



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

**Facultad de Medicina y Odontología
Departamento de Medicina del Aparato Digestivo**

TESIS DOCTORAL

**El impacto de la inmunosupresión precoz en las
complicaciones no asociadas al injerto hepático**

Doctorando

TOMMASO DI MAIRA

Directora

Dra. Marina Carmen Berenguer Haym

MARINA CARMEN BERENGUER HAYM, doctora en Medicina; facultativo especialista de Medicina del Aparato Digestivo en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe, profesora titular en la Universidad de Medicina de Valencia

INFORMA

que el presente trabajo de investigación titulado “**El impacto de la inmunosupresión precoz en las complicaciones no asociadas al injerto hepático**” y realizado por **TOMMASO DI MAIRA**, licenciado en Medicina y con título de Facultativo Especialista en Medicina del Aparato Digestivo ambos otorgados por la Universidad de Módena y Reggio Emilia y reconocidos por el Ministerio de Sanidad, Servicio Sociales e Igualdad de España, bajo mi supervisión en el Departamento de Hepatología y Trasplante Hepático del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, en el marco del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe, reúne los requisitos para su presentación y defensa en forma de Tesis Doctoral ante un tribunal.

Y para que así conste a los efectos oportunos firma la presente en Valencia, enero 2018.

Fdo: Marina Berenguer

Este estudio se ha realizado sin apoyo económico en el marco de la actividad investigadora del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe y la colaboración de las Unidades de Trasplante Hepático del Hospital La Fe de Valencia (España) y del General Hospital de Toronto (Canadá).

Tommaso Di Maira ha disfrutado del Contrato de Investigación Río Hortega CM15/00133 concedido por el Instituto de Investigación en Salud Carlos III, así como de una estancia de 6 meses en la Unidad de Trasplante Hepático del Presbyterian Hospital de Nueva York (Nueva York, Estados Unidos) concedida por el mismo Instituto de Investigación en Salud Carlos III (MV16/00030).

Este trabajo se ha coordinado desde el Servicio de Hepatología y Trasplante Hepático del Hospital Universitario y Politécnico La Fe (Valencia, España), bajo la dirección de la Dra. Marina Berenguer.

A partir de la presente tesis se han derivado las comunicaciones y publicaciones científicas que se citan a continuación:

1. Di Maira T, Aguilera V, Rubin A, Vinaixa C, Garcia M, Benlloch S, Montalva E, Moya A, San Juan F, Lopez-Andujar R, Prieto M, Berenguer M. 15 first-days over-immunosuppression (IS) is NOT associated with immune-outcome measures post-liver transplantation (LT). *Hepatology* . 2015;62:828A.
2. Di Maira T, Rubin A, Aguilera V, San Juan F, Vinaixa C, Montalva E, Moya A, Lopez R, Belloch S, Prieto M, Berenguer M. Impact of early posttransplant calcineurin inhibitors (CNI) trough levels on long-term outcome. *Transplantation* . 2015;99:275.
3. Di Maira T, Aguilera V, Rubin A, Vinaixa C, San Juan F, Montalva E, Moya A, Lopez-Andujar R, Prieto M, Berenguer M. Long term renal function: Risk factors and early immunosuppression (IS). *Transplantation*. 2016;100:S194.
4. Di Maira T, Aguilera V, Vinaixa C, Rubin A, San Juan F, Montalva E, Moya A, Lopez-Andujar R, Prieto M, Berenguer M. De novo malignancies after liver transplantation: Lack of association with early posttransplant immunosuppression. *Transplantation*. 2016;100:S232.
5. Di Maira T, Sapisochin G, Marquez M, Diaz F, Renner EL, Lilly L, Montalva E, Lopez-Andujar R, Prieto M, Berenguer M. Early immunosuppression (IS) is NOT associated with outcome measures post-liver transplantation (LT). *Hepatology*. 2016;64:507A.

6. Di Maira T, Sapisochin G, Renner EL, Lilly L, Lopez-Andujar R, Prieto M, Berenguer M. Early immunosuppression is not associated with long term mortality post-liver transplantation: a multicenter study. *En fase de revisión en la revista Journal of Hepatology (febrero 2018)*

*“Nada tiene tanto poder para ampliar la mente
como la capacidad de investigar de forma
sistemática y real todo lo que es susceptible de
observación en la vida”*

Marco Aurelio

*“Investigar es ver lo que todo el mundo ha visto, y
pensar lo que nadie más ha pensado”*

Albert Szent-Györgyi

AGRADECIMIENTOS

Vorrei dire grazie alle persone que hanno contribuito in modo significativo alla realizzazione di questa tesi dottorale. Un particolare e affetuoso grazie a Marina Berenguer che, sin dagli albori della mia esperienza formativa in Spagna risalenti al 2013, mi ha accolto con grade entusiasmo, scommettendo su di me e dandomi la possibilità di realizzare un meraviglioso percorso formativo tanto nella ricerca clinica come nell'ambito della medicina dei trapianti. Il risultato di questo percorso si riassume in questa tesi, frutto di intensi sacrifici ma anche di grandi soddisfazioni.

Un particolare grazie alla mia famiglia che mi ha sostenuto nelle mie scelte e che ha confidato nelle mie capacità nell'intraprendere un cammino ostico e pieno di incertezze che progressivamente sta dando i suoi frutti. Un grazie speciale anche ai miei fratelli Daniele e Mattia che non mi hanno mai abbandonato. Non nascondo le difficoltà e i momenti di incertezza che abbiamo attraversato, tuttavia citando una frase celebre di Harry Spencer Truman "Un pessimista è uno che crea difficoltà dalle sue opportunità e un ottimista è colui che crea opportunità dalle sue difficoltà.", ragione per la quale mi sento un buon ottimista!

Un grazie speciale a Lorena che mi è stata vicina sempre e incondizionatamente, addolcendo i momenti più duri con affeto e amore. Indiscutibilmente la sua vicinanza è stata fondamentale nelle mie scelte, accompagnandomi e sostenendomi in questi ultimi 7 anni particolarmente intensi. Grazie anche alla sua famiglia per avermi accolto come uno di loro, incoraggiandomi nelle mie scelte. Grazie a Sandra per l'indispensabile aiuto que mi ha offerto, guidandomi e ispirandomi attraverso preziosi consigli per la realizzazione di questa tesi.

Quería agradecer al Grupo de Hepatología y Trasplante la especial acogida que he recibido, el apoyo que me prestaron, a sus enseñanzas, ayuda, a su colaboración y a sus buenos consejos. Gracias a ellos, he aprendido y he desarrollado y mejorado notablemente mis conocimientos en hepatología y trasplante.

Mis agradecimientos van igualmente a la Facultad de Medicina, a la Escuela de Doctorado y al Tribunal que me han permitido presentar esta tesis a tiempo para poder proseguir en mi trayectoria como investigador y como médico. Sin su indispensable apoyo no hubiese podido presentarme como candidato para la obtención de una prestigiosa Beca en Investigación Clínica llamada Juan Rodés

TABLA DE CONTENIDOS

	Página
Agradecimientos.....	IX
Tabla de contenidos.....	XIII
Resumen	XIX
Listado de las figuras.....	XXXV
Listado de las tablas.....	XXXIX
Abreviaciones.....	XLV
1. INTRODUCCIÓN.....	1
1. Origen del trasplante hepático y sus hitos.....	3
2. Indicaciones, contraindicaciones y sistema de priorización del TH....	8
2.1 Indicaciones de trasplante hepático.....	8
2.2 Contraindicaciones al trasplante hepático.....	9
2.3 Sistema de priorización para la distribución de órganos.....	11
3. Inmunosupresión.....	14
3.1 Principio de la respuesta aloinmune.....	15
3.2 Dianas principales de los inmunosupresores para la inhibición de la respuesta aloinmune.....	17
3.3 Agentes inmunosupresores.....	19
3.4 Inducción y tratamiento de mantenimiento.....	24
4. Supervivencia y complicaciones a largo plazo asociadas a la terapia inmunosupresora.....	26
4.1 Infecciones.....	29
4.2 Enfermedad neoplásica.....	30
4.3 Recurrencia del carcinoma hepatocelular.....	34
4.4 Enfermedad cardiovascular.....	37
4.5 Insuficiencia renal.....	40
2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	43
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN E HIPÓTESIS.....	49
4. OBJETIVOS.....	53

5. MATERIAL Y MÉTODOS	57
5.1 Diseño del estudio.....	59
5.2 Población objeto del estudio.....	59
5.3 Definiciones y presuposiciones.....	59
5.4 Reclutamiento y extracción de datos.....	61
5.5 Variables analíticas.....	62
5.6 Plan de análisis estadístico y cálculo del tamaño muestral.....	62
5.7 Aspectos éticos, agencia del medicamento y acuerdo entre centros colaboradores.....	66
6. RESULTADOS	67
1.1 Cribado de los pacientes incluidos.....	69
1.2 Características demográficas de los pacientes.....	70
1.3 Supervivencia global.....	73
1.4 Tumores <i>de novo</i>	75
1.5 Recurrencia del carcinoma hepatocelular.....	76
1.6 Eventos cardiovasculares.....	77
1.7 Función renal.....	78
Análisis de los factores de riesgo que predicen los resultados post-TH a largo plazo	79
2. Objetivo primario: mortalidad global	79
3. Objetivos secundarios.....	85
3.1 Tumores <i>de novo</i>	85
3.2 Recurrencia del carcinoma hepatocelular	90
3.3 Eventos cardiovasculares.....	95
3.4 Función renal.....	100
4. Análisis de sensibilidad.....	107
4.1 Objetivo primario: mortalidad global.....	108
4.2 Objetivos secundarios.....	113
4.2.1 Tumores <i>de novo</i>	113
4.2.2 Recurrencia del carcinoma hepatocelular.....	115
4.2.3 Eventos cardiovasculares.....	117
4.2.4 Función renal.....	119

7. DISCUSIÓN.....	121
8. CONCLUSIONES.....	131
9. BIBLIOGRAFÍA.....	135

RESUMEN

I. Introducción

El trasplante hepático (TH) representa el único tratamiento viable para la enfermedad hepática en su estadio terminal. El reto más complejo es alcanzar el justo balance entre la prevención del rechazo del injerto mediante el tratamiento inmunosupresor y el desarrollo de efectos secundarios debidos a su exposición crónica. Los inhibidores de la calcineurina (ICN), concretamente el tacrolimus (Tac) y la ciclosporina (CsA), representan la piedra angular de la inmunosupresión (IS) en el campo del trasplante de órganos, particularmente del TH. Sus estrechos rangos terapéuticos y variable farmacocinética obligan a una monitorización meticulosa de los niveles en sangre, siendo los rangos terapéuticos recomendados durante las primeras 4-6 semanas post-TH entre 10-15 ng/ml en caso de Tac, mientras que para CsA entre 250 y 350 ng/ml 24 horas después de la toma (C0) o entre 800 y 1400 ng/ml 2 horas después (C2).

La literatura más reciente ha demostrado que es posible prevenir el rechazo del injerto alcanzando niveles más bajos de estos fármacos inmunosupresores; esta estrategia mejora los resultados del TH al reducir el riesgo de alcanzar niveles tóxicos durante estas primeras semanas (1). En concreto, dos estudios retrospectivos recientes han mostrado una asociación entre la exposición temprana a ICN y los resultados a largo plazo, tales como la pérdida de injerto, la recurrencia del carcinoma hepatocelular (CHC) y la mortalidad, principalmente aquella debida a infecciones, eventos cardiovasculares (ECV) y/o tumores *de novo* (2). En el primer trabajo, los pacientes sometidos a TH que estuvieron expuestos a niveles medios de Tac entre 7 y 10 ng/ml durante los primeros 15 días después de la intervención tuvieron un menor riesgo de pérdida del injerto (RR = 0.46; p = 0.014). Además, en los pacientes con picos de Tac > 20 ng/mL el riesgo de mortalidad global fue mayor (RR = 1.67; p = 0.005), sobre todo la relacionada con ECV, infecciones y/o tumores (RR = 2.15; p = 0.001). De manera similar, la exposición precoz durante el primer mes post-TH a niveles elevados de Tac o CsA (mayor de 10 ng/ml o mayor 300 mg/dl, respectivamente) se asoció de forma independiente con una alta tasa de recurrencia de CHC (3).

A pesar de existir cada vez más datos que sugieren que, al menos, en el campo del TH, se está sometiendo a los pacientes a una innecesaria sobre-inmunosupresión (1-6),

aún no se ha establecido de forma contundente el efecto, tanto potencialmente beneficioso como perjudicial, de la exposición temprana a agentes inmunosupresores. En este sentido, tras establecerse en los estudios iniciales la necesidad de terapia inmunosupresora, y evidenciar que la supervivencia a corto plazo con fármacos más potentes, tales como los ICN, mejoraba de forma muy significativa frente a la obtenida con terapias “actualmente consideradas subóptimas” por su escaso potencial (ej: combinación de azatioprina y corticoides), solamente un estudio, el estudio de Perálvarez y colaboradores² ha analizado la asociación entre el estado inmunitario global obtenido precozmente tras el trasplante y la supervivencia y/o complicaciones a medio-largo plazo. Debido a que absolutamente esencial establecer el grado de inmunosupresión óptima tras el TH, es necesario ampliar los estudios a cohortes más amplias de pacientes.

II. Hipótesis y objetivos

Nuestra hipótesis es que la sobre-exposición a inmunosupresores en el post-trasplante hepático inmediato se asocia con peores resultados a largo plazo (mortalidad global por cualquier causa, ECV, insuficiencia renal, tumores *de novo* y recurrencia de CHC).

El objetivo primario de la presente tesis es valorar si la inmunosupresión precoz, definida como aquella que reciben los pacientes durante los primeros 15 días post-trasplante hepático, se asocia con la mortalidad global.

Los objetivos secundarios son evaluar la asociación entre inmunosupresión precoz y el riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares, deterioro de la función renal, tumores *de novo* o recurrencia del CHC.

A tal fin, se ha diseñado un estudio multicéntrico con una amplia cohorte retrospectiva de pacientes trasplantados hepáticos, dirigido a evaluar si una exposición baja, óptima o alta de inhibidores de calcineurina durante los primeros 15 días después del TH se asocia con los resultados a largo plazo.

III. Material y métodos

1. Diseño de estudio

Para el desarrollo de esta tesis se ha diseñado un estudio de cohorte retrospectiva y multicéntrico que incluyó pacientes consecutivamente trasplantados hepáticos entre el 2006 y el 2008 en el *Hospital Universitario y Politécnico La Fe* (Valencia, España) y el *General Hospital* (Toronto, Canada), cuyo seguimiento ha finalizado en diciembre de 2016.

2. Criterios de inclusión y exclusión

Se incluyeron todos aquellos pacientes trasplantados hepáticos de forma consecutiva entre 2006 y 2008 en los centros de trasplante hepático de Valencia y Toronto, cuyo tratamiento IS se basase en ICN. Se excluyeron los pacientes con las siguientes características: (i) edad < 18 años; (ii) infección por VIH; (iii) menos de 3 determinaciones de los niveles de IS en sangre; (iv) cambio del régimen de IS durante los primeros 15 días post-TH; (v) receptores de órganos de donantes vivos; (vi) trasplante combinado multivisceral; y/o (vii) re-TH.

3. Definiciones

Con el fin de demostrar los objetivos primarios y secundarios del presente estudio, se ha asumido que los diferentes grados de exposición a ICN tienen un impacto similar sobre los resultados a largo plazo post-TH independientemente de qué agente se administre (Tac o CsA), siendo tratados como datos agrupados en las categorías de baja, óptima y sobre-IS, tal como se especifica a continuación:

- Sobre-IS: mediana de Tac, CsA C0-C2 superior a 10 ng/ml, 250 ng/ml o 1200 ng/ml, respectivamente o un pico de Tac mayor de 20 ng/ml.
- IS-óptima: mediana de Tac, CsA C0-C2 entre 7-10 ng/ml, 150-250 ng/ml o 800-1200 ng/ml.
- Baja-IS: se definió como debajo de los umbrales de IS-óptima.

CsA C0 y CsA C2: los niveles de CsA se determinaron justo antes de la administración del fármaco (C0) o 2 horas más tarde (C2).

Medición de los objetivos primario y secundarios

Mortalidad: definida como la tasa de muerte o pérdida del injerto hepático debido a cualquier causa durante el periodo de seguimiento.

Eventos cardiovasculares: desarrollo de al menos uno de los siguientes hallazgos: (i) arritmia, (ii) accidente cerebrovascular transitorio, (iii) ictus, (iv) descompensación cardíaca, (v) infarto del miocardio (7).

Mortalidad por eventos cardiovasculares: fallecimiento debido a una de las causas que definen los eventos cardiovasculares.

Tumores *de novo*: neoplasia sólida de cualquier origen con excepción de los tumores de piel.

Función renal: definida por la estimación de la tasa del filtrado glomerular (eTFG) obtenida de la ecuación CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) (8)

Recurrencia de CHC definida por las guías de práctica clínica de la Asociación Europea del Estudio del Hígado (9).

4. Reclutamiento y recogida de datos

Todos los pacientes que se sometieron a TH en el Hospital La Fe y en el Hospital General entre 2006 y 2008 fueron evaluados para determinar su elegibilidad y aquéllos que cumplían los criterios de inclusión se incluyeron consecutivamente. Los datos, tanto clínicos como de las pruebas diagnósticas realizadas, se extrajeron de las historias clínicas electrónicas. Estos datos se recopilaron en una base de datos unificada anonimizada para su análisis.

