. - Riesgo grave.
Causa de muerte	Categórica	- TCE secundario a accidente de tráfico. - TCE secundario a otra causa. - ACV agudo (incluye isquémicos y hemorrágicos). - Anoxia cerebral. - Otros.
Tiempo de estancia en UCI	Continua	Días.
Inestabilidad hemodinámica	Categórica	- HipoTA. - HipoTA + PCR. - No PCR ni HipoTA.
Uso de vasopresores	Categórica Dicotómica	- Si. - No.
Natremia	Continua	mEq/l.
Bilirrubinemia	Continua	mg/dl.
Niveles sanguíneos de GPT	Continua	UI/l.
Arterioesclerosis	Categórica Dicotómica	- Arterioesclerosis moderada o grave. - No arterioesclerosis o leve.
Esteatosis macroscópica del injerto	Categórica	- Sin esteatosis. - Esteatosis leve (menor del 15%). - Esteatosis moderada (15-30%). - Esteatosis grave (más del 30%).

## VARIABLES DE COMPATIBILIDAD ENTRE DONANTE-RECEPTOR

<b>Nombre</b>	<b>Tipo</b>	<b>Categorías / Unidades de medida</b>
Correlación de sexos Receptor - Donante	Catógica	- Receptor: Hombre – Donante: Mujer. - Receptor: Mujer – Donante: Hombre. - Receptor: Hombre – Donante: Hombre. - Receptor: Mujer – Donante: Mujer.
Compatibilidad sanguínea Receptor - Donante	Catógica	- Donante-Receptor con el mismo grupo (isogrupo). - Donante-Receptor con grupos sanguíneos compatibles.

#### **4.5. ESTUDIO PREDONACIÓN Y PROCEDIMIENTO DE EXTRACCIÓN DE ÓRGANOS EN LOS DONANTES.**

Tras una evaluación exhaustiva de las características del donante e injerto hepático mediante un estudio clínico, morfológico y funcional con pruebas analíticas y de imagen, y una vez descartadas situaciones que contraindicarían la donación del órgano o su viabilidad funcional, se realiza la extracción hepática en el donante, un procedimiento bien estudiado, estandarizado y llevado a cabo de forma sistemática.

La técnica empleada es la descrita por T.E. Starlz<sup>3</sup>, en la que, tras realizar una valoración macroscópica del contenido intraabdominal y una evaluación exhaustiva tanto del hígado como de las arterias del donante, descartando cualquier circunstancia que contraindique el procedimiento, se procede a la disección de las estructuras vasculares que permitirán infundir a través de ellas el líquido de perfusión, consiguiendo así el correcto mantenimiento de los órganos. Es fundamental una correcta evaluación de las posibles alteraciones macroscópicas del hígado y en caso necesario se realizará una biopsia hepática que ayudará a decidir la validez del injerto. Del mismo modo, el estado de las arterias del donante debe ser evaluado a fin de descartar ateromatosis importante y variantes anatómicas, que pudieran dificultar la anastomosis arterial en el implante y la obtención de flujos arteriales adecuados que garanticen la funcionalidad posterior del injerto.

Una vez disecadas la aorta infrarrenal y supraceliaca, así como el eje venoso mesentérico-portal, se procede a la heparinización (heparina sódica

intravenosa a dosis de 3 mg/Kg de peso) y perfusión del líquido de preservación por ambas vías. Hasta el año 2006 se utilizó la solución tipo Wisconsin (Viaspan<sup>®</sup>) (2 litros por aorta y 2 litros por vía portal), y a partir de esa fecha se usó la solución Celsior (Celsior<sup>®</sup>; Genzyme Corp., Naarden, the Netherlands), 4 litros por aorta y 3 litros por vía portal, para conseguir un correcto mantenimiento de los diferentes órganos<sup>216</sup>.

Del mismo modo y también de forma sistemática y previamente a la perfusión, se procede a la toma de una biopsia del parénquima hepático para obtener una muestra histológica de base que permitirá estudiar las características microscópicas del injerto de forma diferida. La colecistectomía se realiza en el donante o en la cirugía de banco y se lava la vía biliar con 150 ml de suero fisiológico.

Durante la cirugía de banco, se disecciona y prepara el injerto, eliminando los tejidos que se han extraído en bloque junto a él y que no son necesarios en el implante posterior. Del mismo modo, se disecan y preparan los cabos vasculares ligando las boquillas abiertas para su posterior anastomosis en el receptor. La vía biliar se lava de nuevo en el banco para eliminar restos biliares.

## 4.6. TÉCNICA QUIRÚRGICA EN EL RECEPTOR HEPÁTICO.

La vía de abordaje para la realización de la hepatectomía y posterior implante es una incisión subcostal bilateral que, en los primeros años era ampliada hacia el esternón por la línea media. Una vez descartadas contraindicaciones para la realización del procedimiento, se lleva a cabo la movilización del hígado, liberándolo de todas sus adherencias y ligamentos suspensorios. La disección comienza en el hilio hepático, identificando la arteria hepática, el conducto colédoco y la vena porta en la región más próxima al hígado. Una vez disecados y seccionados estos elementos, se procede a la liberación de la cara posterior del hígado seccionando sus ligamentos laterales y ligando todas las venas que desembocan en la cava desde los segmentos posteriores y el caudado, según la técnica de *piggy-back*<sup>16</sup>. La técnica clásica sin preservación de cava se realizó sólo cuando, por dificultades técnicas intraoperatorias, fue imposible preservar dicha estructura. No se procede sistemáticamente a la realización de una anastomosis temporal portocava lateral para facilitar el drenaje esplácnico, realizando únicamente este gesto quirúrgico en casos de fallo hepático fulminante.

Posteriormente, se procede a la hepatectomía tras clampaje y sección de las venas suprahepáticas cuyos puentes se seccionan para crear una única boca anastomótica. El implante del injerto hepático se inicia con la anastomosis de las venas suprahepáticas a la vena cava del receptor con dos suturas continuas de material monofilar de polipropileno de 4/0. Posteriormente se cierra el muñón de la cava del injerto con una docle sutura continua de polipropileno

3/0, dejándola abierta para evacuación del lavado del injerto antes de la reperfusión del mismo. La anastomosis portal se realiza con sutura de polipropileno 5/0 continua en la cara posterior y con puntos sueltos en la anterior, procediendo previamente a la extracción del trombo intraluminal en los casos de trombosis portal. Tras la reperfusión del injerto se realiza la anastomosis arterial termino-terminal, habitualmente entre la arteria del donante y la zona de unión de la arteria gastroduodenal y hepática común del receptor, con sutura continua de polipropileno de 6 ó 7/0.

En el caso de la anastomosis biliar se empleó de forma sistemática la colocación de un tubo de Kehr hasta el año 2000. A partir de entonces, en vías biliares de diámetros similares (donante y receptor) y calibres superiores a los 5-6 mm se realizó la anastomosis biliar mediante una sutura continua en la cara posterior y puntos sueltos en la cara anterior con material monofilar de polidioxanona de 5 ó 6/0, con o sin la colocación del tubo de Kehr en función, principalmente del calibre de la vía biliar. En algunos casos como las colangitis esclerosantes primarias, se realizó una hepático-yeyunostomía.

El protocolo de inmunosupresión empleado en estos pacientes está basado en líneas generales, en las siguientes combinaciones farmacológicas:

- En caso de cirrosis autoinmunes, cirrosis esclerosante primaria y hepatitis fulminantes en menores de 45 años, se emplea una triple terapia con un fármaco anticalcineurínico como la ciclosporina A (Neoral<sup>®</sup>) en dosis de 10 mg/Kg/día (hasta niveles de 250-350 ng/ml) o el tacrolimus (Prograf<sup>®</sup>) en dosis de 0,1 mg/Kg/día (hasta



conseguir niveles de 5-15 ng/ml), junto a esteroides (metilprednisolona a dosis de 10 mg/Kg en la fase anhepática, continuando con 20 mg/día) y azatioprina (Imurel®) a dosis de 1-2 mg/Kg/día.

- En el resto de casos se realiza una doble terapia basada en un fármaco anticalcineurínico junto a esteroides, administrándose los fármacos anticalcineurínicos desde el primer día postoperatorio o a las 48-72 horas en casos de pacientes con estadios Child C o insuficiencia renal.
- En mujeres menores de 45 años se emplea tacrolimus (Prograf®).
- En pacientes diabéticos se utiliza una pauta con micofenolato mofetil y ciclosporina A (Neoral®).

## 4.7. MÉTODOS ESTADÍSTICOS DEL ESTUDIO.

El estudio estadístico fue realizado con ayuda del programa informático SPSS® version 20.0 para Windows, utilizando el entorno de programación MATLAB® para la confección del modelo predictivo basado en RNA.

Para simplificar el desarrollo y posterior comparación de los modelos predictivos se completaron los valores perdidos de la población del grupo de desarrollo mediante el método de emparejamiento *Hot-deck*<sup>4</sup>, que consiste en rellenar los casos incompletos utilizando los valores de registros de la propia base de datos que más se les asemejan. No se empleó el método de rellenar los valores perdidos con el valor medio del conjunto de datos al presentar esta alternativa el inconveniente de infraestimar la variabilidad de la muestra. En la población empleada para realizar la generalización de los modelos se dispuso de los datos completos en todos los casos recogidos.

### 4.7.1. Estudio descriptivo de la serie.

**a) Estudio descriptivo de las variables.** Para describir las variables estudiadas se emplearon las siguientes medidas:

- Estudio de distribución de normalidad de las variables continuas mediante el test de Saphiro-Wilks.
- Estudio descriptivo de las variables continuas con distribución normal: media y desviación típica.

- Estudio descriptivo de las variables continuas con distribución no normal: mediana y rango intercuartil.
- Estudio descriptivo de las variables categóricas: distribución de frecuencias y porcentajes.

**b) Estudio comparativo entre el grupo de desarrollo y el de generalización de las variables estudiadas.**

- Comparación de las variables continuas mediante la prueba T para muestras independientes.
- Comparación de las variables cualitativas mediante la prueba de Chi-Cuadrado.

**c) Estudio de supervivencia acumulada (Kaplan-Meier).** Tanto en el grupo de desarrollo como en el de generalización, la supervivencia calculada por este método (probabilidad de no acontecer la pérdida del injerto o fallecimiento del receptor) quedó representada en una gráfica en función del tiempo (meses) transcurrido desde la realización del trasplante hasta la pérdida del injerto o el fallecimiento del receptor.

**d) Estudio de la relación entre las variables resultado.** Se evaluó, tanto para el grupo de desarrollo como para el de generalización, la posible relación entre la mortalidad del receptor relacionada con el procedimiento al año del trasplante y la pérdida del injerto en dicho tiempo mediante la obtención de tablas de contingencia y el estudio del chi-cuadrado de Pearson.

#### **4.7.2. Estudio analítico univariante.**

Se realizó un estudio univariante para relacionar las variables estudiadas con la mortalidad del receptor y la pérdida del injerto en cada caso. Para ello se emplearon diferentes pruebas en función de la variable a estudiar:

- a) Variables categóricas normales: prueba de Chi cuadrado o prueba exacta de Fisher.
- b) Variables continuas normales: prueba t de Student.
- c) Variables continuas no normales: prueba U de Mann-Whitney.

En los resultados obtenidos del estudio univariante se consideraron como relacionadas o candidatas a predecir la mortalidad del receptor y la pérdida del injerto aquellas variables que mostraron tras la aplicación de las pruebas correspondientes una  $p < 0,1$ . Se consideró este valor de ámbito más conservador, diferente al convencionalmente admitido de 0,05, con la intención de no descartar potenciales variables que pudieran tener cierta influencia en los resultados del estudio.

La utilidad del estudio univariante es doble: por un lado, analizar la importancia individual de cada variable para predecir el resultado del estudio y por otro lado, determinar si las variables seleccionadas por la RL siguiendo el método de retirada secuencial coinciden con las que resultan significativas tras la realización de este estudio univariante.

### **4.7.3. Estudio analítico multivariante.**

Desde un punto de vista puramente médico, las variables seleccionadas para formar parte del modelo representan razonablemente el problema, mientras que definen a su vez una complejidad matemática aceptable para el tratamiento del mismo mediante RL y RNA, que son los métodos matemáticos que se emplearon para desarrollar los modelos predictivos.

El rendimiento de los modelos predictivos quedó representado mediante su correspondiente curva ROC, de la cual se calculó el ABC y su punto óptimo de corte, extrayendo los valores de sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo y la razón de verosimilitud para test positivo y para test negativo.

#### **4.7.3.1. Diseño del modelo predictivo basado en regresión logística.**

Mediante un análisis multivariante, empleando el método de RL, se analizó qué factores modifican la probabilidad de mortalidad del receptor relacionada con el procedimiento y de pérdida del injerto al año de la intervención. Para ello, se realizó una recodificación de las variables, transformando las variables categóricas en variables dumificadas (*dummy*). Se comprobó que el factor de inflación de la varianza (FIV) era inferior a 2 en todos los casos, con lo que descartamos importantes problemas de colinealidad entre las variables.

**a) Software empleado.**

Para el diseño del modelo predictivo de mortalidad basado en la RL se ha utilizado el programa estadístico SPSS® 20.0.

**b) Diseño del modelo logístico.**

Se ha seguido el procedimiento clásico habitual, determinándose los parámetros de cada variable del modelo mediante la estimación de máxima verosimilitud, usando el algoritmo de Newton-Raphson y empleando los límites de convergencia que utiliza el programa por defecto.

Para obtener el modelo de RL se ha empleado el procedimiento de retirada secuencial basado en el cociente de verosimilitud, incluyendo todas las variables sin tener en cuenta su significación estadística en el estudio univariante, considerando las variables nominales y ordinales como categóricas y dumificándolas.

El modelo predictivo diseñado mediante RL quedó representado por una fórmula formada por las variables finalmente incluidas en el modelo multivariante. Su capacidad predictiva quedó plasmada mediante la correspondiente curva ROC, de la cual se calculó el ABC y su punto óptimo de corte.

Determinada la pendiente y el valor óptimo de corte, la ecuación de RL y el modelo obtenido fueron evaluados mediante una matriz de confusión, clasificando a todos los individuos de la muestra según la concordancia entre los valores observados con los predichos o estimados por el modelo.

Finalmente se determinaron la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, razón de verosimilitud para test positivo y razón de verosimilitud para test negativo.

#### **4.7.3.2. Diseño del modelo predictivo basado en redes neuronales artificiales.**

Para el desarrollo del modelo predictivo basado en RNA se ha empleado el Perceptrón Multicapa, una red neuronal multicapa de conexiones hacia delante, sin conexiones recurrentes y de aprendizaje supervisado. Así, para el diseño y desarrollo del modelo predictivo basado en RNA se utilizaron todas las variables descritas anteriormente, empleando los siguientes elementos:

##### **a) *Software* utilizado.**

Se ha utilizado un módulo desarrollado por miembros del IDAL (*Intelligent Data Analysis Laboratory*), perteneciente al Departamento de Ingeniería Electrónica de la Universidad de Valencia, empleando el entorno de programación MATLAB<sup>®</sup> (propiedad de MathWorks<sup>®</sup>).

El módulo está preparado para analizar los datos, dirigir el aprendizaje de las redes neuronales para una resolución óptima del problema e interpretar los resultados para facilitar la comprensión del modelo final. Su facilidad de uso, generalidad y la posibilidad de adecuarlo al problema dotan a este modelo de las condiciones idóneas para su aplicación en el presente trabajo frente a otras posibilidades comerciales de propósito similar. Este sistema ofrece una gran flexibilidad al enfrentarse a cualquier tarea que requiera

programación, precisando una organización de los archivos de datos según unas normas básicas y una codificación de las variables de una forma determinada. En este caso, las variables dependientes o resultado final (muerte del receptor y pérdida del injerto) se han codificado con los valores 1 y 0 en función de la presencia o ausencia del acontecimiento referido.

El resultado del proceso consiste en una información detallada del modelo neuronal que mejor resuelve el problema y datos sobre su rendimiento (matriz de confusión, S, E, VPP, VPN, RVP, RVN), análisis de su capacidad discriminatoria (curvas ROC) y estudio de la importancia de las variables del problema (clasificación colectiva de las variables basada en el análisis de sensibilidad del ABC).

#### **b) Diseño del modelo Perceptrón Multicapa.**

De las diferentes RNA que son adecuadas para este trabajo, se ha optado por el Perceptrón Multicapa por su repetida aplicación en problemas clínicos y porque es una extensión no lineal natural de la regresión logística<sup>5</sup>.

La estructura del Perceptrón Multicapa consta de una capa de preprocesado que aplica la transformación de Análisis de Componentes Principales, una capa de entrada con una neurona por cada variable del problema, una única capa oculta completamente conectada y una neurona de salida que será la que proporcionará el riesgo de muerte del receptor o de pérdida del injerto. Todas las neuronas utilizarán la función tangente hiperbólica como función de activación, elección habitual en problemas cuyo objetivo es discriminar entre dos grupos o problemas de clasificación.



El programa desarrollado por el IDAL determina, mediante un proceso exhaustivo, el número adecuado de neuronas en la capa oculta que mejor resuelve el problema. Con ese fin, realiza múltiples pruebas variando el número de neuronas en la capa oculta comenzando desde una (modelo equivalente a una regresión logística) hasta un número aproximadamente igual al número de entradas (buscando una arquitectura triangular entre la capa de entrada y la capa de salida). Para el entrenamiento de la red neuronal utiliza el algoritmo de optimización Levenberg-Marquardt con los parámetros por defecto de la librería Neural Network Toolbox de MATLAB® R2010b. Este algoritmo, de manera descriptiva, tiene la función de encontrar los valores de las conexiones de la red neuronal, inicialmente aleatorias, a fin de obtener el mínimo error cuadrático medio calculado como la diferencia entre la salida de la red (predicción de muerte del receptor o pérdida del injerto) y la respuesta deseada (muerte real del receptor o pérdida real del injerto).

La finalización del entrenamiento se realiza mediante la técnica de *early-stopping*<sup>226</sup>. Los datos utilizados para el aprendizaje son divididos en dos grupos (entrenamiento y validación) para evaluar constantemente el grado de sobreajuste o memorización (Tabla 13). En el momento que se detecte un crecimiento en el error calculado para los datos de contraste (validación) se detiene el entrenamiento.

Finalmente el propio módulo evalúa los diferentes modelos obtenidos y selecciona el mejor de acuerdo a un criterio establecido. En este caso, se ha elegido una valoración dependiente de los indicadores de la capacidad discriminatoria de la RNA y comparable con la RL. El criterio de rendimiento

del Perceptrón Multicapa (valor normalizado entre 0 y 1) se determina mediante la siguiente expresión:

$$\text{Rendimiento} = \text{ABC}_E * \text{ABC}_V * \text{ABC}_G$$

donde  $\text{ABC}_E$ ,  $\text{ABC}_V$  y  $\text{ABC}_G$  indican valores de área ROC. La terminación E es para el valor sobre el conjunto de entrenamiento, V sobre el conjunto de validación y G sobre el conjunto de generalización. Este indicador vale 1 cuando las áreas de la curva ROC del modelo sobre los conjuntos son máximas e igual a 1. En cualquier otra situación se obtienen altas puntuaciones cuando las áreas son altas simultáneamente (término producto).

Finalmente, el resultado del módulo consiste en información detallada del modelo neuronal que mejor resuelve el problema, así como datos sobre su rendimiento y el análisis de su capacidad discriminatoria (curvas ROC).

A diferencia de la RL, el resultado de la RNA no puede expresarse en una ecuación sencilla, dificultando la creación de un *score*, aunque permite realizar una clasificación del estado del paciente e injerto al año del trasplante.

#### **4.7.4. Función de utilidad.**

En este estudio, la función de utilidad se empleó para determinar la pendiente de la curva ROC y, en consecuencia, el valor de corte del modelo predictivo que mejor discrimine, acorde a las utilidades asignadas, entre los casos que van a fallecer o cuyo injerto se va a perder durante el primer

año postoperatorio tras el trasplante hepático. La utilidad nos aporta el criterio para elegir el punto óptimo de corte de la curva ROC, basándonos en la importancia relativa que, para cada caso, tenga ser un verdadero o falso positivo o negativo tras la aplicación del modelo de predicción.

Tomando como base una amplia experiencia y número de trasplantes realizados, así como el propósito final de este trabajo que pretende diseñar un modelo que identifique con la mayor precisión posible los casos en los que se producirá la muerte del receptor o pérdida del injerto, hemos establecido los siguientes valores de utilidad (entre 1, que representa la situación con máxima utilidad y -1, que representa la situación con peores consecuencias) para cada una de las 4 posibles situaciones resultantes de la aplicación del modelo:

**1-. Falso positivo:** Situación en la que se considera paciente fallecido o injerto perdido al año del procedimiento cuando realmente el evento no se ha producido. Este error considera que un paciente o injerto morirán o se perderán sin corresponderse con la verdadera realidad. Sin embargo, a pesar del error de la prueba, el paciente o injerto siguen vivos, por lo que no consideramos que se haya producido un gran daño. En la práctica clínica este error no supone gastos innecesarios ni tratamientos especiales, ya que no se aplica ningún tratamiento preventivo hasta no tener constancia clínica de alguna complicación o deterioro clínico o funcional. Si el test fuera aplicado y el paciente no se transplantase, el injerto se destinaría a otro receptor, sin perderse el injerto y el receptor esperaría otro injerto más adecuado para él. La utilidad que asignamos al falso positivo es:

Utilidad Falso Positivo: - 0,2.

**2-. Falso negativo:** se considera paciente vivo o injerto no perdido cuando realmente se producirá el evento durante el primer año tras el procedimiento. Es un error muy grave y se debe evitar por todos los medios, ya que la predicción de que el paciente o injerto estén vivos siendo la realidad la contraria va en contra del propósito fundamental de optimización y selección de los receptores en el trasplante hepático, motivo principal de esta investigación. Los costes derivados de esta situación son muy elevados, en forma de años de vida perdidos, años de actividad laboral perdidos, necesidad de retrasplantes, ingresos y otros procedimientos derivados en casos de pérdida del injerto. En este trabajo se ha asignado una importancia considerable a reducir este número de falso negativos.

Utilidad Falso Negativo: - 0,8.

**3-. Verdadero negativo:** se considera paciente vivo e injerto no perdido, cuando realmente no se ha producido su muerte o pérdida durante el primer año tras el procedimiento. Este valor no es importante desde el punto de vista clínico y económico una vez realizado el trasplante, pero sin embargo puede ser muy rentable si lo consideramos antes del mismo, ya que predice pacientes e injertos que sobrevivirán tras el trasplante. El valor asignado al verdadero negativo fue:

Utilidad Verdadero Negativo: 0,2

**4-. Verdadero positivo:** se considera que el paciente está fallecido o el injerto perdido cuando realmente se ha producido cualquiera de los dos eventos durante el primer año postrasplante. Éste es el propósito principal de nuestro

estudio: poder detectar, con una fórmula basada en los parámetros disponibles en el pretrasplante, la probabilidad de mortalidad real tanto del injerto como del paciente al año del trasplante, y por eso es al que más importancia otorgamos. Este valor nos permite advertir qué casos van a fracasar realmente y en la práctica clínica intentaríamos evitar su combinación para no obtener resultados negativos de supervivencia. La utilidad concedida a esta situación es la máxima:

Utilidad Verdadero Positivo: 1

La pendiente de la curva en cada punto se estimó ajustando previamente una curva (paramétrica binormal para la RL y no paramétrica para la RNA). Para decidir el punto de corte óptimo se establecieron las probabilidades preprueba y también las utilidades, calculando el coste neto y beneficio neto.

Se calculó el **COSTE NETO** (fallecidos o injertos perdidos al año del procedimiento) o verdaderos vivos - falsos muertos (UVN-UFP), obteniendo como resultado 0,4 (0,2 - (-0,2)).

Se calculó el **BENEFICIO NETO** o identificar a los que vivirán de verdad (verdaderos muertos o perdidos – falsos vivos) (UVP-UFN), siendo el resultado de 1,8 (1-(-0,8)).

#### 4.7.5. Generalización de los modelos predictivos desarrollados.

La generalización del modelo predictivo obtenido con el sistema de RNA se realizó con una muestra diferente de 200 nuevos trasplantes hepáticos realizados en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia desde Enero del año 2009, determinando su matriz de confusión, sensibilidad, especificidad, valores predictivos y cocientes de verosimilitud.

#### 4.7.6. Comparación de los modelos predictivos desarrollados.

La comparación de los modelos desarrollados con la RL y con las RNA se realizó mediante la medición cotejada de las ABC de las curvas ROC empleando el método de Hanley y McNeil<sup>220</sup> y utilizando MATLAB®:

$$z = \frac{A_1 - A_2}{\sqrt{SE_1^2 + SE_2^2 - 2\rho SE_1 SE_2}}$$

$A_1$  y  $SE_1$  representan el ABC y su error estándar para la curva ROC del modelo neuronal,  $A_2$  y  $SE_2$  son las mismas variables para el modelo logístico. Para completar la ecuación se determina el coeficiente ( $\rho$ ) “promedio” de correlación entre las áreas, calculado según proponen Hanley y McNeil. El resultado de la ecuación es el estadístico  $z$  de Hanley y McNeil<sup>220</sup>, que sigue una distribución normal estándar si las áreas de los modelos son iguales. Así, al 95% de confianza, se considerará que existen diferencias significativas cuando los valores de  $z$  salgan del intervalo  $\pm 1,96$ .

Por último y con la finalidad de completar la comparación de los modelos predictivos elaborados se analizó la concordancia entre los resultados de ambos según el coeficiente Kappa (K). El valor de este coeficiente K ha sido categorizado para poder encuadrar mejor el grado de concordancia existente entre las medidas que se evalúan, detallándose en la siguiente tabla la relación entre el valor de dicho coeficiente y el grado de concordancia<sup>6</sup>.

**Tabla 15.** Relación entre el valor del coeficiente K y el grado de concordancia entre 2 medidas.

<b>Valor del coeficiente K</b>	<b>Grado de concordancia</b>
< 0,20	Muy bajo
0,21-0,40	Bajo
0,41-0,60	Moderado
0,61-0,80	Bueno
0,81-1	Muy bueno

#### **4.8. SOPORTE INFORMÁTICO PARA LA APLICACIÓN CLÍNICA DEL MODELO PREDICTIVO.**

Por último, pretendemos cerrar el estudio con una aplicación en la práctica clínica de los resultados obtenidos. Si el modelo predictivo diseñado consigue la suficiente fiabilidad y las conclusiones obtenidas son satisfactorias, se desarrollará una herramienta informática que permita al facultativo tener un instrumento de ayuda a la decisión, rápida y eficiente basada en la obtención del riesgo de mortalidad de receptor para decidir la selección del receptor para ser trasplantado con el injerto de cada donante. Esta herramienta será desarrollada por el *Intelligent Data Analysis Laboratory* (IDAL) del Departamento de Ingeniería Electrónica de la Universidad de Valencia y posteriormente puesta en funcionamiento por la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante del Hospital Universitario y Politécnico La Fe.



# **RESULTADOS**

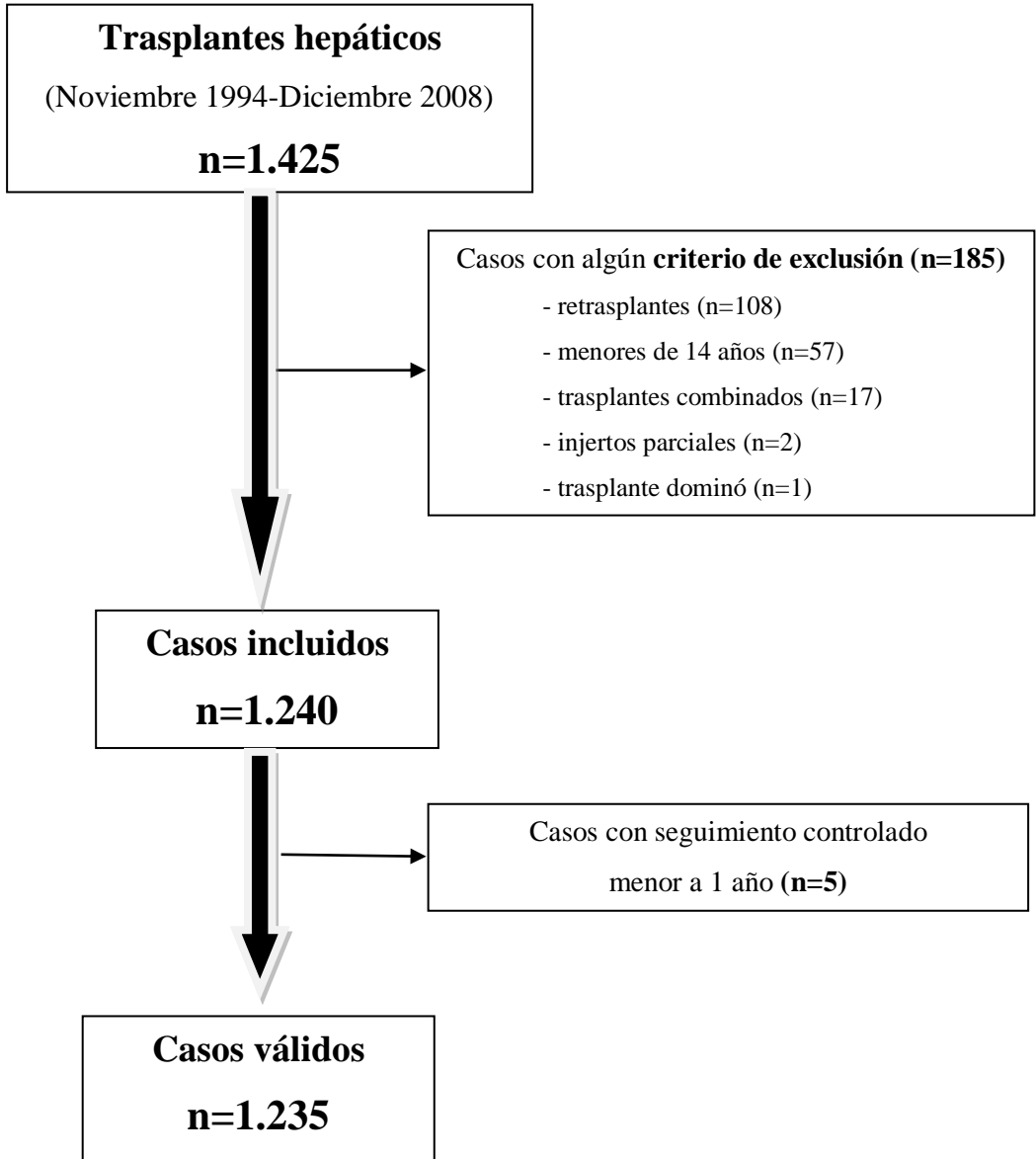


## **5.1. ESTUDIO DESCRIPTIVO DEL GRUPO DE DESARROLLO.**

Durante el periodo estudiado (de Noviembre de 1994 a Diciembre de 2008), se realizaron 1.425 trasplantes en la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante del Hospital Universitario y Politécnico La Fe.

Una vez desestimados aquellos que presentaban algún criterio de exclusión y los casos perdidos o no controlados durante el primer año tras el trasplante, quedó una muestra final de 1.235 casos (grupo de desarrollo), con la que se han realizado los modelos predictivos definitivos (Figura 10).