Los datos recogidos en el momento del TH fueron: edad, sexo, puntuación de Child-Pugh, puntuación del modelo para enfermedad hepática en etapa terminal (MELD - *Model For End-Stage Liver Disease*), indicación de TH, régimen inmunosupresor,

niveles en sangre de Tac y CsA durante los primeros 15 días post-TH, talla, peso sin ascitis, índice de masa corporal (IMC), hábito tabáquico, historia de hipertensión arterial (HTA), dislipidemia, diabetes mellitus (DM) y niveles de creatinina sérica.

Las medidas de los resultados se recopilaron en el momento del evento o en el último seguimiento o en diferentes cortes temporales a 1 y 3 meses, y a 1, 3, 5 y 7 años después del TH.

5. Análisis de datos y metodología estadística

Las variables continuas se expresaron como mediana y rango intercuartil, a menos que se indicara lo contrario. Las variables categóricas se compararon mediante la prueba Chi-cuadrado. Las variables continuas con distribuciones gaussianas se compararon mediante la prueba t de Student no apareado. Las variables continuas con distribución no gaussiana se compararon mediante la prueba U de Mann-Whitney o la prueba de Wilcoxon para las variables relacionadas. La distribución se evaluó mediante gráficos de normalidad y prueba de Shapiro-Wilks. Un valor p por debajo de 0,05 se consideró estadísticamente significativo.

Se realizó un análisis de sensibilidad con diferentes hazard ratio (HR) y un tamaño de muestra total de 430 sujetos alcanzó el 80% de poder estadístico con un nivel de significancia de 0,05 cuando se eligió el tamaño de efecto esperado más conservador de 1,4. En un estudio similar (2) se anticipó que el riesgo de desarrollar el evento de interés (muerte o pérdida del injerto por cualquier causa) es de 2,17 y 2,31 en pacientes con IS baja o elevada, respectivamente, comparados con los de IS óptima. En nuestro análisis se potenció el estudio para detectar un tamaño del efecto esperado más conservador (1,4 vs 2,17).

Los objetivos primarios y secundarios se evaluaron mediante el análisis del tiempo hasta el evento. Se trazaron las curvas de Kaplan-Meier y se analizaron las diferencias mediante un análisis de regresión de Cox, luego ajustado por las covariables basales (tipo de IS, edad, sexo, MELD, etiología, edad del donante, IMC, historial de ECV, DM, HTA, grado de IS y eTGF). La función renal se analizó mediante una regresión lineal mixta ajustadas por las características basales. Finalmente se realizó un análisis de sensibilidad mediante un modelo combinado (*Joint Model*) que une una regresión lineal para la

representación de los valores reales de IS a los modelos de regresión de Cox o mixta para el análisis de los objetivos primarios y secundarios, respectivamente.

El análisis estadístico fue realizado por la Unidad de Bioestadística utilizando la versión R 3.3.2 (Sincere Pumpkin Patch), lanzada el 31 de octubre de 2016.

IV. Resultados

1. Características demográficas de los pacientes

Como se muestra en el diagrama de elegibilidad (figura 10), de 715 pacientes adultos sometidos a TH entre 2006 y 2008 en ambos centros, 432 fueron finalmente analizados. Las causas de exclusión fueron (i) falta de datos de IS o modificación del régimen de IS durante los primeros 15 días o diferente régimen de IS, (ii) donante vivo, (iii) re-TH o trasplante combinado y (iv) pacientes con VIH en 95 (13.3%), 136 (19%), 41 (5.7%) y 11 (1.5%). No hubo diferencias en las características basales (edad, sexo, IMC, eTGF, etiología, edad del donante, HTA y DM) ni en la tasa de mortalidad, ECV, recurrencia de CHC y malignidad *de novo* entre los pacientes excluidos por no disponer de al menos 3 determinaciones de niveles sanguíneos de IS y el grupo de pacientes incluidos. La única diferencia entre estos dos grupos consistió en una puntuación MELD en el momento del TH significativamente mayor en el subgrupo de pacientes excluidos por falta de datos de IS (15 [10 - 22] vs 17,1 [12 - 26]; $p = 0,001$).

Las principales características de los pacientes incluidos se resumen en la tabla 11. Se incluyeron 312 varones (72,2%), con una mediana de edad de 55 (49-61) años, mediana de MELD de 14,1 (9,4-27) y una eTFG de 94,5 (70-107) mL/ min/1,73 m². La principal indicación de TH fue la cirrosis vírica por VHC, la cirrosis alcohólica y el CHC en 184 (42,6%), 89 (20,6%) y 78 (18,1%) pacientes, respectivamente. El régimen de inmunosupresión se basó en Tac o CsA en 243 (56,3%) y 189 (43,8%) pacientes, respectivamente. Los fármacos ICN se combinaron con prednisona en 409 (94,7%) sujetos, con MMF/sin AZA en 256 (59,3%) y sin MMF/con AZA en 15 (3,5%) pacientes. La terapia de inducción con anticuerpo monoclonal se utilizó en 142 (33%) pacientes. Durante los primeros 15 días después del TH, los niveles valle medianos de Tac, CsA en C0 y C2 fueron 7,65 (5,7-10,1) ng/mL, 282 (179,5-364) ng/mL y 672,4 (483-925) ng/mL, respectivamente. La mediana del número de muestras de sangre en las que se determinó el nivel de IS fue globalmente de 7 (5-8). La DM y la HTA estuvieron presentes en 112 (25,9%) y 77 (17,8%) pacientes, respectivamente.

1.1 Supervivencia global

La supervivencia global fue del 92,2%, 84,3%, 78,5% y 66,2% a 1, 3, 5 y 10 años respectivamente, tras 8,55 años de seguimiento medio. De los 432 pacientes, 137 (31,7%) fallecieron debido a recidiva no tumoral de la enfermedad primaria (n=45, 32,9%), malignidad *de novo* (n=20; 14,6%), infección (n=19; 13,9%), recurrencia de CHC (n=17; 12,4%) y enfermedad cardiovascular (n=9; 6,6%) como causas principales (tabla 12).

No hubo diferencia de supervivencia entre los grupos de baja, óptima y sobre-IS (HR 1,490 – IC95% [0,707; 1,556] – p=0,812 y HR 0,851 – IC95% [0,559; 1,295] – p=0,451) (tabla 18, figura 13). Estos datos se confirmaron en el subgrupo de pacientes tratados con Tac (tablas 20 y 11), mientras que en el análisis de sensibilidad que analizó los valores reales de IS, se observó que los pacientes con niveles iniciales bajos de Tac rápidamente descendentes, tenían una peor supervivencia (HR 0,300 – IC95% [0,130; 0,693] – p=0,005, tabla 44, figura 16). Sin embargo, al excluir a los pacientes con una supervivencia inferior al mes, esta asociación se perdía (HR 0,900 – IC95% [0,269; 3,015] – p=0,865, tabla 45). Sólo la etiología viral y la HTA se asociaron de forma independiente con una peor supervivencia (tablas 18 y 43). Asimismo, la edad del donante mostró una tendencia de asociación con la supervivencia (HR 1,009, IC95% [0,999; 1,019] – p=0,066), alcanzando la significación estadística en el análisis de sensibilidad (1,010 – IC95% [1,001; 1,020] – p=0,038).

1.2 Tumores *de novo*

De los 432 pacientes, 39 (9%) desarrollaron una neoplasia maligna sólida *de novo* tras una mediana de tiempo de 4,5 años (2,5- 6,6). La probabilidad acumulada de permanecer libre de malignidad *de novo* fue de 97,4%, 93,7%, 91,3% y 87% a los 3, 5, 7 y 10 años. Los principales órganos afectados por malignidad fueron el pulmón, el sistema digestivo y la próstata en 13 (33,3%), 11 (28,2%) y 5 (12,8%) pacientes, respectivamente (tabla 13).

En este estudio, la IS durante las primeras 2 semanas post-TH no tuvo un impacto significativo sobre el riesgo de desarrollar tumores *de novo*. En particular, ni los diferentes grados de IS ni la presencia de picos de Tac en el post-TH inmediato se asociaron con un mayor riesgo de desarrollar tumores *de novo*. La edad fue el único factor de riesgo que de

forma independiente se asoció con un mayor riesgo de lesiones malignas (HR 1,068 - IC95% [1,013; 1,125], $p=0,014$), mientras que el MMF resultó ser un factor protector (HR 0,417 - IC95% [0,189; 0,920] – $p=0,030$), como se muestra en la tabla 23. En el análisis de sensibilidad se obtuvieron resultados similares (tabla 46).

1.3 Recurrencia del carcinoma hepatocellular

De los 432 pacientes incluidos, 191 (44,2%) tenían CHC antes del TH, de los cuales 126 (66,8%, 12 sin datos) cumplían los criterios de Milán. La recurrencia del CHC ocurrió en 28 (14,7%) pacientes tras una mediana de tiempo de 1,82 años (0,7-2,67). La supervivencia libre de CHC fue del 93,9%, 91,7% y 87,5% a 1, 2 y 3 años, respectivamente (tabla 14). La exposición precoz a ICN no se asoció con un mayor riesgo de recurrencia de CHC. En particular, ni los diferentes grados de IS, ni los picos de IS mayores de 20 ng/mL en la población tratada con Tac se asociaron con la recurrencia del CHC (tablas 28, 30 y 31). En cambio, los pacientes que no cumplían los criterios de Milán y/o con niveles altos de AFP tenían un riesgo aumentado de recurrencia de CHC (HR 4,969 - IC95% [1,981; 12,464] – $p<0,001$; HR 1,001 – IC95% [1,000; 1,003] – $p=0,041$, respectivamente). En el análisis de sensibilidad se confirmaron estos resultados (tabla 48)

1.4 Eventos cardiovasculares

Globalmente, 60 (13,9%) pacientes desarrollaron al menos un ECV durante el estudio. La mediana de tiempo hasta el ECV fue de 2,9 años (0,08-5,1). Los eventos principales fueron infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y arritmia cardíaca en 22 (36,7%), 14 (23,3%) y 11 (18,3%), respectivamente (tabla 16). La supervivencia libre de ECV a 1, 3, 5 y 10 años fue de 95,3%, 92,7%, 89,3% y 83,2%, respectivamente. Los niveles de IS durante las primeras 2 semanas post-TH no se asociaron con la aparición de eventos CV (tabla 33). Los mismos resultados se confirmaron en el subgrupo de pacientes tratados con Tac y en el análisis de sensibilidad (35, 36 y 50). En el análisis univariable, sólo la función renal se asoció con un mayor riesgo de desarrollar ECV (HR 0,992 – IC95% [0,984; 0,999] – $p=0,037$). Sin embargo, en el análisis multivariable ninguna variable se asoció con un riesgo aumentado de desarrollar ECV (tablas 33 y 34).

1.5 Función renal

La función renal obtenida mediante la estimación de la eTFG, fue registrada en diferentes cortes temporales. La eTFG mediana a 1, 3 meses, 1, 3, 5 y 10 años fue de 82,95 (63,1-98,8), 76,95 (64,5-94), 68,9 (56,33-82,2), 75,6 (63,1-92,6), 79,6 (63,3-95,5) y 61,9 (50,3-82,8) mL/min, respectivamente (tabla 16). La evolución a largo del tiempo se representa en la figura 14. El impacto de la IS sobre la función renal de los pacientes incluidos en el presente estudio evidenció en el análisis univariable que la exposición tanto óptima como elevada se asoció con mejor eTFG a lo largo del tiempo con respecto a los pacientes tratados con IS baja ($\beta=7,819$; $p<0,001$ y $\beta=13,210$; $p<0,001$; respectivamente) (tabla 37). En el análisis multivariable esta asociación desapareció, aunque siguió manteniéndose una tendencia similar para la sobre-IS ($\beta=3,611$; $p=0,072$) (tabla 38). Se hallaron resultados similares en el subgrupo de pacientes tratados con Tac, donde, además los picos mayores de 20 ng/mL no se asociaron con la evolución de la eTFG en el tiempo (tabla 40 y 41). En el análisis de sensibilidad se observó que niveles iniciales altos de CsA y crecientes en el tiempo se asociaron de forma independiente con un mayor riesgo de insuficiencia renal a lo largo del tiempo ($\beta=-6,622$; $p<0,001$) (tabla 52). Otras variables que se asociaron de forma independiente con la función renal estimada mediante la eTFG fueron la edad, la presencia de la DM y una eTFG basal baja ($\beta=-0,440$; $p<0,001$; $\beta=-4,795$; $p=0,005$; $\beta=0,242$; $p<0,001$; respectivamente), como se muestra en la tabla 38. Los mismos factores de riesgo se confirmaron en el análisis de sensibilidad (tabla 52).

V. Discusión

La falta de mejora a largo plazo de los resultados post-TH se debe en gran medida a complicaciones no asociadas al injerto en principio muy relacionadas con la exposición crónica a IS. En diferentes estudios se ha demostrado como la minimización de los ICN tiene un efecto protector en términos de toxicidad renal, metabólica, cardíaca y oncogénica. Sin embargo, no existe una evidencia sólida sobre el impacto que pueda tener la IS precoz, es decir aquella administrada en el post-trasplante inicial, y el desarrollo de dichas complicaciones. El grupo de Rodríguez-Perálvarez ha demostrado que tanto los niveles de Tac mayores de 10 ng/mL durante los primeros 15 días post-TH como la presencia de picos mayores de 20 ng/mL, se asocian con peor supervivencia y un mayor riesgo de muerte por causas CV, infecciosas y tumorales (2). Por otra parte, el mismo autor evidencia que niveles de Tac mayores de 10 ng/mL durante el primer mes post-TH o niveles de CsA mayores de 300 ng/mL se asocian con una mayor incidencia de insuficiencia renal¹ y mayor riesgo de desarrollar una recurrencia de CHC³.

En contraste con estos hallazgos, en nuestra cohorte de pacientes no se encontró ninguna asociación entre la IS precoz y una peor supervivencia, ECV o recurrencia de CHC. Nuestra interpretación es que este periodo de tiempo de exposición a los ICN no es lo suficientemente prolongado como para determinar eventos que ocurren a largo plazo, sobre todo considerando que estas complicaciones dependen de múltiples cofactores. Por el contrario, en el caso de la insuficiencia renal, es posible que los mecanismos de vasoconstricción arterial desencadenados en la fase aguda tras la administración de ICN podrían justificar la asociación entre IS precoz y función renal a corto, medio y largo plazo. Es posible que este proceso sea mucho más evidente en aquellos pacientes con una función renal ya comprometida en el momento del TH.

En este estudio hay que tener en cuenta algunas limitaciones, entre las que destaca el tipo de diseño que, al ser retrospectivo no permite evitar sesgos de selección y pérdida de datos. Además, al ser multicéntrico, los riesgos de las dos poblaciones podrían ser diferentes por razones geográficas, de hábitos y de manejo de los pacientes en los centros incluidos. Otra consideración hace referencia a las técnicas de determinación de los niveles de IS que pudieran diferir siendo los niveles de CsA en C0 y C2 no comparables. A pesar de que se haya incluido un amplia muestra de pacientes TH, la incidencia de

algunas complicaciones es relativamente baja, incluyendo los tumores *de novo*, la recurrencia del CHC y los ECV, por lo que no puede descartarse que el estudio no tenga la potencia suficiente para detectar el efecto de interés

VI. Conclusiones

Las principales conclusiones del trabajo presentado en esta tesis son: (i) nuestro estudio, basado en una amplia cohorte retrospectiva de pacientes trasplantados hepáticos no confirma los resultados de estudios previos sobre el impacto de la inmunosupresión administrada durante las primeras dos semanas post-trasplante sobre la supervivencia a largo plazo; (ii) los resultados relativos a la supervivencia, incidencia de tumores *de novo*, recurrencia del carcinoma hepatocelular, desarrollo de eventos cardiovasculares y evolución de la función renal con los descritos en la mayoría de registros nacionales e internacionales; (iii) la inmunosupresión precoz no tiene efectos sobre los resultados a largo plazo tras el trasplante hepático, incluyendo la supervivencia, tumores *de novo*, recurrencia del carcinoma hepatocelular y desarrollo de eventos cardiovasculares; (iv) la evolución de la función renal en el tiempo se asocia con el grado de exposición inicial a la inmunosupresión; (v) otras variables clínicas, tales como la hipertensión arterial, la etiología viral, la utilización injerto añoso, la presencia de diabetes mellitus, edad avanzada y una tasa de filtrado renal reducida en el momento del trasplante se asocian con un peor pronóstico tras el trasplante hepático; (vi) una función renal deteriorada en el momento del trasplante se asocia con un mayor riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares; (vii) el empleo de micofenolato se asocia con un mejor pronóstico en términos de preservación de la función renal y de riesgo de lesiones tumorales *de novo*; (viii) la consecución de niveles bajos de los inhibidores de la calcineurina en el postoperatorio precoz parece ser una estrategia beneficiosa para reducir el riesgo de insuficiencia renal

LISTADO DE LAS FIGURAS

	Página
Figura 1. Dr. Thomas Starzl.....	4
Figura 2. Supervivencia del aloinjerto hepático en Colorado (1963 – 1980) y Pittsburgh (1981 – 1993).....	6
Figura 3. Enfermedades que conducen a trasplante hepático en Europa (1988 – 2011).....	8
Figura 4. Riesgo de muerte según el índice MELD.....	12
Figura 5. Mecanismos celulares de activación de la respuesta aloinmune...	18
Figura 6. Evolución de la supervivencia global de los pacientes trasplantados hepáticos.....	26
Figura 7. Evolución de la supervivencia de los pacientes que viven más de 6 meses.....	27
Figura 8. Causas de muerte de la población trasplantada hepática.....	28
Figura 9. Tasa de incidencia de las lesiones malignas post-trasplante.....	32
Figura 10. Algoritmo de selección de la población trasplantada según los criterios de elegibilidad.....	70
Figura 11. Supervivencia global.....	73
Figura 12. Estimación de la tasa de filtrado glomerular en el tiempo.....	78
Figura 13. Supervivencia global de acuerdo con el grado de inmunosupresión.....	79
Figura 14. Evolución de los valores reales de inmunosupresión durante los primeros 15 días post trasplante.....	107
Figura 15. Representación de la evolución de los niveles de Tac en relación con el riesgo de muerte global.....	110
Figura 16. Representación de la evolución de los niveles de CsA C0 en relación con el riesgo de muerte global	111
Figura 17. Representación de la evolución de los niveles de CsA C2 en relación con el riesgo de muerte global	111