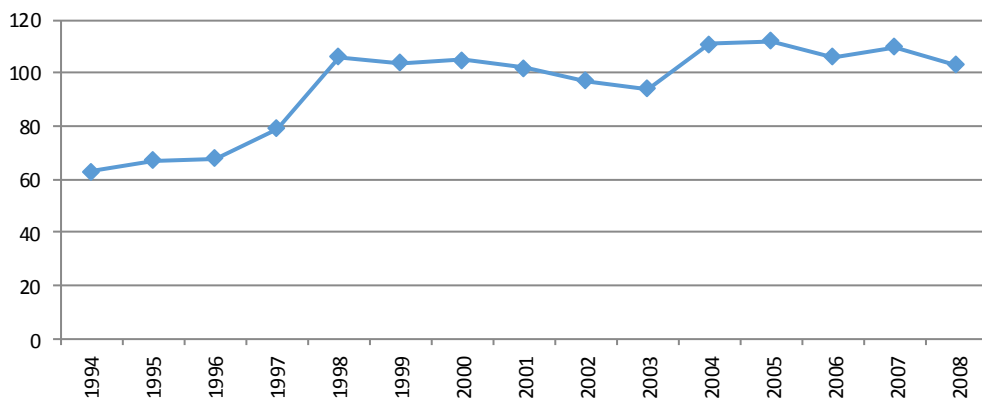
**Figura 10.** Diagrama de flujo de los casos incluidos en el grupo de desarrollo.



En la Figura 11 se representa el número de trasplantes anuales realizados en la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante del Hospital Universitario La Fe, en el periodo de estudio.

El número de trasplantes realizados por año se ha ido incrementando hasta el año 1998, manteniéndose estable posteriormente durante los siguientes 10 años.

**Figura 11.** Número de trasplantes hepáticos realizados anualmente en la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante. Hospital Universitario y Politécnico La Fe.



### 5.1.1. Estudio descriptivo de las características de los receptores (grupo de desarrollo).

En las siguientes tablas aparecen reflejados los datos del estudio descriptivo de las variables de los receptores empleadas para el desarrollo de los modelos predictivos (grupo de desarrollo):

**Tabla 16.** Estudio descriptivo de las variables cuantitativas de los receptores en el grupo de desarrollo.

*(RIC: rango intercuartil, IMC: índice de masa corporal)*

<b>VARIABLE</b>	<b>Mediana (RIC)</b>
Edad (años)	55 (47-60)
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	26,2 (23,6-29,3)
Bilirrubinemia (mg/dl)	2,7 (1,4-4,7)
Proteinemia (g/dl)	7,1 (6,4-7,7)
Albuminemia (g/dl)	3,2 (2,8-3,7)
Creatinina sanguínea (mg/dl)	0,9 (0,7-1,1)
Índice de Quick (%)	62 (48-76)

**Tabla 17.** Estudio descriptivo de las variables categóricas de los receptores en el grupo de desarrollo.

<b>VARIABLE</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
<b>Riesgo cardiovascular</b>		
- No	464	37,8
- Riesgo leve-moderado	740	60,2
- Riesgo grave	24	2
	Total = 1228	100
<b>Nefropatía</b>		
- Sí	102	8,3
- No	1120	91,7
	Total = 1222	100
<b>Uso de medicación diurética</b>		
- Sí	764	61,9
- No	460	38,1
	Total = 1224	100
<b>Estadio Child</b>		
- A	232	18,8
- B	459	37,2
- C	544	44
	Total = 1235	100
<b>Trombosis portal</b>		
- Trombosis portal < 50%	1053	85,3
- Trombosis portal > 50%	116	9,4
- Trombosis compl. portal y parcial VMS	61	4,9
- Trombosis completa portal y VMS	5	0,4
	Total = 1235	100
<b>Diagnóstico etiológico</b>		
- Cirrosis VHC	624	50,5
- Cirrosis de origen enólico	313	25,3
- Cirrosis VHB	113	9,1
- Cirrosis colestásicas	45	3,6
- Cirrosis fulminantes tóxico-medicamentosas	13	1,2
- Otras cirrosis	88	7,1
- Otras enfermedades	39	3,2
	Total = 1235	100
<b>Hepatocarcinoma (HCC)</b>		
- No HCC	835	67,6
- HCC y Milán +	339	27,5
- HCC y extraMilán -	61	4,9
	Total = 1235	100
<b>Tipo de indicación</b>		
- Urgente	33	2,7
- Electiva	1202	97,3
	Total = 1235	100

### 5.1.2. Estudio descriptivo de las características de los donantes (grupo de desarrollo).

A continuación se detalla el estudio descriptivo de las variables de los donantes que se han empleado en el grupo de desarrollo:

**Tabla 18.** Estudio descriptivo de las variables cuantitativas de los donantes en el grupo de desarrollo.

*(RIC: rango intercuartil, IMC: índice de masa corporal, GPT: gammaglutamiltranspeptidasa, UCI: unidad de cuidados intensivos)*

<b>VARIABLE</b>	<b>Mediana (RIC)</b>
Edad (años)	51 (34-63)
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	25,3 (23,4-27,6)
Bilirrubinemia (mg/dl)	0,7 (0,5-0,9)
Natremia (mEq/l)	147 (141-155)
Niveles sanguíneos de GPT (U/l)	25 (16-46)
Tiempo de estancia en UCI (días)	2 (1-4)



**Tabla 19.** Estudio descriptivo de las variables categóricas de los donantes en el grupo de desarrollo.

<b>VARIABLE</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
<b>Riesgo cardiovascular</b>		
- No	464	38
- Riesgo leve-moderado	705	58
- Riesgo grave	47	4
	Total = 1216	100
<b>Inestabilidad hemodinámica</b>		
- No	741	60,5
- Hipotensión arterial	388	31,7
- Hipotensión arterial + PCR	96	7,8
	Total = 1225	100
<b>Uso de vasopresores</b>		
- Sí	731	59,2
- No	493	40,8
	Total = 1224	100
<b>Causa de muerte</b>		
- ACV	765	61,9
- TCE tráfico	291	23,6
- TCE otros	99	8
- Anoxia	57	4,6
- Otros	23	1,9
	Total = 1235	100
<b>Esteatosis macroscópica del injerto</b>		
- Sin esteatosis	962	82,7
- Esteatosis leve (menor del 15%)	150	12,9
- Esteatosis moderada (entre el 15-30%)	43	3,7
- Esteatosis grave (más del 30%)	8	0,7
	Total = 1163	100
<b>Arterioesclerosis</b>		
- No o leve.	729	62,5
- Moderada o grave	437	37,5
	Total = 1166	100

### 5.1.3. Estudio descriptivo de las compatibilidades entre donante y receptor (grupo de desarrollo).

La Tabla 20 muestra el estudio descriptivo de las compatibilidades entre donante y receptor del grupo de desarrollo:

**Tabla 20.** Estudio descriptivo de las compatibilidades entre donante y receptor en el grupo de desarrollo.

<b>VARIABLE</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
<b>Compatibilidad sanguínea entre Receptor y Donante</b>		
- Isogrupo	1211	98,1
- Compatibles	24	1,9
	Total = 1235	100
<b>Correlación de sexos entre Receptor y Donante</b>		
- Receptor Hombre – Donante Hombre	560	45,3
- Receptor Hombre – Donante Mujer	307	24,9
- Receptor Mujer – Donante Hombre	185	15
- Receptor Mujer – Donante Mujer	183	14,8
	Total = 1235	100

### 5.1.4. Evolución, mortalidad y pérdida del injerto tras el trasplante.

#### 5.1.4.1. Mortalidad del receptor.

Doscientos dos pacientes (16,3%) fallecieron durante el primer año tras el trasplante, siendo, por tanto, la supervivencia global del paciente al año del procedimiento del 83,7%. La mortalidad relacionada con el procedimiento fue del 12,1 % (150 casos).

Las principales causas de mortalidad (Tabla 21) fueron las infecciones (sepsis), la recidiva de la enfermedad hepática (principalmente la cirrosis por VHC) y los ACV.

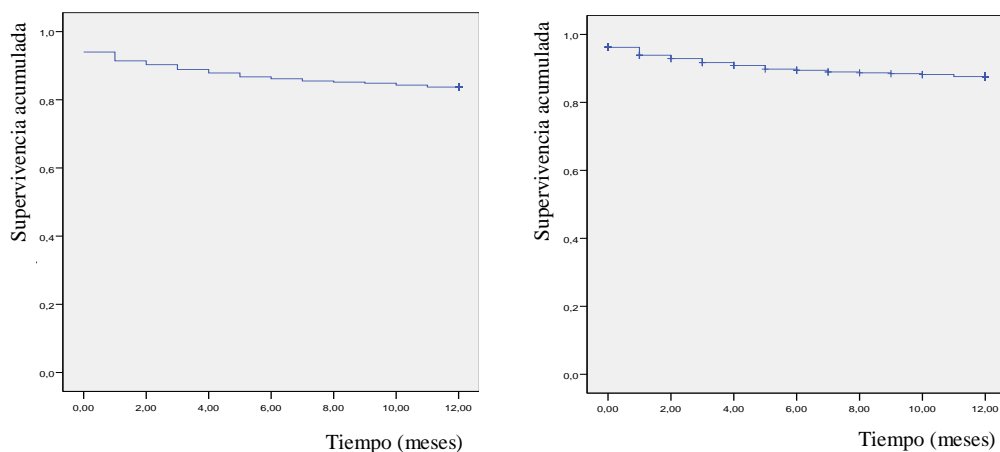
**Tabla 21.** Causas de mortalidad en los receptores en el grupo de desarrollo.

<b>Causa de mortalidad</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>% del total</b>
<b>Inmunosupresión</b>	<b>90</b>	<b>44,5</b>	<b>7,3</b>
- Sepsis	82	40,6	
- Tumor de nueva aparición	8	3,9	
<b>Sistémicas</b>	<b>52</b>	<b>25,7</b>	<b>4,2</b>
- ACV	20	9,9	
- Infarto agudo de miocardio	9	4,4	
- Shock cardiogénico	5	2,5	
- Insuficiencia respiratoria	5	2,5	
- TEP	3	1,4	
- Otras	10	5	
<b>Recidiva de la enfermedad</b>	<b>49</b>	<b>24,3</b>	<b>4</b>
- Re-CVC	25	12,3	
- Re-HCC	12	6	
- Fallo primario	8	4	
- Rechazo agudo	2	1	
- Otras	2	1	
<b>Técnica quirúrgica</b>	<b>11</b>	<b>5,4</b>	<b>0,8</b>
- Hemorragia	6	3	
- Trombosis arteria hepática	3	1,4	
- Otras	2	1	
<b>Total</b>	<b>202</b>	<b>100</b>	<b>16,3</b>

En el primer año, la mediana de supervivencia global de la serie fue de 10 meses y la de la supervivencia relacionada con la enfermedad, de 11 meses.

Las curvas de supervivencia acumulada de Kaplan-Meier se muestran en la siguiente figura:

**Figura 12.** Curvas de supervivencia global (izquierda) y relacionada con la enfermedad (derecha) de los receptores al año del trasplante (grupo desarrollo).



#### 5.1.4.2. Pérdida del injerto.

Durante el primer año tras la realización del trasplante se perdieron el 7,9% de los injertos implantados (98 hígados), siendo por tanto la supervivencia del injerto del 92,1% (n=1137). El total de retrasplantes realizados en este periodo de seguimiento fue de 69, lo que supone un 70,4% de las causas de pérdida del injerto, mientras que la muerte del receptor

secundaria a fallo del injerto únicamente, el restante 29,6% (n=29).

La recidiva de la enfermedad que justificó el trasplante (cirrosis por VHC esencialmente) y el rechazo crónico fueron las principales causas de pérdida de los hígados trasplantados.

La siguiente tabla muestra las causas de fracaso del injerto, que condicionaron la realización de un retrasplante o el fallecimiento del receptor.

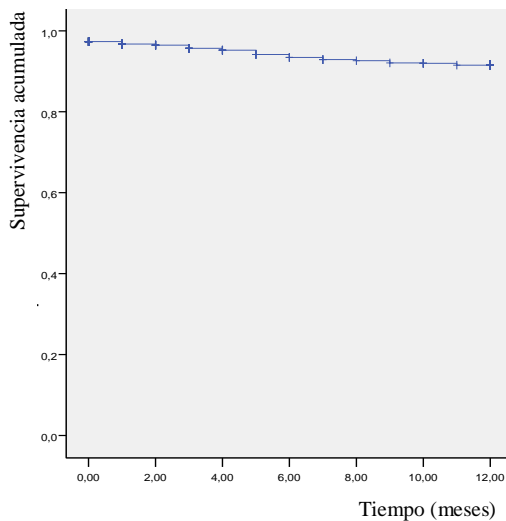
**Tabla 22.** Causas de pérdida del injerto hepático en el grupo de desarrollo.

<b>Causa de pérdida del injerto</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>% del total</b>
<b>Recidiva de la enfermedad</b>	<b>43</b>	<b>43,9</b>	<b>3,5</b>
- Recidiva cirrosis VHC	27	27,6	2,1
- Recidiva HCC	16	16,3	1,4
<b>Rechazo crónico</b>	<b>15</b>	<b>15,4</b>	<b>1,2</b>
<b>Fallo primario</b>	<b>12</b>	<b>12,2</b>	<b>1</b>
<b>Rechazo agudo severo</b>	<b>9</b>	<b>9,2</b>	<b>0,7</b>
<b>Trombosis arteria hepática</b>	<b>4</b>	<b>4,1</b>	<b>0,3</b>
<b>Rechazo hiperagudo</b>	<b>3</b>	<b>3,1</b>	<b>0,2</b>
<b>Otros</b>	<b>12</b>	<b>12,2</b>	<b>1</b>
Total	98	100	7,9

Durante el primer año tras el trasplante, la mediana de supervivencia del injerto fue de 11 meses.

La curva de supervivencia acumulada de Kaplan-Meier del injerto se muestra a continuación.

**Figura 13.** Curva de supervivencia del injerto al año del procedimiento en el grupo de desarrollo.



### **5.1.4.3. Estudio de la relación entre las variables resultado en el grupo de desarrollo.**

Con los resultados obtenidos del estudio descriptivo de la mortalidad del receptor y la pérdida del injerto al año del trasplante en el grupo de desarrollo se ha confeccionado la siguiente tabla de contingencia obteniendo, tras aplicar el test de Chi-cuadrado de Pearson para evaluar la relación entre ambos resultados, una  $p < 0,001$ , lo que muestra la relación significativa entre ambas variables resultado.

**Tabla 23.** Casos de muerte del receptor relacionada con el procedimiento y pérdida del injerto al año del trasplante (grupo de desarrollo).

		<u>Pérdida del injerto</u>	
		No pérdida (-)	Pérdida (+)
<u>Mortalidad del receptor</u>	Vivo (-)	1048	37
	Fallecido (+)	89	61

## **5.2. ESTUDIO ANALÍTICO DEL GRUPO DE DESARROLLO.**

### **5.2.1. Estudio univariante.**

#### **5.2.1.1. Estudio de la relación de las variables con la mortalidad del receptor relacionada con el procedimiento al año del trasplante.**

Tras realizar el estudio univariante, las variables que han mostrado relación significativa ( $p < 0,1$ ) con la mortalidad del receptor relacionada con el procedimiento al año del trasplante quedan resaltadas, entre todas, en la siguiente tabla:



**Tabla 24.** Resultados del estudio univariante de la mortalidad del receptor relacionada con el procedimiento.

<b>VARIABLES DEL RECEPTOR</b>	
<b>Variable</b>	<b>p</b>
<b>Edad del receptor</b>	<b>&lt;0,001</b>
IMC del receptor	0,98
Riesgo cardiovascular del receptor	0,11
<b>Nefropatía del receptor</b>	<b>&lt;0,001</b>
Medicación diurética por el receptor	0,46
Estadio Child del receptor	0,75
Urgencia del trasplante	0,81
<b>Diagnóstico etiológico de la cirrosis</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Hepatocarcinoma</b>	<b>0,05</b>
Bilirrubinemia del receptor	0,23
Proteinemia del receptor	0,18
Creatinina sanguínea del receptor	0,65
Albuminemia del receptor	0,35
Índice de Quick del receptor	0,30
<b>Trombosis portal</b>	<b>0,03</b>

## VARIABLES DEL DONANTE

<b>Variable</b>	<b>p</b>
<b>Edad del donante</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>IMC del donante</b>	<b>0,09</b>
Riesgo cardiovascular del donante	0,19
Causa de muerte del donante	0,40
Tiempo de estancia en la UCI del donante	0,64
<b>Inestabilidad hemodinámica</b>	<b>0,06</b>
Uso de vasopresores en el donante	0,21
Natremia del donante	0,72
Bilirrubinemia del donante	0,14
Niveles sanguíneos de GPT del donante	0,93
<b>Arterioesclerosis del donante</b>	<b>0,06</b>
Esteatosis macroscópica del injerto	0,34

## VARIABLES DE COMPATIBILIDAD ENTRE DONANTE Y RECEPTOR

<b>Variable</b>	<b>p</b>
<b>Correlación de sexos receptor - donante</b>	<b>0,03</b>
Compatibilidad sanguínea receptor - donante	0,37

### 5.2.1.2. Estudio de la relación de las variables con la pérdida del injerto al año del trasplante.

En la siguiente tabla aparecen reflejados los resultados del estudio univariante tras el análisis de las variables analizadas en relación con la pérdida del injerto al año de la intervención.

**Tabla 25.** Estudio univariante en relación a la pérdida del injerto al año del trasplante.

<b>VARIABLES DEL RECEPTOR</b>	
<b>Variable</b>	<b>p</b>
Edad del receptor	0,60
IMC del receptor	0,80
<b>Riesgo cardiovascular del receptor</b>	<b>0,07</b>
<b>Nefropatía del receptor</b>	<b>0,04</b>
<b>Medicación diurética por el receptor</b>	<b>0,03</b>
<b>Estadio Child del receptor</b>	<b>0,02</b>
Urgencia del trasplante	0,83
<b>Diagnóstico etiológico de la cirrosis</b>	<b>&lt;0,001</b>
<b>Hepatocarcinoma</b>	<b>0,02</b>
Bilirrubinemia del receptor	0,36
Proteinemia del receptor	0,87
Creatinina sanguínea del receptor	0,55
Albuminemia del receptor	0,96
Índice de Quick del receptor	0,22
Trombosis portal	0,79

## VARIABLES DEL DONANTE

<b>Variable</b>	<b>p</b>
Edad del donante	0,11
IMC del donante	0,60
Riesgo cardiovascular del donante	0,71
Causa de muerte del donante	0,60
Tiempo de estancia en la UCI del donante	0,54
<b>Inestabilidad hemodinámica</b>	<b>0,01</b>
Uso de vasopresores en el donante	0,68
Natremia del donante	0,63
Bilirrubinemia del donante	0,57
Niveles sanguíneos de GPT del donante	0,70
Arterioesclerosis del donante	0,54
Esteatosis macroscópica del injerto	0,28

## VARIABLES DE COMPATIBILIDAD ENTRE DONANTE Y RECEPTOR

<b>Variable</b>	<b>p</b>
Correlación de sexos receptor - donante	0,18
Compatibilidad sanguínea receptor - donante	0,16

## 5.2.2. Estudio multivariante.

### 5.2.2.1. Estudio de la mortalidad del paciente relacionada con el procedimiento al año del trasplante.

#### A) Modelo de regresión logística.

Tras 22 pasos se obtuvo el modelo predictivo de regresión logística para determinar la probabilidad de mortalidad del paciente relacionada con el procedimiento al año del trasplante, mostrándose en la Tabla 26 las variables incorporadas y sus diferentes coeficientes para aplicar la fórmula que se muestra a continuación:

$$P(Y = 1 | X) = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

donde  $z = -3,111 + (\text{Edad del receptor} \times 0,032) + (\text{Insuficiencia renal del receptor} \times (-1,124)) + (\text{Cirrosis VHC} \times 0,010) + (\text{Cirrosis VHB} \times (-0,665)) + (\text{Cirrosis enólica} \times (-1,137)) + (\text{Cirrosis colestásica} \times (-0,577)) + (\text{Insuficiencia hepática fulminante} \times (-1,047)) + (\text{Otras cirrosis} \times (-0,458)) + (\text{Bilirrubinemia receptor} \times 0,033) + (\text{Edad del donante} \times 0,016) + (\text{No hipoTA ni PCR en el donante} \times (-1,052)) + (\text{HipoTA en el donante} \times (-0,662)) + (\text{Uso vasopresores en el donante} \times 0,492) + (\text{Bilirrubinemia del donante} \times 0,406).$

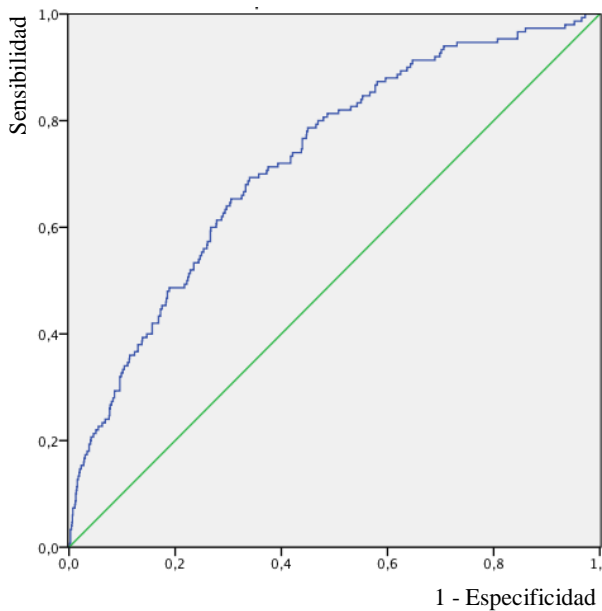
**Tabla 26.** Relación de variables y constante del modelo de RL en el grupo de desarrollo para determinar la mortalidad del paciente relacionada con el procedimiento al año de la intervención.

Variable	B	E.T	Wald	gl	Sig.	Exp (B)	IC 95 % EXP (B)	
							Inferior	Superior
Edad del receptor	0,032	0,011	8,503	1	0,004	1,033	1,011	1,055
Nefropatía del receptor	-1,124	0,262	18,359	1	0,000	0,325	0,194	0,544
Diagnóstico etiológico de la cirrosis			20,804	6	0,002			
- Cirrosis VHC	0,010	0,572	0,000	1	0,986	1,010	0,329	3,097
- Cirrosis VHB	-0,665	0,655	1,031	1	0,310	0,514	0,142	1,856
- Cirrosis enólica	-1,137	0,611	3,457	1	0,063	0,581	0,097	1,063
- Cirrosis colestásica	-0,577	0,794	0,528	1	0,468	0,803	0,118	2,663
- Insuficiencia hepática fulminante	-1,047	1,212	0,747	1	0,388	0,918	0,033	3,773
- Otras cirrosis	-0,458	0,662	0,480	1	0,488	1,744	0,173	2,312
- Otras	-	-						
Bilirubinemia del receptor	0,033	0,013	6,246	1	0,012	1,030	1,007	1,061
Edad del Donante	0,016	0,005	10,121	1	0,001	1,018	1,006	1,027
Inestabilidad hemodinámica donante			10,668	2	0,005			
- No PCR ni hipoTA	-1,052	0,326	10,420	1	0,001	0,312	0,185	0,662
- HipoTA	-0,662	0,316	4,400	1	0,036	0,450	0,278	0,958
- HipoTA + PCR	-	-						
Uso de vasopresores en el donante	0,492	0,215	5,228	1	0,022	1,672	1,073	2,494
Bilirubinemia del donante	0,406	0,143	8,064	1	0,005	1,577	1,134	1,988
Constante	-3,111	0,860	13,088	1	0,000	0,045		

Se ha comprobado que el modelo de RL está correctamente calibrado ( $p=0,90$ ) mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow.

La siguiente figura muestra la capacidad discriminatoria en forma de curva ROC del modelo de regresión logística para determinar la mortalidad del paciente relacionada con el procedimiento al año de la intervención en el grupo de desarrollo, siendo el **ABC de 0,72** (IC 95%: 0,68-0,76).

**Figura 14.** Curva ROC obtenida con el modelo de RL en el grupo de desarrollo para determinar la mortalidad del paciente relacionada con el procedimiento al año de la intervención.



Para los valores de utilidad definidos previamente para la prueba diagnóstica, se obtuvo una pendiente de la curva ROC de 1,6647 y un umbral de 0,2000 para discriminar entre prueba positiva y negativa.

La matriz de confusión obtenida tras la aplicación del modelo predictivo basado en regresión logística para predecir la mortalidad del receptor al año del trasplante en el grupo de desarrollo queda reflejada en la siguiente tabla:

**Tabla 27.** Matriz de confusión del modelo de RL para predecir la mortalidad del receptor en el grupo de desarrollo.

		<u>Realidad</u>	
		Fallecido (+)	Vivo (-)
<u>Predicción</u>	Fallecido (+)	57	145
	Vivo (-)	93	940

Así, el modelo de RL presentó los siguientes valores de rendimiento:

- Sensibilidad: 38%.
- Especificidad: 86,64%.
- Acierto: 80,73%.
- Valor Predictivo Positivo: 28,22%.
- Valor Predictivo Negativo: 91%.
- Razón de Verosimilitud Positiva: 2,8.
- Razón de Verosimilitud Negativa: 0,72.



## **B) Modelo de redes neuronales artificiales**

Tras la dumificación de las variables y el procesamiento de los datos con el sistema descrito para la creación del modelo de RNA, hemos obtenido una red neuronal totalmente conectada con 42 neuronas de entrada, 27 neuronas ocultas y 1 neurona de salida, que proporciona el riesgo de mortalidad del receptor. A continuación se muestra el orden de importancia de cada una de las variables del modelo, considerándolas dentro del conjunto global:

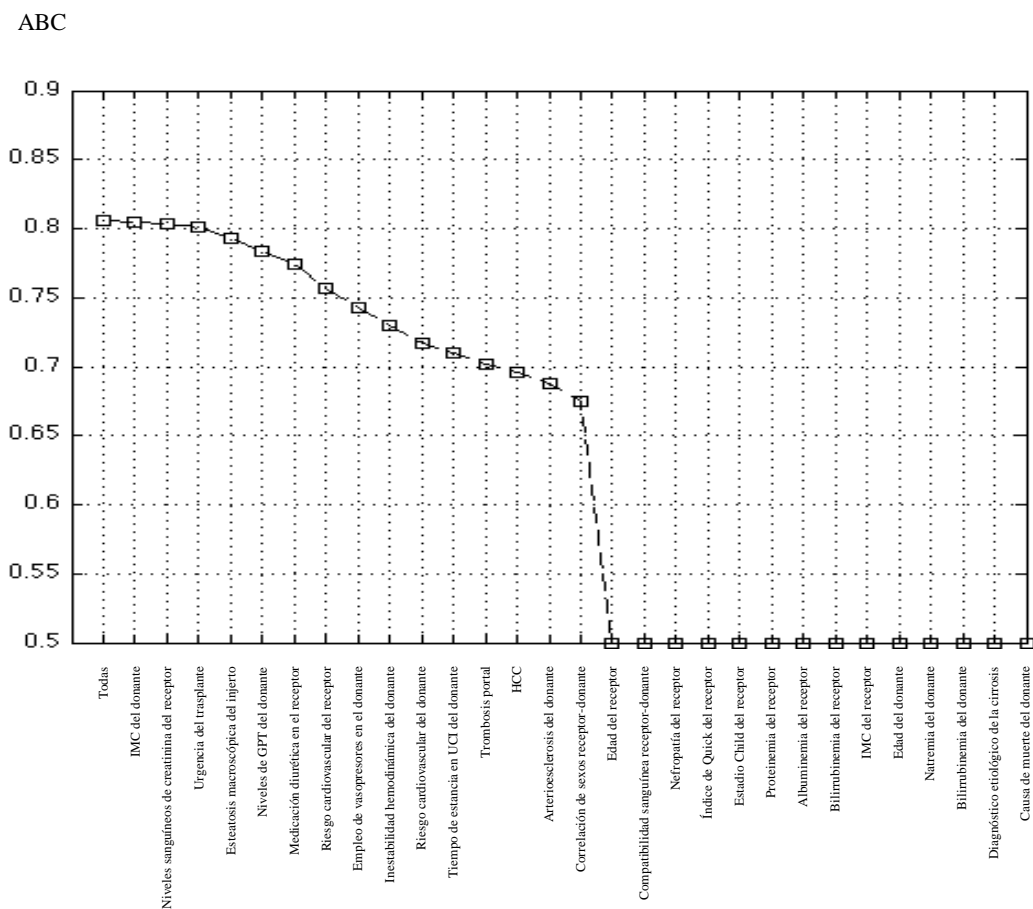
**Tabla 28.** Distribución de las variables según su importancia colectiva en el modelo de RNA para predecir la mortalidad del receptor al año de la intervención.

<b>Variable</b>	<b>ABC tras retirar cada variable del modelo</b>
IMC del donante	0,81
Creatinina sanguínea del receptor	0,80
Urgencia del trasplante	0,80
Esteatosis macroscópica del injerto	0,79
Niveles de GPT del donante	0,78
Tratamiento diurético en el receptor	0,77
Riesgo cardiovascular del receptor	0,76
Empleo de vasopresores en el donante	0,74
Inestabilidad hemodinámica del donante	0,73
Riesgo cardiovascular del donante	0,72
Días en UCI del donante	0,71
Estado de la porta	0,70
Hepatocarcinoma (HCC)	0,69
Arterioesclerosis del donante	0,69
Correlación de sexo	0,67
Edad del receptor	0,50
Compatibilidad ABO	0,50
Nefropatía del receptor	0,50
Índice de Quick del receptor	0,50
Estadio Child del receptor	0,50
Proteinemia del receptor	0,50
Albuminemia del receptor	0,50
Bilirrubinemia del receptor	0,50
IMC del receptor	0,50
Edad del donante	0,50
Natremia del donante	0,50
Bilirrubinemia del donante	0,50
Diagnóstico etiológico de la cirrosis	0,50
Causa de muerte del donante	0,50



En la siguiente figura se puede apreciar cómo el modelo va perdiendo capacidad discriminante a medida que incrementalmente van eliminándose variables del mismo, hasta llegar al valor de ABC de 0,5, donde el modelo deja de ser discriminante.

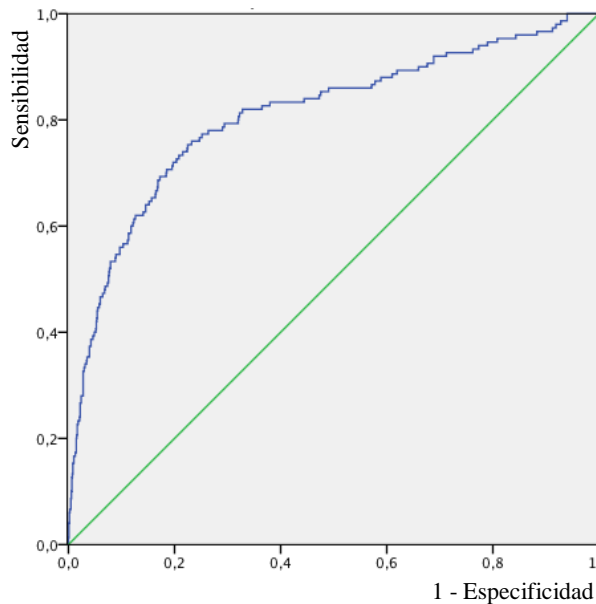
**Figura 15.** Capacidad discriminante del modelo de RNA para predecir la mortalidad del receptor al año de la intervención cuando se van retirando variables.