LISTADO DE LAS TABLAS

	Page
Tabla 1. Causas de muerte post-trasplante hepático.....	4
Tabla 2. Hitos del trasplante hepático.....	7
Tabla 3. Contraindicaciones relativas en el trasplante hepático.....	10
Tabla 4. Contraindicaciones absolutas en el trasplante hepático.....	10
Tabla 5. Cálculo de la puntuación MELD.....	12
Tabla 6. Agentes inmunosupresores empleados en la práctica clínica.....	19
Tabla 7. Efectos secundarios de los agentes inmunosupresores.....	22
Tabla 8. Infecciones comunes en receptores de trasplantes de órgano sólido....	29
Tabla 9. Factores específicos que contribuyen al síndrome metabólico post-trasplante hepático.....	37
Tabla 10. Análisis de sensibilidad para el cálculo del tamaño muestral.....	64
Tabla 11. Características demográficas.....	72
Tabla 12. Causas de éxito post-trasplante.....	74
Tabla 13. Localización de los tumores <i>de novo</i>	75
Tabla 14. Población trasplantada por carcinoma hepatocelular y sus características.....	76
Tabla 15. Eventos cardiovasculares post-trasplante.....	77
Tabla 16. Evolución de la función renal post-trasplante.....	78
Tabla 17. Análisis univariable de los factores de riesgo para predecir la mortalidad.....	80
Tabla 18. Análisis multivariable de los factores de riesgo para predecir la mortalidad.....	81
Tabla 19. Análisis univariable de los factores de riesgo para predecir la mortalidad en la población trasplantada tratada con Tacrolimus.....	82
Tabla 20. Análisis multivariable de los factores de riesgo para predecir la mortalidad en la población trasplantada tratada con Tacrolimus incluyendo los diferentes grados de inmunosupresión.....	83
Tabla 21. Análisis multivariable de los factores de riesgo para predecir la mortalidad en la población trasplantada tratada con Tacrolimus incluyendo los picos de inmunosupresión.....	84
Tabla 22. Análisis univariable de los factores de riesgo para predecir el desarrollo de tumores <i>de novo</i>	85

Tabla 23. Análisis multivariable de los factores de riesgo para predecir el desarrollo de tumores <i>de novo</i>	86
Tabla 24. Análisis univariable de los factores de riesgo para predecir el desarrollo de tumores <i>de novo</i> en los pacientes tratados con Tacrolimus.....	87
Tabla 25. Análisis multivariable de los factores de riesgo para predecir el desarrollo de tumores <i>de novo</i> en los pacientes tratados con Tacrolimus incluyendo el grado de inmunosupresión.....	88
Tabla 26. Análisis multivariable de los factores de riesgo para predecir el desarrollo de tumores <i>de novo</i> en los pacientes tratados con Tacrolimus incluyendo los picos de inmunosupresión.....	89
Tabla 27. Análisis univariable de los factores de riesgo para predecir la recurrencia del carcinoma hepatocelular.....	90
Tabla 28. Análisis multivariable de los factores de riesgo para predecir la recurrencia del carcinoma hepatocelular.....	91
Tabla 29. Análisis univariable de los factores de riesgo para predecir la recurrencia del carcinoma hepatocelular en los pacientes tratados con tacrolimus.....	92
Tabla 30. Análisis multivariable de los factores de riesgo para predecir la recurrencia del carcinoma hepatocelular en los pacientes tratados con tacrolimus incluyendo el grado de inmunosupresión.....	93
Tabla 31. Análisis multivariable de los factores de riesgo para predecir la recurrencia del carcinoma hepatocelular en los pacientes tratados con tacrolimus incluyendo los picos de inmunosupresión.....	94
Tabla 32. Análisis univariable de los factores de riesgo para predecir el desarrollo de eventos cardiovasculares.....	95
Tabla 33. Análisis multivariable de los factores de riesgo para predecir el desarrollo de eventos cardiovasculares.....	96
Tabla 34. Análisis univariable de los factores de riesgo para predecir el desarrollo de eventos cardiovasculares en los pacientes tratados con tacrolimus.....	97

Tabla 35. Análisis univariable de los factores de riesgo para predecir el desarrollo de eventos cardiovasculares en los pacientes tratados con tacrolimus incluyendo el grado de inmunosupresión.....	98
Tabla 36. Análisis multivariable de los factores de riesgo para predecir el desarrollo de eventos cardiovasculares en los pacientes tratados con tacrolimus incluyendo los picos de inmunosupresión.....	99
Tabla 37. Análisis univariable de los factores de riesgo para predecir la evolución de la función renal post-trasplante.....	101
Tabla 38. Análisis multivariable de los factores de riesgo para predecir la evolución de la función renal post-trasplante.....	102
Tabla 39. Análisis univariable de los factores de riesgo para predecir la evolución de la función renal post-trasplante tratados con tacrolimus	104
Tabla 40. Análisis multivariable de los factores de riesgo para predecir la evolución de la función renal post-trasplante en los pacientes tratados con tacrolimus incluyendo los grados de inmunosupresión...	105
Tabla 41. Análisis multivariable de los factores de riesgos para predecir la evolución de la función renal post-trasplante en los pacientes tratados con tacrolimus incluyendo los picos de inmunosupresión....	106
Tabla 42. Análisis univariable de los valores reales de inmunosupresión para predecir la mortalidad global.....	108
Tabla 43. Análisis multivariable de los valores reales de inmunosupresión para predecir la mortalidad global.....	109
Tabla 44. Análisis multivariable de los valores reales de inmunosupresión para predecir la mortalidad global en los pacientes que sobrevivieron más de 1 mes desde el trasplante.....	112
Tabla 45. Análisis univariable de los valores reales de inmunosupresión para predecir el desarrollo de tumores <i>de novo</i>	113
Tabla 46. Análisis multivariable de los valores reales de inmunosupresión para predecir el riesgo de desarrollar tumores <i>de novo</i>	114
Tabla 47. Análisis univariable de los valores reales de inmunosupresión para predecir el riesgo de recurrencia del carcinoma hepatocelular.....	115
Tabla 48. Análisis multivariable de los valores reales de inmunosupresión para predecir el riesgo de recurrencia del carcinoma hepatocelular...	116

Tabla 49. Análisis univariable de los valores reales de inmunosupresión para predecir el riesgo de desarrollar un evento cardiovascular.....	117
Tabla 50. Análisis multivariable de los valores reales de inmunosupresión para predecir el riesgo de desarrollar un evento cardiovascular.....	118
Tabla 51. Análisis univariable de los valores reales de inmunosupresión para predecir la evolución de la función renal en el tiempo.....	119
Tabla 52. Análisis multivariable de los valores reales de inmunosupresión para predecir el riesgo de insuficiencia renal.....	120

ABREVIACIONES

AAT	Deficiencia de alfa-1-antitripsina	IC	Intervalo de confianza
ADN	Ácido desoxirribonucleico	ICN	Inhibidores de la calcineurina
AEMPS	Agencia española de medicamentos y productos sanitarios	IL-2R	Receptor de la interleucina 2
AFP	Alfafetoproteína	IL	Interleucina
ALH	Antígeno leucocitario humano	IMA	Infarto de miocardio
AZA	Azatioprina	IMC	Índice de masa corporal
C0	Niveles de inmunosupresión medidos 24 horas después de la toma	IR	Insuficiencia renal
C2	Niveles de inmunosupresión medidos 2 horas después de la toma	IS	Inmunosupresión
CBP	Cirrosis biliar primaria	MELD	Model for end stage liver disease
CD	<i>Cluster differentiation</i>	MMF	Micofenolato mofetilo
CEP	Colangitis esclerosante primaria	MTOR	Mammalian target of rapamycin
CHC	Carcinoma hepatocelular	NFAT	Factor nuclear de las células t activadas
CKD-EPI	<i>Chronic kidney disease epidemiology collaboration</i>	OKT3	Anticuerpo monoclonal murino de la inmunoglobulina igG2a
CMV	Citomegalovirus	OMS	Organización mundial de la salud
CPA	Células presentadoras de antígenos especializadas	OPTN	<i>Organ procurement and transplantation network</i>
CPH	Complejo principal de histocompatibilidad	OR	Odds ratio
CPNM	Cánceres de piel no melanoma	Q1	Primer intercuartil
CsA	Ciclosporina	Q3	Tercer intercuartil
CTP	Child-turcotte-pugh	RAC	Rechazo agudo celular
CV	Cardiovascular	rATG	Globulina antitimocítica derivada de conejo
DAA	<i>Direct Acting Antivirals</i> – antivirales de acción directa	RR	Riesgo relativo
DL	Dislipidemia	RR	Riesgo relativo
DM	Diabetes mellitus	SIDA	Síndrome de inmunodeficiencia adquirida
ECV	Eventos cardiovasculares	SRL	Sirolimus
EEUU	Estados unidos	Tac	Tacrolimus
EHET	Enfermedad hepática en estadio terminal	TH	Trasplante hepático

ABREVIACIONES

EETGF	Estimación de la tasa de filtrado glomerular	UNOS	<i>United network for organ sharing</i>
EVE	Everolimus	VHB	Virus de la hepatitis b
FDA	Food and drug administration	VHC	Virus de la hepatitis c
HAI	Hepatitis autoinmune	VIH	Virus de la inmunodeficiencia humana
HR	<i>Hazard ratio</i>		
HTA	Hipertensión arterial		

I. INTRODUCCIÓN

1. Origen del trasplante hepático y sus hitos

La historia del trasplante hepático (TH) es fascinante, caracterizada por muchos temas superpuestos que evolucionaron simultáneamente, tales como el desarrollo de la inmunosupresión (IS), la creación de modelos animales, los avances en la preservación de órganos y los resultados de ensayos en humanos. Cada una de estas temáticas se desarrolló de forma paralela, logrando avances sustanciosos en poco tiempo, particularmente desde el punto de vista de supervivencia del injerto y del paciente, de forma que hoy en día la mayoría de centros reporta supervivencias al año superiores al 90%. Los principales retos actuales no son pues aquellos relacionados con el pronóstico a corto plazo y los podemos englobar en dos grandes grupos: (i) disparidad entre los potenciales candidatos a TH y los donantes disponibles con dificultad creciente en obtener órganos, y sobre todo órganos de calidad, y como consecuencia de ello, la realidad de trasplantar a pacientes cada vez más graves y frágiles; y (ii) falta de mejora del pronóstico a largo plazo como consecuencia, en gran medida, de la exposición crónica a IS.

Aunque el trasplante de riñón abrió la puerta a la posibilidad de un "trasplante", fue el trasplante de hígado el que realmente se convirtió en la fuerza inspiradora detrás de las innovaciones y los descubrimientos que finalmente impulsaron todo el campo del trasplante. El TH impulsó el progreso en el desarrollo de la inmunosupresión, las mejoras en la preservación de órganos y los avances en anestesia y cuidados intensivos. La investigación y los modelos creados para el TH dieron una idea de las interrelaciones metabólicas de los órganos intraabdominales, proporcionaron una comprensión de los errores innatos del metabolismo hepático y fomentaron la comprensión del crecimiento y la regeneración del hígado.

Si bien la idea de reemplazar partes del cuerpo enfermas o dañadas había estado presente durante siglos (10) la primera descripción científica de un TH remonta a 1952 cuando, en el 54º Congreso de la Sociedad Italiana de Cirugía, Vittorio Staudacher de la Universidad de Milán publicó una serie de experimentos en los que se detalló la primera técnica de TH en cuatro perros (11,12). Desde entonces, el marco y los procedimientos modernos para el trasplante de órganos nacieron de los esfuerzos audaces en un pequeño número de centros en América del Norte y Europa entre 1954 y 1967 desde los que se

aportó ideas innovadoras que contrastaban con los conocimientos de la época, donde trasplantar tejido de un ser humano a otro se consideraba imposible y no ético.

El 1 de marzo de 1963, Thomas Starzl (figura 1) y sus colaboradores realizaron el primer TH en el ser humano en el mundo (13). El paciente era un niño de 3 años con atresia biliar que falleció durante la cirugía debido a un trastorno de coagulación y una hemorragia no controlada (14). Todos los pacientes sometidos a TH recibieron la inmunosupresión propuesta para el trasplante renal, es

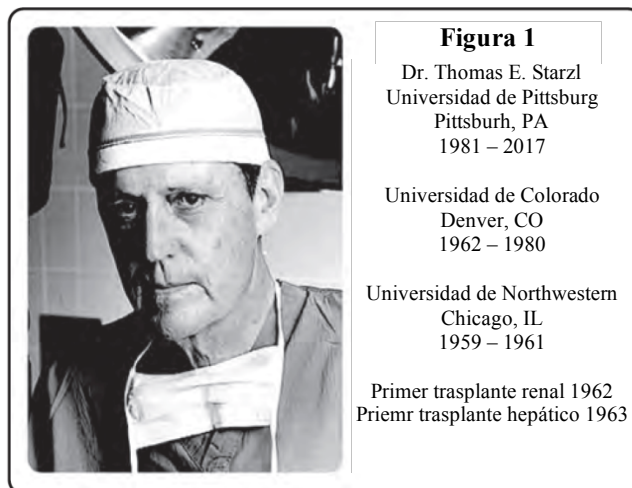


Imagen obtenida de *The Official Dr. Thomas E. Starzl web site [Internet]. University of Pittsburgh [actualizado en 2018; citado el 5 de enero de 2018]. Disponible al enlace <http://www.starzl.pitt.edu>*

decir, azatioprina y corticoides con resultados desalentadores. De hecho, ninguno de los 5 primeros pacientes sobrevivió más de 23 días, siendo la lesión por isquemia-reperfusión y el rechazo las causas principales de insuficiencia hepática o sepsis, causas finales de éxitus (tabla 1) (14)

Tabla 1: causas de muerte post trasplante hepático

Fecha	Edad	Programa	Cirujano	Enfermedad hepática	Días supv.	Causa de muerte
01/02/1963	3	Universidad de Colorado Denver	T.E. Starzl	Atresia biliar	0	Hemorragia intraoperatoria
05/05/1963	48	Universidad de Colorado Denver	T.E. Starzl	Carcinoma hepatocelular	22	Embolia pulmonar y sepsis
03/06/1963	68	Universidad de Colorado Denver	T.E. Starzl	Colangiocarcinoma.	7	Embolia pulmonar
10/07/1963	52	Universidad de Colorado Denver	T.E. Starzl	Carcinoma hepatocelular	6	Embolia pulmonar y fallo hepático
16/09/1963	58	Hospital de Birgham, Boston	F.D. Moore	Metástasis de colon	11	Neumonía, fallo hepático y abscesos
04/10/1963	29	Universidad de Colorado Denver	T.E. Starzl	Carcinoma hepatocelular	23	Embolia pulmonar y sepsis
Enero 1964	75	Hospital de St. Antoine, Paris	J. Denurkeau	Metástasis de colon	0	Hemorragia intraoperatoria

Tras analizar estos resultados iniciales, Starzl desarrolló progresivamente procedimientos y principios que han servido de guía del trasplante de hígado hasta la fecha. En 1967, estimulado por Calne para usar globulina antitimocito, Starzl realizó con éxito varios TH en la Universidad de Colorado. El primer caso fue un paciente con cáncer hepatocelular avanzado que sobrevivió más de 1 año con función hepática preservada y falleció debido a la recurrencia de la enfermedad tumoral (14). Durante este primer periodo y pese al éxito relativo y la mejora de la supervivencia inicial, los fracasos fueron frecuentes en la mayoría de los servicios de TH. El esquema de inmunosupresión no selectiva asociado con la complejidad quirúrgica del TH fueron las principales razones de que tanto las infecciones como el rechazo crónico se convirtieran en las principales causas de muerte temprana y tardía, respectivamente.

La verdadera revolución para la supervivencia de los pacientes en el ámbito del trasplante llegó con la introducción de la ciclosporina como nuevo agente inmunosupresor. De hecho, durante los 12 años después del primer trasplante con éxito en 1967 hasta el descubrimiento de la ciclosporina, la supervivencia a 1 año permaneció estancada en un límite superior del 35%, a pesar de los constantes intentos de mejorarla. La introducción de la ciclosporina en 1979 supuso un hito en el campo del TH. Fue utilizada inicialmente por el grupo de Cambridge-King como un medicamento en monoterapia (15). Tras el éxito de la ciclosporina, se identificó el macrólido FK506 o Tacrolimus en 1984 como un nuevo y potente agente inmunosupresor. Los primeros informes experimentales aparecieron en 1987, destacando que este inmunosupresor parecía ser más efectivo sin mayor toxicidad añadida. Finalmente, un ensayo aleatorizado en la Universidad de Pittsburgh demostró que 47 de los 75 pacientes asignados al azar al brazo control de ciclosporina precisaron cambiarse al grupo de estudio de tacrolimus como tratamiento de rescate de rechazo; además la supervivencia a largo plazo de los pacientes (16) tratados con Tac fue significativamente superior (figura 2) (17). A raíz de este y otros estudios, la ciclosporina fue progresivamente siendo sustituida por tacrolimus como inmunosupresión de referencia, con la aprobación por parte de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) del Tac para su uso en el TH en noviembre de 1993.

Figura 2: Supervivencia del aloinjerto hepático durante los 30 años de historia del programa en las universidades de Colorado (1963-1980) y Pittsburgh (1981-1993)

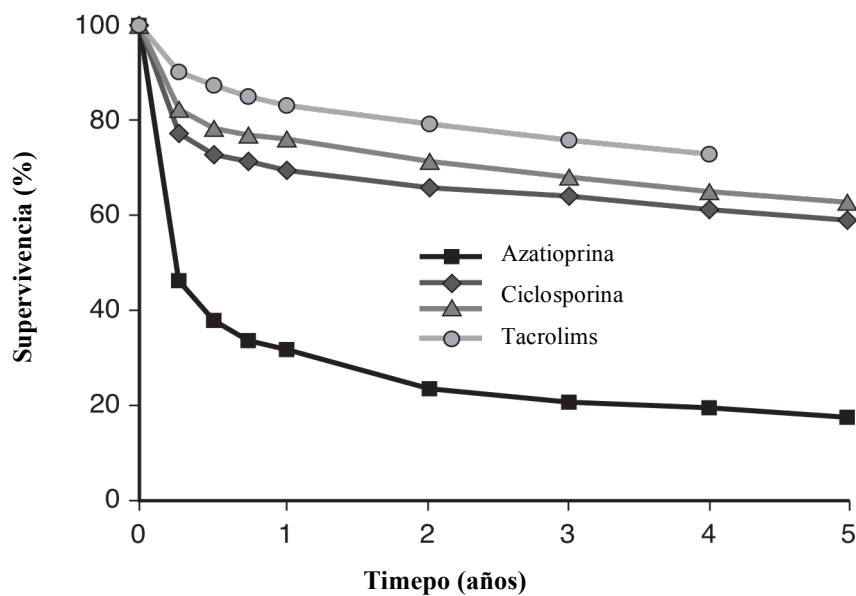


Imagen obtenida de Starzl TE, Todo S, Demetris AJ, Fung JJ. Tacrolimus (FK506) and the pharmaceutical/academic/regulatory gauntlet. Am J Kidney Dis. 1998 June 01;31(6 Suppl 1):7

En conclusión, la historia del TH cuyas piedras angulares se han ido apilando constante e incansablemente durante más de 50 años, se caracteriza tanto por grandes éxitos como fracasos (tabla 2); su práctica continúa hacia la excelencia con la búsqueda constante de estrategias que permitan mejorar los resultados.

Actualmente, más de 50 años después del primer TH, se han realizado más de 10,000,000 de trasplantes de este órgano en el mundo. La supervivencia de los pacientes trasplantados hepáticos durante el primer año es aproximadamente del 90%, habiéndose obtenido una mejora notable y progresiva en los resultados a corto y medio plazo debido sobre todo a los avances quirúrgicos, la eficacia del tratamiento del rechazo y el control de las infecciones (18). Sin embargo, cabe destacar que si bien la supervivencia en el posttrasplante precoz (primeros 6 meses) ha mejorado de forma llamativa durante las últimas décadas, la supervivencia a largo plazo no ha seguido esta constante, y más bien, parece haberse estancado (19), lo que plantea desafíos para optimizar la terapia

inmunosupresora y el diagnóstico y tratamiento de todas aquellas complicaciones derivadas de su exposición crónica.

Tabla 2: Hitos del trasplante de hígado

Año	Descripción
1952	Primer informe sobre el trasplante de hígado (Vittorio Staudacher, Universidad de Milán)
1955	Primer informe sobre el trasplante hepático auxiliar (C. Stuart Welch, Albany Medical College)
1958-1960	Programas formales de investigación de hepatectomía total y sustitución hepática en perros
1960	Azatioprina introducida para trasplante de órganos
1963	Cóctel azatioprina-prednisona introducido para trasplante de órgano
1963	Método de preservación <i>in situ</i> descrito
1963	Primer trasplante de hígado humano (Thomas Starzl, Universidad de Colorado)
1966	Primer xenotrasplante hepático (donante de chimpancé)
1966	Globulina antilinfocítica introducida para trasplante de órgano
1967	Primer trasplante de hígado con éxito (Thomas Starzl, Universidad de Colorado)
1967-1968	Aceptación del concepto de muerte cerebral
1968	Primer trasplante de hígado con éxito en Europa (Roy Calne, Universidad de Cambridge)
1976	La conservación mejorada del hígado congelado permite la extracción a larga distancia
1979	Uso sistemático de injertos arteriales y venosos para la revascularización de órganos de cadáveres
1979	Ciclosporina introducida para trasplante de órganos
1980	Ciclosporina-prednisona introducida para trasplante de órganos
1981	Primer informe de supervivencia a 1 año del 80% gracias al uso de ciclosporina-prednisona
1983	Introducción de bypass venovenoso impulsado por bomba sin anticoagulación
1983-1984	Conferencia de Desarrollo de Consenso de EE. UU. Concluye que el trasplante de hígado es un "servicio clínico"
1984	Estandarización de las técnicas de preservación-extracción <i>in situ</i> para múltiples órganos de cadáver
1984	Primer trasplante hepático de injerto de tamaño reducido (Henri Bismuth, Paul Brousse Hospital, París)
1984	Primer trasplante de injerto de hígado de tamaño reducido <i>ex situ</i> (Rudolf Pichlmayr, Universidad de Hannover)
1984	National Organ Transplant Act introducido en los Estados Unidos
1987	Introducción de la solución UW para la preservación de órganos (F. Belzer, J.H. Southard, Universidad de Wisconsin)
1987	Primer informe sobre el uso extensivo de donantes marginales (Leonard Makowka, Universidad de Pittsburgh)
1987	Registro Científico de receptores de trasplantes creado en los Estados Unidos
1989	Tacrolimus introducido para trasplante de órgano
1989	Primer trasplante hepático de donante vivo (Russell Strong, Stephen Lynch, Universidad de Queensland)
1994-1998	Primer trasplante hepático de donante vivo de lóbulo derecho (Yoshio Yamaoka, Universidad de Kyoto)
1995	Primer trasplante de hígado dividido <i>in situ</i> (Xavier Rogiers, Universidad de Hamburgo)
2000	Primera xenoperfusión porcina <i>ex vivo</i> con éxito (Marlon Levy, Baylor University Medical Center)
2002	Puntuación MELD introducida en los Estados Unidos para la asignación de órganos
2006	Desarrollo del índice de riesgo de donantes para cuantificar el riesgo del donante marginal (Sandy Feng, Universidad de Michigan)
2010	Primer informe de perfusión de máquina hipotérmica hepática (James Guarrera, Universidad de Columbia)

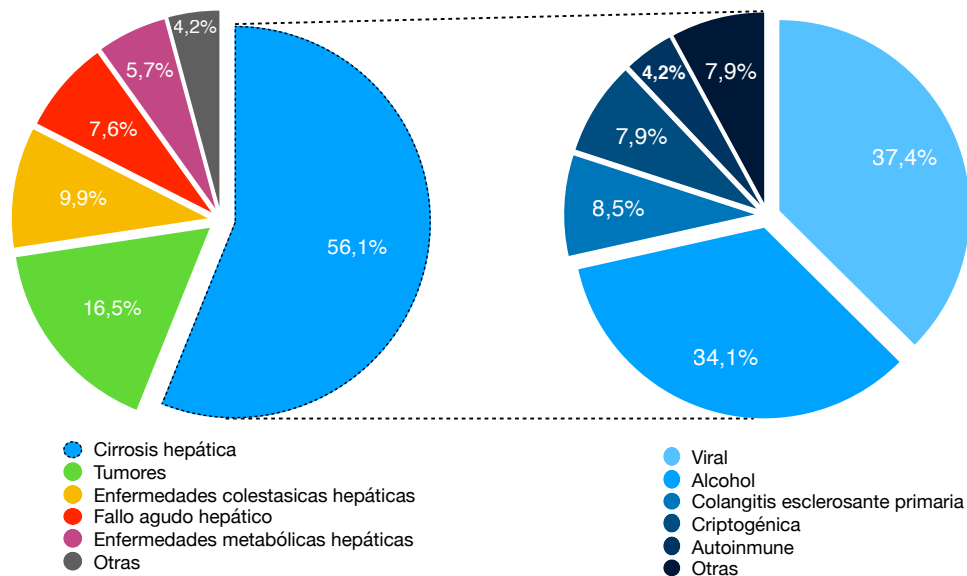
Tabla obtenida y modificada de Starzl, T.E. and Fung, J.J. *Themes of liver transplantation. Hepatology. 2010; 51:1869-1884*

2. Indicaciones, contraindicaciones y sistema de priorización del TH

2.1 Indicaciones de trasplante hepático

Los candidatos para TH deben tener una enfermedad hepática irreversible aguda o crónica. En nuestro medio, la enfermedad hepática inducida por el virus de la hepatitis C (VHC) o por el alcohol representan las indicaciones más comunes en adultos (19, 20) (figura 3).

Figura 3: Enfermedades primarias que conducen a TH en Europa, 1988-2015



Datos proporcionados por el Registro Europeo de Trasplante European Liver Transplant Registry. Evolution of Liver Transplantation in Europe [Internet]. A service of the European Liver and Intestin Transplant Association ELITA; [actualizado en diciembre 2015; citado el 8 de diciembre de 2017]. Disponible al enlace <http://www.eltr.org>; TH: trasplante hepático

En los países occidentales, el hígado graso no alcohólico (HGNA) es una causa cada vez más frecuente de esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) y enfermedad hepática avanzada, habiéndose convertido en una indicación relevante de TH en Estados Unidos (EE. UU.) en los últimos años. Los datos del registro Norte Americano UNOS y OPTN (Organ Procurement and Transplantation Network: red de obtención de órganos y trasplantes) de 2004 a 2013 revelan que el número de adultos con cirrosis-EHNA en espera de TH casi se ha triplicado desde 2004 (21).

Otras indicaciones incluyen trastornos hepáticos colestáticos (colangitis biliar primaria [CBP], colangitis esclerosante primaria [CEP]), infección por el virus de la hepatitis B (VHB), hepatitis autoinmune [HAI], enfermedades metabólicas hereditarias (enfermedad de Wilson, hemocromatosis, deficiencia de α -1-antitripsina), y la insuficiencia hepática aguda. En niños, la atresia biliar y las enfermedades hepáticas metabólicas son las indicaciones más comunes.

2.2 Contraindicaciones al trasplante hepático

Las contraindicaciones para TH son aquellas condiciones que conducen a un riesgo quirúrgico prohibitivo o a tasas de supervivencia o calidad de vida después del trasplante subóptimas. Es por ello que estas contraindicaciones tienen a ser dinámicas y diferentes entre centros, según la experiencia local y el nivel de corte aceptado para definir resultado subóptimo. Hay contraindicaciones absolutas y relativas. Las contraindicaciones absolutas incluyen el abuso activo de alcohol y drogas, la presencia de neoplasias extrahepáticas, la presencia de sepsis no controlada o la existencia de hipertensión pulmonar grave no controlada. La presencia de trastornos médicos coexistentes, tales como afección cardiopulmonar grave, o barreras técnicas o anatómicas, tales como la trombosis de todo el sistema venoso portal y mesentérico que imposibiliten la cirugía también se consideran contraindicaciones absolutas, si bien los avances médicos y quirúrgicos en este campo han condicionado y lo seguirán haciendo en el futuro cambios de situación de contraindicación absoluta a relativa. El historial de malignidad previo se debe considerar cuidadosamente y se debe estimar la probabilidad de recurrencia tumoral sin y con IS. En las tablas 3 y 4 se resumen las contraindicaciones absolutas y relativas (9).

Tabla 3: Contraindicaciones relativas en el trasplante hepático

Contraindicación	Consideraciones
Edad > 70 años	Dependiendo de la salud general del paciente, la supervivencia general en pacientes mayores se reduce
Otros fallos de órganos	El trasplante de hígado es factible solo si se puede corregir otro fallo de órgano
Anatomía compleja	Si el trasplante no es técnicamente factible, debe evitarse. Si se sospecha que es difícil, puede ser necesario tener un candidato de respaldo
Situación funcional frágil	El paciente debe poder sobrevivir al trasplante y recuperarse después de la operación
Mal cumplimiento médico	Esto augura un mal pronóstico después del trasplante porque los comportamientos previos al trasplante predicen el comportamiento posterior al trasplante.
Hepatitis alcohólica	Existe evidencia de buenos resultados en casos seleccionados, aunque los recursos limitados generan controversia en esta área
IMC extremos	La supervivencia disminuye con un IMC <19 kg/m ² y en obesidad mórbida
Vascular	La trombosis venosa portal y mesentérica extensa hace que el trasplante no sea técnicamente factible en determinados casos
VIH/SIDA con CD4 bajos o alta carga viral	Baja supervivencia después del trasplante

Tabla obtenida de European Association for the Study of the Liver Electronic address: easloffice@easloffice.eu. EASL clinical practice guidelines: Liver transplantation. J Hepatol. 2016 February 01;64(2):433-85

Tabla 4: Contraindicaciones absolutas en el trasplante hepático

Contraindicación	Consideraciones
Enfermedad cardiopulmonar severa	Predice la mortalidad
Lesión cerebral irreversible	En la insuficiencia hepática aguda, esto incluye presión intracraneal elevada con herniación del tronco encefálico; en otros pacientes, se refiere sobre todo al accidente cerebrovascular con déficit irreversible
Sepsis o infección activa	Pobres resultados debidos al tratamiento inmunosupresor post trasplante
Tumores extrahepáticos	Hay que comprobar que el paciente esté libre de enfermedad durante al menos 2-5 años
Problemas psicosociales	Abuso activo de drogas, enfermedad psiquiátrica grave o falta de apoyo social

Tabla obtenida de European Association for the Study of the Liver Electronic address: easloffice@easloffice.eu. EASL clinical practice guidelines: Liver transplantation. J Hepatol. 2016 February 01;64(2):433-85

2.1 Sistema de priorización para la distribución de los órganos

El TH es un tratamiento ampliamente aceptado como tratamiento de las complicaciones de la cirrosis y la insuficiencia hepática aguda. En general, se considera la única cura definitiva disponible para la enfermedad hepática en estadio terminal (EHET). La supervivencia general del paciente a 1, 3 y 5 años es actualmente del 87%, 78% y 73%, respectivamente (22). Con estas mejoras, el número de candidatos y receptores de trasplantes ha crecido. Cada año, aproximadamente 6.000 pacientes en los Estados Unidos y 5000 en Europa con EHET reciben un TH (19,22). Desafortunadamente, el éxito del TH se ha convertido en su principal limitación. En efecto, debido a la actual escasez relativa de órganos, entre un 5% y 10% de pacientes incluidos en lista de TH fallecen cada año sin recibir un órgano. Al igual que con cualquier recurso limitado, se deben considerar los principios de justicia distributiva y crear paradigmas para asignar este recurso escaso (23). Es por ello esencial conocer las indicaciones, las contraindicaciones, los criterios de exclusión y el tiempo de espera para maximizar el uso apropiado de un recurso limitado. La selección adecuada de los candidatos y el momento oportuno del TH son dos aspectos cruciales para reducir la mortalidad y mejorar los resultados. Un paciente se considera demasiado sano para someterse a TH si la supervivencia esperada es más larga sin cirugía. Por lo tanto, se necesitan criterios para priorizar a aquellos pacientes que puedan beneficiarse más de un bien escaso. El sistema de asignación de órganos más antiguo se basó en la puntuación de Child-Turcotte-Pugh (CTP). Esta puntuación tiene en cuenta la presencia de encefalopatía hepática, ascitis, y niveles séricos de bilirrubina, albúmina y tiempo de protrombina (24). Se asignan de 1 a 3 puntos para cada uno de los cinco parámetros, y luego se calcula una puntuación total; con 5 a 6 puntos, son considerados de clase A y en general se trata de pacientes con enfermedad menos avanzada, con 7 a 9 puntos clase B, y 10 a 15 puntos clase C. Los pacientes clase A CTP tienen en general una enfermedad compensada con mejor pronóstico mientras que aquellos que pertenecen a la clase C son generalmente aquellos que tienen una enfermedad gravemente descompensada con mal pronóstico.