Se ha comprobado que el modelo de RNA no está calibrado ( $p < 0,001$ ) tras la realización de la prueba de Hosmer-Lemeshow. Esto implica que la salida de la RNA no es compatible con un resultado clásico de probabilidad.

El ABC que se obtiene con el modelo de RNA en el grupo de entrenamiento y validación (etapa de desarrollo) es de **0,81** (IC 95%: 0,77-0,85), representándose a continuación la curva ROC.

**Figura 16.** Curva ROC obtenida con el modelo de RNA en el grupo de desarrollo para determinar la mortalidad del paciente relacionada con el procedimiento al año de la intervención.



Para los valores de utilidad definidos previamente, la pendiente aplicada para el modelo fue de 1,6647, correspondiéndose con un umbral de 0,2874. La matriz de confusión obtenida tras la aplicación del modelo predictivo basado

en RNA para predecir la mortalidad del receptor al año del trasplante en el grupo de desarrollo queda reflejada en la siguiente tabla.

**Tabla 29.** Matriz de confusión del modelo de RNA para predecir la mortalidad del receptor en el grupo de desarrollo.

		<u>Realidad</u>	
		Fallecido (+)	Vivo (-)
<u>Predicción</u>	Fallecido (+)	82	101
	Vivo (-)	68	984

Los valores de rendimiento obtenidos a partir de esta matriz de confusión fueron:

- Sensibilidad: 54,67%
- Especificidad: 90,69%.
- Acierto: 86,32%
- Valor predictivo positivo: 44,81%
- Valor predictivo negativo: 93,54%
- Razón de verosimilitud para test positivo: 5,9
- Razón de verosimilitud para test negativo: 0,5

### 5.2.2.2. Estudio de la pérdida del injerto al año del trasplante.

#### A) Modelo de regresión logística.

Tras 23 pasos se obtuvo el modelo predictivo de regresión logística, mostrándose en la tabla 31 las variables incorporadas con sus diferentes coeficientes para aplicar en esta fórmula:

$$P(Y = 1 | X) = \frac{1}{1 + e^{-z}}$$

donde  $z = -1,167 + (\text{Insuficiencia renal del receptor } \times (-0,885)) + (\text{Cirrosis VHC } \times (-1,590)) + (\text{Cirrosis VHB } \times (-1,937)) + (\text{Cirrosis enólica } \times (-2,096)) + (\text{Cirrosis colestásica } \times (-2,780)) + (\text{Insuficiencia hepática fulminante } \times (-1,664)) + (\text{otras cirrosis } \times (-2,055)) + (\text{Edad del donante } \times 0,013) + (\text{No hipoTA ni PCR en el donante } \times (-0,433)) + (\text{HipoTA en el donante } \times (-0,864)) + (\text{Esteatosis macroscópica del injerto } \times (-0,525)) + (\text{Niveles de GPT del donante } \times 0,003) + (\text{No HCC } \times 0,890) + (\text{HCC y cumplimiento criterios de Milán } \times 0,406)$

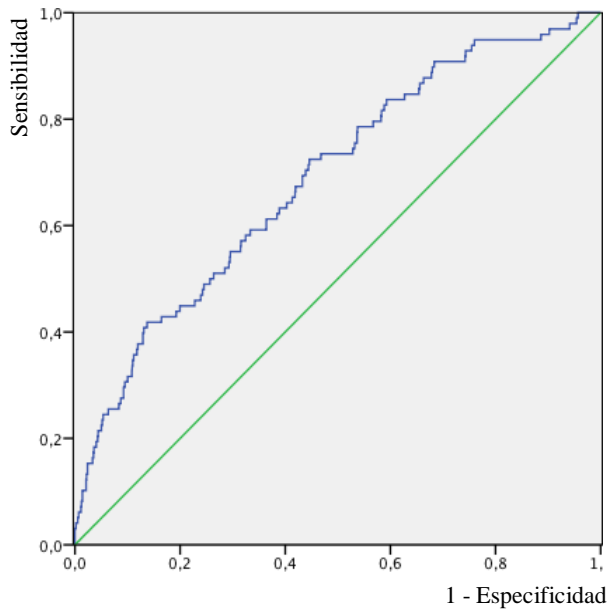
**Tabla 30.** Relación de variables y constante del modelo de RL en el grupo de desarrollo para determinar la pérdida del injerto al año de la intervención.

Variable	B	E.T	Wald	gl	Sig.	Exp (B)	IC 95% Inferior	Exp (B) Superior
Nefropatía del receptor	-0,885	0,323	7,008	1	0,008	0,425	0,226	0,801
Diagnóstico etiológico de la cirrosis			23,754	6	0,001			
- Cirrosis VHC	-1,590	0,426	13,958	1	<0,001	0,204	0,088	0,469
- Cirrosis VHB	-1,937	0,557	12,071	1	0,001	0,144	0,048	0,430
- Cirrosis enólica	-2,096	0,464	20,360	1	<0,001	0,123	0,049	0,306
- Cirrosis colestásica	-2,780	1,086	6,555	1	0,010	0,062	0,007	0,521
- Insuficiencia hepática fulminante	-1,664	1,121	2,206	1	0,137	0,189	0,021	1,702
- Otras cirrosis	-2,055	0,609	11,370	1	0,001	0,128	0,039	0,423
- Otras	-	-						
Edad del donante	0,013	0,006	4,221	1	0,040	1,013	1,001	1,026
Inestabilidad hemodinámica donante			5,632	2	0,060			
- No HipoTA ni PCR en el donante	-0,433	0,342	1,600	1	0,206	0,649	0,332	1,268
- HipoTA	-0,864	0,379	5,190	1	0,023	0,422	0,201	0,886
- HipoTA + PCR	-	-						
Esteatosis macroscópica	-0,525	0,258	4,161	1	0,041	0,591	0,357	0,980
Niveles de GPT del donante	0,003	0,001	4,261	1	0,039	1,003	1,000	1,006
Hepatocarcinoma (HCC)			4,958	2	0,084			
- No HCC	0,890	0,745	1,425	1	0,233	2,434	0,565	10,487
- HCC y cumplimiento criterios Milán	1,308	0,754	3,011	1	0,083	3,701	0,844	16,222
- HCC y no cumplimiento criterios Milán	-	-						
Constante	-1,167	0,989	1,392	1	0,238	0,311		

Se ha comprobado que el modelo de RL está correctamente calibrado ( $p=0,96$ ) tras la realización de la prueba de Hosmer-Lemeshow.

Con todos los datos anteriores se obtuvo la curva ROC que se muestra en la siguiente figura, siendo el **ABC de 0,69** (IC 95%: 0,63–0,74).

**Figura 17.** Curva ROC obtenida con el modelo de RL en el grupo de desarrollo para determinar la pérdida del injerto al año de la intervención.



Para los valores de utilidad definidos, la pendiente aplicada para el modelo fue de 2,5507, correspondiéndose con un umbral de 0,1900.



La matriz de confusión obtenida tras la aplicación del modelo predictivo basado en regresión logística para predecir la pérdida del injerto en el grupo de desarrollo queda reflejada en la siguiente tabla:

**Tabla 31.** Matriz de confusión del modelo de RL para predecir la pérdida del injerto al año de la intervención en el grupo de desarrollo.

		<u>Realidad</u>	
		Pérdida (+)	No pérdida (-)
<u>Predicción</u>	Pérdida (+)	18	44
	No pérdida (-)	80	1093

Los valores de rendimiento obtenidos fueron:

- Sensibilidad: 18,37%
- Especificidad: 96,13%
- Acierto: 89,96%
- Valor predictivo positivo: 29,03%
- Valor predictivo negativo: 93,18%
- Razón de verosimilitud para test positivo: 4,70
- Razón de verosimilitud para test negativo: 0,85

## **B) Modelo de redes neuronales artificiales.**

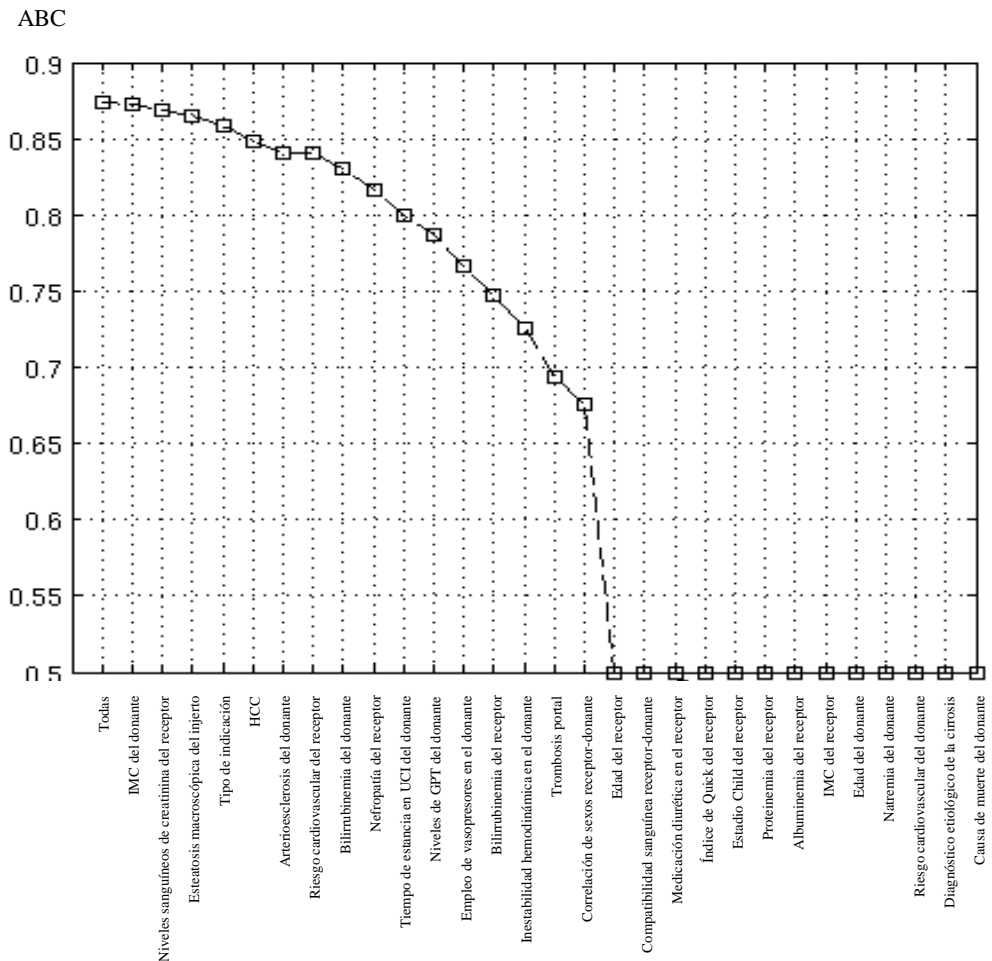
Tras la dumificación de las variables y el procesamiento de los datos con el sistema descrito para la creación del modelo de RNA, se ha obtenido una red neuronal totalmente conectada con 42 neuronas de entrada, 45 neuronas ocultas y 1 neurona de salida, que proporciona el riesgo de pérdida del injerto al año de la intervención. A continuación se muestran en orden de importancia cada una de las variables del modelo, considerándolas dentro del conjunto global:

**Tabla 32.** Distribución de las variables según su importancia colectiva en el modelo de RNA para predecir la pérdida del injerto al año de la intervención.

<b>Variable</b>	<b>ABC tras retirar cada variable del modelo</b>	<b>Grado de importancia</b>
IMC del donante	0,89	
Niveles de creatinina del receptor	0,87	
Esteatosis macroscópica del injerto	0,86	
Urgencia del trasplante	0,86	
Hepatocarcinoma (HCC)	0,85	
Arterioesclerosis del donante	0,84	
Riesgo cardiovascular del receptor	0,84	
Bilirrubinemia del donante	0,83	
Nefropatía del receptor	0,81	
Días en UCI del donante	0,80	
Niveles de GPT del donante	0,79	
Empleo de vasopresores en el donante	0,77	
Bilirrubinemia del receptor	0,75	
Inestabilidad hemodinámica del donante	0,72	
Trombosis portal	0,69	
Correlación de sexo	0,67	
Edad del receptor	0,50	
Compatibilidad ABO	0,50	
Tratamiento diurético en el receptor	0,50	
Índice de Quick del receptor	0,50	
Estadío Child del receptor	0,50	
Proteinemia del receptor	0,50	
Albuminemia del receptor	0,50	
IMC del receptor	0,50	
Edad del donante	0,50	
Natremia del donante	0,50	
Riesgo cardiovascular del donante	0,50	
Diagnostico etiológico de la cirrosis	0,50	
Causa de muerte del donante	0,50	

El modelo va perdiendo capacidad discriminante a medida que, incrementalmente, van retirándose variables del mismo, hasta llegar al valor de ABC de 0,5, es decir, la diagonal de la curva ROC.

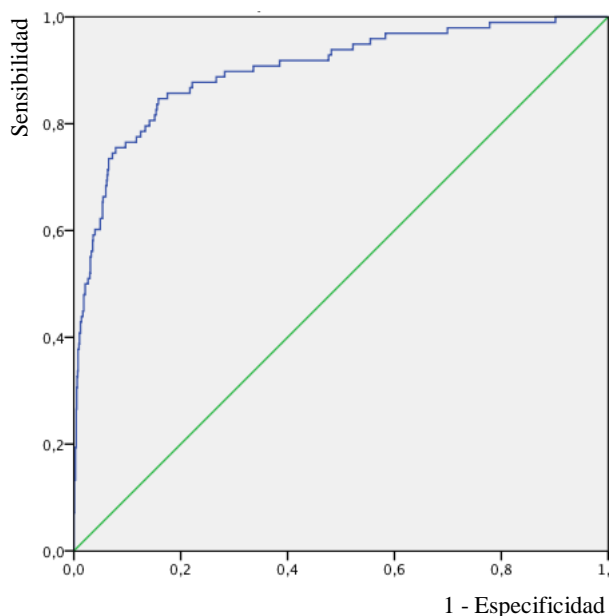
**Figura 18.** Capacidad discriminante del modelo de RNA para predecir la pérdida del injerto al año de la intervención cuando se van retirando variables.



Se ha comprobado con la prueba de Hosmer-Lemeshow que el modelo de RNA no está calibrado ( $p=0,02$ ). Esto implica que la salida de la RNA no es compatible con un resultado clásico de probabilidad.

El ABC que se obtiene con el modelo de RNA en el grupo de desarrollo (entrenamiento y validación) es de **0,90** (IC 95%: 0,87-0,93) representándose a continuación la curva ROC.

**Figura 19.** Curva ROC obtenida con el modelo de RNA en el grupo de desarrollo para determinarla pérdida del injerto al año de la intervención.



En base a los valores de utilidad definidos previamente, se obtiene una pendiente de la curva ROC de 2,5507 y un umbral de 0,2529 para discriminar entre prueba positiva y negativa.

La matriz de confusión del modelo predictivo basado en RNA para predecir la pérdida del injerto al año del trasplante en el grupo de desarrollo se muestra a continuación:

**Tabla 33.** Matriz de confusión del modelo de RNA para predecir la pérdida del injerto en el grupo de desarrollo.

		<u>Realidad</u>	
		Pérdida (+)	No pérdida (-)
<u>Predicción</u>	Pérdida (+)	65	65
	No pérdida (-)	33	1072

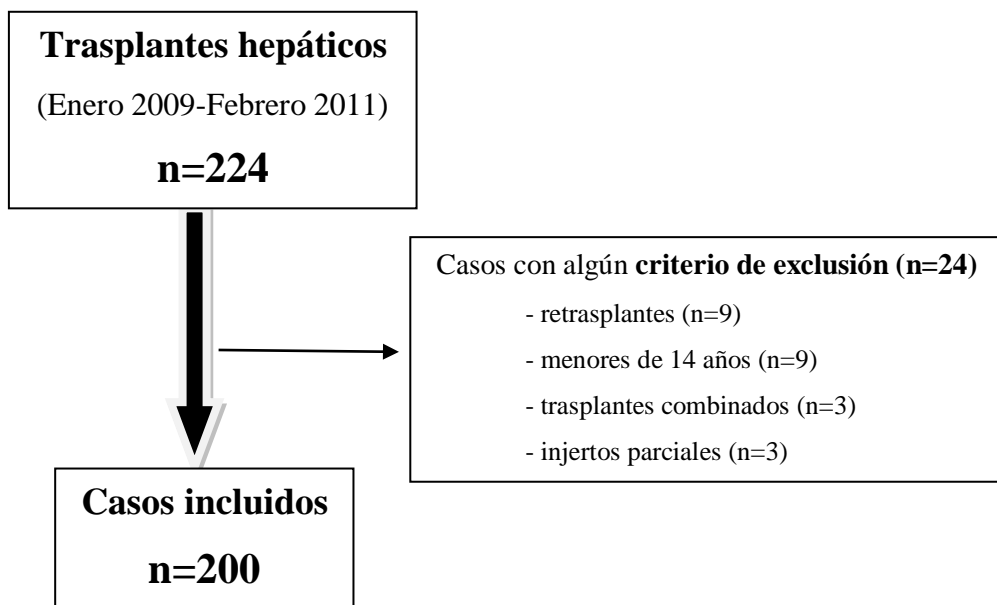
Los valores de rendimiento del modelo fueron:

- Sensibilidad: 66,33%
- Especificidad: 94,28%
- Acierto: 92,06%
- Valor predictivo positivo: 50%
- Valor predictivo negativo: 97,01%
- Razón de verosimilitud para test positivo: 12
- Razón de verosimilitud para test negativo: 0,36

### 5.3. GENERALIZACIÓN DE LOS MODELOS PREDICTIVOS DESARROLLADOS.

Para realizar la generalización de los modelos predictivos creados, se ha recopilado una nueva muestra de 200 pacientes intervenidos de trasplante hepático en el mismo centro desde Enero del año 2009, que cumplieran los mismos criterios de inclusión y exclusión que el grupo de desarrollo. Se analizaron un total de 224 trasplantes hepáticos, de los cuales se eliminaron para la aplicación de los modelos predictivos aquellos que fueron realizados en menores de 14 años (n=9), los trasplantes combinados (n=3), los que fueron injertos parciales (n=3) y los retrasplantes (n=9), hasta completar un total de 200 casos, todos los cuales cumplieron un seguimiento completo posterior mínimo de 1 año.

**Figura 20.** Diagrama de flujo de los casos incluidos en el grupo de generalización.



### 5.3.1. Estudio descriptivo del grupo de generalización.

A continuación se presenta el estudio descriptivo detallado de las variables de receptor, donante y compatibilidades entre ambos en el grupo de generalización, así como el resultado del estudio comparativo con el grupo de desarrollo.

#### 5.3.1.1. Estudio descriptivo de las características de los receptores.

En las siguientes tablas aparecen reflejados los datos del estudio descriptivo de las variables de los receptores del grupo de generalización y su comparación respecto al grupo de desarrollo:

**Tabla 34.** Estudio descriptivo de las variables cuantitativas de los receptores del grupo de generalización y comparación con el grupo de desarrollo.

VARIABLE	GRUPO	GRUPO	p
	GENERALIZACIÓN	DESARROLLO	
	Mediana (RIC)	Mediana (RIC)	
Edad (años)	54 (48-60)	55 (47-60)	0,67
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	27,4 (24,7-30)	26,2 (23,6-29,3)	0,34
Bilirrubinemia (mg/dl)	3,1 (1,6-5,8)	2,7 (1,4-4,7)	0,21
Proteinemia (g/dl)	6,9 (6,1-7,5)	7,1 (6,4-7,7)	0,35
Albuminemia (g/dl)	3,1 (2,7-3,7)	3,2 (2,8-3,7)	0,73
Creatinina sanguínea (mg/dl)	0,9 (0,7-1,1)	0,9 (0,7-1,1)	0,83
Índice de Quick (%)	58 (48-74)	62 (48-76)	0,56



**Tabla 35.** Estudio descriptivo de las variables categóricas de los receptores del grupo de generalización y comparación con el grupo de desarrollo.

VARIABLE	GRUPO GENERALIZACIÓN		GRUPO DESARROLLO		p
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	
<b>Riesgo cardiovascular</b>					0,09
- No	91	45,5	464	37,8	
- Riesgo leve-moderado	103	51,5	740	60,3	
- Riesgo grave	6	3	24	2	
	Total = 200	100	Total = 1228	100	
<b>Nefropatía</b>					0,15
- Sí	25	12,5	102	8,3	
- No	175	87,5	1120	91,7	
	Total = 200	100	Total = 1222	100	
<b>Uso de medicación diurética</b>					0,21
- Sí	136	68	764	61,9	
- No	64	32	460	38,1	
	Total = 200	100	Total = 1224	100	
<b>Estadio Child</b>					0,13
- A		18,5	232	18,8	
- B	37	30,5	459	37,2	
- C	61	51	544	44	
	102	100	Total = 1235	100	
	Total = 200				
<b>Trombosis portal</b>					0,09
- Trombosis portal < 50%		92,5	1053	85,3	
- Trombosis portal > 50%	185	4	116	9,4	
- Trombosis completa portal y parcial VMS	8	3	61	4,9	
- Trombosis completa portal y VMS	6	0,5	5	0,4	
	1	100	Total = 1235	100	
	Total = 200				
<b>Diagnóstico etiológico</b>					0,22
- Cirrosis VHC		46	624	50,5	
- Cirrosis de origen enólico	92	30,5	313	25,3	
- Cirrosis VHB	61	7	113	9,1	
- Cirrosis colestásicas	14	4	45	3,6	
- Insuficiencia hepática fulminante	8	3,5	13	1,1	
- Otras cirrosis	7	6	88	7,1	
- Otras enfermedades	12	3	39	3,2	
	6	100	Total = 1235	100	
	Total = 200				
<b>Hepatocarcinoma (HCC)</b>					0,16
- No HCC		65	835	67,6	
- HCC y Milán +	130	32,5	339	27,4	
- HCC y extraMilán	65	2,5	61	4,9	
	5	100	Total = 1235	100	
	Total = 200				
<b>Tipo de indicación</b>					0,33
- Urgente	9	4,5	33	2,7	
- Electiva	191	95,5	1202	97,3	
	Total = 200	100	Total = 1235	100	

### 5.3.1.2. Estudio descriptivo de las características de los donantes.

En las siguientes tablas se muestra el estudio descriptivo de las variables de los donantes empleados en el grupo de generalización y su comparación con las del grupo de desarrollo:

**Tabla 36.** Estudio descriptivo de las variables cuantitativas de los donantes del grupo de generalización y comparación con el grupo de desarrollo.

VARIABLE	GRUPO	GRUPO	p
	GENERALIZACIÓN	DESARROLLO	
	Mediana (RIC)	Mediana (RIC)	
Edad (años)	62 (49-71)	51 (34-63)	<0,001
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	26,8 (24,7-29,4)	25,3 (23,4-27,6)	0,43
Bilirrubinemia (mg/dl)	0,6 (0,4-0,9)	0,7 (0,5-0,9)	0,78
Natremia (mEq/l)	148 (142-156)	147 (141-155)	0,65
Niveles sanguíneos de GPT (U/l)	24 (16 – 36,7)	25 (16-46)	0,32
Tiempo de estancia en UCI (días)	2 (1-4)	2 (1-4)	0,89

**Tabla 37.** Estudio descriptivo de las variables categóricas de los donantes del grupo de generalización y comparación con el grupo de desarrollo.

VARIABLE	GRUPO GENERALIZACIÓN		GRUPO DESARROLLO		p
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	
<b>Riesgo cardiovascular</b>					<0,001
- No	50	25	464	37,6	
- 1-2 factores	82	41	705	57,1	
- más de 2 factores	68	34	47	3,8	
	Total = 200	100	Total = 1216	100	
<b>Inestabilidad hemodinámica</b>					0,08
- No	107	53,5	741	60,5	
- Hipotensión arterial	69	34,5	388	31,7	
- Hipotensión arterial + PCR	24	12	96	7,8	
	Total = 200	100	Total = 1225	100	
<b>Uso de vasopresores</b>					<0,001
- Sí	50	25	731	59,2	
- No	150	75	493	40,81	
	Total = 200	100	Total = 1224	00	
<b>Causa de muerte</b>					<0,001
- ACV	152	76	765	61,9	
- TCE tráfico	12	6	291	23,6	
- TCE otros	22	11	99	8	
- Anoxia	12	6	57	4,6	
- Otros	2	1	23	1,9	
	Total = 200	100	Total = 1235	100	
<b>Esteatosis macroscópica</b>					0,01
- Sin esteatosis	134	67	962	82,7	
- Esteatosis leve (menor del 15%)	36	18	150	12,9	
- Esteatosis moderada (entre el 15-30%)	25	12,5	43	3,7	
- Esteatosis grave (más del 30%)	5	2,5	8	0,7	
	Total = 200	100	Total = 1163	100	
<b>Arterioesclerosis</b>					0,45
- No o leve.	133	66,5	729	62,5	
- Moderada o grave	67	33,5	437	37,5	
	Total = 200	100	Total = 1166	100	

### 5.3.1.3. Estudio descriptivo de las compatibilidades entre donante y receptor.

La siguiente tabla muestra el estudio descriptivo de las compatibilidades entre donante y receptor del grupo de generalización y su comparación con el grupo de desarrollo:

**Tabla 38.** Estudio descriptivo de las compatibilidades entre donante y receptor del grupo de generalización y comparación con el grupo de desarrollo.

VARIABLE	GRUPO GENERALIZACIÓN		GRUPO DESARROLLO		p
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	
<b>Compatibilidad sanguínea entre receptor y donante</b>					0,87
- Isogrupo	198	99	1211	98,1	
- Compatibles	2	1	24	1,9	
	Total = 200	100	Total = 1235	100	
<b>Correlación de sexos entre receptor y donante</b>	91	45,5	560	45,3	0,34
- Receptor Hombre – Donante Hombre	64	32	307	24,9	
- Receptor Hombre – Donante Mujer	22	11	185	15	
- Receptor Mujer – Donante Hombre	23	11,5	183	14,8	
- Receptor Mujer – Donante Mujer	Total = 200	100	Total = 1235	100	

### 5.3.1.4. Evolución, mortalidad y pérdida del injerto tras el trasplante.

#### A) Mortalidad del receptor.

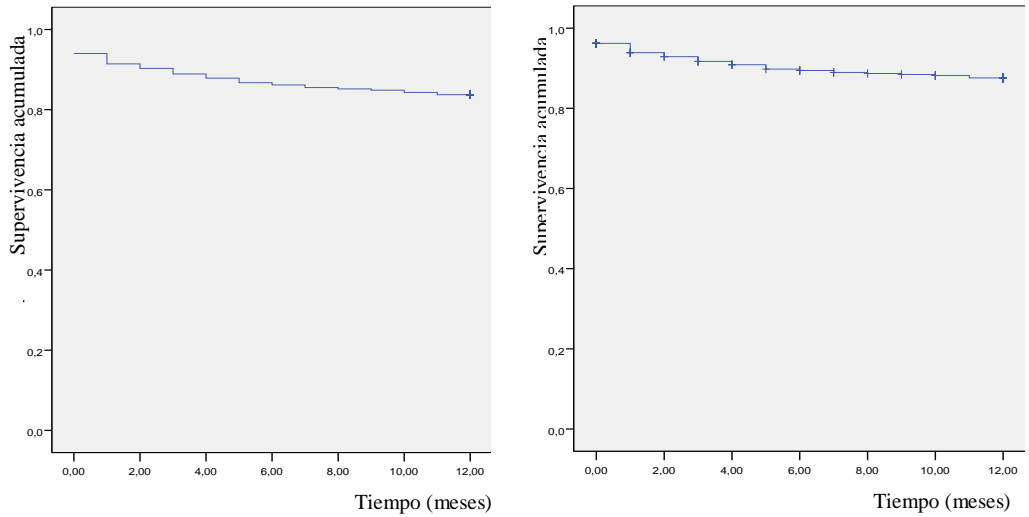
La mortalidad total de la serie de generalización tras un año de seguimiento fue de 28 pacientes (14%), siendo la mortalidad al año relacionada con el procedimiento de los pacientes trasplantados del 9,5% (19 casos). Las principales causas de mortalidad aparecen en la siguiente tabla:

**Tabla 39.** Causas de mortalidad en los receptores del grupo de generalización.

<b>Causa de mortalidad</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>% del total</b>
<b>Inmunosupresión</b>	<b>9</b>	<b>32,2</b>	<b>4,5</b>
- Sepsis	9	32,2	
<b>Sistémicas</b>	<b>9</b>	<b>32,2</b>	<b>4,5</b>
- ACV	3	10,8	
- Infarto agudo de miocardio	3	10,8	
- TEP	2	7,1	
- Otras	1	3,5	
<b>Recidiva de la enfermedad</b>	<b>10</b>	<b>35,6</b>	<b>5</b>
- Re-CVC	6	21,4	
- Re-HCC	2	7,1	
- Fallo primario	2	7,1	
Total	28	100	14

Las curvas de supervivencia global y supervivencia relacionada con el trasplante en el primer año, de los receptores de la serie de generalización se muestran en la Figura 21 (86% y 90,5% respectivamente), siendo la mediana de supervivencia global y la relacionada con el procedimiento de 11 meses.

**Figura 21.** Curvas de supervivencia global del receptor (izquierda) y supervivencia del receptor relacionada con el trasplante (derecha) al año del procedimiento en el grupo de generalización.



## B) Pérdida del injerto en el grupo de generalización.

El 8,5% de los injertos trasplantados se perdieron durante el primer año tras el trasplante en el grupo de generalización, siendo por tanto la supervivencia global del injerto al año del trasplante del 91,5%.

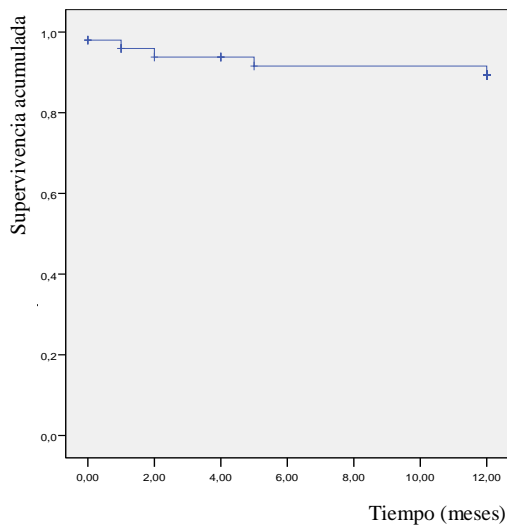
Se realizaron un total de 6 retrasplantes en el grupo de generalización durante el primer año. La siguiente tabla muestra las causas de pérdida del injerto, que condicionaron la realización de un retrasplante o el fallecimiento del receptor.

**Tabla 40.** Causas de pérdida del injerto en el grupo de generalización.

<b>Causa de pérdida del injerto</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>% del total</b>
<b>Recidiva de la enfermedad</b>	<b>10</b>	<b>58,8</b>	<b>5</b>
- Recidiva HCC	3	17,6	1,5
- Recidiva Cirrosis VHC	7	41,2	3,5
<b>Rechazo crónico</b>	<b>4</b>	<b>23,6</b>	<b>2</b>
<b>Fallo primario</b>	<b>3</b>	<b>17,6</b>	<b>1,5</b>
Total	17	100	8,5

La curva de supervivencia acumulada de Kaplan-Meier de los injertos de la serie de generalización se muestra en la siguiente figura, siendo la mediana de supervivencia de 11 meses.