En 2002, la Red de Abastecimiento de Órganos y Trasplantes (OPTN: Organ Procurement and Transplantation Network) junto con la Red Unida de Intercambio de

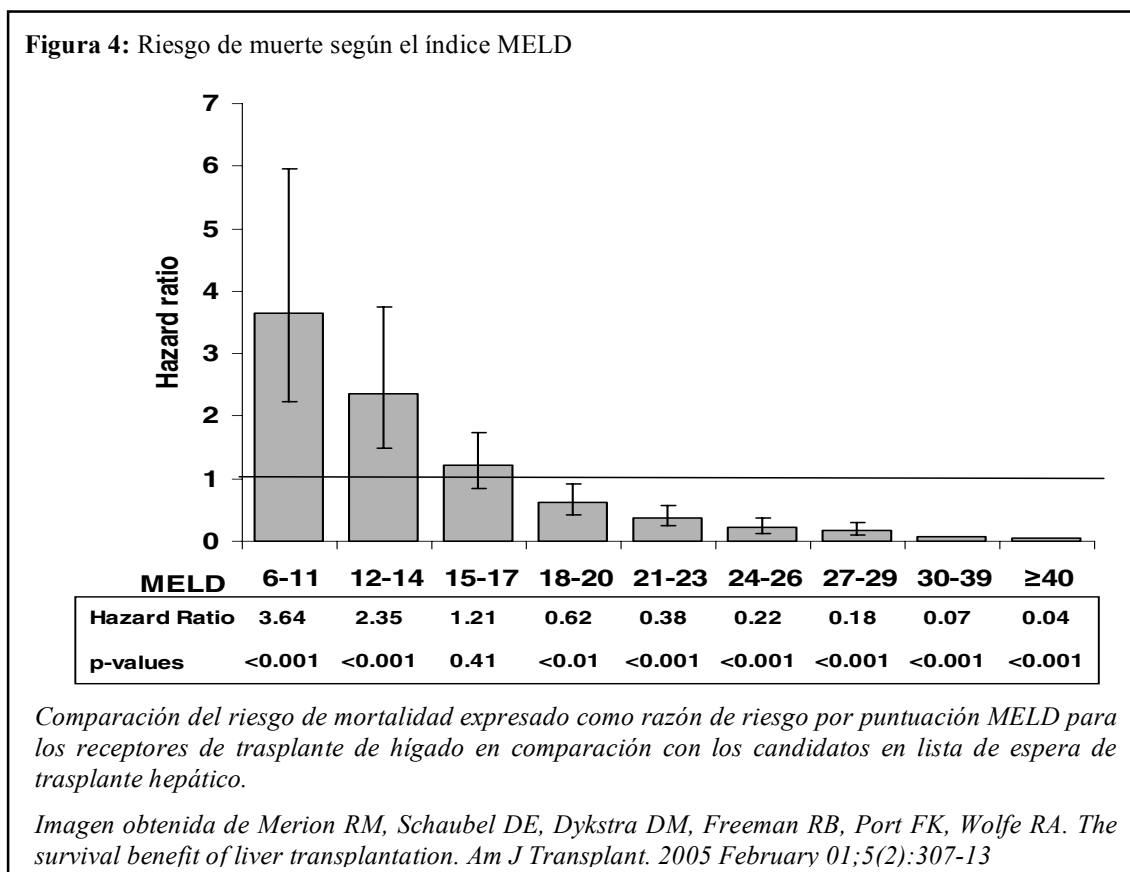
Órganos (UNOS: *United Network for Organ Sharing*) desarrolló un sistema más objetivo basado en el MELD (tabla 5) (25) para priorizar pacientes en lista de espera.

Tabla 5 Cálculo de la puntuación MELD

Puntuación	Formula
MELD	$10 \times (0,957 \times \ln [\text{creatinina mg/dL}] + 0,378 \times \ln [\text{bilirrubina total mg/dL}] + 1,12 \times \ln [\text{INR}] + 0,643)$

Tabla obtenida de 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 April 01;31(4):864-71 MELD: Model of End-stage Liver Disease; INR: International Normalized Ratio

El rango de MELD para adultos oscila entre 6 (menos enfermo) y 40 (enfermo grave). Representa la probabilidad de éxito de los pacientes con enfermedad hepática en etapa terminal en un periodo de 90 días. En un estudio que incluyó una amplia cohorte de candidatos a TH, se demostró que en pacientes con MELD ≤ 14 , la tasa de mortalidad con TH era más alta que la de los pacientes con el mismo MELD que no se habían sometido a un trasplante (figura 4) (26)



Actualmente una puntuación MELD superior a 15 se considera como una indicación válida para TH en pacientes con EHET. En cada centro hepático se lleva a cabo una evaluación multidisciplinaria detallada para garantizar que el proceso del TH sea factible y esté claramente indicado.

Sin embargo, la puntuación MELD no predice con precisión la mortalidad en aproximadamente un 15-20% de los pacientes. Por lo tanto, la asignación basada en MELD permite excepciones para pacientes cuya puntuación no refleje la gravedad de su enfermedad hepática. Estas excepciones incluyen el CHC, el hepatoblastoma no metastásico, la poliquistosis hepática, la hiperoxaluria primaria tipo 1, síndrome “*small for size*”, la fibrosis quística, la polineuropatía amiloide familiar, el síndrome hepatopulmonar, la hipertensión portopulmonar, los trastornos del ciclo de la urea, la telangiectasia hemorrágica hereditaria (enfermedad de Osler-Weber-Rendu), el hemangioendotelioma del hígado, la sepsis biliar, la CEP con presentación típica en forma de colangitis de repetición y el colangiocarcinoma (27).

3. Inmunosupresión

El trasplante de órganos es uno de los mayores logros terapéuticos del siglo XX y su éxito se debe, en gran parte, a la introducción de nuevos y potentes agentes inmunosupresores, tales como los ICN. La utilización de combinaciones cada vez más potentes, ha permitido reducir significativamente las tasas de rechazo del injerto, lográndose excelentes tasas de supervivencia a corto y medio plazo (96% a 1 año, 83% a 5 años) (19).

Es interesante destacar que con el uso cada vez más frecuente de combinaciones potentes de IS, la incidencia del rechazo agudo después del trasplante ha disminuido de forma sustancial en las series. y Oscila entre el 5% y el 46% dentro del primer año después del trasplante, con la mayor incidencia en los primeros 7 a 10 días y la mayoría de los episodios en los primeros 2 meses (28). Estos episodios aislados y únicos de rechazo agudo no afectan la supervivencia del injerto (1, 29, 30). Por el contrario, episodios recurrentes y/o tardíos que ocurren a partir del 6º mes del TH pueden causar daño permanente del aloinjerto hepático (31). Afortunadamente, sólo un pequeño porcentaje de los receptores de aloinjerto hepático que desarrolla al menos un episodio de rechazo celular agudo progresará a rechazo ductopenico (crónico), por un total de menos del 5% (32) y en última instancia a pérdida del injerto y necesidad de retransplante.

Si bien los episodios de rechazo han disminuido con el tiempo, no así el riesgo de otras complicaciones, tales como las infecciones, las neoplasias malignas o la insuficiencia renal terminal, condicionando mermas en las tasas de supervivencia a largo plazo durante la última década (61% a los 10 años, 51% a los 15 años y 43% a los 20 años (19).

El nivel óptimo de IS en el trasplante de órganos sólidos, es un delicado equilibrio entre el beneficio de prevenir el rechazo y los efectos secundarios adversos de la IS. Existe cierta incertidumbre acerca de cuándo se alcanza este nivel en cada paciente receptor de TH, por lo que los regímenes de IS varían significativamente entre centros y cambian a medida que nuevos agentes y datos están disponibles. En la actualidad, y tal como comentamos al inicio de esta introducción, la falta de mejora de resultados a largo plazo, derivada en gran medida de la exposición crónica a IS, ha obligado a replantearse la pauta IS y considerar el uso de regímenes de minimización de ICN y anticuerpos para reducir

los efectos secundarios adversos. Existen diferentes protocolos de inmunosupresión utilizados por los centros de trasplantes en todo el mundo; sin embargo, es muy plausible que cada receptor de TH requiera un régimen de IS adaptado que permita optimizar los resultados mejorando la supervivencia del injerto al mismo tiempo que se minimizan los efectos secundarios sistémicos que impactan negativamente sobre la supervivencia del paciente. Por lo tanto, un mejor manejo de los episodios de rechazo junto a la adaptación de la IS en los individuos con factores de riesgo, tales como (i) individuos con alto riesgo de desarrollar tumores *de novo*; (ii) trasplantados por CHC; (iii) individuos con alto riesgo CV y (iv) pacientes con insuficiencia renal (19, 33, 34) podría ser una estrategia atractiva para mejorar los resultados a largo plazo del TH.

3.1 Principios de la respuesta aloinmune

La base de la IS post trasplante de órganos sólidos tiene características comunes entre los diferentes órganos, pero el hígado en sí mismo es único en su respuesta inmunológica gracias a la "*tolerancia hepática*", que se atribuye principalmente al papel de las células T reguladoras³⁵. Por esta peculiar característica, el TH no requiere una coincidencia ("*matching*") del antígeno leucocitario humano (ALH) entre el donante y el receptor³⁶ aunque existe cierto interés en la comprensión de ALH en el rechazo humoral y en la supervivencia del injerto (37). Además, en algunos casos seleccionados, el aloinjerto hepático puede lograr la supervivencia a largo plazo, incluso después de la retirada de la IS³⁸.

Después del TH, el rechazo agudo del aloinjerto se inicia por la gran cantidad de células T receptoras que reconocen aloantígenos del donante (principalmente aquellos codificados por el complejo principal de histocompatibilidad (CPH) (39, 40). En concreto, se genera una respuesta inmune fuerte, citopática y dependiente de células T contra los tejidos del donante. En esta vía dependiente de las células T, los aloantígenos de los donantes son procesados por células presentadoras de antígenos especializadas (CPA). Las moléculas del CPH del donante se internalizan por las CPA del donante y del receptor. Tras el procesamiento intracelular, los fragmentos del péptido del CPH se presentan a las células T del receptor que desencadena la respuesta aloinmune y el rechazo celular del injerto (41).

Estos mecanismos que se inician con la presentación del aloantígeno a las células T del receptor, en su conjunto, se pueden clasificar en las señales 1, 2 y 3 que representan las principales dianas de los inmunosupresores.

3.2 Dianas principales de los inmunosupresores para la inhibición de la respuesta aloinmune

La IS se encarga de prevenir la respuesta aloinmune contra los antígenos del donante. Hay una gran cantidad de fármacos inmunosupresores y todos actúan sobre una de las 3 etapas fundamentales de la respuesta aloinmune: (i) inhiben una de las tres señales clave, (ii) limitan el suministro de nucleótidos necesarios para la división celular o (iii) deplecionan una de las células inmunes necesarias (42).

(i) Inhibición de las 3 señales

Señal 1: se activa cuando la CPA y las células T específicas del receptor (TCR-CD3) interactúan presentando el aloantígeno, lo que desencadena la primera señal de las tres que parecen ser esenciales para la activación de los linfocitos (figura 5, señal 1). Dentro de esta señal se encuentran los ICN (CsA y Tac), el anticuerpo monoclonal murino de la inmunoglobulina IgG2a (OKT3) y la globulina antitimocítica derivada del conejo (rATG).

Señal 2 (señalización de coestimulación): ocurre cuando la molécula CD80 y CD86 en la CPA se une a la molécula CD28 en la célula T (figura 5, señal 2). Para que se produzca la activación completa de las células T, deben producirse tanto la señal 1 como la señal 2, y cuando esto sucede, su activación provoca una cascada de señales posteriores que conduce a la defosforilación y la consecuente migración del factor nuclear de las células T activadas (NFAT) desde el citoplasma al núcleo. Una vez en el núcleo, NFAT promueve la transcripción tanto de la interleucina (IL)-2 como del receptor de la IL-2 (IL-2R), lo que ayuda a amplificar esta respuesta proliferativa. El principal IS que actúa sobre esta señal es el belatacept, que se une competitivamente a la molécula coestimuladora CD28, evitando que se una a CD80 / CD86.

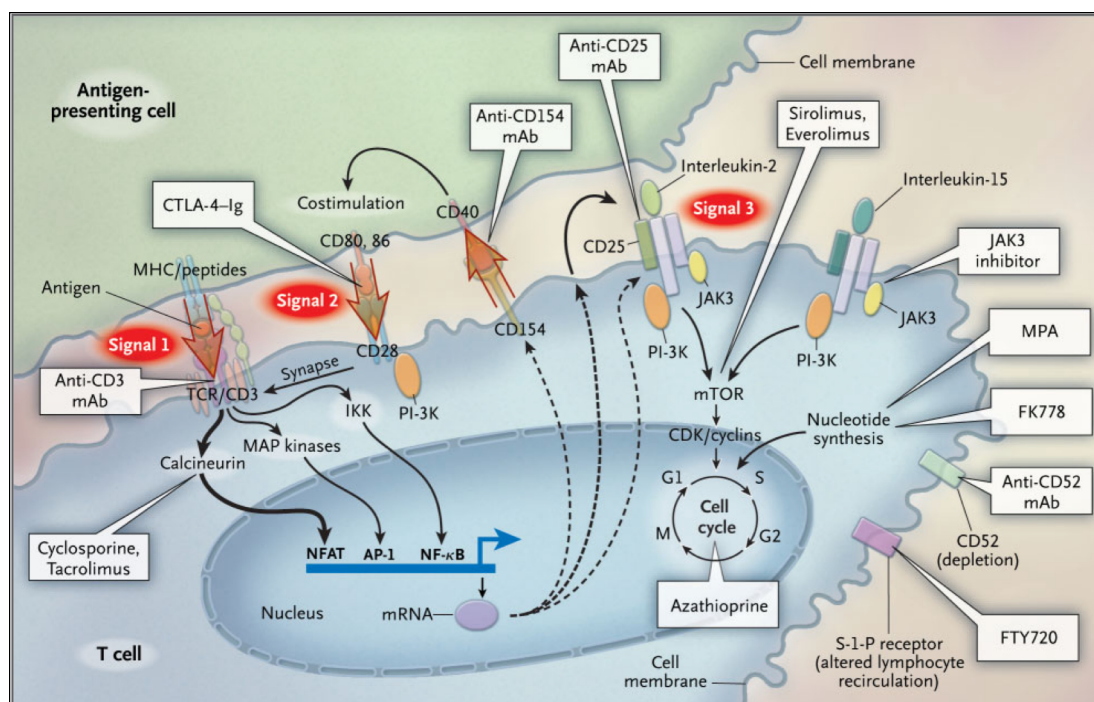
Señal 3: se inicia cuando la IL-2 se une al IL-2R expresado en la superficie de las células T, lo que causa una cascada intracelular que activa la diana de rapamicina en células de mamífero o mTOR (por sus siglas en inglés, mammalian Target of Rapamycin), que inicia la transición de G0 a G1 del ciclo celular y conduce a la división, proliferación y diferenciación celular de esa célula T

específica (figura 5, señal 3). Los principales IS que actúan sobre esta señal incluyen los anticuerpos anti-CD25 que se unen competitivamente al IL-2R, tales como el basiliximab y los inhibidores de mTOR (sirolimus y everolimus) que evitan cualquier transducción de la señal una vez que el receptor IL-2R se activa

(ii) Bloqueo de suministro de nucleótidos: los fármacos que limitan el suministro de nucleótidos de purina necesarios para la división celular incluyen la AZA y el micofenolato.

(iii) Depleción de linfocitos: los IS que deplecionan las células inmunes incluyen rATG y OKT3, que lisan las células T y alemtuzumab, una molécula anti-CD52 que destruye las células B y las células T.

Figura 5: Mecanismos celulares de activación de la respuesta aloinmune



En esta imagen se resume las 3 señales y las principales dianas de los inmunosupresores cuyo efecto final es la inhibición de la respuesta aloinmune (imagen obtenida de Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. N Engl J Med. 2004 December 23;351(26):2715-29)

3.3 Agentes inmunosupresores

Las estrategias modernas de inmunosupresión se basan en el uso de estos fármacos en combinaciones para lograr prevenir la respuesta aloinmune contra antígenos del donante al tiempo que se minimizan las toxicidades y efectos secundarios. En la tabla 6 se resumen los principales IS empleados en la práctica clínica del TH

Tabla 6: Agentes inmunosupresores empleados en la práctica clínica del trasplante de hígado

Clase inmunosupresora	Agente inmunosupresor
Corticosteroides	Prednisona, prednisolona, metilprednisolona
Inhibidores de la calcineurina	Ciclosporina A, tacrolimus
Antimetabolitos	Micofenolato mofetilo, azatioprina
Inhibidores de mTOR	Sirolimus, everolimus
Anticuerpos policlonales	Globulina anti-timocítica
Anticuerpos monoclonales	anti-CD3 Muromonab-CD3 (OKT3)
Anticuerpos monoclonales quiméricos	Inhibidores de la IL-2 (basiliximab)

Tabla obtenida de Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. N Engl J Med. 2004 December 23;351(26):2715-29

a. Inhibidores de la calcineurina

Los ICN son la columna vertebral de los regímenes de IS y actúan al bloquear la señal 1 de la activación de las células T. En esta categoría se incluyen la CsA y el Tac cuya introducción en los años 1970 y 1990, mejoró enormemente los resultados del TH, con una supervivencia global de hasta 3 veces mayor que con la AZA en monoterapia (43). Dos grandes ensayos de registro que compararon Tac con Csa mostraron una reducción en la tasa de rechazo agudo con Tac, pero las reducciones en la mortalidad postrasplante y la pérdida de injerto no fueron estadísticamente significativas (44, 45). Sucesivamente, en un reciente meta-análisis se demostró que el Tac se asociaba a una mejor supervivencia del injerto, una menor tasa de rechazo agudo y de rechazo resistente a esteroides comparado con la CsA, aunque la tasa de pacientes con DM *de novo* fue menor en los pacientes tratados con CsA (46). Por estas razones, el Tac ha ido remplazando a la CsA a lo largo de los años, considerándose en la actualidad el tratamiento IS de elección en los pacientes TH (22).

Los ICN se han asociados a múltiples efectos secundarios, incluyendo nefrotoxicidad, neurotoxicidad y anomalías lipídicas que aumentan el riesgo de muerte por complicaciones cardiovasculares (34, 47-49). La DM y la neurotoxicidad son más comunes con Tac, mientras que la HTA y la hiperlipidemia son más frecuentes con el uso de la CsA. La hiperplasia gingival y la hipertricosis son causadas por CsA solamente (47, 50). En la tabla 7 (47) se resumen los efectos secundarios de los principales agentes inmunosupresores empleados en la práctica clínica.

Por lo general, los niveles diana recomendados para Tac se asientan en un rango de 10-15 ng/mL durante las primeras 4-6 semanas, y 5-10 ng/mL posteriormente (47); sin embargo, en la última década se están haciendo esfuerzos para minimizar estos niveles, sobre todo durante el primer mes donde niveles entre 6 y 10 ng/mL, se han deostrados eficaces obteniendo un beneficio en términos de función renal (1,48). Las recomendaciones de los niveles diana de CsA en C0 (24 horas tras la administración del fármaco) están en torno a 250 ng/mL en el periodo post trasplante inicial, bajando sucesivamente a 150 ng/mL (47). En el caso de CsA medido en C2 (2 h después de la dosis) el rango de 800-1400 ng/mL parece ser apropiado durante los primeros 3 meses, 600-1000 ng/ml después de 6 meses y 500-700 ng/mL después del 1 año del TH (51).

b. Inhibidores de mTOR

En esta clase de IS se incluyen sirolimus (SRL) y everolimus (EVE), que inhiben la vía de mTOR, formando parte de los inhibidores de la señal 3. Al inhibir el mTOR, se previene la transición del ciclo celular y se limita la proliferación celular de los linfocitos (52). Estos IS se han ido incorporando en los protocolos basados en ICN con el objetivo de minimizar los efectos tóxicos, y mejorar la supervivencia a largo plazo del paciente y del injerto. De hecho, durante la última década, los mTOR han recibido una atención particular, ya que se asocian con un perfil renal más favorable que los ICN y han demostrado tener propiedades antiproliferativas en estudios experimentales y clínicos, con un efecto potencial de reducción de la recurrencia de lesiones malignas, sobre todo el CHC (53, 54). Sin embargo, no están extentos de efectos secundarios; entre los principales se incluyen la hiperlipidemia, la más común, citopenia, dehiscencia de la herida quirúrgica, proteinuria y úlceras bucales (47), ver tabla 7.

c. Antimetabolitos

En esta familia de IS los principales agentes que se incluyen son el MMF y la AZA, siendo la señal 3 el objetivo de inhibición. La asociación de ICN con MMF actualmente representa el 75% de los regímenes IS iniciales, y el 45% de aquellos de mantenimiento (54). La reducción de la exposición a ICN con adición de MMF se asocia con una eficacia comparable, resultando en una disminución de las toxicidades cardiovasculares y renales (5, 56), mientras que, en la práctica clínica, los regímenes iniciales sin ICN se emplean raramente debido a un mayor riesgo de rechazo agudo (57). Los principales efectos secundarios observados incluyen molestias gastrointestinales y neutropenia (ver tabla 7). Además, se han asociados a un efecto teratógeno por lo que se evita su empleo durante el embarazo (58). En cambio, la AZA representa uno de los IS más antiguos, empleado durante más de 50 años. Su utilización actual se basa en regímenes de asociación con ICN, aunque su combinación se demostró inferior en término de tasas de rechazo, comparado con el MMF (58). En la actualidad, la AZA se usa con menos frecuencia para el TH, pero puede ser útil cuando hay una necesidad de intensificar la inmunosupresión y cuando otros agentes no son tolerados debido a sus efectos secundarios adversos. Por estas razones, durante la última década el MMF ha ido reemplazando a la AZA y, desde el 2008, el MMF ha pasado a ser el fármaco más empleado en combinación con ICN en el ámbito del TH (22).

c. Corticoides

Los corticoides son uno de los IS originales utilizados en el campo del trasplante, y continúan siendo ampliamente empleados. Es el único inmunosupresor típicamente utilizado como terapia de inducción y mantenimiento. Existen numerosas formas de corticoides disponibles; sin embargo, las dos formas principales de corticoides orales usados para la inmunosupresión de mantenimiento son prednisolona y prednisona (59). El objetivo de inhibición de la señal no está claro, pero es probable que sean las señales 1, 2 y 3 (42). Su empleo tanto a corto como a largo plazo, se ha asociado a múltiples efectos secundarios, lo que ha motivado el desarrollo de pautas libres de esteroides (47, 60). Los efectos secundarios más relevantes se han asociado con el desarrollo del síndrome metabólico lo que a su vez resulta en un aumento del riesgo CV (60). De hecho, se han asociados a trastornos del sistema metabólico activando la vía glucocorticoide que

conduce a una redistribución de la grasa en forma centrípeta, DM y DL y la vía mineralocorticoide que causa retención de líquidos, hipercalcemia e HTA (34,61) (ver sección relativa a la Enfermedad Cardiovascular y tabla 7).

Tabla 7: Efectos secundarios de los agentes inmunosupresores empleados en la práctica clínica del TH

Efecto secundarios	Corticosteroides	Inhibidores de la calcineurina	Inhibidores de mTOR	Micofenolato mofetilo
Nefrotoxicidad	-	+++	+ (proteinuria)	-
Trastorno óseo	+++	--	-	-
Gastrointestinal	+/-	--	-	+
Supresión medular	-	-	-	+
Fibrosis pulmonar	-	-	+	-
Hipercolesterolemia	+	+	+++	-
Diabetes	++	+ (tacrolimus)	-	-
Hipertensión	+	++	+	-

Tabla obtenida de Lucey MR, Terrault N, Ojo L, Hay JE, Neuberger J, Blumberg E, Teperman LW. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the american association for the study of liver diseases and the american society of transplantation. Liver Transpl. 2013 Jan;19(1):3-26

d. Terapias con anticuerpos

El uso de anticuerpos diseñados específicamente para inhibir o reducir las células T receptoras se ha asociado con una disminución de los episodios de rechazo agudo en el aloinjerto hepático (62,63). Además, el uso de anticuerpos como terapia de inducción se ha estudiado con el objetivo de disminuir la dosis de otros agentes inmunosupresores concomitantes como los corticosteroides y los ICN (64), minimizando así los efectos secundarios adversos relacionados con estos agentes. La administración de anticuerpos se ha utilizado también para la terapia de inducción en protocolos "libres de esteroides" resultando en una disminución de hiperglucemia, DM e infecciones por citomegalovirus (CMV) (65, 66). Finalmente, la inducción de anticuerpos junto con la introducción tardía de ICN se ha estudiado y se sigue analizando para preservar la función renal en los receptores de TH con deterioro renal (67). Los anticuerpos utilizados para la inducción de inmunosupresión en TH se clasifican en dos grupos: (i) anticuerpos depletors y no depletors (68).

(i) anticuerpos depletores de linfocitos: incluyen los anticuerpos policlonales, como el rATG y los anticuerpos monoclonales como el alemtuzumab. La característica principal de estos fármacos es la lisis de las células a las que se unen. Los anticuerpos antilinfocíticos se han utilizado clínicamente durante varias décadas, y su uso en el TH ha evolucionado con el tiempo (42).

(ii) anticuerpos no depletores de linfocitos: en esta categoría se incluye el basiliximab, un anticuerpo monoclonal quimérico humano de ratón dirigido contra la cadena α del IL-2R, también conocido como CD25, que se encuentra en la superficie de las células T activadas, actuando en la vía de señal 3 (42). La estructura quimérica humaniza la mayoría de la molécula, haciéndola menos inmunogénica que otros anticuerpos monoclonales como OKT3, evitando muchos efectos secundarios. Cuatro ensayos clínicos aleatorizados no mostraron diferencias en la tasa de eventos adversos en comparación con el placebo (68).

3.4 Inducción y tratamiento de mantenimiento

La inmunosupresión posterior al trasplante típicamente se subdivide en inmunosupresión de inducción y mantenimiento en función del momento y los objetivos del régimen de inmunosupresión. Las estrategias de ambos tipos de inmunosupresión han evolucionado significativamente a lo largo de las décadas.

a. Inmunosupresión de inducción

La inmunosupresión de inducción se define clásicamente como la inmunosupresión intensa a corto plazo que se administra a los receptores en el momento del trasplante para proporcionar profilaxis contra el rechazo durante las primeras semanas después del trasplante, cuando el riesgo de rechazo es el más alto (70). El agente de inducción moderno típico está basado en anticuerpos y puede clasificarse como no depletores de linfocitos, (ej. basiliximab) o depletores de linfocitos (ej rATG o alemtuzumab) (70, 71). Sin embargo, ninguno de los agentes que destruyen linfocitos ha sido aprobado por la FDA para la inducción en receptores de hígado.

b. Inmunosupresión de mantenimiento

La idea detrás de la inmunosupresión de mantenimiento actual es usar varios de los fármacos de inmunosupresión en combinación, pertenecientes a diferentes clases con mecanismos de acción alternativos y diferentes perfiles de toxicidad. Preferiblemente, estos inmunosupresores deberían actuar sobre señales distintas de la respuesta aloinmune y actuar de forma sinérgica. El uso de múltiples fármacos en combinación y a dosis reducidas permite un nivel adecuado de inmunosupresión por la eficacia aditiva al tiempo que limita la toxicidad. Sin embargo, el objetivo a largo plazo de la inmunosupresión de mantenimiento es minimizar la inmunosupresión general, de modo que se reduzcan las complicaciones derivadas de la exposición crónica. Esto significa minimizar tanto la dosis como el número de fármacos; actualmente hasta un 35% de receptores en EEUU han logrado quedarse en monoterapia (72).

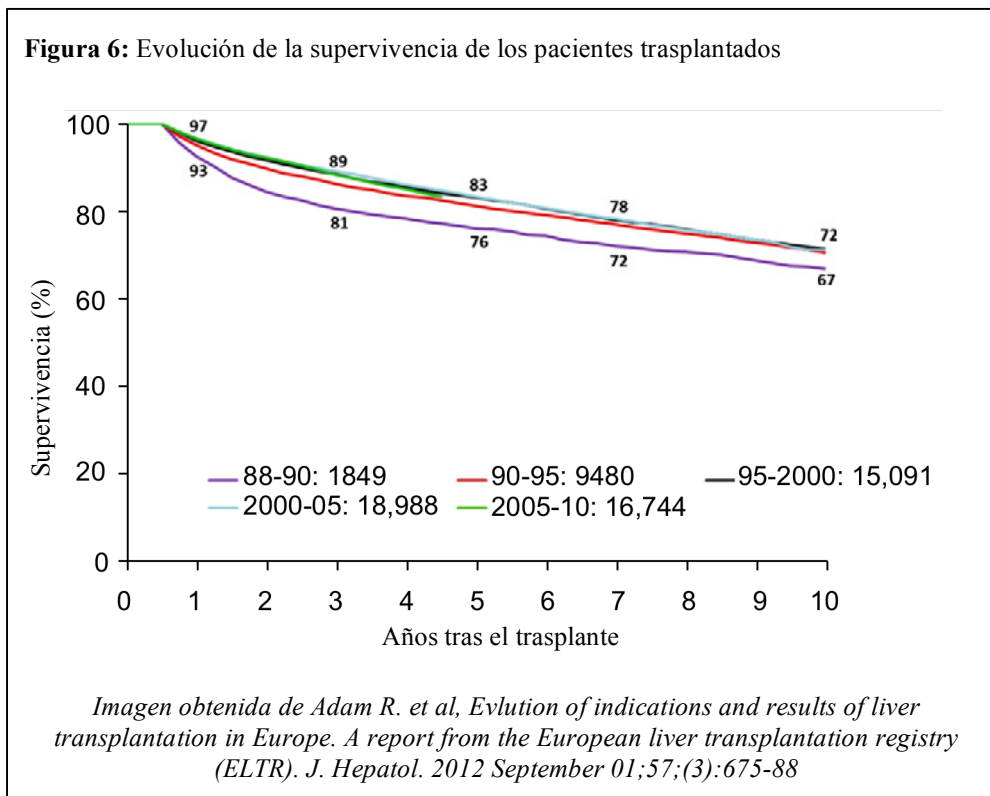
Los ICN son el pilar de los regímenes de inmunosupresión de mantenimiento en los receptores de TH, siendo el Tac el más utilizado (en EEUU, más del 90%) (72) al año del trasplante. El micofenolato también forma parte muy frecuentemente de la

inmunosupresión de mantenimiento, utilizándose en más del 75% de los receptores en EEUU.

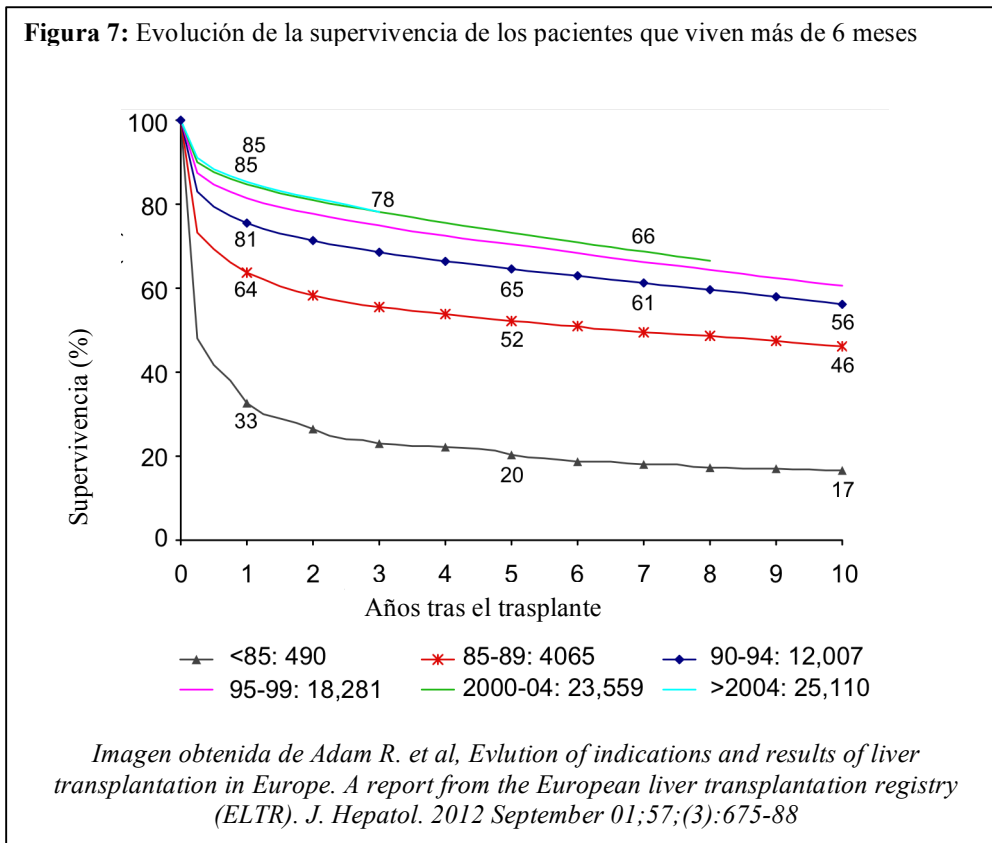
Con el tiempo, las dosis de tacrolimus y micofenolato deberían reducirse significativamente y, en última instancia, la monoterapia con ICN a dosis bajas es el objetivo. Se está investigando para identificar biomarcadores de tolerancia que pudieran utilizarse de forma fiable para adaptar la inmunosupresión a cada receptor en particular, si bien en la actualidad, el manejo de la inmunosupresión de mantenimiento aún se basa en el juicio clínico (47, 72).

4. Supervivencia y complicaciones a largo plazo asociadas a la terapia inmunosupresora

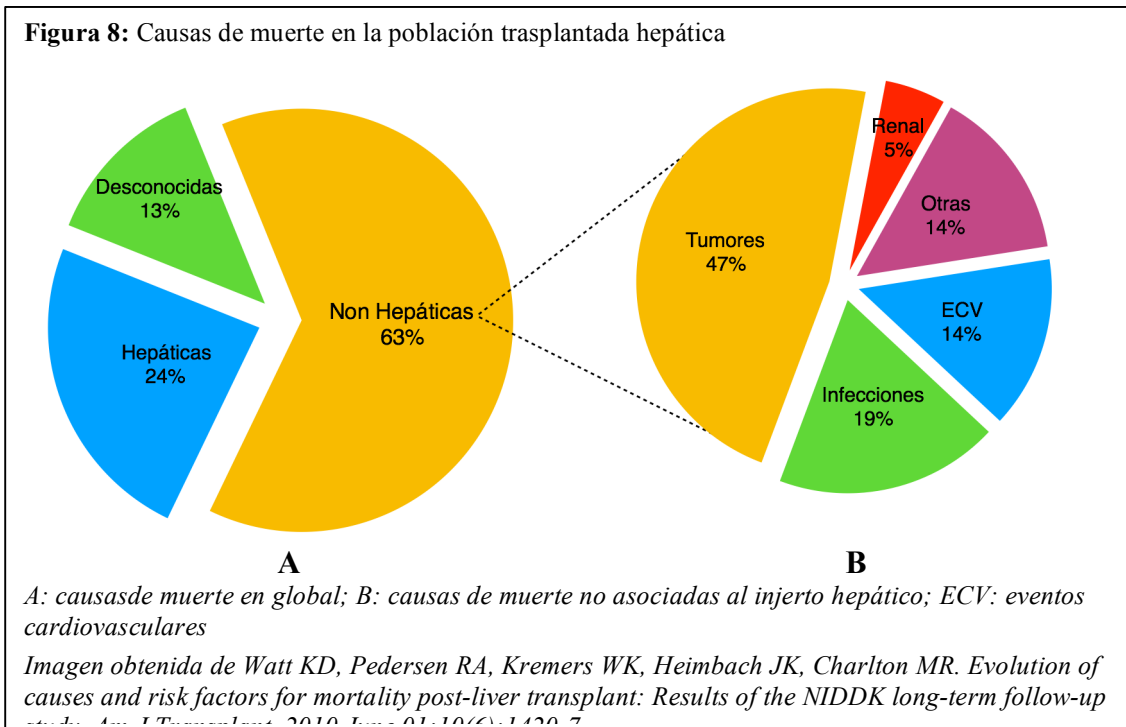
De acuerdo con el informe del Registro Europeo de Trasplante Hepático (19), las tasas de supervivencia global post TH son del 82% al año, 71% a los 5 años, 61% a los 10 años, 51% a los 15 años y 43% a los 20 años. Cuando se consideran solo a los pacientes que sobreviven más de 6 meses, las tasas de supervivencia del paciente son significativamente más altas (96% a 1 año, 83% a 5 años, 71% a 10 años, 61% a 15 años y 52% a 20 años, figura 6).