**Figura 22.** Curva de supervivencia del injerto en el grupo de generalización.





### 5.3.1.5. Estudio de la relación entre las variables resultado en el grupo de generalización.

Con los resultados obtenidos del estudio descriptivo de la mortalidad del receptor y la pérdida del injerto al año del trasplante en el grupo de generalización se ha confeccionado la siguiente tabla de contingencia, obteniéndose, tras aplicar el test de Chi-cuadrado de Pearson para evaluar la relación entre ambas, una  $p < 0,001$ . Por tanto, las variables resultado del estudio se encuentran relacionadas estadísticamente entre sí.

**Tabla 41.** Tabla de contingencia de la mortalidad del receptor relacionada con el procedimiento y la pérdida del injerto al año de la intervención en el grupo de generalización.

		<u>Pérdida del injerto</u>	
		No pérdida (-)	Pérdida (+)
<u>Mortalidad del receptor</u>	Vivo (-)	175	6
	Fallecido (+)	8	11

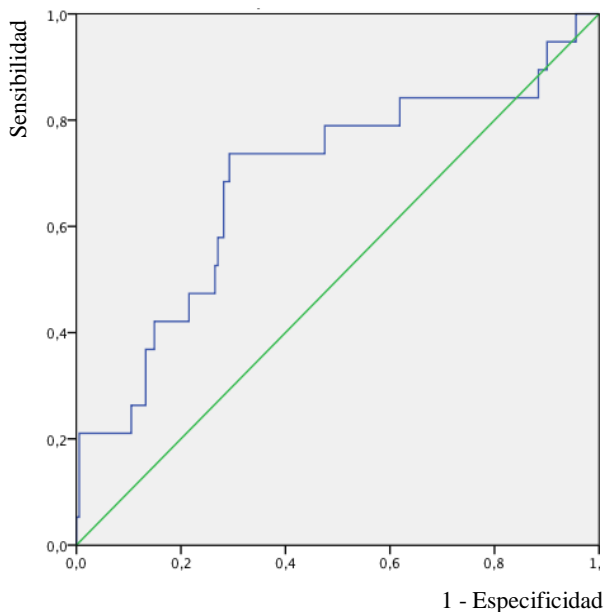
### 5.3.2. Resultados de la aplicación de los modelos predictivos en el grupo de generalización.

#### 5.3.2.1. Mortalidad del receptor relacionada con el procedimiento al año del trasplante.

##### A) Modelo de regresión logística:

Tras aplicar el modelo en el grupo de generalización la curva ROC obtenida mostró un **ABC de 0,68** (IC 95%: 0,54-0,82).

**Figura 23.** Curva ROC del modelo predictivo de RL en el grupo de generalización para determinar la mortalidad del receptor relacionada con el procedimiento al año de la intervención.



Tras aplicar el umbral 0,2000 correspondiente, la matriz de confusión obtenida del modelo basado en la regresión logística para predecir la mortalidad del receptor al año del trasplante queda reflejada en la siguiente tabla:

**Tabla 42.** Matriz de confusión del modelo de RL para predecir la mortalidad del receptor al año del trasplante en el grupo de generalización.

		<u>Realidad</u>	
		Fallecido (+)	Vivo (-)
<u>Predicción</u>	Fallecido (+)	8	28
	Vivo (-)	11	153

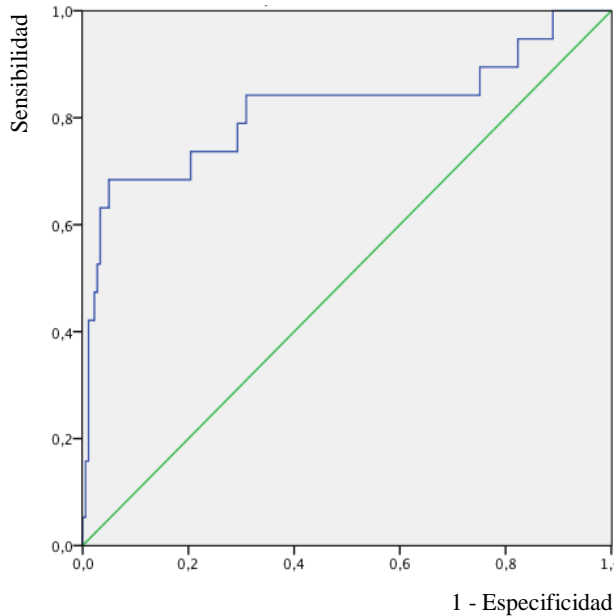
Los valores de rendimiento obtenidos fueron:

- Sensibilidad: 42,11%
- Especificidad: 84,53%
- Acierto: 80,5%
- Valor predictivo positivo: 22,22%
- Valor predictivo negativo: 93,29%
- Razón de verosimilitud para test positivo: 2,7
- Razón de verosimilitud para test negativo: 0,68

## B) Modelo de redes neuronales artificiales.

Tras aplicar el modelo de redes neuronales artificiales en el grupo de generalización la curva ROC obtenida mostró un **ABC de 0,82** (IC 95%: 0,68-0,96).

**Figura 24.** Curva ROC del modelo predictivo de RNA en el grupo de generalización para determinar la mortalidad del receptor relacionada con el procedimiento al año de la intervención.



Tras aplicar el umbral de 0,2874, la matriz de confusión obtenida con el modelo basado en RNA para predecir la mortalidad del receptor fue:

**Tabla 43.** Matriz de confusión del modelo de RNA para predecir la mortalidad del receptor al año del trasplante en el grupo de generalización.

		<u>Realidad</u>	
		Fallecido (+)	Vivo (-)
<u>Predicción</u>	Fallecido (+)	13	25
	Vivo (-)	6	156

Los valores de rendimiento obtenidos fueron:

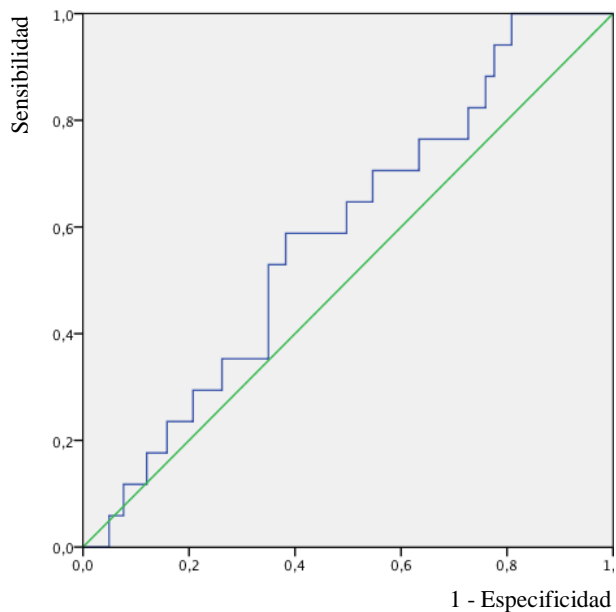
- Sensibilidad: 68,42%
- Especificidad: 86,19%
- Acierto: 84,50%
- Valor predictivo positivo: 34,21%
- Valor predictivo negativo: 96,3%
- Razón de verosimilitud para test positivo: 5
- Razón de verosimilitud para test negativo: 0,37

### 5.3.2.2. Pérdida del injerto al año del trasplante.

#### A) Modelo de regresión logística.

Tras aplicar el modelo en el grupo de generalización la curva ROC obtenida mostró una **ABC de 0,58** (IC 95%: 0,46-0,71).

**Figura 25.** Curva ROC del modelo predictivo de RL en el grupo de generalización para determinar la pérdida del injerto al año de la intervención.



Tras aplicar el umbral correspondiente de 0,1900, la matriz de confusión obtenida queda reflejada en la siguiente tabla:

**Tabla 44.** Matriz de confusión del modelo de RL para predecir la pérdida del injerto al año del trasplante en el grupo de generalización.

		<u>Realidad</u>	
		Pérdida (+)	No pérdida (-)
<u>Predicción</u>	Pérdida (+)	1	12
	No pérdida (-)	16	171

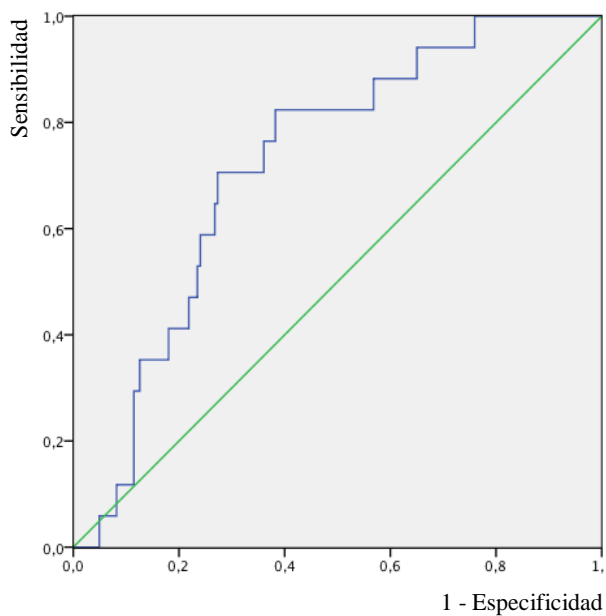
Los valores de rendimiento obtenidos fueron:

- Sensibilidad: 5,88%
- Especificidad: 93,44%
- Acierto: 86%
- Valor predictivo positivo: 7,69%
- Valor predictivo negativo: 91,44%
- Razón de verosimilitud para test positivo: 0,9
- Razón de verosimilitud para test negativo: 1

## B) Modelo de redes neuronales artificiales.

Tras aplicar el modelo de redes neuronales artificiales en el grupo de generalización, la curva ROC obtenida mostró una **ABC de 0,72** (IC 95%: 0,61-0,83).

**Figura 26.** Curva ROC del modelo predictivo de RNA en el grupo de generalización para determinar la pérdida del injerto al año de la intervención.





Tras aplicar el umbral de 0,252 correspondiente, la matriz de confusión obtenida con la aplicación del modelo basado en RNA para predecir la pérdida del injerto al año del trasplante queda reflejada en la siguiente tabla.

**Tabla 45.** Matriz de confusión del modelo de RNA para predecir la pérdida del injerto al año del trasplante en el grupo de generalización.

		<u>Realidad</u>	
		Pérdida (+)	No pérdida (-)
<u>Predicción</u>	Pérdida (+)	5	23
	No pérdida (-)	12	160

Por tanto, los valores de rendimiento obtenidos fueron:

- Sensibilidad: 29,41%
- Especificidad: 87,43%
- Acierto: 82,5%
- Valor predictivo positivo: 17,86%
- Valor predictivo negativo: 93,02%
- Razón de verosimilitud para test positivo: 2,3
- Razón de verosimilitud para test negativo: 0,8

## **5.4. COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LOS MODELOS DESARROLLADOS CON LAS REDES NEURONALES ARTIFICIALES Y LA REGRESIÓN LOGÍSTICA.**

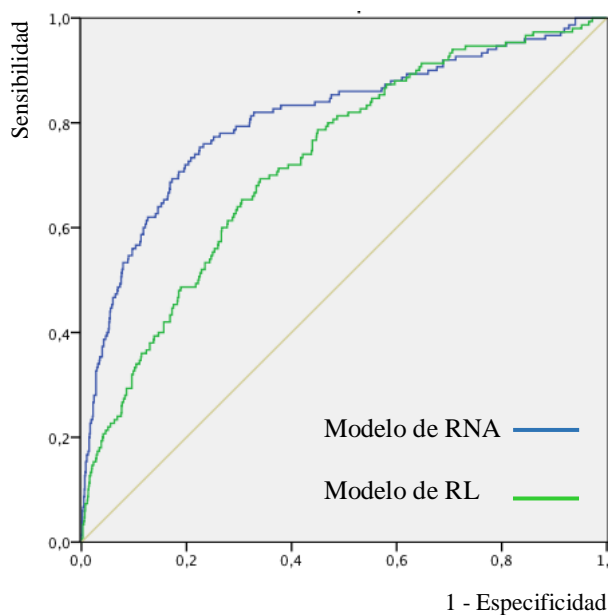
### **5.4.1. Modelos predictivos de mortalidad del receptor relacionada con el procedimiento al año del trasplante.**

#### **5.4.1.1. En el grupo de desarrollo.**

Al comparar las ABC de los modelos creados con la RL y el sistema de RNA en la muestra de pacientes del grupo de desarrollo para predecir la mortalidad del receptor, mediante el método y tabla de Hanley, se demostró que el ABC del modelo de RNA (0,81) fue diferente de forma significativa a la del modelo de RL (0,73) con un valor de  $p < 0,001$ .

Tal y como se advierte en la siguiente figura, al comparar ambas curvas **se rechaza la hipótesis nula** ( $p < 0,05$ ), y por tanto queda demostrada la diferencia entre ambas curvas y la superioridad gráfica del modelo de RNA.

**Figura 27.** Comparación de las curvas ROC de los modelos obtenidos con RNA y RL para determinar la mortalidad del receptor relacionada con el procedimiento al año de la intervención en el grupo de desarrollo.



Como se comentó en la metodología, también se analizó el grado de concordancia entre los resultados predictivos de ambos modelos. La matriz de concordancia que compara los resultados predictivos de ambos modelos se muestra en la Tabla 46.

**Tabla 46.** Matriz de concordancia entre los modelos obtenidos con RNA y RL para determinar la mortalidad del receptor relacionada con el procedimiento al año de la intervención en el grupo de desarrollo.

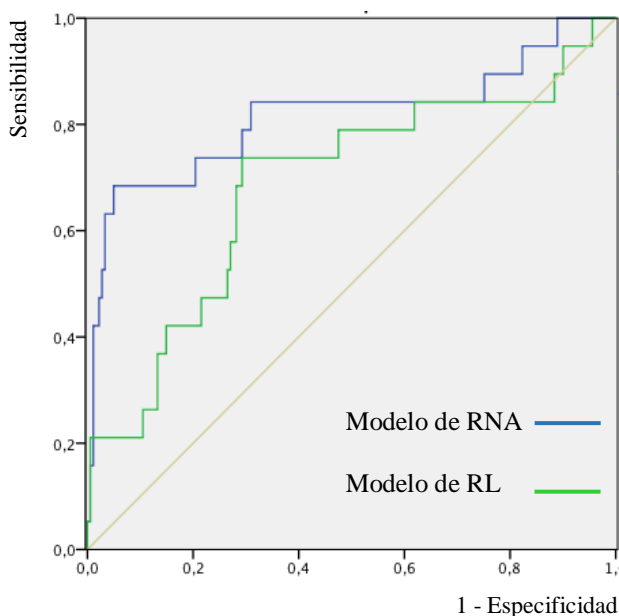
		<u>Redes neuronales artificiales</u>	
		Fallecido (+)	Vivo (-)
<u>Regresión</u>	Fallecido (+)	99	103
	<u>Logística</u>	Vivo (-)	84

El coeficiente Kappa fue de 0,42 (SE 0,05), por lo que la concordancia entre los modelos podría considerarse como moderada.

### 5.4.1.2. En el grupo de generalización.

Al comparar las ABC de los modelos predictivos creados con la RL y el sistema de RNA en la muestra de generalización para predecir la mortalidad del receptor, mediante el método y tabla de Hanley, no se advirtieron diferencias significativas ( $p = 0,081$ ). Mientras que el ABC del modelo de RNA fue de 0,82, en el de RL fue de 0,68. Como se advierte en la siguiente gráfica y a pesar de que **no se puede rechazar la hipótesis nula** ( $p > 0,05$ ), la curva que representa el modelo de RNA abarca una mayor área y se encuentra más desplazada hacia el borde superior e izquierdo de la gráfica en todo momento que la que representa el modelo de RL.

**Figura 28.** Comparación de las curvas ROC de los modelos obtenidos mediante RNA y RL para determinar la mortalidad del receptor relacionada con el procedimiento al año de la intervención en el grupo de generalización.



Se analizó el grado de concordancia entre los resultados predictivos de ambos modelos, mostrándose a continuación la matriz de concordancia que compara sus resultados predictivos.

**Tabla 47.** Matriz de concordancia entre los modelos obtenidos con RNA y RL para determinar la mortalidad del receptor relacionada con el procedimiento al año de la intervención en el grupo de generalización.

		<u>Redes Neuronales Artificiales</u>	
		Fallecido (+)	Vivo (-)
<u>Regresión</u>	Fallecido (+)	17	19
	<u>Logística</u>	Vivo (-)	21

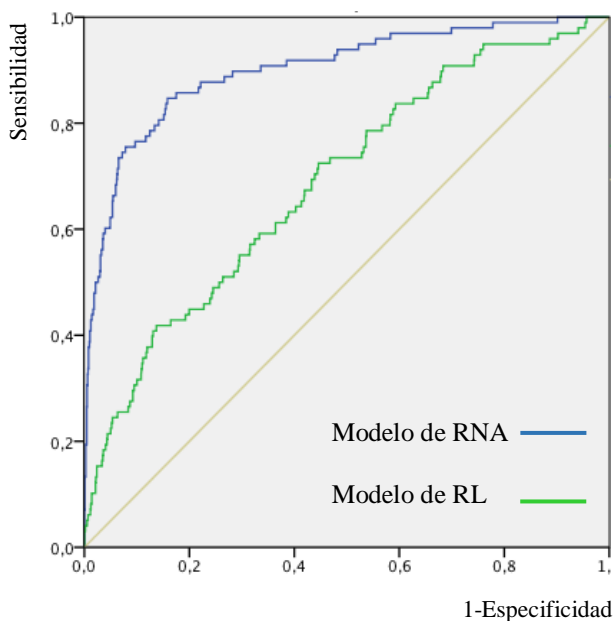
El coeficiente Kappa fue de 0,34 (SE 0,10), por lo que la concordancia entre los modelos podría considerarse baja.

## 5.4.2. Modelos predictivos de pérdida del injerto al año del trasplante.

### 5.4.2.1. En el grupo de desarrollo.

Al comparar las ABC de los modelos predictivos creados con la RL y el sistema de RNA en la muestra de desarrollo para predecir la pérdida del injerto, se demostró que el ABC del modelo de RNA (0,9) y la del modelo de RL (0,69) son diferentes de forma estadísticamente significativa ( $p < 0,0001$ ). Como se advierte en la siguiente gráfica, al comparar ambas curvas **se rechaza la hipótesis nula** ( $p < 0,001$ ) y se evidencia una clara superioridad del modelo de RNA.

**Figura 29.** Comparación de las curvas ROC de los modelos obtenidos mediante RNA y RL para determinar la pérdida del injerto al año de la intervención en el grupo de desarrollo.



Se analizó el grado de concordancia entre los resultados predictivos de ambos modelos, mostrándose la matriz de concordancia que compara sus resultados predictivos en la Tabla 48.

**Tabla 48.** Matriz de concordancia entre los modelos obtenidos con RNA y RL para determinar la pérdida del injerto al año de la intervención en el grupo de desarrollo.

		<u>Redes Neuronales Artificiales</u>	
		Pérdida (+)	No pérdida (-)
<u>Regresión</u> <u>Logística</u>	Pérdida (+)	23	39
	No pérdida (-)	106	1067

El coeficiente Kappa fue de 0,19 (SE 0,04), por lo que la concordancia entre los modelos podría considerarse como muy baja.

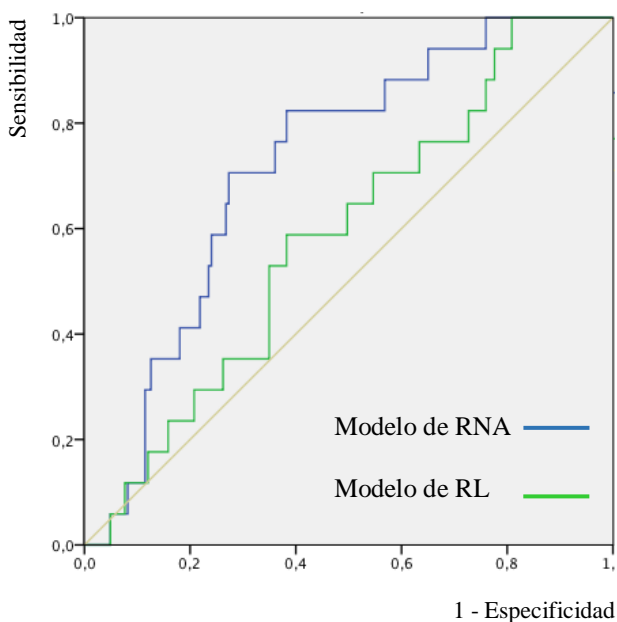


#### 5.4.2.2. En el grupo de generalización.

Al comparar las ABC de los modelos predictivos creados con la RL y el sistema de RNA en la muestra de generalización para predecir la pérdida del injerto, mediante el método y tabla de Hanley, no se advirtieron diferencias significativas ( $p = 0,077$ ), a pesar de ser mayor el ABC del modelo de RNA (0,72) frente la de la RL (0,58).

Como se advierte en la siguiente gráfica y a pesar de que **no se puede rechazar la hipótesis nula** ( $p$  discretamente superior a 0,05), la curva que representa el modelo de RNA abarca una mayor área que la que representa el modelo de RL.

**Figura 30.** Comparación de las curvas ROC de los modelos obtenidos mediante RNA y RL para determinar la pérdida del injerto al año de la intervención en el grupo de generalización.



Se analizó el grado de concordancia entre los resultados predictivos de ambos modelos, mostrándose la matriz de concordancia que compara sus dichos resultados en la Tabla 49.

**Tabla 49.** Matriz de concordancia entre los modelos obtenidos con RNA y RL para determinar la pérdida del injerto al año de la intervención en el grupo de generalización.

		<u>Redes Neuronales Artificiales</u>	
		Pérdida (+)	No pérdida (-)
<u>Regresión</u> <u>Logística</u>	Pérdida (+)	6	7
	No pérdida (-)	22	165

El coeficiente Kappa fue de 0,22 (SE 0,10), por lo que la concordancia entre los modelos podría considerarse baja.

# DISCUSIÓN



El trasplante hepático es un procedimiento complejo que ha ido mejorando sus resultados con el paso del tiempo, objetivándose un aumento global de sus tasas de supervivencia. Actualmente España es uno de los países con mayor tasa de donación por habitante y uno de los primeros en número de trasplantes hepáticos realizados anualmente.

Debido a los buenos resultados obtenidos, el número de candidatos con indicación para la realización del procedimiento se ha incrementado con el paso del tiempo. Esto, junto a la escasez actual de donantes hace que la diferencia entre el número de receptores incluidos en lista de espera y el número de pacientes trasplantados sea cada vez mayor en todos los grupos de trasplante. A modo de ejemplo, en Estados Unidos durante la década de los años 90 el número de pacientes que se incluyeron en lista de espera se multiplicó por 12 y el número de pacientes fallecidos en espera de un trasplante también se multiplicó por 6<sup>1</sup>. Por tanto, uno de los principales objetivos en este campo continua siendo optimizar el manejo de estas listas de espera.

Las numerosas iniciativas y propuestas coordinadas en nuestro país desde la ONT con la intención de incrementar el número de donantes parecen haber llegado a su máximo rendimiento y la cifra anual de donaciones se ha estabilizado en los últimos años. Es por ello que, ante la demanda creciente de receptores hepáticos en lista de espera, se hayan planteado alternativas como la ampliación de los criterios de selección de los donantes, donantes a corazón parado o los donantes vivos o *split*. Sin embargo, todas ellas han mostrado peores resultados de supervivencia frente a los donantes cadáver en muerte encefálica.

La aplicación de medidas y escalas de valoración del estado funcional y hepático como el sistema MELD, ayudan a optimizar la priorización y disminuir la mortalidad en la lista de espera. Otros avances en terapias inmunosupresoras, líquidos de preservación y técnicas quirúrgicas han permitido mejorar los resultados, consiguiendo disminuir la mortalidad a corto y largo plazo tras el trasplante hepático.

Sin embargo, a pesar de todas esas medidas, en torno a un 10-20% de los pacientes trasplantados habrán fallecido o perdido el injerto al año de la intervención, según la bibliografía actualmente publicada<sup>65,66</sup>.

Es conocido que la presencia de determinados factores de riesgo dependientes de los receptores y ciertas características de los donantes e injertos se relacionan con un peor pronóstico y resultado de supervivencia a largo plazo tras el trasplante, así como que la combinación de muchas de ellas está gravada con un alto riesgo de mortalidad del receptor o pérdida del injerto. Así, pacientes con cirrosis por VHC que son trasplantados con injertos provenientes de donantes mayores de 60 años presentan una peor supervivencia con respecto a aquellos que son trasplantados con injertos de donantes más jóvenes<sup>120</sup>. Del mismo modo, el hecho de que el donante sea una mujer y el receptor un varón aumenta la probabilidad de fallo del injerto según algunos estudios publicados<sup>97</sup>. Por tanto, los resultados finales dependen en gran medida de las características de receptor y donante y de la combinación entre ellas.

En este punto es donde se ha centrado el objetivo del presente estudio, al considerar que una selección adecuada del receptor más idóneo para

un determinado hígado y donante puede mejorar los resultados de supervivencia y el coste-utilidad del trasplante hepático a largo plazo. Así, la utilización más selectiva de los injertos para receptores cuya mortalidad estimada fuera inferior, disminuiría el número de complicaciones postoperatorias, de fallos del injerto, de trasplantes y del coste global del procedimiento, optimizando los resultados y consiguiendo una más rentable utilización de los recursos que disponemos en la actualidad. Este concepto denominado *matching* entre donante y receptor está basado en 3 premisas principales, según refiere J. Briceño<sup>2</sup>:

- 1.- Priorización de los casos más graves.
- 2.- Aumento de la utilidad, buscando obtener el máximo beneficio total.
- 3.- Beneficio social reflejado en el coste-efectividad global del proceso.

Con un elevado número de pacientes, un seguimiento superior a 15 años y una importante experiencia clínica en muchos centros españoles se dispone de multitud de datos para la realización de estudios consistentes que permitan evaluar y predecir el resultado clínico tras el trasplante hepático, pudiendo diseñar modelos predictivos que estimen con fiabilidad la mortalidad de los receptores tras este procedimiento. Con ello se pretende seleccionar aquellos receptores en los que se prevea una mortalidad tras el trasplante baja para un órgano en concreto, optimizando en consecuencia, los resultados de supervivencia y utilidad del proceso.

En su aplicación clínica, estos modelos podrían complementar al sistema MELD empleado actualmente para la priorización en lista de espera de los receptores hepáticos. Este sistema es competitivo y prioriza a los pacientes

con mayor riesgo frente a otros con estadios funcionales menos graves. El objetivo de la aplicación clínica de estos modelos sería por tanto, poder seleccionar, una vez conocidas las características del injerto ofertado, aquel receptor que, estando en las primeras posiciones de la lista de espera, presente un menor riesgo de mortalidad a largo plazo con dicho injerto. Con ello se busca el beneficio global para el conjunto de los receptores frente al beneficio individual de un caso concreto, ya que la escasez de órganos limita en gran medida el número de procedimientos a realizar.



## 6.1. ESTRUCTURA DEL TRABAJO.

Tomando como base una amplia serie temporal con elevado número de casos, así como un largo seguimiento de los pacientes sometidos a un trasplante hepático, se ha diseñado una base de datos que, tras la recopilación de forma retrospectiva de diferentes variables, ha permitido obtener modelos predictivos de la mortalidad del receptor y pérdida del injerto hepático al año del procedimiento con dos metodologías distintas: la regresión logística y el sistema de redes neuronales artificiales.

La población del estudio comprende pacientes con hepatopatías terminales sometidos a un trasplante hepático en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia desde Noviembre de 1994 hasta Diciembre de 2008 (grupo de desarrollo), siendo excluidos una serie de casos que presentan por sí mismos un pronóstico y manejo *a priori* diferente, como es el caso de los retrasplantes, al considerarlos pacientes más complejos, con un peor pronóstico de base, que precisan cirugías más laboriosas y asocian mayor morbimortalidad.

En este mismo sentido, se han excluido también los casos de trasplantes dominó, combinados y *split*, ya que son escasos en número y diferentes en cuanto a manejo, indicaciones, complicaciones y presentan tasas de mortalidad de receptor y pérdida de injerto más elevadas<sup>91</sup>.

Todos los datos empleados para el diseño del modelo y su validación provienen de pacientes estudiados preoperatoriamente por el mismo equipo multidisciplinar, trasplantados por cirujanos con experiencia y sometidos

posteriormente a un estrecho seguimiento y control evolutivo con recogida de datos según protocolos establecidos, habiendo sido evaluados y tratados de manera sistemática en base a vías clínicas.

Las dos variables resultado del estudio fueron la mortalidad del receptor y la pérdida del injerto al año del trasplante hepático. Ambas se encuentran relacionadas entre sí, ya que una de las consideraciones para determinar la pérdida del injerto es el fallecimiento del receptor por fallo del hígado implantado. Por otro lado, una de las causas de mortalidad del receptor es la pérdida del injerto por fallo primario, rechazo o recidiva de la enfermedad, causas que suponen el 4% de la mortalidad global de la serie. Este hecho obvio queda demostrado tras la realización del estudio mediante tablas de contingencia, donde se establece la relación estadísticamente significativa entre las pérdidas de los injertos y los fallecimientos de los receptores en el grupo de desarrollo y generalización del estudio.

Se ha acotado la mortalidad del receptor a aquella relacionada directamente con el procedimiento, a fin de que la predicción sea lo más fiable posible. En un alto porcentaje de pacientes trasplantados las causas de fallecimiento se encuentran relacionadas con alguna complicación asociada al procedimiento del trasplante. Así, en el grupo de desarrollo en torno al 25% de los receptores fallecidos lo hicieron a consecuencia de enfermedades sistémicas, en principio no relacionadas con el trasplante hepático y sus tratamientos asociados, casos sobre los que nuestro modelo predictivo obtendría resultados menos fiables.

Tras una amplia revisión de la bibliografía actual sobre los posibles

factores que pueden influir en la pérdida del injerto y en la mortalidad del receptor después de un trasplante hepático, se han seleccionado un total de 29 variables del receptor, donante e injerto, de fácil acceso y sencillas de recopilar en la práctica clínica y en el momento pretrasplante, para diseñar un modelo predictivo práctico y real que permita estimar el riesgo de mortalidad de receptor y pérdida del injerto al año del trasplante.

La mayor parte de las variables recopiladas son datos objetivos obtenidos de las historias clínicas, variables epidemiológicas, analíticas y resultados de pruebas de imagen, por lo que la subjetividad a la hora de su recopilación queda limitada únicamente a 2 variables: el grado de esteatosis macroscópica del injerto y el grado de arterioesclerosis del donante. En este sentido, hay trabajos publicados<sup>204</sup> que, en cortas series de casos, demuestran que la valoración macroscópica del injerto por parte del cirujano podría descartar órganos para trasplante cuyo estudio histológico muestra cifras de macroesteatosis menores del 30%, lo que se considera inasumible ante la escasez actual de injertos. Como ya dijimos anteriormente, en el estudio se han incluido variables que conocemos con suficiente antelación a la realización del trasplante ya que el resultado definitivo del estudio histológico de la biopsia del injerto se conoce habitualmente tras la realización del implante (biopsia diferida), a no ser que haya dudas en la evaluación macroscópica durante la extracción y se precise el apoyo del diagnóstico histológico. En este estudio, la subjetividad de esta variable queda limitada al ser muy reducido el número de cirujanos que realizan la extracción y evaluación macroscópica del injerto en el donante y, por tanto, presentan una mayor uniformidad de criterios.

En el mismo sentido, pero en menor medida, la clasificación Child, que incluye datos dependientes del evaluador, podría considerarse como una variable sujeta a cierto grado de variación subjetiva por parte de cada profesional. Sin embargo, la subjetividad de esta variable está limitada debido a que el equipo de hepatólogos que evalúa estos pacientes es muy reducido.

Las variables del modelo que resultarían más problemáticas a la hora de disponer de información sobre las mismas con suficiente antelación al trasplante son también el grado de esteatosis macroscópica del injerto y de arterioesclerosis del donante, para lo cual se precisa una programación y preparación adecuada en espera del resultado de la evaluación de estos parámetros por el cirujano extractor. El resto de las variables, tanto del receptor como del donante, son conocidas con anterioridad a la realización de la extracción del órgano y podrían archivarse y actualizarse en una base de datos, para poder aplicar el modelo y determinar con rapidez la predicción de mortalidad del receptor para ese donante en concreto.

Un elemento a destacar es que hay variables que han mostrado tener una importante influencia de manera individual sobre el resultado, y, a su vez, están relacionadas entre sí o incluidas en otras. Como ejemplo, en el caso de la puntuación Child, para su determinación se precisa el conocimiento de otras variables como la albuminemia, bilirrubinemia e índice de Quick, que también están incluidas como variables aisladas en el estudio.

En el caso del diagnóstico etiológico del receptor y la presencia de hepatocarcinoma, ambas variables se encuentran relacionadas entre sí, aunque

cada una tiene una importancia individual diferente en el resultado final del estudio.

Entre las variables empleadas se pueden establecer muchas otras relaciones, como entre el diagnóstico etiológico y el tipo de indicación (urgente o electiva), la toma de medicación diurética y la nefropatía del receptor, el IMC y el riesgo cardiovascular del receptor o la edad y la causa de muerte del donante, relacionadas en ocasiones con la presencia de arterioesclerosis o el grado de esteatosis macroscópica del injerto. Es aquí dónde la regresión logística está limitada y dónde pensamos que las redes neuronales artificiales aportan beneficios para detectar relaciones múltiples y complejas, muchas veces no lineales, entre las variables del estudio, pudiendo mejorar así los resultados predictivos.

La identificación de las interacciones o confusiones no forma parte de los objetivos de este trabajo (al estar centrado en la predicción), pudiendo este punto suponer una limitación para los modelos lineales como la regresión logística. No obstante se ha comprobado que el factor de inflación de la varianza es pequeño ( $< 2,5$ ) y no hay colinealidades que invaliden los resultados del modelo lineal<sup>3</sup>. No obstante las dependencias entre variables existen y pueden no ser lineales, presentando las redes neuronales la ventaja de permitir relaciones complejas y facilitar que se estudie, de manera conjunta, la relevancia de las variables dentro de los modelos predictivos creados.

Una vez determinadas las variables a emplear en el estudio se procedió a la recopilación retrospectiva de los datos sobre un total de 1235 receptores en el grupo de desarrollo (desde Noviembre de 1994 hasta Diciembre de

2008) y 200 en el grupo de generalización utilizado como validación interna del modelo predictivo (desde Enero de 2009 hasta Febrero de 2011).

El número de trasplantes realizados anualmente en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe ha mostrado una tendencia claramente ascendente llegando a un máximo en el año 1998, a partir del cual el número de procedimientos anuales se ha mantenido estable, datos muy semejantes a los registrados en el global del territorio español<sup>4</sup>. En cuanto al porcentaje de trasplantes realizados de forma urgente en este centro es semejante al publicado en otras series y cercano al 3%<sup>102</sup>.

Evidentemente, al ser una serie recopilada en un amplio periodo de tiempo y de forma retrospectiva, los avances y variaciones técnicas aplicadas en el manejo de estos pacientes han podido influir en cierta medida en los resultados obtenidos. Así, el líquido de perfusión utilizado para la preservación de los órganos ha cambiado, habiéndose empleado la solución de Wisconsin en la mayoría de los casos y siendo la solución de Celsior la utilizada en la actualidad.

Con el paso de los años se han producido otros avances en el manejo postoperatorio de estos pacientes, desde la mejora en los cuidados en la Unidad de Reanimación hasta la aplicación de nuevas terapias inmunosupresoras y antivirales, favoreciendo y mejorando la calidad de vida y supervivencia de los receptores.

En lo que se refiere a la técnica quirúrgica se han mejorado diferentes aspectos, como la adquisición de mayor experiencia práctica de los

profesionales, la realización de maniobras específicas y el empleo de diferentes tecnologías que han permitido disminuir las complicaciones intraoperatorias. Del mismo modo, el manejo de muchas complicaciones postoperatorias se realiza en la actualidad con técnicas menos invasivas de radiología intervencionista.

En el mismo sentido también se han producido cambios evolutivos en las características de los receptores y donantes a lo largo del tiempo, lo cual hace más heterogénea la serie de estudio. Dicha heterogeneidad y variabilidad de una serie tan amplia permite generalizar con mayor fiabilidad el modelo en otros grupos con pacientes y formas de actuación clínica algo diferentes a las detalladas en este trabajo.

En términos de supervivencia de los receptores hepáticos en el grupo de desarrollo, los resultados son semejantes a los publicados en otras series, con cifras superiores al 80% al año de la intervención<sup>65</sup>. En el grupo de desarrollo, la supervivencia al año fue del 87,9% y la del injerto del 92,1%, datos semejantes a lo publicado en la literatura<sup>5</sup>. Por otro lado, el porcentaje de supervivencia relacionada con el procedimiento al año del trasplante en el grupo de generalización fue del 90,5%, algo superior a la del grupo de desarrollo. En cuanto a las cifras de supervivencia del injerto al año de la intervención fueron del 91,5% en el grupo de generalización, cifras similares a las publicadas por otros grupos<sup>275</sup>.

Es llamativo que la supervivencia del receptor se mantenga estable con el paso del tiempo o que su mejora haya sido escasa, quizás porque, existan diferencias entre los grupos estudiados y porque, a pesar de los

avances técnicos y médicos, los pacientes sometidos a un trasplante hepático, presentan un peor estado general, más comorbilidades y un grado más avanzado de su enfermedad hepática, siendo además los injertos de una peor calidad.

A pesar de provenir todos los receptores del estudio de una región específica de España, comparando los datos descriptivos con los de otras grandes series publicadas tanto a nivel nacional como mundial, no se advierten importantes diferencias<sup>274</sup>. Así, la mediana de edad de los receptores fue de 54 años en el grupo de desarrollo y de 55 en el generalización, semejante a la publicada por la ONT a nivel nacional<sup>274</sup>, siendo el porcentaje de mayores de 60 años del 25%, acorde a lo publicado por el registro europeo con un porcentaje superior al 20%<sup>6</sup>.

Tanto en el grupo de desarrollo como en el de generalización en torno al 70% de los receptores eran varones. En el grupo de generalización más de 50% de receptores presentaban algún factor de riesgo cardiovascular asociado, dato algo inferior al del grupo de desarrollo (62,3%). En torno al 10% de los receptores de ambos grupos presentaban nefropatía y más del 60% precisaban tomar algún diurético para el control de la sintomatología, datos semejantes a los que aportan otros trabajos publicados<sup>99</sup>.

Las principales indicaciones para la realización de un trasplante fueron las cirrosis debidas a las infecciones crónicas por el virus de la hepatitis C y la secundaria a la ingesta de alcohol, al igual que muestra el registro europeo<sup>4</sup> y sin diferencias significativas entre los grupos de desarrollo y generalización.



A diferencia de la clasificación empleada en el registro europeo, en el estudio se ha separado el diagnóstico de hepatocarcinoma en otra variable diferente, ya que, la mayor parte de estos tumores se desarrolla sobre un hígado patológico por otra etiología, principalmente una cirrosis alcohólica o una infección crónica por el VHC o VHB, siendo únicamente el 6,5% de los casos recogidos en el presente estudio (26 de los 400 receptores con hepatocarcinoma trasplantados), pacientes con hepatocarcinoma sobre un hígado sano o patológicamente afecto por alguna enfermedad diferente a la cirrosis posthepatitis viral y enólica. Acorde con estos resultados, en un estudio alemán con más de 1.000 pacientes diagnosticados de hepatocarcinoma, el 93,3% desarrolló dicho tumor en el contexto de una cirrosis alcohólica o secundaria a una infección crónica por el VHB o VHC<sup>7</sup>.

El porcentaje de casos que fueron sometidos a trasplante que presentaban infección por el VHC está próximo al 50% tanto en el grupo de desarrollo como en el de generalización, cifra acorde a los registros americano y europeo<sup>8</sup>.

Con el paso de los años y apoyados en la evidencia clínica publicada, las indicaciones quirúrgicas en determinadas circunstancias han evolucionado, incrementándose en etapas más recientes el número de pacientes trasplantados con hepatocarcinoma, con serología positiva para el VIH y de aquellos con importantes comorbilidades asociadas.

El grupo mayoritario de pacientes que son sometidos a un trasplante hepático pertenecen al grupo C de la clasificación de Child en la mayor parte de las series publicadas, suponiendo el 40% del total<sup>99</sup>, datos muy similares

a los obtenidos en el presente trabajo, con un 44% en el grupo de desarrollo y un 51% en el de generalización. Esta diferencia entre los grupos del estudio, como se comentó anteriormente, avala el peor estado de los receptores más recientes.

Dentro de los parámetros analíticos estudiados, no advertimos diferencias importantes con respecto a los datos publicados en otros trabajos<sup>99</sup> ni entre los grupos de desarrollo y generalización del estudio, con cifras medias de bilirrubinemia de 2,7 y 3,1 mg/dl respectivamente, creatinina sanguínea de 0,9 mg/dl en ambos grupos (datos semejantes a los datos publicados por la UNOS<sup>97</sup> con cifras de 3,5 mg/dl y 1 g/dl respectivamente), albuminemia de 3,2 y 3,1 g/dl (semejante a lo publicado por el grupo de I. Bilbao<sup>99</sup>), e índice de Quick del 58 y 62% respectivamente.

En el estudio vascular realizado previamente al trasplante, la mayor parte de los pacientes (el 85,3% en el grupo de desarrollo y el 92,5% en el generalización) presentaban una vena porta normal o con trombosis que ocupaba menos del 50% de su luz, cifras similares a lo publicado en otras series<sup>167</sup>, con datos de trombosis portal en torno al 9%.

Por otro lado y como se adelantó anteriormente la calidad de los injertos implantados ha ido empeorando con el paso del tiempo debido al aumento del porcentaje de donantes subóptimos<sup>70</sup> en los últimos años.

Estos donantes presentan cada día edades más avanzadas<sup>70</sup> (mediana de edad en el grupo de generalización de 62 años frente a los 51 años del grupo de desarrollo), representando el grupo etario mayor de 60 años el 23% del total en

el grupo de desarrollo, datos comparables a los publicados por el registro europeo con un 20% de mayores de 50 años<sup>276</sup>. Este incremento significativo de la edad ( $p < 0,001$ ) conlleva un aumento de los factores de riesgo cardiovascular asociados, mostrando los resultados de este estudio que hasta el 75% de los donantes del grupo de generalización presentaban factores de riesgo cardiovascular asociados, frente al 60,9% del grupo de desarrollo.

Del mismo modo se ha ido modificando la causa de fallecimiento de los donantes, siendo cada vez más numerosas las muertes debidas a accidentes cerebrovasculares (el 76% en el grupo de generalización frente al 61,9% del grupo de desarrollo) en detrimento de los accidentes de tráfico (el 6% en el grupo de generalización frente al 23,6% del grupo de desarrollo), que era la principal causa de mortalidad en los donantes de épocas más antiguas<sup>70</sup>.

En el grupo de desarrollo, el tiempo medio de estancia en la UCI de los donantes fue de 2 días, por debajo de los 4-5 relacionados con un mayor riesgo de mortalidad del injerto posterior<sup>192</sup>. En el grupo de desarrollo, en torno al 60% de los donantes precisaron el empleo de drogas vasoactivas para conseguir un correcto mantenimiento hemodinámico, y presentaron episodios de hipotensión arterial mantenida o parada cardiorrespiratoria el 39,5% de todos ellos. En el grupo de generalización, el 12% de los donantes habían sufrido episodios de hipotensión arterial mantenida y parada cardiorrespiratoria durante su estancia en la UCI frente al 7,8% del grupo de desarrollo.

Dentro de los valores analíticos estudiados en el grupo de los donantes, los niveles sanguíneos medios de GPT y bilirrubina se encontraban dentro de los rangos de normalidad y sin diferencias entre los grupos. En el caso

de los niveles de natremia, se obtuvieron valores medios por encima de 145 mEq/l, probablemente por la frecuente poliuria que se produce en los donantes en muerte encefálica<sup>9</sup>.

La asociación de todos estos factores de riesgo desemboca en que la calidad de los injertos a implantar se vea deteriorada y los hígados provenientes de los donantes del grupo de generalización presentan grados de esteatosis significativamente más elevados (esteatosis moderada en un 12,5% y grave en un 2,5% frente al 3,7% y 0,7% respectivamente del grupo de desarrollo), como muestran otros trabajos con porcentajes de casos más elevados de esteatosis moderada o severa en los injertos de donantes de etapas más recientes<sup>70</sup>.

Como se ha descrito, las principales diferencias entre los grupos de desarrollo y generalización existen en el conjunto de los donantes. Este hecho podría justificar que el rendimiento de los modelos creados con el grupo de desarrollo sea diferente al ser aplicado en el grupo de generalización en el caso de la pérdida del injerto, donde las características de los donantes podrían ejercer un mayor peso predictivo. En el caso de los receptores las diferencias entre los grupos no adquieren significación estadística y quizás, por ello, el modelo predictivo para la mortalidad del receptor obtiene una ABC similar en ambos grupos.

## **6.2. ESTUDIO ESTADÍSTICO Y MODELOS PREDICTIVOS.**

En base a todo lo expuesto anteriormente y con un amplio número de casos estudiados se han diseñado los modelos predictivos de RL y RNA, pretendiendo globalizar su aplicación y generalizar su aplicabilidad con independencia de técnicas o actitudes externas que puedan influir de forma no universal en todos los casos.

La aplicación de estos modelos, al estar basados en parámetros del receptor, injerto y donante, que influyen de forma global y conjunta en el resultado del trasplante, permite identificar determinados casos con elevadas probabilidades de fracaso como una posible contraindicación para el trasplante. Así, se conseguirían disminuir estos supuestos resultados desfavorables, lo que supondría un ahorro económico al reducir el gasto secundario a los años de vida perdidos, tratamiento de posibles complicaciones y retrasplantes. Además, es importante considerar que, aparte de la repercusión económica, la muerte de un receptor o la pérdida de un injerto no sólo supone el fracaso para ese paciente, sino que implica la pérdida de ese órgano para otro receptor donde probablemente hubiera sido más beneficioso.

Su integración en la práctica clínica nos conduciría a desestimar la realización de un trasplante en un receptor cuya probabilidad de mortalidad estimada al año para un órgano en concreto se encontrase por encima de un umbral fijado previamente. A la hora de fijar ese umbral, se debe considerar que los receptores con una peor situación clínica y parámetros analíticos más deteriorados tienen un elevado riesgo de fracaso y por tanto, siempre estarán

gravados con una mayor morbilidad postrasplante<sup>135</sup>.

Además, en base a su futura aplicación clínica, los modelos predictivos se han diseñado para obtener resultados discriminantes tras la fijación de un umbral determinado y no para establecer probabilidades concretas.

Teniendo en cuenta todos estos aspectos, se establecieron los distintos valores de utilidad del modelo, es decir, en base a la experiencia clínica y objetivo del estudio se definió el grado de importancia de cada uno de los posibles resultados obtenidos tras la aplicación del test. Acorde con lo expuesto en el párrafo anterior, el principal objetivo al crear el modelo predictivo es conseguir una elevada especificidad para evitar las nefastas consecuencias que conlleva la muerte del receptor o la pérdida del injerto. En base a ello, se asignó el valor relativo de utilidad más elevado (valor de 1) a los verdaderos positivos, es decir, aquellos casos en los que la predicción de fallecimiento del receptor o pérdida del injerto al año del trasplante se cumple. Así, en estos modelos se pretende acertar con mucha seguridad en este escenario clínico para evitar la realización del trasplante a un determinado receptor con un muy alto riesgo de fallecimiento o pérdida del injerto, lo que supondría importantes daños.

En el lado opuesto se encuentra la utilidad de los falsos negativos, a la que se le asignó un valor muy negativo (valor de -0,8) en comparación con el resto. En estos casos, el test falla al predecir que tanto el paciente como el injerto sobrevivirán, pero el resultado verdadero es la pérdida del injerto o receptor, con las graves consecuencias que ello conlleva, ya que ante la escasez de injertos y el aumento de los candidatos en las listas de espera es

conveniente reducir al máximo los fallos de este tipo. Además, todos los gastos que acarrearán los ingresos hospitalarios, los cuidados específicos de las complicaciones y los años de vida perdidos son otras consideraciones a tener en cuenta para reforzar esta valoración.

Por último, en un punto intermedio entre los dos casos anteriores se encuentran las utilidades de los falsos positivos y los verdaderos negativos. En ambos casos, el resultado final es la supervivencia del injerto y/o receptor. Evidentemente que el test acierte que el injerto/receptor (verdadero negativo) vaya a sobrevivir presenta un valor de utilidad más elevado (valor de 0,2) que si el test falla en su predicción (falso positivo, con un valor de -0,2). En este último caso, con la aplicación clínica del modelo predictivo, dicho receptor no hubiese sido trasplantado con ese hígado ante la predicción de fracaso según el test y el injerto hubiese sido implantado en otro paciente.

### **6.2.1. Estudio univariante.**

Previamente a la confección de los modelos predictivos se realizó un estudio univariante con el fin de tener información de la relación individual de las variables con el resultado del estudio y disponer de una base para comparar la importancia que adquieren las diferentes variables en los modelos diseñados. En el estudio univariante se consideraron como significativas aquellas variables en las que el valor de la  $p$  fue menor de 0,1 tras la aplicación de las pruebas estadísticas correspondientes, umbral superior al utilizado convencionalmente a fin de evitar la pérdida de variables que podrían tener

cierta influencia al actuar dentro del conjunto global.

En el estudio analítico univariante, se obtuvo que, tanto para estimar la mortalidad del receptor como para la pérdida del injerto, las variables relacionadas individualmente con el resultado fueron:

- nefropatía del receptor.
- diagnóstico de la cirrosis que justificó el procedimiento en el receptor.
- presencia de hepatocarcinoma.
- datos de inestabilidad hemodinámica en el donante.

Acorde con lo publicado en la literatura revisada, variables como la presencia de nefropatía en el receptor<sup>106</sup> y el diagnóstico etiológico (incluyendo los casos de hepatocarcinoma)<sup>118</sup> presentan una relación significativa con el riesgo de mortalidad del receptor y la pérdida del injerto, adquiriendo un protagonismo importante en los modelos predictivos que se han desarrollado en este estudio.

Además, otras variables que mostraron significación tras el estudio univariante en relación a la mortalidad del receptor fueron:

- edad del receptor.
- trombosis portal en el receptor.
- edad del donante.
- IMC del donante.
- presencia de arterioesclerosis en el donante.
- correlación entre los sexos de donante y receptor.



Las edades, tanto del receptor como del donante, han sido estudiadas y relacionadas significativamente con la mortalidad del receptor y la pérdida del injerto en múltiples trabajos publicados<sup>102</sup>. El RETH presenta datos que muestran una disminución del porcentaje de supervivencia del 58 al 44% cuando se comparan receptores más jóvenes frente a aquellos mayores de 60 años<sup>61</sup>.

La presencia de trombosis portal en el estudio preoperatorio del receptor implica una mayor complejidad y tiempo quirúrgico, una mayor morbilidad postoperatoria y una disminución de las cifras de supervivencia al año del trasplante en torno al 65-80%<sup>172</sup>.

El IMC y la presencia de arterioesclerosis en el donante obtuvieron una relación significativa con la mortalidad del receptor tras el estudio univariante. La presencia de IMC elevados y de arterioesclerosis en las arterias del donante son datos que indican una peor calidad del injerto a implantar en relación a las características del donante y por tanto, podría estar justificada su asociación a una peor supervivencia del receptor tras el trasplante.

La correlación de sexos entre receptor y donante ha sido estudiada en menor medida y, en ocasiones, con resultados contradictorios. En algunas series se ha visto que la supervivencia a los 2 años del trasplante pasa del 52% en el caso de receptor masculino y donante femenino hasta el 78% cuando el donante era un varón el receptor una mujer<sup>188</sup>. En este estudio, acorde con esto y otras publicaciones<sup>34,187</sup>, se ha advertido una peor evolución en los receptores de un injerto de una donante mujer, falleciendo el 14,2% de los receptores a los que se les implantó un hígado proveniente de una mujer frente al

10,7% de los que sus donantes fueron varones.

Por otro lado, otras variables, aparte de las citadas con anterioridad, que mostraron influencia significativa con la pérdida del injerto tras el estudio univariante fueron la presencia de factores de riesgo cardiovascular y el estadio Child en el receptor.

A pesar de que el resto de variables estudiadas no han mostrado relación significativa con las variables resultado del trabajo, se han incluido en los modelos matemáticos creados. En el sistema de RNA este proceder está justificado debido a que el modelo puede detectar relaciones complejas o indirectas de las variables estudiadas con el resultado final y en el modelo creado con RL hemos elegido el método de incluir todas las variables e ir pasos hacia atrás para simular la forma de proceder o actuar de las RNA.

### **6.2.2. Modelo de regresión logística.**

La regresión logística (RL) es un modelo matemático que se ha empleado tradicionalmente en el mundo de la medicina para intentar establecer relaciones entre diferentes variables independientes o de estudio y una variable binaria resultado o dependiente que normalmente es definida como vivo/muerto o sano/enfermo.

La RL ofrece resultados en forma de probabilidad y permite abordar el problema desde una perspectiva epidemiológica. Este método intenta reducir el número de variables a incorporar en su fórmula, incluyendo únicamente

aquellas con significación estadística, con lo que la información que otras variables, quizás con menos peso desde el punto de vista estadístico, pero con indudable importancia desde el punto de vista clínico, podrían aportar en el resultado global, queda restringida.

Así, para cuestiones complejas, la RL no acaba de proporcionar resultados provechosos para las necesidades del facultativo que se enfrenta a dilemas similares a la indicación de un trasplante y por ello se han intentado aplicar otros sistemas como el de las redes neuronales artificiales (RNA), que permiten establecer relaciones más complejas entre las variables. Ambos modelos matemáticos no deben ser considerados como una herramienta de diagnóstico<sup>10</sup>, sino como elementos predictores de un riesgo o probabilidad en cuanto a la evolución de un proceso<sup>11</sup> se refiere.

La regresión logística ha permitido evaluar la dificultad del problema a tratar, además de servir de referencia comparativa frente al modelo creado con las RNA, siendo aún escasas las publicaciones donde se incorpora este novedoso modelo matemático como sistema predictivo de mortalidad en el campo del trasplante hepático<sup>264</sup>.

Para el desarrollo del modelo de regresión logística se ha empleado el procedimiento de retirada secuencial basado en el cociente de verosimilitud, incorporando todas las variables para determinar la predicción de mortalidad del receptor y la pérdida del injerto al año del trasplante. En el estudio, dentro del grupo de desarrollo se dispone de un total de 1235 casos sobre los que se analizan un conjunto de 29 variables y, al no existir importantes problemas de colinealidad (factor de inflación de la varianza menor de 2), este método se

ha considerado adecuado para hacerlo de forma automática y buscar un modelo predictivo<sup>12</sup>. Algunos autores<sup>223</sup> recomiendan utilizar este tipo de estrategia, comenzando con un modelo en el que se incluyen todas las variables y las posibles interacciones de interés (modelo máximo).

Así, en el modelo predictivo para la mortalidad del receptor, las variables que se incluyeron en la fórmula final de la RL fueron:

- edad del receptor
- nefropatía del receptor
- diagnóstico etiológico de la cirrosis
- bilirrubinemia del receptor
- edad del donante
- inestabilidad hemodinámica del donante
- uso de vasopresores en el donante
- bilirrubinemia del donante

Por otro lado, en el modelo predictivo para la pérdida del injerto las variables incluidas en la fórmula final fueron:

- nefropatía del receptor
- diagnóstico etiológico de la cirrosis
- edad del donante
- inestabilidad hemodinámica del donante
- esteatosis macroscópica del donante
- niveles de GPT del donante
- hepatocarcinoma

Al compararlos, las variables que son comunes en los modelos predictivos creados con la RL, tanto para determinar la mortalidad del receptor como la pérdida del injerto, son:

- diagnóstico etiológico de la cirrosis que justificó el trasplante
- presencia de nefropatía en el receptor
- edad del donante
- datos de inestabilidad hemodinámica en el donante

El diagnóstico etiológico que justifica la realización del trasplante en el receptor es una variable de gran importancia de acuerdo con lo publicado en la literatura. Estos resultados son coherentes con la evidencia clínica, estableciéndose una peor supervivencia en pacientes con infección crónica por VHC (50-60% a los 5 años) frente a aquellos trasplantados por cirrosis enólica (próximas al 80% a los 5 años)<sup>60</sup>.

En el caso de la insuficiencia renal o nefropatía en el receptor, este parámetro ha sido incluido en diferentes modelos predictivos por la importancia que presenta sobre el resultado final del trasplante, alcanzando una OR de 5,8 con respecto a la mortalidad del receptor a los 3 meses del trasplante<sup>99</sup>.

En cuanto a lo que se refiere a la inestabilidad hemodinámica de los donantes, algunas series han demostrado la relación significativa ( $p < 0,001$ ) entre cifras mantenidas de tensión arterial sistólica por debajo de 90 mmHg con mayores grados de lesión de isquemia y reperfusión en los injertos hepáticos<sup>47</sup>.

Por otro lado, la esteatosis macroscópica y el hepatocarcinoma son

variables incluidas en el modelo predictivo de la pérdida del injerto y no en el de la mortalidad del receptor. Estos resultados transmiten la idea de que los hígados que son funcional o macroscópicamente peores con grados de esteatosis más elevados presentan una peor supervivencia o mayor porcentaje de fallos, lo que condicionará, en determinadas circunstancias, la realización de un retrasplante, proceso que permite mantener con vida al receptor. Además el antecedente de hepatocarcinoma conlleva asociado un considerable riesgo de recidiva tumoral (entre el 10-20% de los pacientes trasplantados por este motivo<sup>172</sup>), siendo ésta una de las primeras causas de mortalidad postoperatoria a largo plazo en estos pacientes.

Al comparar los resultados de los modelos predictivos con los obtenidos tras el estudio univariante se evidencian algunas diferencias que ponen de manifiesto posibles interacciones entre las variables analizadas, lo cual hace que el estudio univariante no sea ideal y que simplemente sea utilizado como una orientación o estimación de los factores implicados en el resultado. Así, en el caso de la mortalidad del receptor, existen algunas variables que, a pesar de no tener una relación significativa con el resultado tras el estudio univariante, adquieren importancia y se incluyen en la fórmula del modelo predictivo elaborado con la RL.

Estas variables son:

- bilirrubinemia del receptor ( $p=0,23$  en el estudio univariante)
- bilirrubinemia del donante ( $p=0,14$  en el estudio univariante)
- uso de vasopresores en el donante ( $p=0,21$  en el estudio univariante)

En el mismo sentido, en el caso de la pérdida del injerto existen dos variables que, a pesar de resultar significativamente relacionadas con el resultado tras el estudio univariante, no se incluyen en la fórmula del modelo de la regresión logística.

- medicación diurética en el receptor ( $p=0,03$  en el estudio univariante)
- estadio Child del receptor ( $p=0,02$  en el estudio univariante)

Llama la atención que la causa de mortalidad del donante no se relacione de forma estadísticamente significativa con la mortalidad del receptor o la pérdida del injerto tras el estudio univariante y no se incluya en ninguno de estos modelos de regresión logística, ya que es una variable que consideramos que puede ser de gran importancia clínica en el pronóstico de mortalidad, lo cual queda reflejado en la relación de la jerarquía de las variables en los modelos de RNA como se analizará más adelante. Así, la causa de mortalidad de los donantes es una de las variables que se incluye dentro de uno de los *score* más empleados como es el DRI propuesto por Feng<sup>183</sup>.

En cuanto a los resultados predictivos, las ABC obtenidas con la RL en el grupo de desarrollo para la mortalidad del receptor y la pérdida del injerto no superaron en ninguna de las curvas ROC el 0,8, con ABC de 0,72 y 0,69 respectivamente, al igual que otros trabajos publicados empleando los modelos de regresión en amplias series de pacientes<sup>208</sup>, como el de P.J. Thuluvath<sup>111</sup> con más de 23.000 casos o el de N.M. Desai<sup>154</sup> con más de 2.500 y ABC de 0,7 y 0,6 respectivamente. En base a los resultados obtenidos de ABC de las curvas ROC, la capacidad predictiva de estos modelos se considera mala (ABC: 0,6-0,7) o regular (ABC: 0,7- 0,8)<sup>218</sup> y está lejos de los valores

aceptados como mínimos para considerar aceptable su aplicación clínica ( $ABC > 0,8$ )<sup>218</sup>.

Debido a los valores de utilidad asignados en este trabajo, apoyados en el objetivo principal de evitar el mayor número de pérdidas de injertos y fallecimientos de receptores tras la realización del trasplante, la sensibilidad de los modelos es baja (38% en el modelo predictivo de la mortalidad del receptor y 18,4% en el modelo predictivo de la pérdida del injerto) en comparación con su especificidad, que alcanza el 86,6% y el 96,1% respectivamente. Del mismo modo, los valores predictivos positivos son bajos en ambos modelos y los valores predictivos negativos alcanzan cifras superiores al 90%. Con ello, se pretende que el test no falle al predecir la ausencia de mortalidad del receptor o pérdida del injerto, y así evitar trasplantar al receptor que presente una elevada probabilidad de fallecimiento.

### **6.2.3. Modelo de redes neuronales artificiales.**

Las RNA son modelos matemáticos que permiten, a través de un funcionamiento que simula el sistema nervioso animal y a partir de amplios conjuntos de datos, establecer resultados predictivos para la resolución de problemas complejos. Este método se presenta como más novedoso y de aplicación más reciente en el campo de la medicina en comparación con la RL, aunque sus características y gran plasticidad lo convierten en un sistema con un potencial teórico muy elevado para resolver problemas con un número ingente de datos y relaciones complejas y no lineales entre las variables implicadas. De



las múltiples posibilidades de RNA se optó por el Perceptrón Multicapa, al ser ésta la opción más aplicada en el ámbito sanitario.

En este modelo se establecen, a partir de unas variables de entrada, interconexiones que le permiten, tras una etapa de aprendizaje, calcular salidas para predecir la variable de interés o un resultado concreto, como es el caso que nos atañe: detectar la mortalidad de un receptor relacionada con el proceso o la pérdida de un injerto al año de un trasplante hepático a partir de una serie de variables conocidas con anterioridad.