Sin embargo, la supervivencia a largo plazo parece haberse estancado tras una mejora inicial durante los años 1988 – 2000 (figura 7)



Las principales causas de muerte no asociadas al injerto hepático son la enfermedad neoplásica, entre las que se incluye la recurrencia del CHC (29.5%), la ECV (19.3%), la infección (25.1%) y la insuficiencia renal (6.8%) convirtiéndose por tanto en las principales causas de mortalidad a largo plazo (figura 8) (73).



La IS es un factor de riesgo común para cada una de ellas, lo que hace que su manejo sea pieza clave en la supervivencia y calidad de vida de esta población.

4.1 Infecciones

Una complicación de la terapia inmunosupresora es el desarrollo de infecciones postrasplante. La gran mayoría de las infecciones ocurren dentro de los primeros 6 meses después del trasplante, cuando la intensidad de la inmunosupresión es más alta. Sin embargo, las infecciones pueden ocurrir en cualquier momento y generalmente ocurren con patrón impredecible (tabla 8) (9).

Tabla 8: Infecciones comunes en receptores de trasplantes de órganos sólidos

Menos de 1 mes después del trasplante	1-6 meses después del trasplante	Más de 6 meses después del trasplante
Infección por especies multiresistentes: <i>Staphylococcus aureus</i> resistente a la meticilina; <i>enterococo</i> resistente a la vancomicina; <i>Candida no albicans</i>	Con profilaxis antiviral (citomegalovirus, VHB) y por <i>Pneumocystis carinii</i>	Neumonía adquirida en la comunidad
Aspiración	Infección por el poliomavirus BK,	Infección del tracto urinario
Infección del catéter	Nefropatía	Infección por <i>Aspergillus</i> , <i>atypical Molds</i> ; <i>Mucor</i> ; <i>Nocardia</i> , <i>Rhodococcus</i>
Infección de la herida	Colitis por <i>C. difficile</i>	Infecciones virales tardías
Fugas e isquemia anastomóticas	Infección por VHC; adenovirus, gripe	citomegalovirus (colitis y retinitis) hepatitis B y C; encefalitis por herpes simplex
Colitis por <i>Clostridium difficile</i>	Infección por <i>Cryptococcus neoformans</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Adquirido en la comunidad
Infección derivada del donante (poco común):	Complicaciones anastomóticas	(Síndrome respiratorio agudo severo, Virus del Nilo Occidental); polyomavirus JC
Virus herpes simplex, virus de la coriomeningitis linfocítica, rhabdovirus, Virus del Nilo Occidental, VIH, <i>Trypanosoma cruzi</i>	Sin profilaxis: <i>Pneumocystis carinii</i> ; herpesvirus; citomegalovirus; Epstein-Barr; VHB; <i>Listeria</i> , <i>Nocardia</i> , <i>Toxoplasma</i> , <i>Strongyloides</i> , <i>Leishmania</i> , <i>T. cruzi</i>	cáncer de piel, linfoma
Infección derivada del receptor (colonización): <i>Aspergillus</i> , <i>Pseudomonas</i>		

Tabla obtenida de European Association for the Study of the Liver Electronic address: easloffice@easloffice.eu. EASL clinical practice guidelines: Liver transplantation. J Hepatol. 2016 February 01;64(2):433-85.

4.2 Enfermedad neoplásica

El objetivo de la terapia inmunosupresora es atenuar la respuesta inmune en el momento del trasplante. Desafortunadamente, estos agentes no están específicamente dirigidos contra la respuesta inmune frente al órgano trasplantado, si no que pueden afectar otras funciones protectoras del sistema inmune humano. Entre estas, disminuye la capacidad de neutralizar las células malignas transformadas, particularmente las que se generan como consecuencia de una infección viral. Como consecuencia, uno de los efectos secundarios largamente reconocidos de la inmunosupresión es un mayor riesgo de tumores malignos.

La incidencia de neoplasias malignas es mayor en los pacientes con trasplante y depende de la duración del seguimiento, las características de la población trasplantada, la elección de la terapia inmunosupresora y la época en que se realizó el TH (74, 75). En la población TH se estima un riesgo acumulado del 10%, 24%, 32% y 42% a los 5, 10, 15 y 20 años, respectivamente, para el desarrollo de cánceres *de novo* después del TH (76). Sin embargo, múltiples estudios indican tasas de incidencia muy variables, junto con desviaciones considerables en los riesgos asociados, los tipos de cáncer y los resultados (33, 79-81). Esta variabilidad se debe a (i) las definiciones de tumores *de novo*, por ejemplo, no todas incluyen cánceres de piel no melanoma (CPNM); (ii) umbral de tiempo designado para la exclusión de cánceres que probablemente sean preexistentes al TH; (iii) método de identificación de tumores malignos, por ejemplo, revisión de la historias clínicas de los pacientes frente a la utilización de registros de cáncer; (iv) los protocolos de vigilancia y la frecuencia del seguimiento clínico en los centros; (v) duración del seguimiento post TH, ya que la incidencia de cáncer aumenta con el tiempo (80); y (vi) en el caso de los cálculos de la tasa de incidencia estandarizada (*SIR: standardized incidence ratio*), la población de control utilizada y el tipo de cánceres capturados por los registros respectivos. Los datos de registro del cáncer utilizados para calcular las tasas de incidencia ajustadas por edad y sexo para la estimación SIR no capturan los CPNM. Por lo tanto, los análisis de la SIR reflejan el riesgo de cánceres letales. Curiosamente, los análisis puramente basados en el registro producen valores de SIR más altos para lesiones malignas *de novo* post-TH, (de 2,2 a 4,9) (81-83), comparados con estudios unicéntricos y multicéntricos que indican tasas que varían entre 1,4 y 3,1 (76). Las razones de estas disparidades no están claras, pero podrían reflejar diferentes

enfoques de la inmunosupresión dado el sesgo de informe para los centros con mayor volumen de trasplante.

Las neoplasias malignas de órganos sólidos más comunes son los CPNM, que pueden afectar a casi una cuarta parte de los receptores, incluyendo principalmente el carcinoma de células escamosas y el carcinoma de células basales. La radiación ultravioleta y la inmunosupresión con ICN y azatioprina son factores de riesgo significativo para CPNM (84). Otros cánceres que están presentes en tasas elevadas, involucran generalmente al tracto aereodigestivo. En concreto un meta-análisis de los tumores de cabeza y cuello en la población TH relevó un riesgo aumentado de 4 veces en comparación con la población general (SIR 3,8; IC96% [2,7; 4,9]) (85), mientras en un estudio de registro que incluyó a todos los pacientes trasplantados en EEUU desde 1978 hasta 2008, se encontró una SIR de 1,95 (IC del 95%: 1,74-2,19) para el cáncer de pulmón (82). Los factores de riesgo más importantes asociados con estos tumores son el alcohol y el hábito tabáquico (86-88). En cambio, los tumores gastrointestinales son más frecuentes en los pacientes con colangitis esclerosante primaria y/o enfermedad inflamatoria intestinal concomitante (89, 90). Finalmente, en cuanto a los tumores del aparato genitourinario los estudios de registro indican un aumento de SIR de algunos cánceres como cervicales, vulvares, de vejiga y riñón, pero no de mama, próstata, útero y ovario (84). En un análisis reciente de todos los receptores de trasplantes de órganos sólidos que utilizan la base de datos de la OPTN/UNOS, la incidencia global de tumores malignos después del trasplante en receptores de TH fue del 4,46%, siendo los cánceres gastrointestinales (en su conjunto) los más comunes (92). En la figura 9 se resumen las tasas de los tumores más frecuente en la población TH (33).

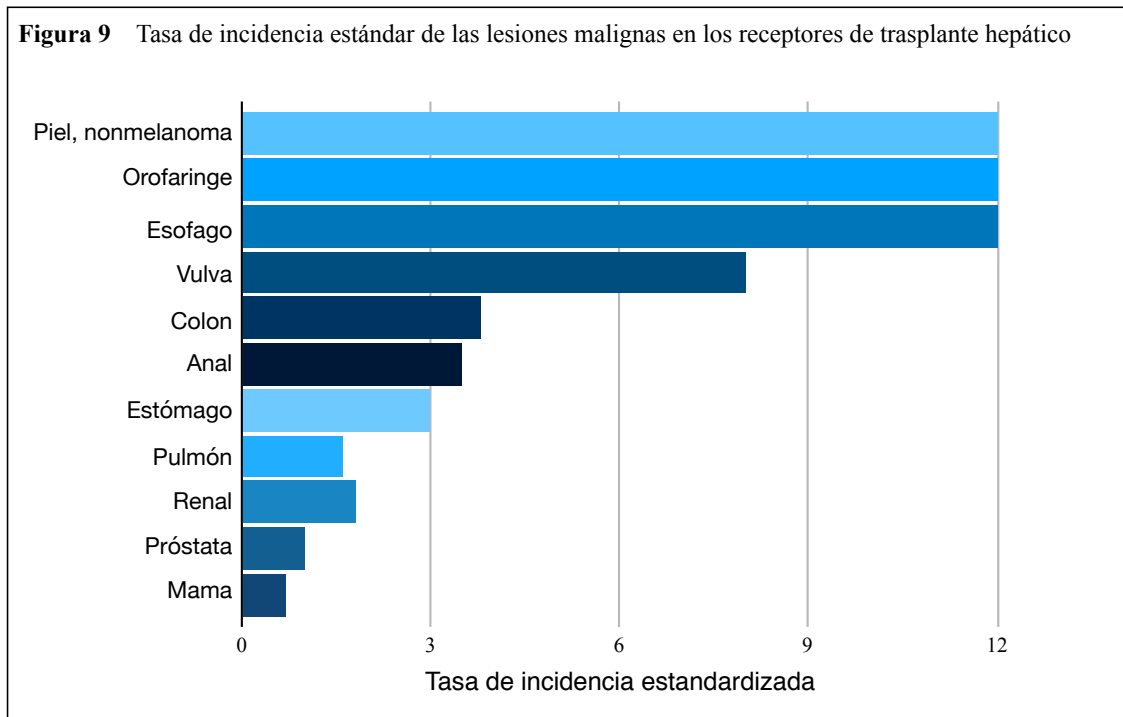


Imagen obtenida y modificada de Chandok N, Watt KD. Burden of de novo malignancy in the liver transplant recipient. *Liver Transpl.* 2012 November 01;18(11):1277-89.

En las últimas décadas, una mejor comprensión del papel del sistema inmune en la prevención de tumores malignos en individuos inmunocompetentes ha ayudado a establecer el concepto de inmunovigilancia (*immunosurveillance*) (92). Los receptores de trasplantes reciben IS de por vida con deterioro crónico de la inmunovigilancia, lo que promueve la proliferación y la supervivencia de los clones celulares malignos. Aunque la intensidad de la dosis de inmunosupresores probablemente contribuye al riesgo de cáncer, la evidencia de esto es indirecta. Los estudios comparativos indican una menor SIR para malignidad de novo en receptores de TH (2,2) en comparación con los receptores de corazón (2,5) o pulmón (3,6) que generalmente requieren una mayor intensidad de la inmunosupresión (83, 92). Se ha descrito una mayor tasa de recidiva del CHC con niveles valle más altos de ICN, particularmente en el período post TH inicial (3, 93). En otro estudio prospectivo unicéntrico, se evaluó la relación entre el desarrollo de cánceres de órganos sólidos después de TH y el nivel de exposición a ICN (94). Los resultados del estudio mostraron que el 17,4% de los pacientes desarrollaron cánceres sólidos *de novo*. La concentración media de Tac durante el primer año después de TH fue significativamente mayor en pacientes que desarrollaron neoplasias malignas sólidas ($10,3 \pm 2,1$ vs. $7,9 \pm 1,9$ ng/mL; $p < 0,0001$). Los factores de riesgo independientes en el

análisis multivariado fueron el hábito tabáquico pre-TH (OR = 5,42 - IC 95% [1,93; 15,2] - p = 0,0014) y la concentración media anual de Tac durante los primeros 12 meses postrasplante (OR = 2,01 - IC95% - [1,57; 2,59] - p <0,0001). Otros estudios enfocados en minimizar los niveles valle de ICN con el uso de mTOR o MMF han demostrado un potencial beneficio (95, 96). En concreto, en un estudio retrospectivo, la conversión de ICN a everolimus mejoró el pronóstico de las neoplasias *de novo* después del TH por cirrosis alcohólica (97). La supervivencia a uno y cinco años fue de 77,4% y 35,2% en la cohorte de everolimus frente a 47.2% y 19.4% en el grupo control, respectivamente (p = 0,003).

De hecho, los ICN inhiben la inmunidad mediada por linfocitos T y también pueden aumentar el riesgo de malignidad aumentando la síntesis de factores de crecimiento (ej. factor de crecimiento traformante β -*TGF- β* : *transforming growth factor β* ; IL6; factor de crecimiento endotelial vascular) en células tumorales y deteriorando la reparación del ADN, facilitando así el crecimiento tumoral, la metástasis y la angiogénesis (98). La duración de la IS también probablemente aumente el riesgo de malignidad, con una mayor incidencia descrita en los receptores inmunosuprimidos antes del TH (23, 80, 81).

En conclusión, la elección del fármaco inmunosupresor y su manejo parecen ser factores de riesgo de cáncer potencialmente modificables. La CsA inicialmente, y el Tac posteriormente, han sido y siguen siendo el pilar de la IS a largo plazo en TH. Aunque algunos estudios han demostrado un mayor riesgo carcinogénico con Tac (99), y otros con CsA (11, 101), no existen estudios que hayan demostrado claramente un riesgo-beneficio aceptable para ninguno de los agentes IS (78). Si bien regímenes basados en la minimización de los ICN y/o en inhibidores de mTOR por su acción putativa anti-oncogénica han demostrado ciertos beneficios en términos de reducción de tumores *de novo* y recurrencia del CHC, los datos no son conclusivos y se precisa de otros estudios para aclarar de manera sólida los protocolos de IS con el mejor balance entre riesgos y beneficios.

4.3 Recurrencia del carcinoma hepatocelular

En el caso de los pacientes trasplantados por CHC, las tasas de supervivencia general a 5 años han mejorado en las últimas décadas, desde menos del 12% antes de 1985 hasta más del 96% a 5 años en la actualidad (20, 22). El principal factor determinante de este éxito fue la introducción de los Criterios de Milán basados en el número de tumores (hasta 3) y el diámetro (hasta 5 cm) sin evidencia de difusión extra-hepática (102). En una revisión sistemática de 2018 se describe una tasa de recurrencia global de CHC post-TH de 0,14 (IC95%, 0,1-0,21) con una supervivencia libre de enfermedad a 1, 3 y 5 años de 0,88 (I95%, 0,82-0,94), 0,82(95% 0,73-0,93) y 0,77 (IC95% 0,61-0,98), respectivamente (103). Sin embargo, numerosos autores han criticado estos criterios por ser demasiado restrictivos ya que excluyen al menos un 20% de pacientes con CHC de un tratamiento potencialmente curativo (104, 105). Numerosos estudios han intentado identificar otros factores de riesgo con el objetivo final de ampliar los Criterios de Milán. El grado histológico de diferenciación, la presencia de invasión vascular microscópica y/o la presencia de satelitosis, MELD mayor de 22, alfafetoproteína (AFP) mayor de 400 y la edad mayor de 60 han sido los factores de riesgo que se han asociado con mayor fuerza en los diversos estudios con la recurrencia del CHC (106, 109).

Pese a que se han llevado a cabo muchos estudios para mejorar los criterios de selección/inclusión de los TH y los algoritmos de asignación de injerto en una población cada vez mayor de pacientes con CHC (20), casi todos los estudios se han centrado inicialmente en las características morfológicas y, más recientemente, biológicas del tumor. Curiosamente, uno de los factores de confusión más importantes relacionados con la supervivencia libre de enfermedad de cualquier tratamiento oncológico, es el estado inmunosupresor y, por lo tanto, el uso de IS, ha sido escasamente abordado en este contexto. Lógicamente, el objetivo del manejo de la IS es la búsqueda de un equilibrio entre el riesgo inmunológico (rechazo del injerto) y oncológico (desarrollo de recurrencia tumoral y/o formación de tumores *de novo*) con el fin de mejorar los resultados a largo plazo de esta población tan específica. La Conferencia de Consenso de Zurich de 2010 sobre el CHC y TH, ha destacado que actualmente no existe suficiente evidencia clínica para recomendar ni el tipo ni la dosis de IS para reducir el riesgo de la recurrencia de CHC o mejorar su pronóstico (106).