La mayor rentabilidad de las RNA en la obtención de resultados predictivos a partir de bases de datos como la empleada en este estudio se justifica por las características de los datos clínicos utilizados y las limitaciones que presenta la regresión logística.

Así podemos realizar las siguientes consideraciones:

- Pueden y deben existir relaciones no lineales entre las variables empleadas para diseñar el modelo y entre éstas y la mortalidad del receptor y la pérdida del injerto<sup>13</sup>. Mientras que la RL identifica únicamente relaciones lineales entre cada variable y el resultado, las RNA pueden adaptarse para reconocer relaciones no lineales existentes entre la variable y el resultado<sup>281,14</sup>, consiguiendo así una forma “más real” y potente de aproximarse a la complejidad del proceso del trasplante hepático.

- Las variables empleadas para diseñar el modelo no son independientes entre sí y están interconectadas y relacionadas de

forma compleja y multidimensional<sup>283</sup>. Éste es el factor más importante que explica la superioridad de las RNA frente a la RL, ya que las primeras son capaces de reconocer relaciones más complejas entre los diversos factores y pueden por tanto ofrecer una mayor precisión en la predicción de los resultados.

- A diferencia de los modelos de RL, los sistemas basados en RNA incluyen todas las variables estudiadas, con lo que toda la información que puedan aportar, mucha o poca, queda incorporada en el modelo final.

Por otro lado, también existen ciertas limitaciones o desventajas en el empleo de las RNA como modelos predictivos. Entre ellas destacan:

- Acceso limitado a los recursos informáticos y matemáticos necesarios para desarrollar esta compleja metodología y garantizar su generalización para una aplicación global de sus modelos.

- Dificultad de interpretación en comparación con la RL, habiendo sido consideradas como “cajas negras” desde el ámbito clínico<sup>15</sup>. La falta de comprensión originada por la dificultad para explicar el resultado proporcionado por la red en términos simples es, en muchas ocasiones, motivo suficiente para desacreditarlas. La falta de interpretabilidad para conseguir una comprensión sobre las relaciones entrada y salida del modelo es uno de los principales inconvenientes de estos modelos y lo podría hacer inaceptable en función del propósito. Así, si la intención final del modelo fuese explicativa, éste no sería aceptable, pero si se

utiliza para predicción y su comportamiento es evaluado de manera rigurosa, no existen problemas para ser aceptado<sup>285</sup>.

- En ocasiones es necesario la introducción de un gran número de variables en los modelos creados con las RNA, lo cual puede resultar laborioso, siendo muchos clínicos reticentes a la introducción de un volumen tan amplio de datos, a diferencia de lo que ocurre en los modelos de RL. En el modelo presentado, a pesar de estar basado en 29 variables, todas ellas son de fácil recopilación y la mayor parte de ellas conocidas con suficiente antelación antes del trasplante.

- En muchas ocasiones los modelos creados con RNA son excesivamente grandes y complejos, con lo que su aplicabilidad real queda reducida. Sin embargo, el modelo desarrollado en este trabajo es de cómoda aplicación, pudiendo consultarse como formulario en una página web<sup>16</sup>, como veremos más adelante, y obtener resultados predictivos de forma inmediata.

El modelo de RNA del estudio se desarrolló con las mismas 29 variables seleccionadas que se transformaron en 42 una vez recodificadas las variables categóricas (*dummy*). A continuación, se creó una capa de preprocesado que combinó linealmente las variables (transformación con Análisis de Componentes Principales) y dió lugar a la información de la capa de entrada, que a su vez, se combinó y procesó en las 45 neuronas de la capa intermedia u oculta del modelo predictivo para la pérdida del injerto y en las 27 del modelo predictivo de la mortalidad del receptor. En ambos modelos se creó

una única neurona de salida: la pérdida del injerto o la mortalidad del receptor respectivamente.

De entre todas las variables incluidas, el diagnóstico etiológico que justificó la realización del trasplante en el receptor y la causa de muerte del donante fueron las que más importancia adquirieron en ambos modelos y así aparecen en las gráficas que muestran la ordenación de las variables en función de su peso dentro de los modelos creados. Del mismo modo, existe un conjunto de 13-14 variables que actúan en grupo sin las cuales el modelo neuronal no discrimina (ABC de 0,5), por lo que consideramos al conjunto de las mismas y sus interacciones la base del modelo. Estas variables recopilan información sobre la edad, estado nutricional y funcional hepático del receptor, así como de la edad y datos analíticos del donante. Ellas y todas sus relaciones suponen el pilar sobre el que se asienta la solidez del modelo y, por tanto, son fundamentales para poder conseguir resultados óptimos.

Tanto en el modelo predictivo de la mortalidad para el receptor como para la pérdida del injerto, del total de estas 14 y 13 variables respectivamente que confieren la estabilidad al modelo, en torno al 60-65% de las mismas hacen referencia a características del receptor y únicamente 4 son variables relacionadas con el donante. Considerando que, de las 29 variables que se emplearon para desarrollar el modelo global, 15 mostraban características del receptor y 12 del donante, la proporción de variables que tienen más importancia en los modelos creados se decanta del lado del receptor, reflejo en parte de la mayor influencia de las mismas en el resultado final.

Por otro lado, las variables que menos importancia parecen tener en ambos modelos son:

- niveles de creatinina sanguínea en el receptor
- IMC del donante
- esteatosis macroscópica del injerto
- tipo de indicación urgente o electiva del trasplante.

En cuanto a los niveles de creatinina, dato incluido dentro de la variable nefropatía del receptor, quizás no adquiera importancia al ser parte de una entidad mayor que la engloba e integra el conjunto de variables que dan soporte al modelo. Sin embargo en el caso del estadio Child, tanto ésta como todas las variables que se utilizan para calcularla y que se han incluido en el modelo también de forma individual, adquieren una destacada importancia y forman parte del conjunto de esas 13-14 variables que sustenta la fiabilidad del modelo. Quizás, la importancia individual de cada una de ellas es tan significativa como la derivada de su combinación en forma de otra variable como el estadio Child.

En el caso de la esteatosis macroscópica del injerto, el porcentaje de casos con esteatosis  $> 30\%$ , relacionada con mayor riesgo de mortalidad del receptor al año del trasplante<sup>206</sup>, representa menos del 1% del total. Quizás debido a este escaso número de casos dentro de la serie, el modelo de RNA no haya asignado demasiada importancia a dicha variable. Lo mismo sucede con el tipo de indicación del trasplante; el modelo neuronal no le asigna demasiada importancia a esta variable dado que el número de trasplantes urgentes

realizados representa un porcentaje muy escaso (2,7%) dentro del global de procedimientos de la serie.

Los niveles sanguíneos de GPT en el donante y la presencia de factores de riesgo cardiovascular en el receptor ocupan en los modelos predictivos de pérdida de injerto y receptor el mismo lugar en orden de importancia, siendo 2 de las 10 variables que menos influyen en el mismo.

Los días que permanecen ingresados los donantes en las UCI, la presencia de episodios de inestabilidad hemodinámica como hipotensión mantenida o parada cardiorrespiratoria y la necesidad de empleo de vasopresores en su mantenimiento ocupan posiciones cercanas y de importancia semejante en ambos modelos. Quizás la relación que existe entre ellas y su significado pronóstico sea semejante en cuanto a que reflejan los mismos aspectos que posiblemente influyen sobre la calidad del injerto a implantar.

La correlación de sexos y de grupo sanguíneo ABO ocupan lugares similares en ambos modelos y tienen una importancia intermedia, estando la segunda de ellas incluida en el conjunto de las variables-base.

Hay algunas diferencias entre los modelos, como en el caso del HCC que ocupa un lugar bajo en la importancia colectiva del modelo de pérdida del injerto y una posición intermedia en el de mortalidad del receptor. Esto confiere sentido a que muchas de las variables empleadas tienen una mayor relación y pueden predecir con mayor rentabilidad la mortalidad del receptor en comparación con la del injerto. Lo mismo sucede en el caso de los niveles

sanguíneos de bilirrubina de receptor y donante y la presencia de nefropatía en el receptor, que tienen un menor grado de importancia en el modelo para la predicción de pérdida del injerto frente a la predicción de mortalidad del receptor. En el caso del empleo de diuréticos como tratamiento previo al trasplante en el receptor, esta variable adquiere una mayor importancia dentro del modelo predictivo de pérdida del injerto.

Las ABC obtenidas en predicción de la mortalidad para receptor y de la pérdida del injerto en el grupo de desarrollo con los modelos basados en RNA superan el 0,8, cifra aceptable para justificar su empleo en la práctica clínica. Dichos modelos permiten aplicarlos con una alta especificidad (próxima al 90%), evitando así la presencia de falsos positivos y, lo que es más importante, disponer de un alto valor predictivo negativo para evitar que pacientes o injertos predichos como vivos o funcionantes, no lo estuvieran al año del procedimiento. A pesar de la alta especificidad, y gracias a una mayor ABC con respecto a la RL, la sensibilidad del modelo de RNA es muy superior a la RL (54,7% frente al 38% en el caso de la mortalidad del receptor y 66,3% frente al 18,4% en el caso de la pérdida del injerto), consiguiendo así un menor número de falsos negativos, lo que reduciría el número de fallecimientos y de injertos perdidos, mejorando la rentabilidad del proceso.

## **6.3. COMPARACIÓN DE LOS MODELOS DESARROLLADOS.**

### **6.3.1. Comparación de la importancia de las variables en cada modelo predictivo.**

De todas las variables incluidas en el modelo predictivo obtenido mediante RL para determinar la mortalidad del receptor, el diagnóstico etiológico, la presencia de nefropatía y la edad del receptor y donante se encuentran entre las 12 primeras variables según su importancia colectiva dentro del modelo de redes neuronales, lo cual muestra la gran relevancia de las mismas como predictoras del resultado, hecho avalado por otros estudios<sup>99</sup>.

Otra de las variables incluidas en la fórmula final del modelo de RL para predecir la mortalidad del receptor es el nivel de bilirrubinemia del receptor, variable que de igual modo, se encuentra dentro de las 14 más importantes del modelo de RNA y que también ha sido incluida en modelos predictivos como el de R.M. Ghobrial<sup>97</sup>.

Dentro de las variables dependientes del donante incluidas en la fórmula final de la RL, su edad y niveles sanguíneos de bilirrubina también presentan una elevada importancia el modelo creado con las RNA para predecir la mortalidad del receptor. La presencia de inestabilidad hemodinámica y el empleo de drogas vasoactivas durante el mantenimiento del donante, que forman parte de la fórmula final del modelo de RL, ocupan un



lugar medio-bajo de importancia en el sistema de RNA. Sin embargo y como ya se comentó con anterioridad, la causa de mortalidad del donante, que presenta una elevada importancia en los modelos de RNA, no aparece representada en la fórmula final de la RL. Esta variable es considerada de gran relevancia en un modelo predictivo ya que se encuentra relacionada e implicada con muchas otras, como la edad, riesgo cardiovascular, arterioesclerosis en el donante y grado de macroesteatosis del injerto, habiendo mostrado su verdadera importancia en otros modelos como el DRI<sup>183</sup>.

En el caso de los modelos predictivos para determinar la pérdida del injerto, de todas las variables incluidas en el modelo creado con la RL, la edad del donante y el diagnóstico etiológico que justificó la realización del trasplante en el receptor también tienen una importancia colectiva muy importante en el modelo de RNA. Sin embargo, otras variables incluidas en el modelo de la RL como la presencia de nefropatía del receptor junto a los datos de inestabilidad hemodinámica y los niveles sanguíneos de GPT del donante se mantienen en la parte media del gráfico que representa la importancia colectiva en las RNA.

La presencia de esteatosis macroscópica y la variable que evalúa el HCC se incluyen dentro de la fórmula obtenida en el modelo de la RL, pero ocupan un lugar bajo en el de las RNA. Desde el punto de vista clínico, en este punto la RL apoya de modo más real la importancia del HCC sobre el resultado de mortalidad tras el trasplante. En ocasiones, los modelos de RNA pueden no dar importancia a una variable que clínicamente lo parece, como ocurre en los casos en los que la información de dicha variable está contenida o relacionada

con otras, cuando la calidad de la información que aporta al modelo global no es relevante o cuando el valor de la variable es el mismo en la mayoría de las ocasiones, como por ejemplo ocurre en el tipo de indicación del trasplante, donde la mayor parte de casos se realizan de forma programada.

Por otro lado, el período de estudio, al estar acotado al primer año de seguimiento tras el trasplante, es una limitación para determinar la verdadera implicación en el pronóstico final del HCC, aconteciendo muchos casos de recidiva de la enfermedad, mortalidad del receptor o pérdida del injerto en etapas posteriores.

### **6.3.2. Comparación de los resultados obtenidos en el grupo de desarrollo.**

La manera objetiva de comparación de los resultados de los modelos predictivos diseñados se ha sintetizado en términos como el ABC, la sensibilidad, especificidad, valores predictivos positivo y negativo<sup>17</sup>, lo cual hace posible la extrapolación y la comparación con otras experiencias y modelos.

La metodología de las curvas ROC fue empleada originariamente para evaluar la potencia de pruebas diagnósticas, habiéndose extendido actualmente mucho su ámbito de utilización para evaluar las propiedades diagnósticas que tienen los modelos matemáticos<sup>18</sup>. Las únicas condiciones que deben cumplir estos modelos son que generen variables continuas y que los resultados de la clasificación sean dicotómicos, como sucede en el presente estudio:

muerte/supervivencia del receptor y pérdida/supervivencia del injerto.

Algunos trabajos publicados aportan simplemente los resultados de los modelos creados con las RNA o con la RL, sin compararlos con otros métodos estadísticos<sup>19,20</sup>. En otras ocasiones, algunos autores emplean la RL como patrón comparativo de las RNA<sup>21,22</sup>, de modo semejante al planteamiento de este trabajo. Sin embargo, metodológicamente hablando, se trata de métodos diferentes en su estrategia para llegar a la predicción. La RL establece sus cálculos empleando la totalidad de los casos para buscar el modelo más parsimonioso, es decir, el modelo con el menor número de variables que mejor explica la variable resultado. Para ello utiliza test estadísticos que le permiten determinar qué variables alcanzan o sobrepasan el nivel de significación estadística para formar parte del modelo definitivo<sup>281</sup>.

En cambio, las RNA no buscan optimizar el número de variables sino la relación entre las variables independientes y dependiente. En una primera fase (fase de entrenamiento o primera etapa del desarrollo) con tan solo una cohorte de casos (por ejemplo, escogida al azar) pero sin descartar ninguna de las variables la red encuentra las relaciones matemáticas existentes entre ellas y es capaz de presentar un modelo que alcanza una sensibilidad y especificidad satisfactorias. Para determinar cuando se ha de detener el aprendizaje se comprueba el rendimiento de la RNA con un segundo conjunto de casos denominado de validación. En dicha fase (habitualmente simultánea con la primera fase) se verifican las capacidades del sistema para el resto de los casos no empleados en el entrenamiento<sup>281</sup>. Por último, en la fase de generalización se comprueba la utilidad real del modelo en una nueva serie de casos.

Por tanto, ambos modelos son metodológicamente diferentes, aunque presentan sus resultados en términos semejantes, lo cual nos permite compararlos. En este mismo sentido, la posibilidad de disponer de las denominadas curvas ROC en ambos modelos representa una ventaja importante.

En el caso del grupo de desarrollo, al comparar ambos modelos matemáticos para predecir la mortalidad del receptor según sus ABC advertimos una diferencia significativa ( $p < 0,001$ ), con una ABC de 0,81 en el modelo de RNA frente a 0,73 de la RL. Este resultado es apoyado por el estudio de la matriz de concordancia y el coeficiente Kappa ( $K=0,42$ ), categorizando el grado de concordancia entre ambos modelos como moderada.

Dicha diferencia es más significativa ( $p < 0,001$ ) al comparar los modelos para predecir la pérdida del injerto al año del trasplante en el grupo de desarrollo, obteniendo el modelo de RNA una ABC de 0,9 frente a 0,69 del modelo de RL. Este resultado es avalado y coherente con el grado de tan bajo de concordancia entre ambos modelos obtenido tras el análisis del coeficiente Kappa ( $K=0,19$ ).

Por otra parte, al evaluar la calibración de los modelos mediante la prueba de Hosmer-Lemeshow se ha advertido que los creados en base a la RL están correctamente calibrados, a diferencia de los basados en RNA. Esto implicaría que no sería correcto entender los valores de salida de las RNA como un indicador clásico de probabilidad, lo cual no supone realmente un inconveniente, ya que la aplicación clínica del modelo de RNA se hará de

forma discriminatoria en base a un umbral fijado con las utilidades descritas.

## **6.4. APLICACIÓN DE LOS MODELOS DESARROLLADOS EN EL GRUPO DE GENERALIZACIÓN Y COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS.**

Una vez creados los modelos predictivos basados en la RL y en el sistema de RNA a partir de un grupo de desarrollo (de Noviembre de 1994 a Diciembre de 2008), dichos modelos fueron aplicados en un grupo de generalización (pacientes trasplantados desde Enero de 2009 hasta Febrero de 2011) de 200 casos nuevos y distintos que cumplían los mismos criterios de inclusión y exclusión que los del grupo de desarrollo y que fueron recopilados dentro del mismo ambiente sociosanitario y manejados clínicamente de forma similar.

En el caso de la serie de generalización, tras la aplicación de los modelos desarrollados para predecir la mortalidad del receptor, el sistema de RL obtuvo una ABC de 0,68, frente a 0,82 que consiguió el modelo de las RNA. Así, mientras que en el modelo basado en la RL la capacidad predictiva como modelo matemático se consideraría mala, en el caso del creado con las RNA podría definirse como buena y estaría justificada su aplicación clínica.

En el caso de los modelos predictivos para la pérdida del injerto, el sistema de RL obtuvo una ABC de 0,58, frente a 0,72 que consiguió el modelo de las RNA. En este caso, la capacidad predictiva como modelo matemático se consideraría pésima en el que fue desarrollado con la RL y regular en el creado con las RNA.

Por tanto, y al igual que ocurría en el grupo de desarrollo, al comparar los resultados obtenidos tras la aplicación de los modelos de RL y RNA en la muestra de generalización hemos advertido una superioridad de las RNA frente a la RL, tanto en el modelo predictivo de la mortalidad del receptor como en el de la pérdida del injerto. Sin embargo, y a diferencia de lo que ocurría en el grupo de desarrollo, dichas diferencias no llegan a ser estadísticamente significativas, a pesar de que el valor de la  $p$  es muy próximo a 0,05 (0,081 en el modelo predictivo de la mortalidad del receptor y 0,077 en el de la pérdida del injerto). Es de suponer que, al ser una muestra de 200 casos, incrementando el volumen de la misma conseguiríamos que dicha diferencia alcanzase la significación estadística, lo cual parece claro al representar gráficamente las curvas ROC (Figuras 28 y 30).

Además, tras evaluar la matriz de concordancia y obtener el coeficiente Kappa en estos casos, se categorizó en baja la concordancia ( $K=0,34$  y  $0,22$  respectivamente) entre los modelos de RL y RNA para predecir tanto la mortalidad del receptor como la pérdida del injerto, dato que apoya las diferencias existentes entre ambos modelos y los resultados obtenidos.

Como se ha detallado, los valores de las ABC obtenidos tras aplicar los modelos en el grupo de generalización son, salvo en el caso del modelo de RNA para la mortalidad del receptor, inferiores a los obtenidos en el grupo de desarrollo. Este descenso, además de considerarse lógico porque los datos empleados para crear los modelos provienen del grupo de desarrollo, podría ser reflejo de las diferencias existentes, sobre todo en el caso de los donantes, entre los 2 grupos de trabajo. Además estas diferencias se hacen más llamativas en

los modelos predictivos para la pérdida del injerto, pasando de ABC de 0,90 (RNA) y 0,69 (RL) en el grupo de desarrollo a 0,72 (RNA) y 0,58 (RL) en el grupo de generalización. Estos datos apoyan la idea de que las variables dependientes del donante tendrían una mayor influencia en la predicción de la pérdida del injerto que en la mortalidad del receptor.

Además, a pesar de que en ambos grupos los receptores presentan características similares y de que en el grupo de generalización los donantes e injertos tienen peores características y existe un mayor porcentaje de pérdida de injertos al año del trasplante (8,5%) frente al grupo de desarrollo (7,9%), la mortalidad de los receptores es menor en el grupo más reciente (9,5% en el grupo de generalización frente al 12,1% del grupo de desarrollo). Este dato podría ser reflejo de posibles diferencias no advertidas entre los grupos y la extrema complejidad del problema, sin olvidar las importantes mejoras que se han ido desarrollando en el cuidado y manejo clínico de estos pacientes. Cualquier variación en algunos de los parámetros con considerable importancia dentro de los modelos desarrollados puede haber condicionado este descenso en la capacidad predictiva y, al no ser numerosos los casos con resultado positivo (receptores fallecidos o injertos perdidos), dicho cambio adquiere un mayor protagonismo en los resultados de predicción.



## **6.5. COMPARACIÓN CON OTROS MODELOS PREDICTIVOS DE MORTALIDAD DEL RECEPTOR.**

Actualmente existen numerosos artículos publicados en relación a modelos predictivos de mortalidad tras la realización de un trasplante hepático, con resultados distintos en los diferentes grupos de trabajo.

En los modelos que emplean variables de los donantes, las que se consideran de mayor importancia y que forman parte de muchos de los *score* más ampliamente utilizados son la edad del donante y la causa de su muerte, como ocurre en el DRI de S. Feng<sup>183</sup>. Estas dos variables son de gran importancia en los modelos de RNA desarrollados en el presente trabajo. En el caso de la regresión y el estudio univariante, únicamente la edad del donante aparece incluida en las fórmulas de predicción de la mortalidad del receptor y pérdida del injerto.

Otras variables del donante incluídas en diferentes modelos y que adquieren una considerable importancia en el modelo de RNA para predecir la mortalidad del receptor al año del trasplante son los niveles sanguíneos de bilirrubina y sodio, como en el *score* Córdoba diseñado por J. Briceño<sup>257</sup>.

Por otro lado, en cuanto a las variables del receptor, la mayor parte de los modelos predictivos publicados incluyen como factores pronósticos la edad, el diagnóstico etiológico de la cirrosis que justificó el procedimiento, escalas que evalúan el estado funcional general y hepático del paciente (UNOS, MELD, Child) y la presencia de insuficiencia renal. Acorde con estos datos, la edad, la presencia de nefropatía, el estadio Child y el diagnóstico

etiológico que justificó la indicación del trasplante en los receptores son variables relacionadas de forma estadísticamente significativa con la mortalidad de receptor y la pérdida del injerto tras el estudio univariante y son incluidas dentro de los modelos de RL creados, adquiriendo una importancia considerable en los modelos de RNA.

Al igual que ocurre en el sistema de puntuación MELD, la mayor parte de las variables empleadas en el estudio son objetivas, lo que confiere a ambos sistemas un mayor grado de generalización. Por otra parte, el modelo desarrollado en este trabajo cubre algunas deficiencias del sistema MELD, que muestra pobres resultados para predecir la mortalidad del receptor tras el trasplante<sup>23</sup>. Así, el modelo desarrollado incluye variables del donante e injerto que influyen de manera independiente en el resultado del procedimiento y que el sistema MELD no considera, presentando ABC más elevadas que la mayor parte de las series publicadas que emplean el sistema MELD para este propósito.

Los resultados de las curvas ROC obtenidas en el modelo diseñado muestran ABC más amplias que aquellos que se basan únicamente en las variables del receptor como el que desarrolló J.D. Lewsey<sup>57</sup>. En dicho modelo se incluyen edad, sexo, raza, cirugía abdominal previa, tratamiento diurético, enfermedad que justificó el trasplante, grado de encefalopatía, desarrollo de las actividades de la vida diaria, ascitis, IMC y los valores sanguíneos de bilirrubina, albúmina, creatinina, sodio, potasio e INR. La curva ROC de su aplicación en el grupo de generalización presentó un ABC de 0,65, valor discretamente inferior al obtenido en el modelo desarrollado en este trabajo con

la RL (ABC: 0,68) y muy por debajo del creado con las RNA (ABC: 0,82).

Además de considerar los factores que dependen del donante y receptor de forma independiente, es importante tener en cuenta la interacción entre dichos factores y el procedimiento del trasplante<sup>85</sup>, e incluso relaciones no lineales que pasan inadvertidas para la RL. Por ello, y tras revisar la literatura publicada al respecto, se puede considerar que los modelos predictivos desarrollados con el sistema de RNA obtienen ABC superiores frente a otros modelos lineales como la RL, como lo demuestran los trabajos de V. Ibañez<sup>58</sup>, J. Briceño<sup>264</sup> y los resultados del presente estudio.

Existen multitud de modelos o *score* basados en diferentes variables de donante, receptor e injerto, como el denominado BAR<sup>263</sup> o SOFT<sup>261</sup>, descritos en la introducción del trabajo y cuyos resultados de aplicación en grupos de generalización se caracterizan por ABC de las curvas ROC próximas a 0,7.

También R.M. Ghobrial<sup>97</sup> desarrolló, utilizando la regresión de Cox, un modelo de regresión para predecir la mortalidad al año del trasplante en receptores con cirrosis por VHC a partir de unos factores de riesgo determinados, consiguiendo un ABC de 0,67, valor inferior al obtenido en nuestro trabajo. Algo similar sucede con otros modelos de regresión creados por P.J. Thuluvath<sup>111</sup> y N.M. Desai<sup>154</sup>, con ABC de 0,7 y 0,6 respectivamente para predecir la mortalidad postrasplante en los receptores.

Sin embargo, el modelo diseñado por I. Bilbao<sup>99</sup>, que también emplea la regresión logística, obtiene resultados de sensibilidad y especificidad superiores al 80% para predecir la mortalidad del paciente en los 3 primeros

meses tras el trasplante. En el modelo creado, como ya se comentó con anterioridad, a pesar de obtener una elevada especificidad, los valores de sensibilidad son inferiores a los considerados como óptimos y a los obtenidos por el grupo de I. Bilbao, sobre todo en el caso de la RL (S: 42,1%). Por otro lado, V. Ibañez creó un modelo predictivo basado en RNA para predecir el fracaso del trasplante en ese mismo periodo, con ABC de 0,81<sup>58</sup>. Quizás el horizonte de predicción a 3 meses sea más sencillo que el fijado en el presente trabajo (1 año), siendo más complejo predecir los fallecimientos y pérdidas (sensibilidad), manteniendo los mismos niveles de especificidad. Además, los diferentes valores de utilidad asignados y la escasa prevalencia del resultado estudiado (mortalidad de receptor y pérdida del injerto) que queremos predecir podrían justificar la baja sensibilidad obtenida.

El proyecto MADRE desarrollado por J. Briceño y colaboradores<sup>264</sup> se basa en un sistema de RNA que pretende asignar el órgano del donante al mejor de los primeros receptores en lista de espera, intentando combinar los principios de justicia, eficacia y eficiencia. En dicho modelo, diseñado sobre un estudio multicéntrico con más de 1.000 trasplantes se emplearon 23 variables del donante y 34 del receptor y se consiguió una capacidad de predicción de supervivencia del 88% para el modelo de aceptación del receptor para un determinado injerto, mostrando en el rechazo, una capacidad de predicción de pérdida del injerto del 66%. En este modelo, y al igual que en el trabajo presentado, se pretende obtener un beneficio global para mejorar los resultados finales del trasplante en todo el grupo de pacientes trasplantados.

## **6.6. CONSIDERACIONES Y APLICACIÓN CLÍNICA DEL MODELO DE REDES NEURONALES PARA PREDECIR LA MORTALIDAD DEL RECEPTOR RELACIONADA CON EL PROCEDIMIENTO AL AÑO DEL TRASPLANTE.**

Los resultados del estudio muestran una superioridad del modelo de RNA frente a la RL para predecir la mortalidad del receptor relacionada con el procedimiento al año del trasplante hepático. En base a esto, la aplicación clínica del modelo predictivo de RNA se plantea, de forma complementaria al método actual de priorización en lista de espera, basado habitualmente en el sistema MELD, para mejorar los resultados y eficiencia del trasplante hepático.

El modelo se aplicará en los casos que cumplan los mismos criterios de inclusión y exclusión con los que fue creado:

### **- Criterios de inclusión:**

1. Pacientes con hepatopatía terminal, receptores de un trasplante hepático ortotópico.

### **- Criterios de exclusión:**

1. Receptores menores de 14 años.
2. Receptores de un injerto hepático no completo (reducido o *split*).
3. Receptores de hígados de donantes a corazón parado.

4. Receptores de trasplantes combinados, es decir, que recibieron en la misma intervención otros órganos como riñón o pulmones.
5. Receptores sometidos a retrasplante hepático.
6. Receptores de un injerto de un trasplante hepático dominó.

Una vez aplicado el modelo predictivo, el resultado obtenido, teniendo en cuenta las utilidades asignadas en el proceso de creación del mismo es un valor que, en relación con el umbral del modelo (0,2874), permite categorizar cada caso concreto en 2 grupos:

- Si el valor obtenido es inferior al umbral considerado, el modelo asigna este caso al grupo de pacientes que estará vivo tras el primer año postrasplante. Por tanto, se considera que el trasplante se puede realizar con garantías.
- Si el valor obtenido es superior al umbral considerado, el modelo asigna este caso al grupo de pacientes que habrá fallecido durante el primer año. Por tanto, se considera que el riesgo del procedimiento es excesivo y no se realizaría el trasplante en este caso.

Así planteamos la aplicación del modelo de RNA en la práctica clínica habitual según se refleja en el siguiente protocolo:

- 1-. Activación del protocolo de donación y trasplante ante el aviso de un donante real a partir de una unidad generadora.

- 2-. Evaluación y adquisición de los datos del donante e injerto incluidos en el modelo.
- 3-. Recopilación de los datos del primer receptor en lista de espera según su priorización en base a la puntuación MELD.
- 4-. Introducción de todos los datos en un formulario accesible a través de una página web (<http://emac.uv.es/liver>) para conseguir la aplicación del modelo diseñado y obtención del resultado predictivo de mortalidad relacionada con el proceso para el receptor al año del trasplante.
- 5-. En base al resultado de la aplicación del test, se decidirá si se realiza el trasplante o se desestima. En este último caso, se aplicará el modelo al segundo receptor en lista de espera y así sucesivamente hasta encontrar un receptor en el que el modelo prediga que va a estar vivo al año del trasplante.

Figura 31. Formulario para la introducción de los datos en la página web.

<http://emac.uv.es/liver>



### PREDICCIÓN DE SUPERVIVENCIA DEL RECEPTOR AL AÑO DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

Datos del Receptor	Datos del Donante
Edad (años) <input type="text"/>	Edad (años) <input type="text"/>
BMC (Kg/m <sup>2</sup> ) <input type="text"/>	BMC (Kg/m <sup>2</sup> ) <input type="text"/>
Riesgo cardiovascular <input type="text" value="Selecciona una opción"/>	Riesgo cardiovascular <input type="text" value="Selecciona una opción"/>
Nefropatía <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí	Causa de muerte <input type="text" value="Selecciona una opción"/>
Uso de diuréticos <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí	Tiempo en UCI (días) <input type="text"/>
Estado Child <input type="text" value="Selecciona una opción"/>	Hipota o PCR <input type="text" value="Selecciona una opción"/>
Diagnóstico etiológico <input type="text" value="Selecciona una opción"/>	Uso de vasopresores <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí
MCC y crit. de Millán <input type="text" value="Selecciona una opción"/>	Natremia (mEq/l) <input type="text"/>
Bilirrubinemia (mg/dl) <input type="text"/>	Bilirrubinemia (mg/dl) <input type="text"/>
Proteinemia (g/dl) <input type="text"/>	Niveles sanguíneos GPT (U/L) <input type="text"/>
Albuminemia (g/dl) <input type="text"/>	Arterioesclerosis <input type="text" value="Selecciona una opción"/>
Creatinina (mg/dl) <input type="text"/>	Esteatosis macroscópica <input type="text" value="Selecciona una opción"/>
Índice Quick (%) <input type="text"/>	
Estado de la porta <input type="text" value="Selecciona una opción"/>	
Urgente <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Sí	

Relación Receptor-Donante
Compatibilidad ABO <input type="text" value="Selecciona una opción"/>
Correlación Sexo <input type="text" value="Selecciona una opción"/>

#### Resultado

**Riesgo BAJO de muerte por trasplante**  
Caso registrado con el código HDWS

#### Comentarios

Comentarios del caso

© IDAL - Universitat de València - 2014 Accede al estudio



La aplicación del modelo se plantea sencilla y de rápida resolución con los soportes informáticos de los que disponemos en la actualidad. Sin embargo, se deben tener en cuenta algunas consideraciones especiales:

- Existe una heterogeneidad y variabilidad considerable en los pacientes situados en los primeros puestos en lista de espera, lo que hace que las recomendaciones de aplicación del modelo no sean estrictas, considerando como candidatos aquellos pacientes en los primeros puestos con puntuaciones de MELD iguales, teniendo en cuenta cada caso de forma individual, pero considerando el beneficio global de todo el conjunto.
- Los pacientes con peores condiciones generales obtendrán normalmente mayores probabilidades de mortalidad y por tanto tendrán mayor dificultad para ser trasplantados. En este caso, el juicio clínico del responsable de la lista de espera prevalecerá para establecer la indicación definitiva en aquellos pacientes que, durante un período prudencial no hayan obtenido resultados favorables tras aplicar el modelo.
- Se controlarán a los pacientes trasplantados con la aplicación del modelo desarrollado, evaluando el porcentaje de muertes en lista de espera y la mortalidad del receptor relacionada con el trasplante durante el primer año tras el procedimiento, a fin de comparar los nuevos resultados con los antiguos y evaluar la efectividad clínica del modelo.
- En caso de que la mortalidad real del receptor obtenida durante el

primer año tras el trasplante con la aplicación del modelo propuesto sea superior a la media obtenida en los años anteriores, se suspenderá dicho protocolo de asignación de órganos.

# CONCLUSIONES



## 7. CONCLUSIONES

A partir de los resultados obtenidos y como respuesta a los objetivos planteados en este trabajo establecemos las siguientes conclusiones:

1-. A partir de un conjunto de 29 variables del donante, receptor e injerto conocidas preoperatoriamente, de fácil acceso y recopiladas en una población de 1235 casos durante un período de 15 años, se ha creado un modelo predictivo basado en redes neuronales artificiales que permite predecir la mortalidad del receptor relacionada con el procedimiento al año del trasplante con resultados válidos (área bajo la curva de 0,82 en el grupo de generalización) para su aplicabilidad clínica.

2-. Del mismo modo y a partir del mismo conjunto de variables y datos se ha creado un modelo basado en redes neuronales artificiales que predice la pérdida del injerto hepático al año del trasplante con una área bajo la curva de 0,72 en el grupo de generalización.

3-. El modelo desarrollado con las redes neuronales artificiales es superior en términos de predicción de mortalidad del receptor relacionada con el procedimiento y pérdida del injerto al año del trasplante hepático en el grupo de desarrollo, con áreas bajo la curva significativamente diferentes a las del modelo de regresión logística.

4-. La validación del modelo creado con las redes neuronales artificiales en el grupo de generalización ha presentado resultados buenos para

predecir la mortalidad del receptor (área bajo la curva de 0,81), pero algo inferiores en cuanto a la predicción de la pérdida del injerto (área bajo la curva de 0,72).

5-. La validación en el grupo de generalización del modelo de regresión logística ha presentado peores resultados, con unas áreas bajo la curva de 0,68 para el modelo predictivo de la mortalidad del receptor y de 0,58 para la pérdida del injerto.

6-. En el grupo de generalización, a pesar de que las curvas ROC reflejan gráficamente la superioridad del modelo basado en las redes neuronales artificiales frente a la regresión logística, las diferencias entre sus áreas bajo la curva no llegan a alcanzar la significación estadística ( $p = 0,081$  en el caso de la predicción de mortalidad del receptor y  $p = 0,077$  en el de la pérdida del injerto).

7-. Debido a que los resultados de rendimiento obtenidos con el modelo de redes neuronales artificiales para predecir la mortalidad del receptor relacionada con el procedimiento al año del trasplante avalan su posible utilización en la práctica clínica, hemos elaborado un protocolo de aplicación que se llevará a cabo de forma prospectiva en la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante del Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia.

# **BIBLIOGRAFÍA**





## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Cannon JA: Brief report. *Transplant Bull.* 1956;3:7.
2. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Liver Transplantation. *Hepatology.* 1984;4:107-10S.
3. Calne RY. Early days of liver transplantation. *Am J Transpl.* 2008;8:1775-8.
4. Adam R, Hoti E. Liver Transplantation: The Current Situation. *Semin Liver Dis.* 2009;29:3-18.
5. Moya A, Torres R, San Juan F, López-Andújar R, Montalvá E, Pareja E, et al. Indicaciones y resultados del trasplante hepático. *Cir Esp.* 2008;84:246-50.
6. Mon DB, Lee SG. Liver Transplantation. *Gut Liver.* 2009;3:145-65.
7. Arguedas MR, Abrams GA, Krowka MJ, Fallon MB. Prospective evaluation of outcomes and predictors of mortality in patients with hepatopulmonary syndrome undergoing liver transplantation. *Hepatology.* 2003;37:192-7.
8. Miro JM, Torre-Cisnero J, Moreno A, Tuset M, Quereda C, Laguno M, et al. ESIDA/GESITRASEIMC, PNS and ONT Consensus Document on solid organ transplant (SOT) in HIV-infected patients in Spain. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2005;23:353-62.
9. Lucey MR. Liver transplantation for alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis.* 2007;11:283-9.
10. Borel JF, Feurer C, Gubler HU, Stahelin H. Biological effects of cyclosporin A: a new antilymphocyte agent. *Agents Actions.* 1976:468-75.

11. Calne RY, White DJG, Thiru S, Evans DB, McMaster P, Dunn DC, et al. Cyclosporine A in patients receiving renal allografts from cadaver donors. *Lancet*. 1978;2:1323-7.
12. Goto T, Kino T, Hatanaka H, Nishiyama M, Okuhara M, Kohsaka M, et al. Discovery of FK 506, a novel immunosuppressant isolated from *Streptomyces tsukubaensis*. *Transplant Proc*. 1987;19:4-8.
13. Starzl TE, Todo S, Fung J, Demetris AJ, Venkataramman R, Jain A. FK 506 for liver, kidney and pancreas transplantation. *Lancet*. 1989;2:1000-4.
14. Klintmalm GB, Nashan B. The Role of mTOR inhibitors in liver transplantation: reviewing the evidence. *J Transplant*. 2014;2014:845438.
15. Pillai AA, Leitsky J. Overview of immunosuppression in liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2009;15:4225-33.
16. Tzakis A, Todo S, Starzl TE. Orthotopic liver transplantation with preservation of the inferior vena cava. *Ann Surg*. 1989;210:649.
17. Belzer FO, Southard JH. Organ preservation and transplantation. *Prog Clin Biol Res*. 1986;224:291-303.
18. Ohwada S, Sunose Y, Tsutsumi H, Iwazaki S, Aiba M, Kasahara M, et al. Celsior is superior to UW for graft preservation from non-heart-beating donors in a canine liver transplantation model. *Transplant Proc*. 2001;33:922-3.
19. Crippin JS, Terrault N, McCashland TM, Sheiner PA, Charlton M. A pilot study of the tolerability and efficacy of antiviral therapy in patients awaiting liver transplantation for hepatitis C. *Hepatology*. 2000;32:308A.

20. Lens S, Gambato M, Londoño MC, Forns X. Interferon-free regimens in the liver-transplant setting. *Semin Liver Dis.* 2014;34:58-71.
21. Freeman RB, Wiesner RH, Edwards E, Harper A, Merion R, Wolfe R. Results of the first year of the new liver allocation plan. *Liver Transpl.* 2004;10:7-15.
22. Clemente G, Díaz A. Complicaciones precoces tras el trasplante hepático. ¿podemos llegar a predecirlas?. *Rev Esp Enferm Dig.* 2008;100:121-8.
23. Zhang YC, Yang Y, Zhang Q, Li H, Wang GS, Zhang J, et al. Risk factors predicting late mortality after liver transplantation for benign end-stage liver disease. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi.* 2010;48:1083-7.
24. Souza MV, Barth AL, Alvares-da-Silva MR, Machado AR. Infections after liver transplantation in adults: data from a university hospital in southern Brazil (1996-2000). *Arq Gastroenterol.* 2007;44:128-32.
25. Avolio AW, Chirico ASA, Agnes S, Sganga G, Gaspari R, Frongillo G, et al. Prediction of 6-month survival after liver transplantation using Cox regression. *Transplant Proc.* 2004;36:529-32.
26. Huprikar S. Update in Infectious Diseases in Liver Transplant Recipients. *Clin Liver Dis.* 2007;11:337-54.

27. Rodríguez-Ariza A, Monrobel A, Martínez-Galisteo E, Alicia Padilla C, Bárcena JA, Fraga E, et al. Factores pronósticos de complicaciones postoperatorias en el trasplante hepático. *Rev Esp Enferm Dig.* 2008;100:129-38.
28. Park JM, Lake KD, Arenas JD, Fontana RJ. Efficacy and safety of low-dose valganciclovir in the prevention of cytomegalovirus disease in adult liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2006;12:112–6.
29. Saner FH, Sotiropoulos GC, Gu Y, Paul A, Radtke A, Gensicke J, et al. Severe neurological events following liver transplantation. *Arch Med Res.* 2007;38:75-9.
30. Golfieri R, Giampalma E, Morselli Labate AM, d'Arienzo P, Jovine E, Grazi GL, et al. Pulmonary complications of liver transplantation: radiological appearance and statistical evaluation of risk factors in 300 cases. *Eur Radiol.* 2000;10:1169-83.
31. Martínez-Palli G, Gómez FP, Barberà JA, Navasa M, Roca J, Rodríguez-Roisin R, et al. Sustained low diffusing capacity in hepatopulmonary syndrome after liver transplantation. *World J Gastroenterol.* 2006;12:5878-83.
32. Parrilla P, Ramírez P, Bueno F, Robles R, Rodríguez JM, Luján J. Complicaciones de la cirugía del trasplante hepático. *Cir Esp.* 2001;69:259-96.
33. Bishara A, Brautbar C, Eid A, Scherman L, Ilan Y, Safadi R. Is presensitization relevant to liver transplantation outcome? *Human Immunol.* 2002;63:742.

34. Matinlauri IH, Nurminen MM, Höckerstedt KA, Isoniemi HM. Risk factors predicting survival of liver transplantation. *Transplant Proc.* 2005;37:1155-60.
35. Filippini F, Catalano G, Oliveri F, Biancofiore G, Urbani L, Mosca F. Changing typology of brain death liver donors: characteristics and impact of risk factors on short-term outcome. *Hepatogastroenterology.* 2002;49:1395-400.
36. Rull R, Vidal O, Momblan D, González FX, López-Boado MA, Fuster J, et al. Evaluation of potential liver donors: limits imposed by donor variables in liver transplantation. *Liver Transpl.* 2003;9:389-93.
37. López-Andújar R, Orón EM, Carregnato AF, Suárez FV, Herraiz AM, Rodríguez FS, et al. T-tube or no T-tube in cadaveric orthotopic liver transplantation: the eternal dilemma: results of a prospective and randomized clinical trial. *Ann Surg.* 2013;258:21-9.
38. Torras J, Llado L, Figueras J, Ramos E, Lama C, Fabregat J, et al. Biliary tract complications after liver transplantation: type, management and outcome. *Transplant Proc.* 1999;31:2406.
39. Nardo B, Masetti M, Urbani L, Caraceni P, Montalti R, Filippini F, et al. Liver transplantation from donors aged 80 years and over: pushing the limit. *Am J Transplant.* 2004;4:1139-47.
40. Grazi GL, Cescon M, Ravaioli M, Ercolani G, Pierangeli F, D'Errico A, et al. A revised consideration on the use of very aged donors for liver transplantation. *Am J Transplant.* 2001;1:61-8.

41. Brouwers MA, de Jong KP, Peeters PM, Bijleveld CM, Klompmaker IJ, Slooff MJ. Inferior vena cava obstruction after orthotopic liver transplantation. *Clin Transplant*. 1994;8:19-22.
42. Lerut J, Tzakis AG, Brou K, Gordon RD, Iwatsuki S, Esquivel CO, et al. Complications of venous reconstruction in human orthotopic liver transplantation. *Ann Surg*. 1987;205:404-14.
43. Olthoff KM, Kulik L, Samstein B, Kaminski M, Abecassis M, Emond J, et al. Validation of a current definition of early allograft dysfunction in liver transplant recipients and analysis of risk factors. *Liver Transpl*. 2010;16:943-9.
44. Figueras J, Busquets J, Grande L, Jaurrieta E, Perez-Ferreiroa J, Mir J, et al. The deleterious effect of donor high plasma sodium and extended preservation in liver transplantation. A multivariate analysis. *Transplantation*. 1996;61:410-3.
45. Marsman WA, Wiesner RH, Rodriguez L, Batts KP, Porayko MK, Hay JE, et al. Use of fatty donor liver is associated with diminished early patient and graft survival. *Transplantation*. 1996;62:1246-51.
46. Kennedy EM, Wood RP, Shaw BW. Primary nonfunction. Is there a contribution from the back table bath? *Transplantation*. 1990;49:739-43.
47. Mor E, Klintmalm GB, Gonwa TA, Solomon H, Holman MJ, Gibbs JF, et al. The use of marginal donors for liver transplantation. A retrospective study of 365 liver donors. *Transplantation*. 1992;53:383-6.

48. Lai Q, Molinaro A, Mennini G, Nudo F, Morabito V, Corradini SG, et al. Preoperative donor scores and postoperative early measures of graft function: relevance to the outcome of liver transplantation. *Transplant Proc.* 2010;42:1209-11.
49. Deschenes M, Belle SH, Krom RA, Zetterman RK, Lake JR. Early allograft dysfunction after liver transplantation. *Transplantation.* 1998;66:302-10.
50. Neuberger J. Incidence, timing, and risk factors for acute and chronic rejection. *Liver Transpl Surg.* 1999;5:S30-6.
51. Shaked A, Ghobrial RM, Merion RM, Shearon TH, Emond JC, Fair JH, et al. Incidence and severity of acute cellular rejection in recipients undergoing adult living donor or deceased donor liver transplantation. *Am J Transplant.* 2009;9:301-8.
52. Wiesner RH, Demetrio AJ, Belle SH, Seaberg EC, Lake JR, Zetterman LK, et al. Acute hepatic allograft rejection: incidence, risk factors and impact on outcome. *Hepatology.* 1998;28:638-45.
53. Piratvisuth T, Tredger JM, Hayllar KA, William R. Contribution of trae cold and rewarming ischemia times to factors determining outcome after orthotopic liver transplantation. *Liver Traspl Surg.* 1995;1:296-301.
54. Gomez-Manero N, Herrero JI, Quiroga J, Sangro B, Pardo F, Cienfuegos A, et al. Prognostic model for early acute rejection alter liver trasplantation. *Liver Trasplant.* 2001;7:246-54.

55. Wiesner RH, Batts KP, Krom RAF. Evolving concepts in the diagnosis, pathogenesis and treatment of chronic hepatic allograft rejection. *Liver Transpl Surg.* 1999;5:388-400.
56. Neil DA, Hubscher SG. Histologic and biochemical changes during the evolution of chronic rejection of liver allografts. *Hepatology.* 2002;35:639-51.
57. Lewsey JD, Dawwas M, Copley LP, Gimson A, Van der Meulen JHP. Developing a prognosis model for 90-day mortality after liver transplantation based on pretransplant recipient factors. *Transplantation.* 2006;82:898-907.
58. Ibáñez V, Pareja E, Serrano AJ, Vila JJ, Pérez S, Martín JD, et al. Predicting early transplant failure: Neural Network versus Logistic Regression Models. *The Open Transplantation Journal.* 2009;3:14-21.
59. Qiu J, Ozawa M, Terasaki PI. Liver transplantation in the United States. *Clin Transpl.* 2005:17-28.
60. Schrem H, Till N, Becker T, Bektas H, Manns MP, Strassburg CP, et al. Long-term results after liver transplantation. *Chirurg.* 2008;79:121-9.
61. [http://www.ont.es/infesp/Registros/MEMORIA%20RETH%202012\\_GENE-RAL.pdf](http://www.ont.es/infesp/Registros/MEMORIA%20RETH%202012_GENE-RAL.pdf)
62. Smith CM, Davies DB, McBride MA. Liver transplantation in the United Network for Organ Sharing, Ritchmond, USA. *Clin Transpl.* 1999;11:23.



63. Adam R, Cailliez V, Majno P, Karam V, McMaster P, Caine RY, et al. Normalised intrinsic mortality risk in liver transplantation; European liver Transplant Registry Study. *Lancet*. 2000;356:621.
64. <http://www.ont.es/infesp/Registros/MEMORIA%20RETH%202010.pdf>
65. Castaing D, Salloum C, Azoulay D, Adam R, Vibert E, Veilhan LA, Karam V, Saliba F, Ichaï P, Samuel D. Adult liver transplantation: the Paul Brouss experience. *Clin Transpl*. 2007:145-54.
66. US Scientific Registry (UNOS). Richmond (VA): United Network for Organ Sharing. Available at: [www.unos.org](http://www.unos.org). Accessed February 12, 2006.
67. Margarit C, Jaurrieta E, Maestre P, Casais L, Oncins J, Fernández de Sevilla A, et al. Orthotopic hepatic transplant in a patient with hepatocarcinoma. *Rev Esp Enferm Apar Dig*. 1984;66:234-9.
68. [http://www.ont.es/infesp/Memorias/Dossier\\_hepatico\\_%202009\\_web.pdf](http://www.ont.es/infesp/Memorias/Dossier_hepatico_%202009_web.pdf)
69. Estadísticas de donación y trasplante. Disponible en URL: <http://www.ont.msc.es/donacion/estadisticas/home.htm>
70. Bruna M, López R, Montalvá E, Redondo C, Moya A, San Juan F, et al. Donantes de ayer y hoy: ¿han cambiado las características de los donantes de hígado en los últimos 15 años?. *Cir Esp*. 2008;83:192-6.

71. Vicente Sánchez JL. Coordinación y mantenimiento del donante de órganos. En: El trasplante hepático. Ed: Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat. 2001.
72. Cuende N, Grande L, Sanjuán F, Cuervas-Mons V. Liver transplant with organs from elderly donors. Spanish experience with more than 300 liver donors over 70. *Transplantation*. 2002;73:1360.
73. Grazi GL, Ravaioli M, Zanello M, Ercolani G, Cescon M, Varotti G et al. Using elderly donors in liver transplantation. *Transplant Proc*. 2005;37:2582-3.
74. Van der Meulen JH, Lewsey JD, Dawwas MF, Lynn P, Copley LP. Adult Orthotopic Liver Transplantation in the United Kingdom and Ireland Between 1994 and 2005. *Transplantation* 2007;84:572-9.
75. Petridis I, Gruttadauria S, Nadalin S, Viganò J, di Francesco F, Pietrosi G. Liver Transplantation Using Donors Older Than 80 Years: A Single-Center Experience. *Transplant Proc*. 2008;40,1976-8.
76. Wiesner RH, Rakela J, Ischitani MB, Mulligan DC, Spivey JR, Steers JL, et al. Recent advances in liver transplantation. *Mayo Clin Proc*. 2003;78:197-210.
77. Toso C, Ris F, Mentha G, Oberholzer J, Morel P, Majno P. Potential impact of in situ liver splitting on the number of available grafts. *Transplantation*. 2002;74:222-6.
78. Trotter JF. Expanding the donor pool for liver transplantation. *Curr Gastroenterol Rep*. 2000;2:46-54.

79. Sebagh M, Yilmaz F, Karam V, Falissard B, Ichai P, Roche B, et al. Cadaveric full-size liver transplantation and the graft alternatives in adults: a comparative study from a single centre. *J Hepatol.* 2006;44:118-25.
80. Adam R, McMaster P, O'Grady JG, Castaing D, Klempnauer JL, Jamieson N, et al. Evolution of liver transplantation in Europe: report of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transpl.* 2003;9:1231-43.
81. Cardillo M, De Fazio N, Pedotti P, De Feo T, Fassati LR, Mazzaferro V, et al. Split and whole liver transplantation outcomes: a comparative cohort study. *Liver Transpl.* 2006;12:402-10.
82. Ghobrial RM, Yersiz H, Farmer DG, Armesi F, Goss J, Dawson S, et al. Predictors of survival after in vivo split liver transplantation: analysis of 110 consecutive patients. *Ann Surg.* 2000;232:312-23.
83. Neuhaus P. Live donor/split liver grafts for adult recipients: when should we use them? *Liver Transpl.* 2005;11:S6-9.
84. Lee SG. Living-donor liver transplantation in adults. *Br Med Bull.* 2010;94:33-48.
85. López-Navidad A, Caballero F. Extended criteria for organ acceptance. Strategies for achieving organ safety and for increasing organ pool. *Clin Transplant.* 2003;17:308-24.
86. Moon DB, Lee SG. Adult-to-adult living donor liver transplantation at the Asan Medical Center. *Yonsei Med J.* 2004;45:1162-8.

87. The Organ Procurement and Transplant Network. National data reports, liver Kaplan-Meier patient survival rates for transplants performed: 1995–2002. Available at: [www.optn.org](http://www.optn.org). Accessed July 27, 2006.
88. Reddy S, Zilvetti M, Brockmann J, McLaren A, Friend P. Liver transplantation from non-heart-beating donors: current status and future prospects. *Liver Transpl.* 2004;10:1223-32.
89. Kootstra G, Daemen JH, Oomen AP. Categories of non-heart-beating donors. *Transplant Proc.* 1995;27:2893-4.
90. Bernat J, D'Alessandro A, Port FK, Bleck TP, Heard SO, Medina J, et al. Report of a national conference on donation after cardiac death. *Am J Transplant.* 2006;6:281-91.
91. Abt PL, Desai NM, Crawford MD, Forman LM, Markmann JW, Olthoff KM, et al. Survival following liver transplantation from non-heart-beating donors. *Ann Surg.* 2004;239:87-92.
92. Azoulay D, Samuel D, Castaing D, Adam R, Adams D, Said G, et al. Domino liver transplants for metabolic disorders: experience with familial amyloidotic polyneuropathy. *J Am Coll Surg.* 1999;189:584-93.
93. Marino IR. Are we ready to match donor and recipient in liver transplantation? *Liver Transpl.* 2006;12:1574-6.
94. Ploeg RJ, D'Alessandro AM, Knechtle SJ, Stegall MD, Pirsch JD, Hoffmann RM. Risk factors for primary dysfunction after liver transplantation- a multivariate analysis. *Transplantation.* 1993;55:807-13.

95. González FX, Rimola A, Grande L, Antolin M, Garcia-Valdecasas JC, Fuster J, et al. Predictive factors of early postoperative graft function in human liver transplantation. *Hepatology*. 1994;20:565-73.
96. Markmann JF, Markmann JW, Markmann DA, Bacquerizo A, Singer J, Holt CD, et al. Preoperative factors associated with outcome and their impact on resource use in 1148 consecutive primary liver transplants. *Transplantation*. 2001;72:1113-22.
97. Ghobrial RM, Gornbein J, Steadman R, Danino N, Markmann JF, Holt C, et al. Pretransplant model to predict posttransplant survival in liver transplant patients. *Ann Surg*. 2002;236:315-22.
98. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Obesity and its effect on survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation in the United States. *Hepatology*. 2002;35:105-9.
99. Bilbao I, Armadans L, Lazaro JL, Hidalgo E, Castells L, Margarit C. Predictive factors for early mortality following liver transplantation. *Clin Transplant*. 2003;17:401-11.
100. Busuttil RW, Farmer DG, Yersiz H, Hiatt JR, McDiarmid SV, Goldstein LI, et al. Analysis of long-term outcomes of 3200 liver transplantations over two decades: a single-center experience. *Ann Surg*. 2005;241:905-16.
101. Sumskiene J, Kupcinskas L, Pundzius J, Sumskas L. Prognostic factors for short and long term survival in patients selected for liver transplantation. *Medicina (Kaunas)*. 2005;41:39-46.

102. Cameron A, Ghobrial M, Yersiz H, Farmer D, Lipshutz GS, Sherilyn A, et al. Optimal utilization of donor grafts with extended criteria. A single center experiencia in over 1000 liver transplants. *Ann Surg.* 2006;243:748-53.
103. Ioannou GN. Development and validation of a model predicting graft survival after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2006;12:1594-606.
104. Aloia TA, Knight R, Gaber AO, Ghobrial RM, Goss JA. Analysis of liver transplant outcomes for United Network for Organ Sharing recipients 60 years old or older identifies multiple model for end-stage liver disease-independent prognostic factors. *Liver Transpl.* 2010;16:950-9.
105. Gambato M, Frigo AC, Rodríguez-Castro KI, Senzolo M, Nadal E, D'Amico F, et al. Who fares worse after liver transplantation? Impact of donor and recipient variables on outcome: data from a prospective study. *Transplantation.* 2013;95:1528-34.
106. Wagener G, Raffel B, Young AT, Minhaz M, Emond J. Predicting early allograft failure and mortality after livertransplantation: the role of the postoperative model for end-stage liver disease score. *Liver Transpl.* 2013;19:534-42.
107. Watta KDS, Pedersenb RA, Kremersb WK, Heimbachc JK, Charlton MR. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: results of the NIDDK long-term follow-up Study. *Am J Transplant.* 2010;10:1420-7.

108. Aduen JF, Sujay B, Dickson RC, Heckman MG, Hewitt WR, Stapelfeldt WH, et al. Outcomes after liver transplant in patients aged 70 years or older compared with those younger than 60 years. *Mayo Clin Proc.* 2009;84:973-8.
109. Marino IR, Doyle HR, Aldrighetti L, Doria C, McMichael J, Gayowski T, et al. Effect of donor age and sex on the outcome of liver transplantation. *Hepatology.* 1995;22:1754-62.
110. Grande L, Rull A, Rimola A, Manyalic M, Cabrer C, García-Valdecasas JC, et al. Impact of donor gender on graft survival after liver transplantation. *Transplant Proc.* 1997;29:3373-4.
111. Thuluvath PJ, Yoo HY, Thompson RE. A model to predict survival at one month, one year, and five years after liver transplantation based on pretransplant clinical characteristics. *Liver Transpl.* 2003;9:527-32.
112. Hong JC, Kosari K, Benjamin E, Duffy JP, Ghobrial RM, Farmer DG, et al. Does race influence outcomes after primary liver transplantation? A 23-year experience with 2,700 patients. *J Am Coll Surg.* 2008;206:1009-16.
113. Schaeffer DF, Yoshida EM, Buczkowski AK, Chung SW, Steinbrecher UP, Erb SE, et al. Surgical morbidity in severely obese liver transplant recipients - a single Canadian Centre Experience. *Ann Hepatol.* 2009;8:38-40.

114. Bennett-Guerrero E, Feierman DE, Barclay GR, Parides MK, Sheiner PA, Mythen MG, et al. Preoperative and intraoperative predictors of postoperative morbidity, poor graft function, and early rejection in 190 patients undergoing liver transplantation. *Arch Surg.* 2001;136:1177-83.
115. Harrison J, Mac Kiernan J, Neuberger JM. A prospective study on the effect of recipient nutritional status on outcome in LT. *Transpl Int.* 1997;10:369.
116. Miro JM, Aguero F, Laguno M, Tuset M, Cervera C, Moreno A, et al. Liver transplantation in HIV/hepatitis co-infection. *J HIV Ther.* 2007;12(1):24-35.
117. Documento de consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático. Acceso al trasplante hepático, indicaciones controvertidas, priorización de la lista de espera e indicadores de calidad. *Cir Esp.* 2008;83:290-300.
118. Mailey B, Buchberg B, Prendergast C, Artinyan A, Khalili J, Sanchez-Luege N, et al. A disease-based comparison of liver transplantation outcomes. *Am Surg.* 2009;75:901-8.
119. Bozorgzadeh A, Orloff M, Abt P, Tsoulfas G, Younan D, Kashyap R, et al. Survival outcomes in liver transplantation for hepatocellular carcinoma, comparing impact of hepatitis C versus other etiology of cirrhosis. *Liver Transpl.* 2007;13:807-13.



120. Rayhill SC, Wu YM, Katz DA, Voigt MD, LaBrecque DR, Kirby PA, et al. Older donor livers show early severe histological activity, fibrosis, and graft failure after liver transplantation for hepatitis C. *Transplantation*. 2007;84:331-9.
121. Charlton M, Seaberg E, Wiesner R, Everhart J, Zetterman R, Lake J, et al. Predictors of patient and graft survival following liver transplantation for hepatitis C. *Hepatology*. 1998;28:823-30.
122. Buchanan C, Tran TT. Current status of liver transplantation for hepatitis B virus. *Clin Liver Dis*. 2011;15:753-64.
123. Lok AS. Prevention of hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127:S303-9.
124. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Eng J Med*. 1996;334:693-9.
125. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology*. 2001;33:1394-1403.
126. D'Amico F, Schwartz M, Vitale A, Tabrizian P, Roayaie S, Thung S, et al. Predicting Recurrence After Liver Transplantation in Patients with Hepatocellular Carcinoma Exceeding the Up-To-Seven Criteria. *Liver Transpl*. 2009;15:1278-87.

127. Silva M, Moya A, Berenguer M, Sanjuán F, López-Andujar R, Eugenia Pareja, et al. Expanded Criteria for Liver Transplantation in Patients with Cirrhosis and Hepatocellular Carcinoma. *Liver Transpl.* 2008;14:1449-60.
128. Bellido CB, Martínez JM, Gómez LM, Artacho GS, Diez-Canedo JS, Pulido LB, et al. Indications for and survival after liver retransplantation. *Transplant Proc.* 2010;42:637-40.
129. Conn HO. A peek at the Child-Turcotte classification. *Hepatology.* 1981;1:673-6.
130. Poynard T, Naveau S, Doffoel M, Boudjema K, Vanlemmens C, Manton, G, et al. Evaluation of efficacy of liver transplantation in alcoholic cirrhosis using matched and simulated controls: 5-year survival. Multi-centre group. *J Hepatol.* 1999;30:1130-7.
131. Durand F, Valla D. Assessment of the prognosis of cirrhosis: Child-Pugh versus MELD. *Journal of Hepatology.* 2005;42:S100-7.
132. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, Ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology.* 2000;31:864-71.
133. Northup PG, Wanamaker RC, Lee VD, Adams RB, Berg CL. Model for End-Stage Liver Disease (MELD) predicts nontransplant surgical mortality in patients with cirrhosis. *Ann Surg.* 2005;242:244-51.

134. Teh SH, Nagorney DM, Stevens SR, Offord KP, Therneau TM, Plevak DJ, et al. Risk factors for mortality after surgery in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*. 2007;132:1261-9.
135. Merino RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant*. 2005;5:307-13.
136. Colmenero J, Castro-Narro G, Navasa M. Utilidad del MELD (Model for End-stage Liver Disease). *Gastroenterol Hepatol*. 2010;33:330-6.
137. Freeman RB. A decade of model for end-stage liver disease: lessons learned and need for re-evaluation of allocation policies. *Curr Opin Organ Transplant*. 2012;17:211-5.
138. Cholongitas E, Marelli L, Shusang V, Senzolo M, Rolles K, Patch D, et al. A systematic review of the performance of the model for end-stage liver disease (MELD) in the setting of liver transplantation. *Liver Transpl*. 2006;12:1049-61.
139. Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, Saab S, Balan V, Schiano T, et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology*. 2006;130:1652-60.
140. Hoteit MA, Ghazale AH, Bain AJ, Rosenberg ES, Easley KA, Anania FA, et al. Model for end-stage liver disease score versus Child score in predicting the outcome of surgical procedures in patients with cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2008;14:1774-80.

141. Farnsworth N, Fagan SP, Berger DH, Awad SS. Child-Turcotte-Pugh versus MELD score as a predictor of outcome after elective and emergent surgery in cirrhotic patients. *Am J Surg.* 2004;188:580-3.
142. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with endstage liver disease. *Hepatology.* 2001;33:464–70.
143. Angermayr B, Cejna M, Karnel F, Gschwantler M, Koenig F, Pidlich J, et al. Child–Pugh versus MELD score in predicting survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Gut* 2003;52:879-885.
144. Schepke M, Roth F, Fimmers R, Brensing KA, Sudhop T, Schild HH, et al. Comparison of MELD, Child–Pugh, and Emory model for the prediction of survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunting. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:1167-74.
145. Botta F, Giannini E, Romagnoli P, Fasoli A, Malfatti F, Chiarbonello B, et al. MELD scoring system is useful for predicting prognosis in patients with liver cirrhosis and is correlated with residual liver function: a European study. *Gut.* 2003;52:134-9.
146. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology.* 2003;124:91-6.

147. Degre D, Bourgeois N, Boon N, Le Moine O, Louis H, Donckier V, et al. Aminopyrine breath test compared to the MELD and Child–Pugh scores for predicting mortality among cirrhotic patients awaiting liver transplantation. *Transpl Int.* 2004;17:31-8.
148. Said A, Williams J, Holden J, Remington P, Gangnon R, Musat A, et al. Model for end stage liver disease score predicts mortality across a broad spectrum of liver disease. *J Hepatol.* 2004;40:897-903.
149. Merion RM, Wolfe RA, Dykstra DM, Leichtman AB, Gillespie B, Held PJ. Longitudinal assesment of mortality risk among candidates for liver transplantation. *Liver Transplant.* 2003;9:12-8.
150. Hou Ti, Wu JC, Lin HC, Lee FY, Hou MC, Lee PC, et al. Evaluation of the increase in model for end-stage liver disease (DMELD) score over time as a prognostic predictor in patients with advanced cirrhosis: risk factor analysis and comparison with initial MELD and Child–Turcotte–Pugh score. *Journal of Hepatology.* 2005;42:826-32.
151. Northup PG, Berg CL. Preoperative delta-MELD score does not independently predict mortality after liver transplantation. *AM. J Transplant.* 2004;4:1643-9.
152. McCormack L, Gadano A, Lendoire J, Quiñonez E, Imventarza O, Andriani O, et al. Model for end-stage liver disease exceptions committee activity in Argentina: does it provide justice and equity among adult patients waiting for a liver transplant?. *HPB (Oxford).* 2010;12:531-7.

153. Documento de consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático. Lista de espera, trasplante pediátrico e indicadores de calidad. *Cir Esp*. 2009;86:331-45.
154. Desai NM, Mange KC, Crawford MD, Abt PL, Frank AM, Markmann JW. Predicting outcome after liver transplantation: utility of the model for end-stage liver disease and a newly derived discrimination function. *Transplantation*. 2004;77:99-106.
155. Magder LS, Regev A, Mindikoglu AL. Comparison of seven liver allocation models with respect to lives saved among patients on the liver transplant waiting list. *Transpl Int*. 2012;25:409-15.
156. Zhang JY, Qin CY, Jia JD, Wang BE. Serum sodium concentration profile for cirrhotic patients and its effect on the prognostic value of the MELD score. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2012;20:108-11.
157. Kim SY, Yim HJ, Lee J, Lee BJ, Kim DI, Jung SW, et al. Comparison of CTP, MELD, and MELD-Na scores for predicting short term mortality in patients with liver cirrosis. *Korean J Gastroenterol*. 2007;50:92-100.
158. Avolio AW, Cillo U, Salizzoni M, De Carlis L, Colledan M, Gerunda GE, et al. Balancing donor and recipient risk factors in liver transplantation: the value of D-MELD with particular reference to HCV recipients. *Am J Transplant*. 2011;11:2724-36.

159. Heuman DM, Mihas AA, Habib A, Gilles HS, Stravitz RT, Sanyal AJ, et al. MELD-XI: a rational approach to "sickest first" liver transplantation in cirrhotic patients requiring anticoagulant therapy. *Liver Transpl.* 2007;13:30-7.
160. San Juan F, Cortes M. Mortality on the waiting list for liver transplantation: management and prioritization criteria. *Transplant Proc.* 2011;43:687-9.
161. Showstack J, Katz PP, Lake JR, Brown RS, Dudley RA, Belle S, et al. Resource utilization in liver transplantation. Effects of patient characteristics and clinical practice. *JAMA.* 1999;281:1381-6.
162. Lin HM, Kauffman HM, McBride MA, Davies DB, Rosendale JD, Smith CM, et al. Center-specific graft and patient survival rates. 1997 United Network for Organ Sharing (UNOS) Report. *JAMA.* 1998;280:1153-60.
163. Santori G, Andorno E, Morelli N, Antonucci A, Bottino G, Mondello R, et al. MELD score versus conventional UNOS status in predicting short-term mortality after liver transplantation. *Transpl Int.* 2005;18:65-72.
164. Schrem H, Reichert M, Reichert B, Becker T, Lehner F, Kleine M, et al. Value of the SOFA score as a predictive model for short-term survival in high-risk liver transplant recipients with a pre-transplant labMELD score > 30. *Langenbecks Arch Surg.* 2012;397:717-26.

165. Seller-Pérez G, Herrera-Gutiérrez ME, Aragonés-Manzanares R, Muñoz-López A, Lebrón-Gallardo M, González-Correa JA. Complicaciones postoperatorias en el trasplante hepático. Relación con la mortalidad. *Med Clin*. 2004;123:321-7.
166. Jenq CC, Tsai MH, Tian YC. RIFLE classification can predict short term prognosis in critically ill cirrhotic patients. *Intensive Care Med*. 2007;33:1921-30.
167. Tao YF, Teng F, Wang ZX, Guo WY, Shi XM, Wang GH, et al. Liver transplant recipients with portal vein thrombosis: a single center retrospective study. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2009;8:34-9.
168. Stieber AC, Zetti G, Todo S, Tzakis AG, Fung JJ, Marino I, et al. The spectrum of portal vein thrombosis in liver transplantation. *Ann Surg*. 1991;213:199-206.
169. Nonami T, Yokoyama I, Iwatsuki S, Starzl TE. The incidence of portal vein thrombosis at liver transplantation. *Hepatology*. 1992;16:1195-8.
170. Yerdel MA, Gunson B, Mirza D, Karayalçin K, Olliff S, Buckels J, et al. Portal vein thrombosis in adults undergoing liver transplantation: risk factors, screening, management, and outcome. *Transplantation*. 2000;69:1873-81.
171. Suarez-Artacho G, Barrera-Pulido L, Alamo-Martinez JM, Serrano J, Bernal-Bellido C, Marín-Gomez LM, et al. Outcomes of liver transplantation in candidates with portal vein thrombosis. *Transplant Proc*. 2010;42:3156-8.



172. Santoyo J, Suarez JL, Fernandez-Aguilar JA, Perez-Daga JA, Ramirez CP, Jiménez M. Trombosis venosa portal y trasplante hepático. *Cir Esp.* 2002;71:S51-7.
173. Cucchetti A, Vivarelli M, Heaton ND, Phillips S, Piscaglia F, Bolondi L, et al. Artificial neural network is superior to MELD in predicting mortality of patients with end-stage liver disease. *Gut.* 2007;56:253-8.
174. Busuttill RW, Tanaka K. The utility of marginal donors in liver transplantation. *Liver Transpl.* 2003;9:651-3.
175. Russo MW, Galanko JA, Zacks SL, Beavers KL, Fried MW, Shrestha R. Impact of donor age and year of transplant on graft survival in the liver transplant recipients with chronic hepatitis C. *Am J Transplant.* 2004;4:1133-8.
176. Londoño MC, Cárdenas A, Guevara M, Quintó L, De las Heras D, Navasa M, et al. MELD score and serum sodium in the prediction of survival of patients with cirrhosis awaiting liver transplantation. *Gut.* 2007;56:1283-90.
177. Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, Descalzi VI, Podesta LG, Villamil FG. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transpl.* 2005;11:336-43.
178. Cacciarelli TV, Keeffe EB, Moore DH, Burns W, Busque S, Concepcion W, et al. Effect of intraoperative blood transfusion on patient outcome in hepatic transplantation. *Arch Surg.* 1999;134:25.

179. Yanaga K, Tzakis AG, Starzl TE. Personal experience with the procurement of 132 liver allografts. *Transpl Int.* 1989;2:137-42.
180. Gruenberger T, Steininger R, Sautner T, Mittlböck M, Mühlbacher F. Influence of donor criteria on postoperative graft function after orthotopic liver transplantation. *Transpl Int.* 1994;7:S672-4.
181. Briceño J, Marchal T, Padillo J, Solórzano G, Pera C. Influence of marginal donors on liver preservation injury. *Transplantation.* 2002;74:522-6.
182. Cuende N, Miranda B, Cañón JF, Garrido G, Matesanz R. Donor characteristics associated with liver graft survival. *Transplantation.* 2005;79:1445-52.
183. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, Debroy MA, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant.* 2006;6:783-90.
184. Detre K, Lombardero M, Belle S, Beringer K, Breen T, Daily OP, et al. Influence of donor age on graft survival after liver transplantation: United Network for Organ Sharing Registry. *Liver Transpl Surg.* 1995;1:311-9.
185. Cescon M, Mazziotti A, Grazi GL, Ravaioli M, Pierangeli F, Ercolani G, et al. Evaluation of the use of graft livers procured from old donors (70 to 87 years old) for hepatic transplantation. *Transplant Proc.* 2001;33:34-5.

186. Berenguer M, Prieto M, San Juan F, Rayón JM, Martínez F, Carrasco D, et al. Contribution of donor age to the recent decrease in patient survival among HCV-infected liver transplant recipients. *Hepatology*. 2002;36:202-10.
187. Rustgi VK, Marino G, Halpern MT, Johnson LB, Umana WO, Tolleris C. Role of gender and race mismatch and graft failure in patients undergoing liver transplantation. *Liver Transplant*. 2002;8:514-8.
188. Brooks BK, Levy MF, Jennings LW, Abbasoglu O, Vodapally M, Goldstein RM, et al. Influence of donor and recipient gender on the outcome of liver transplantation. *Transplantation*. 1996;62:1784-7.
189. Castellví JM, Xiol X, Guardiola J, Sabaté I, Roca M, Lama C, et al. Pretransplantation risk factors for graft loss after liver transplantation in cirrhotic patients: effect of cytomegalovirus serologic status. *Transpl Int*. 2004;17:131-7.
190. Loinaz C, González EM. Marginal donors in liver transplantation. *Hepatogastroenterology*. 2000;47:256-63.
191. Prieto M, Gómez MD, Berenguer M, Córdoba J, Rayón JM, Pastor JM, et al. De novo hepatitis B after liver transplantation from hepatitis B core antibody-positive donors in an area with high prevalence of anti-HBc positivity in the donor population. *Liver Transplantation*. 2001;7:51-8.
192. Moore DE, Feurer ID, Speroff T, Gorden DL, Wright JK, Chari RS et al. Impact of donor, technical, and recipient risk factors on survival and quality of life after liver transplantation. *Arch Surg*. 2005;140:273-7.

193. Strasberg SM, Howard TK, Molmenti EP, Hertl M. Selecting the donor liver: risk factors for poor function after orthotopic liver transplantation. *Hepatology*. 1994;20:829-38.
194. Totsuka E, Dodson F, Urakami A, Moras N, Ishii T, Lee MC, et al. Influence of high donor serum sodium levels on early postoperative graft function in human liver transplantation: effect of correction of donor hypernatremia. *Liver Transpl Surg*. 1999;5:421-8.
195. Totsuka E, Fung JJ, Urakami A, Moras NP, Hakamada K, Narumi S, et al. Influence of donor condition on postoperative graft survival and function in human liver transplantation. *Transplant Proc*. 2000;32:322-6.
196. Verran D, Kusyk T, Painter D, Fisher J, Koorey D, Strasser S, et al. Clinical experience gained from the use of 120 steatotic donor livers for orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl*. 2003;9:500-5.
197. Ureña MA, Moreno-González E, Romero CJ, Ruiz-Delgado FC, Moreno Sanz C. An approach to the rational use of steatotic donor livers in liver transplantation. *Hepatogastroenterology*. 1999;46:1164-73.
198. Attia M, Silva MA, Mirza DF. The marginal liver donor-an update. *Transplant International*. 2008;21:713-24.
199. [http://www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria\\_Hepatico\\_2010.pdf](http://www.ont.es/infesp/Memorias/Memoria_Hepatico_2010.pdf)
200. Ureña MA, Ruiz-Delgado FC, González EM, Segurola CL, Romero CJ, García IG, et al. Assessing risk of the use of liver with macro and microsteatosis in a liver transplant program. *Transplant Proc*. 1998;30:3288-91.

201. Zamboni F, Franchello A, David E, Rocca G, Ricchiuti A, Lavezzo B, et al. Effect of macrovesicular steatosis and other donor and recipient characteristics on the outcome of liver transplantation. *Clin Transplant*. 2001;15:53-7.
202. Tekin K, Imber CJ, Atli M, Gunson BK, Braham SR, Mayer D, et al. A simple scoring system to evaluate the effects of cold ischemia on marginal liver donors. *Transplantation*. 2004;77:411-6.
203. Fishbein TM, Fiel MI, Emre S, Cubukcu O, Guy SR, Schwartz ME, et al. Use of livers with microvesicular fat safely expands the donor pool. *Transplantation*. 1997;64:248-51.
204. Rey JW, Wirges U, Dienes HP, Fries JW. Hepatic steatosis in organ donors: disparity between surgery and histology? *Transplant Proc*. 2009;41:2557-60.
205. Hoofnagle JH, Lombardero M, Zetterman RK, Lake J, Porayko M, Everhart J, et al. Donor age and outcome of liver transplantation. *Hepatology*. 1996;24:89-96.
206. Spitzer AL, Lao OB, Dick AA, Bakthavatsalam R, Halldorson JB, Yeh MM, et al. The biopsied donor liver: incorporating macrosteatosis into high-risk donor assessment. *Liver Transpl*. 2010;16:874-84.
207. Heidenhain C, Pratschke J, Pulh G, Neumann U, Pascher A, Veltzke-Schlieker W, et al. Incidence of and risk factors for ischemic-type biliary lesions following orthotopic liver transplantation. *Transpl Int*. 2010;23:14-22.

208. Jacob M, Lewsey JD, Sharpin C, Gimson A, Rela M, van der Meulen JHP. Systematic review and validation of prognostic models in liver transplantation. *Liver Transplantation*. 2005;11:814-25.
209. Toso C, Al-Qahtani M, Alsaif FA, Bigam DL, Meeberg GA, James-Shapiro AM, et al. ABO-incompatible liver transplantation for critically ill adult patients. *Transpl Int*. 2007;20:675-81.
210. Ju WQ, Zhou J, He XS, Wang DP, Wu LW, Guo ZY, et al. Clinical efficacies of ABO-incompatible adult liver transplantation *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2011;91:2558-60.
211. Lan X, Zhang MM, Pu CL, Guo CB, Kang Q, Li YC, et al. Impact of human leukocyte antigen mismatching on outcomes of liver transplantation: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2010;16:3457-64.
212. Feng XN, Xu X, Zheng SS. Current status and perspective of liver preservation solutions. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2006;5:490-4.
213. Testa G, Malago M, Nadalin S. Histidine-tryptophan ketoglutarate versus University of Wisconsin solution in living donor liver transplantation: results of a prospective study. *Liver Transpl*. 2003;9:822-6.
214. Garcia-Criado FJ, Palma-Vargas JM, Valdunciel-Garcia JJ, Toledo AH, Misawa K, Gomez-Alonso A, et al. Tacrolimus (FK506) down-regulates free radical tissue levels, serum cytokines, and neutrophil infiltration after severe liver ischemia. *Transplantation*. 1997;64:594-8.

215. Nardo B, Beltempo P, Bertelli R, Montalti R, Vivarelli M, Urbani L, et al. Comparison of Celsior and University of Wisconsin solutions in cold preservation of liver from octogenarian donors. *Transplant Proc.* 2004;36:523-4.
216. Lopez-Andujar R, Deusa S, Montalvá E, San Juan F, Moya A, Pareja E, et al. Comparative prospective study of two liver graft preservation solutions: University of Wisconsin and Celsior. *Liver Transplant.* 2009;15:1709-17.
217. Shapiro DE. The interpretation of diagnostic tests. *Statistical Methods in Medical Research.* 1999;8:113-34.
218. Swets JA. Measuring the accuracy of diagnostic systems. *Science.* 1988;240:1285-93.
219. Burgueño MJ, García JL, González JM. Las curvas ROC en la evaluación de las pruebas diagnósticas. *Med Clin.* 1995;104:661-70.
220. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology.* 1982;143:29-36.
221. Cantor SB, Sun CC, Tortolero-Luna G, Richards-Kortum R, Follen M. A comparison of C/B ratios from studies using receiver operating characteristic curve analysis. *J Clin Epidemiol.* 1999;52:885-92
222. Silva LC. Excursión a la regresión logística en ciencias de la salud. Díaz de Santos. 1995.

223. Kleinbaum DG, Kupper LL, Muller KE, Kupper AN, Muller N. Applied regression analysis and other multivariate methods. Ed. Duxbury Press 1998.
224. Justice AC, Covinsky KE, Berlin JA. Assessing the generalizability of prognostic information. *Ann Intern Med.* 1999;130:515-524.
225. Hosmer DW, Lemeshow S. Applied Logistic Regression Ed. John Wiley. New York 1989.
226. Haykin S. Neural Networks: A Comprehensive Foundation, NY: Macmillan. 1994.
227. Ramesh AN, Kambhampati C, Monson JR, Drew PJ. Artificial intelligence in medicine. *Ann R Coll Surg Engl.* 2004;86:334-8.
228. McCulloch WS, Pitts W. A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity. 1943. *Bull Math Biol.* 1990;52:99-115.
229. Hebb DO. The organization of behaviour. NY: H.K. Wiley, Editor. 1949.
230. Rosenblatt F. The Perceptron: A Probabilistic Model for Information Storage and Organization in the Brain. *Neurocomputing: Foundations of Research.* MIT Press. 1989:92-113.
231. Widrow B, Hoff ME. Adaptive switching circuits. 1960IRE WESCON Convention Record, Part 4, New York: IRE, 96-104.
232. Minsky M, Paper S. Perceptrons, An Introduction to Computational Geometry. MIT Press, Cambridge, Mass, 1969.



233. Werbos L, Kozma R, Silva-Lugo R, Paziienza GE, Werbos PJ. Metamodeling and the Critic-based approach to multi-level optimization. *Neural Netw.* 2012;32:179-85.
234. Carpenter G, Grossberg S. Absolutely stable learning of recognition codes by a self-organizing neural network. *American Institute of Physics (AIP) Conference Proceedings*, 151: Neural Networks for Computing. 1986:77-85.
235. Kohonen T. Self-organized formation of topologically correct feature maps. *Biological Cybernetics.* 1982;43:59-69.
236. Patterson D. *Artificial Neural Networks.* Singapore: Prentice Hall. 1996.
237. Haykin S. Back propagation, in *Neural Networks. A comprehensive foundation:* McMillan College Publishing Comany Inc: Englewood Cliffs, New Jersey. 1994.
238. Krzanowski WJ. *Principles of Multivariate Analysis: A User's Perspective.* New York: Oxford University Press, 1988.
239. Christopher M. Bishop. *Neural Networks for Pattern Recognition.* Oxford University Press, Inc., New York, NY, USA. 1995.
240. Trujillano J, March J, Sorribas A. Methodological approach to the use of artificial neural networks for predicting results in medicine. *Med Clin.* 2004;122:S59-67.
241. Sargent DJ. Comparison of artificial neural networks with other statistical approaches. *Cancer.* 2001;91:S1636-42.
242. Dybowski R, Gant V. *Clinical applications of artificial neural networks.* Cambridge: Cambridge University Press. 2001.

243. Sinha M, Kennedy CS, Ramundo ML. Artificial neural network predicts CT scan abnormalities in pediatric patients with closed head injury. *J Trauma*. 2001;50:308-12.
244. Jaimes F, Farbiarz J, Alvarez D, Martínez C. Comparison between logistic regression and neural networks to predict death in patients with suspected sepsis in the emergency room. *Crit Care*. 2005;9:150-6.
245. Kazemnejad A, Batvandi Z, Faradmal J. Comparison of artificial neural network and binary logistic regression for determination of impaired glucose tolerance/diabetes. *East Mediterr Health J*. 2010;16:615-20.
246. Wang S, Ohno-Machado L, Fraser SF, Kennedy RL. Using patient-reportable clinical history factors to predict myocardial infarction. *Computers in Biology and Medicine*. 2001;31:1-13.
247. Zoni-Berisso M, Molini D, Viani S, Mela GS, Delfino L. Noninvasive prediction of sudden death and sustained ventricular tachycardia after acute myocardial infarction using a neural network algorithm. *Ital Heart J*. 2001;2:612-20.
248. Sato F, Shimada Y, Selaru FM, Shibata D, Maeda M, Watanabe G, et al. Prediction of survival in patients with esophageal carcinoma using artificial neural networks. *Cancer*. 2005;103:1596-605.
249. Djavan B, Remzi M, Zlotta A, Seitz C, Snow P, Marberger M. Novel artificial neural network for early detection of prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20:921-9.

250. Niederberg CS, Golden RM. Artificial neural networks in urology: applications, feature extraction and user implementations, in *Clinical applications of artificial neural networks*, R. Dybowski, Gant V, Editor. Cambridge University Press: Cambridge. 2001.
251. De Figueiredo RJ, Shankle WR, Maccato A, Dick MB, Mundkur P, Mena I, et al. Neural-network-based classification of cognitively normal, demented, Alzheimer disease and vascular dementia from single photon emission with computed tomography image data from brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92:5530-4.
252. Baxt WG. Application of artificial neural network to clinical medicine. *Lancet*. 1995;346:1135-8.
253. Banerjee R, Das A, Ghoshal UC, Sinha M. Predicting mortality in patients with cirrhosis of liver with application of neural network technology. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003;18:1054-60.
254. Hughes VF, Melvin DG, Niranjana M, Alexander GA, Trull AK. Clinical validation of an artificial neural network trained to identify acute allograft rejection in liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2001;7:496-503.
255. Piscaglia F, Cucchetti A, Benlloch S, Vivarelli M, Berenguer J, Bolondi L, et al. Prediction of significant fibrosis in hepatitis C virus infected liver transplant recipients by artificial neural network analysis of clinical factors. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2006;18:1255-61.

256. Rodriguez-Luna H, Vargas HE, Byrne T, Rakela J. Artificial neural network and tissue genotyping of hepatocellular carcinoma in liver-transplant recipients: prediction of recurrence. *Transplantation*. 2005;79:1737-40.
257. Briceño J, Solórzano G, Pera C. A proposal for scoring marginal liver grafts. *Transpl Int*. 2000;13:249-52.
258. Maluf DG, Edwards EB, Stravitz RT, Kauffman HM. Impact of the donor risk index on the outcome of hepatitis C virus-positive liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2009;15:592-9.
259. Braat AE, Blok JJ, Putter H, Adam R, Burroughs AK, Rahmel AO, et al. The Eurotransplant donor risk index in liver transplantation: ET-DRI. *Am J Transplant*. 2012;12:2789-96.
260. Ibáñez V. Estimación de un modelo predictivo para el fracaso precoz del trasplante hepático en base a las características donante-receptor. (Tesis Doctoral). Valencia: Facultad de Medicina y Odontología, Universidad de Valencia; 2003.
261. Rana A, Hardy MA, Halazun KJ, Woodland DC, Ratner LE, Samstein B, et al. Survival outcomes following liver transplantation (SOFT) score: A novel method to predict patient survival following liver transplantation. *Am J Transplant*. 2008;8:2537-46.
262. Bonney GK, Aldersley MA, Asthana S, Toogood GJ, Pollard SG, Lodge JPA, et al. Donor Risk Index and MELD Interactions in Predicting Long-Term Graft Survival: A Single-Centre Experience. *Transplantation*. 2009;87:1858-63.

263. Dutkowski P, Oberkofler CE, Slankamenac K, Puhan MA, Schadde E, Müllhaupt B, et al. Are there better guidelines for allocation in liver transplantation? A novel score targeting justice and utility in the model for end-stage liver disease era. *Ann Surg.* 2011;254:745-53.
264. Briceño J, Cruz M, Prieto M, Navasa M, Ortiz J, Orti R, et al. Donor-Recipient Matching Based on a Rule-System Built on a Multiobjective Artificial Neural Network. Comunicación oral en el Congreso Internacional de la ILTS en Valencia 2011.
265. Doménech JM. Construcción de un modelo de regresión logística. Análisis multivariante en ciencias de la salud. Modelos de regresión. Unidad Didáctica 9. Barcelona: Signo.1989.
266. Howard TK, Molmenti EP, Hertl M. Selecting the donor liver: risk factors for poor function after orthotopic liver transplantation. *Hepatology.* 1994;20:829-38.
267. Starlz TE, Millar C, Bronznick B, Makowka L. An improved technique for multiple organ harvesting. *Surg Gynecol Obstet.* 1987;165:343-8.
268. Rivero-Rodríguez G. Análisis de datos incompletos en Ciencias Sociales, ISBN: 9788474765632. Editorial: Centro de Investigaciones Sociológicas. 2011.
269. Dreiseitl S, Ohno-Machado L. Logistic regression and artificial neural network classification models: a methodology review. *Journal of Biomedical Informatics.* 2002;35:352-9.

270. Altman DG. Practical statistics for medical research. London: Chapman and Hall. Kraemer, H. C. 1982.
271. Kim WR, Therneau TM, Benson JT, Kremers WK, Rosen CB, Gores GJ, et al. Deaths on the liver transplant waiting list: an analysis of competing risks. *Hepatology*. 2006;43:345-51.
272. Briceño J, Ciria R, De la Mata M. Donor-recipient matching: Myths and realities. *Journal of Hepatology*. 2013;58:811-20.
273. Van Belle, G., Fisher, L. D., Heagerty, P. J., & Lumley, T. *Biostatistics: a methodology for the health sciences* (Vol. 519). John Wiley & Sons. 2004.
274. Registro español de trasplante hepático. Organización Nacional de Trasplantes. Ministerio de Sanidad y Consumo. Octava memoria de resultados. 1984-2005.
275. Schoening WN, Buescher N, Rademacher S, Andreou A, Kuehn S, Neuhaus R, et al. Twenty-year longitudinal follow-up after orthotopic liver transplantation: a single-center experience of 313 consecutive cases. *Am J Transplant*. 2013;13:2384-94.
276. European Liver Transplant Registry. Data analysis booklet. Paris 2007. Available at: <http://www.eltr.org>.
277. Weinmann A, Koch S, Niederle IM, Schulze-Bergkamen H, König J, Hoppe-Lotichius M, et al. Trends in epidemiology, treatment and survival of hepatocellular carcinoma patients between 1998 and 2009: an analysis of 1066 cases of a German HCC registry. *J Clin Gastroenterol*. 2014;48:279-89.

278. Moreno R, Berenguer M. Liver transplantation in patients with chronic viral hepatitis. *Rev Gastroenterol Mex.* 2005;70:180-91.
279. O'Connor KJ, Wood KE, Lord K. Intensive management of organ donors to maximize transplantation. *Crit Care Nurse.* 2006;26:94-100.
280. Melvin DG, Niranjana M, Prager RW, Trull AK, Hughes VF. Neuro-computing versus linear statistical techniques applied to liver transplant monitoring: a comparative study. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2000;47:1036-43.
281. Schumacher M, Robner R, Vach W. Neural networks and logistic regression: Part I. *Computational Statistics & Data Analysis.* 1996;21:661-82.
282. <http://www.seh-lelha.org/regresion1.htm#KLEINBAUM>
283. Ghoshal UC, Das A. Models for prediction of mortality from cirrhosis with special reference to artificial neural network: a critical review. *Hepatol Int.* 2008;2:31-8.
284. Ohno-Machado L. A comparison of Cox proportional hazards and artificial neural network models for medical prognosis. *Comput Biol Med.* 1997;27:55-65.
285. Lisboa PJ. A review of evidence of health benefit from artificial neural networks in medical intervention. *Neural Networks: The Official Journal of the International Neural Network Society.* 2002;15:11-39.

286. Albert A, Serrano AJ, Soria E, Jiménez NV. Clinical Decision Support System To Prevent Toxicity In Patients Treated With Digoxin. In A. Shukla, & R. Tiwari (Eds.) Intelligent Medical Technologies and Biomedical Engineering: Tools and Applications. 2010.
287. Chicharro JA, Burgos R. Test diagnósticos en metodología de investigación y escritura científica en clínica. Escuela Andaluza de Salud Pública: Granada. R. Burgos Editor. 1996.
288. Fawcett T. ROC graphs: notes and practical considerations for data mining researchers. HPL. 2003;4:1-27.
289. Camps G, Soria E, Jiménez NV. Artificial Neural Networks for the Classification of Potentially Intoxicated Patients Treated with Digoxin. In World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering. 2000. Boston.
290. Abdolmaleki P, Movhead M, Taniguchi RI, Masuda K, Buadu LD. Evaluation of complications of kidney transplantation using artificial neural networks. Nucl Med Commun. 1997;18:623-30.
291. Mattfeldt T, Kestler HA, Hautmann R, Gottfried HW. Prediction of prostatic cancer progression after radical prostatectomy using artificial neural networks: a feasibility study. BJU International. 1999;84:316-23.
292. Chiang D, Chiang HC, Chen WC, Tsai FJ. Prediction of stone disease by discriminant analysis and artificial neural networks in genetic polymorphisms: a new method. BJU International. 2003;91:661-6.



293. Brown RS, Lake JR. The survival impact of liver transplantation in the MELD era, and the future for organ allocation and distribution. *Am J Transplant.* 2005;5:203-4.