Los ICN son los fármacos IS más utilizados y más eficaces en el post-TH, sin embargo, al mismo tiempo han demostrado ser un factor de riesgo para la recurrencia del CHC (110-112). Como se ha descrito anteriormente, los CNI promueven la proliferación de células malignas de una manera dosis-dependiente favoreciendo la angiogénesis y la invasividad de células cancerígenas, la activación de pro-oncogenes y la expresión eTGF- β , induciendo resistencia a la apoptosis y aumentando la probabilidad de metástasis (98). Varios estudios retrospectivos han descrito que la recurrencia del CHC se relaciona con la exposición a dosis altas de ICN. En este sentido, el umbral de concentración mínima de tacrolimus que aumenta el riesgo de recurrencia de CHC en dos estudios separados, se sitúa en torno a 10 ng/mL (3, 111). Además, en el estudio unicéntrico retrospectivo más reciente, se ha demostrado un mayor riesgo de recurrencia de CHC en individuos expuestos de forma temprana a niveles elevados de ICN. El primer mes post-TH parece ser crítico, siendo los niveles Tac > 10 ng/mL o de CsA > 300 ng/mL factores de riesgo determinantes que aumentan la recidiva del CHC hasta 3 veces (3). En los últimos años, la introducción de regímenes de IS basados en inhibidores de mTOR, proporcionó una nueva herramienta potencial para prevenir la recurrencia de CHC post-TH, debido a sus propiedades antioncogénicas (113-115) y resultados prometedores en diferentes estudios en los pacientes TH por CHC (116-119). Un meta-análisis reciente mostró que los regímenes de IS basados en sirolimus disminuyen la recurrencia del tumor y mejoran los resultados del TH, sin diferencias significativas en las principales complicaciones postrasplante (120). En 2014, una revisión sistemática de 3,666 pacientes con CHC demostró que los receptores tratados con ICN desarrollaban recurrencia de CHC más frecuentemente en comparación con los que recibieron mTORi (13,8% frente a 8%, $P < 0,001$). Además, los pacientes con everolimus tuvieron tasas de recidiva de CHC significativamente más bajas, en comparación con los que recibieron sirolimus o ICN (4,1% frente a 10,5% frente a 13,8%, respectivamente, $P < 0,05$) (121). A pesar de estas consideraciones, los resultados del estudio SiLVER, el único estudio multicéntrico prospectivo aleatorizado que compara ICN y mTOR no han demostrado que la supervivencia libre de recurrencia en los receptores de TH tratados con mTOR sea superior a los tratados con ICN (122).

En conclusión, el objetivo para los receptores que reciben TH por CHC debe ser lograr una exposición mínima a IS y en especial a los ICN. Hay cierta evidencia que la minimización de los IS o su suspensión en aquellos que consiguen un estado de

inmunotolerancia se asocia con la disminución de complicaciones oncológicas, tales como la aparición de nuevos tumores (3, 32). Sin embargo, deberían invertirse mayores esfuerzos en ensayos clínicos prospectivos de amplias cohortes para aclarar el papel de la IS en la recurrencia de CHC y definir protocolos de actuación de IS para esta población específica.

4.4 Enfermedad Cardiovascular

Los fármacos inmunosupresores desempeñan un papel importante en la patogénesis de la enfermedad cardiovascular ya que en general se asocian con los diferentes componentes del síndrome metabólico (ver tabla 9) (34, 60).

Tabla 9: Factores específicos que contribuyen al síndrome metabólico post trasplante hepático

Factor	Consecuencias metabólicas
Cirugía	Denervación → aumenta la resistencia a la insulina (diabetes) Distribución troncal de la grasa (obesidad) ↑ Gluconeogénesis
Corticoides	↓ Utilización de la glucosa ↓ Producción de insulina por las células β Efecto mineralcorticoide ↑ Resistencias vasculares sistémicas Tacrolimus > Ciclosporina - Toxicidad de las células β - Favorece insulino resistencia (diabetes)
Inhibidores de la calcineurina	Ciclosporina > Tacrolimus - Reduce el transporte del colesterol hacia la bilis y ocupa el receptor LDL favoreciendo la hiperlipidemia - Vasoconstricción arteriolar renal (hipertensión) Podría aumentar la respuesta a la insulina (↓ diabetes)
Inhibidores de mTOR	Podría bloquear la proliferación de las células β (↑ diabetes) ↑ Actividad de la lipasa del tejido adiposo ↓ Actividad de la lipoproteína lipasa

Tabla obtenida y modificada de Watt KD, Charlton MR. Metabolic syndrome and liver transplantation: A review and guide to management. J Hepatol. 2010 July 01;53(1):199-206.

En particular, tanto los ICN como los corticoides predisponen a la hiperlipidemia post-trasplante, la diabetes y la hipertensión que forman parte del síndrome metabólico, estrictamente asociadas con enfermedad cardiovascular. Los ICN causan DM al inhibir la secreción de insulina por parte de las células del islote pancreático β, siendo el Tac significativamente más diabotogénico que la CsA (RR 1,85 a 1 año), riesgo que aumenta con las concentraciones mínimas de Tac (123). La combinación de ICN y de corticoides agrava aún más la predisposición a la intolerancia a la glucosa. Los mecanismos que producen hiperglucemia incluyen (i) una reducción en la producción de insulina, (ii) un

aumento en la gluconeogénesis, (iii) una disminución en la utilización de glucosa periférica y (iv) una reducción en la síntesis de glucógeno (34). A pesar de usar protocolos de minimización de corticoides, la DM post TH sigue siendo un problema considerable, por lo que se puede extrapolar que los ICN desempeñan un gran papel (124).

La prevalencia de hipertensión después del trasplante también es alta en pacientes que toman ICN. En un estudio inicial de receptores de TH que tomaban CsA o Tac, se observó una presión arterial elevada ($> 140/90$ mm Hg) en hasta el 75% de los pacientes durante los primeros meses después del TH (125). La incidencia en series más recientes es probablemente menor porque se usan dosis reducidas de ICN y se minimiza el uso de corticoides. Los mecanismos que causan la hipertensión inducida por ICN incluyen retención de sodio, disminución de la producción de sustancias vasodilatadoras (óxido nítrico y prostaciclina) y vasoconstricción renal (126).

Todos estos mecanismos asociados con trastornos metabólicos debidos a la exposición a ICN son dosis dependientes. Un estudio retrospectivo realizado en una amplia cohorte de pacientes TH ha demostrado que niveles de Tac mayores de 10 ng/ml durante el post-TH inmediato se asocian con un mayor riesgo de muerte por eventos CV e infecciones, más del doble con respecto a los pacientes con niveles entre 7 – 10 ng/mL (RR 2.17, IC95% 1.16 – 4.03, $p=0.014$) y menor de 7 ng/mL (2.32, IC95% 1.28 – 4.16, $p=0.006$) (1).

En definitiva, los trastornos metabólicos son casi universales en pacientes después del trasplante de hígado y todos ellos contribuyen a aumentar el riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular. Las tasas globales descritas son del 40% -85% para la hipertensión, 13% - 61% para la diabetes mellitus, 40% - 66% para la dislipidemia (principalmente hipertrigliceridemia) y 24% - 40% para la obesidad (34, 60, 73, 127). La enfermedad CV es una causa relevante de morbilidad y mortalidad después del TH y se perfila como la principal causa de muerte tardía no relacionada con el injerto, responsable aproximadamente del 21% de las muertes entre los pacientes que sobreviven 3 años tras el TH (128). La incidencia de eventos CV se estima en un rango entre 9% a 25% tras 5 y 10 años del TH (129-131). La alta prevalencia de morbilidad y mortalidad relacionada con eventos CV es probablemente el resultado de la combinación de varios factores, tales como (i) la exposición a la terapia IS que es una de las principales causas del síndrome

metabólico post-TH (34); (ii) un marcado aumento en la prevalencia de enfermedades con comorbilidades cardiovasculares, incluyendo la diabetes y la EHNA, relacionados con la epidemia reciente de obesidad (132, 133); (iii) la introducción del sistema de priorización MELD que ha condicionado un aumento de los pacientes con insuficiencia renal crónica, a su vez empeorada por el tratamiento con IS, lo que se traduce en un riesgo aumentado de ECV (47, 134); (iv) una mayor proporción de pacientes dependientes de ventilación en el momento del trasplante que pueden verse afectados por una enfermedad cardíaca subclínica y una respuesta cardiovascular inadecuada frente al estrés hemodinámico del TH, dando como resultados el desarrollo de arritmias e insuficiencia cardíaca (135); y (v) la modificación del estilo de vida con el regreso a la vida diaria normal y la ingesta de alimentos libres, que contribuyen al aumento de peso y la resistencia insulínica (60). Estas consecuencias, en última instancia, contribuyen a la creciente morbilidad y mortalidad cardiovascular reportadas a largo plazo.

Numerosos estudios en curso intentan definir cuales son los protocolos inmunosupresores óptimos en el que se minimicen los efectos secundarios relacionados con los fármacos IS sin aumentar la tasa de rechazos moderados y graves. Estos protocolos a menudo combinan varios fármacos con diferentes mecanismos de acción y perfiles tóxicos lo que permite minimizar la dosis de cada uno por separado y por tanto los efectos secundarios (1, 32, 136, 137). También existe una tendencia hacia regímenes inmunosupresores adaptados a la etiología de la enfermedad hepática y comorbilidades, tales como la disfunción renal y la enfermedad cardiovascular (137). Los resultados de la mayoría de estos estudios muestran que estos protocolos tienen claros beneficios metabólicos y son seguros con respecto a la supervivencia del injerto y el paciente.

4.5 Insuficiencia renal

Los ICN, tacrolimus y cicloporina, provocan nefrotoxicidad aguda y crónica, al mismo tiempo que aumentan el riesgo de diabetes mellitus y de hipertensión (47), complicaciones que a su vez se asocian con el desarrollo de insuficiencia renal crónica. La nefrotoxicidad aguda inducida por el ICN depende de la vasoconstricción en las arteriolas aferentes seguida de una disminución en el flujo sanguíneo renal y una reducción de la excreción urinaria. La vasoconstricción es causada por un desequilibrio en la liberación de factores vasodilatadores (prostaglandina E2, óxido nítrico) y factores vasoconstrictores (tromboxano A2, endotelina 1, angiotensina II) y la activación del sistema nervioso simpático. La función renal generalmente mejora con el cese del ICN, mientras que la vasoconstricción prolongada puede causar daño histológico irreversible (67). Para fines prácticos, Tac y CsA son igualmente nefrotóxicos. La insuficiencia renal, principalmente debida a la nefrotoxicidad de los ICN, es la complicación más común después del TH. La incidencia de disfunción renal crónica ha sido reportada en hasta el 70% de los pacientes TH con seguimiento a largo plazo y varía ampliamente dependiendo de la duración del seguimiento, la definición de enfermedad renal crónica y la intensidad de la terapia inmunosupresora (67). La enfermedad renal en etapa terminal se ha descrito en el 18% de los pacientes durante un seguimiento postrasplante de 13 años (138).

El ICN, al menos en dosis bajas, con o sin otros fármacos inmunosupresores, ha sido hasta ahora la piedra angular de los regímenes inmunosupresores en una proporción sustancial de pacientes TH. Se han realizado muchos estudios para evaluar nuevos agentes inmunosupresores que limiten la nefrotoxicidad relacionada con ICN, logrando introducir protocolos de minimización de ICN basados en MMF, mTOR y terapia de inducción con agentes biológicos (136). En una revisión sistemática (137) sobre el uso del régimen minimizado usando MMF, los pacientes con MMF y dosis bajas de ICN tuvieron un riesgo significativamente menor de experimentar disfunción renal grave (RR = 0,57; IC [0,41 - 0,78]). Otra revisión sistemática enfocada a la minimización de la dosis de ICN o sustitución por mTOR, demostró un efecto protector en términos de función (139).

A pesar de esto, los objetivos convencionales para las concentraciones mínimas de Tac utilizadas en el TH son altos (es decir, 10-15 ng / ml durante las primeras 4-6 semanas y 5-10 ng/ml a partir de entonces), ya que estos se han basado normalmente en ensayos diseñados para el trasplante de riñón, donde típicamente el riesgo de rechazo del

injerto es más elevado. De hecho, en una reciente revisión sistemática se ha demostrado que niveles de Tac entre 6 y 10 ng/mL durante las primeras 4-6 semanas, se asocian con una mejor supervivencia global (RR = 0,51; IC95% [0,38 - 0,69]), sin influencia significativa sobre el rechazo agudo (RR = 0,92; IC95% [0,65 - 1,31]) en comparación con los niveles valle de tacrolimus convencionales (> 10 ng / mL) (2). En otro estudio que incluye una amplia cohorte de pacientes TH, se ha demostrado que niveles de Tac entre 7 y 10 ng/mL durante las primeras 2 semanas post-TH se asocian con una mejor supervivencia del injerto (RR = 0,46; $p = 0,014$) sin aumentar el riesgo de rechazo celular (1).

II. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

2. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La IS desempeña un papel clave en el logro de resultados después del TH, pero también es fuente de morbilidad significativa. La introducción de ICN, CsA y tacrolimus Tac ha dado lugar a considerables avances con la reducción de las tasas de rechazo agudo celular (RAC) y mejoras en la supervivencia del injerto a corto plazo (73). Con los esquemas actuales basados en ICN, el riesgo de RAC postransplante se estima entre 5% y 20% dentro del primer año después de la cirugía, mientras que la supervivencia del injerto a 1 año excede 85-90% en la mayoría de registros internacionales (20, 22). Sin embargo, las mejoras en los resultados a corto plazo no se han reflejado en mejoras paralelas a largo plazo (20, 140).

Las principales causas de mortalidad a largo plazo incluyen las neoplasias *de novo*, la patología CV y la recurrencia de la enfermedad primaria, siendo responsables de 10-18%, 13-14% y 20-28% de las muertes (19, 129, 130). Cabe destacar que los receptores de TH tienen un alto riesgo de desarrollar insuficiencia renal crónica, alcanzando cifras cercanas al 60-70% a los 5 años en numerosas series (141) complicación que eleva el riesgo de muerte hasta 4 veces (142). Todas estas condiciones se asocian con la exposición crónica a ICN (4, 19, 73).

Así, mientras que las morbilidades tempranas del post-TH consisten en complicaciones relacionadas con la cirugía, las infecciones y la mala calidad del injerto, las comorbilidades extrahepáticas contribuyen a incrementar las tasas de pérdida del injerto y reducir la supervivencia del paciente a largo plazo, y surgen de las propiedades pro-oncogénicas, la toxicidad renal, cardiovascular y metabólicas producidas, en parte, por los ICN (33, 34, 56, 130, 131). Una serie de experimentos *in vitro* e *in vivo* han demostrado que los ICN, además de su actividad inmunorreguladora, también pueden activar oncogenes que facilitan la proliferación, supervivencia y metástasis de células cancerígenas (143, 145). En este sentido, en la literatura hay una evidencia creciente de que el uso de ICN aumenta el riesgo de cáncer en el receptor del trasplante, ya sea en la forma de un cáncer *de novo* o de CHC recurrente (110, 111, 146, 147). Un trabajo reciente de un solo instituto ha corroborado estas conclusiones, al mostrar un mayor riesgo de recurrencia de CHC cuando hay una exposición temprana a altos niveles de ICN (3). El primer mes después del TH, momento en que se recomiendan niveles valle de ICN altos

(> 10 ng / ml de Tac o > 300 ng / ml de CsA) parece ser crítico ya que el riesgo de CHC recurrente es mayor cuando se utilizan dosis elevadas de ICN (1-3).

Los ICN se han asociado con un mayor riesgo de DM, HTA y con nefrotoxicidad aguda y crónica post-TH (46, 126), que posteriormente contribuyen al desarrollo de IR crónica. Así mismo, la introducción del MELD como criterio principal para la priorización de los pacientes en lista de espera, la necesidad creciente de utilizar donantes más mayores y la donación en asistolia han exacerbado el problema de forma que un número creciente de pacientes sufre IR incluso antes del TH, lo que aumenta el riesgo de disfunción renal post-TH (148). Un metanálisis reciente demostró que la obtención de niveles valle de Tac entre 7 y 10 ng/ml en el primer mes después del TH se asocia con tasas de rechazo similares pero menores de IR y mayor supervivencia del injerto que niveles superiores (2).

Las complicaciones CV se perfilan como la principal causa de muerte tardía no relacionada con el injerto, responsable aproximadamente del 21% de las muertes entre los pacientes que sobreviven 3 años tras el TH (128). Esta elevada incidencia es el resultado de una combinación de factores preexistentes al trasplante junto a un estilo de vida inadecuado (ej. sedentarismo, dieta inapropiada, tabaquismo) y la exposición crónica a inmunosupresores (73). De hecho, varios factores de riesgo podrían estar presentes ya antes del trasplante, tales como el síndrome metabólico (SM) en los pacientes con esteatohepatitis no alcohólica (EHNA), la cardiomiopatía cirrótica, la DM, la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) o la IR (149). Dichos factores pueden exacerbarse por la propia cirugía, la exposición crónica al tratamiento inmunosupresor o el estilo de vida tras el trasplante. Recientemente, Rodríguez-Perálvarez *et al.* (2) demostraron que niveles de Tac mayores de 10 ng/ml o picos mayores de 20 ng/ml durante los primeros 15 días post-TH se asocian con una peor supervivencia del paciente TH, siendo la enfermedad CV y las infecciones las principales causas de muerte en esta serie.

Estos datos sugieren que la sobre-IS, especialmente en los primeros meses después del trasplante, donde la atención se centra en la prevención del RAC, es perjudicial tanto desde un punto de vista oncológico, como nefrológico, cardiológico y endocrinológico al asociarse con tumores *de novo*, insuficiencia renal crónica, desarrollo y/o

empeoramiento de las complicaciones metabólicas y riesgo de desarrollar una enfermedad CV (1-3).

En general, se debe alentar la minimización de la ICN, tanto por los beneficios oncológicos como aquellos adicionales derivados de la reducción de las complicaciones metabólicas, cardiovasculares y renales asociadas con la terapia inmunosupresora. Sin embargo, el papel de la IS precoz en determinar los resultados a largo plazo post-TH (supervivencia, enfermedad CV, tumores *de novo*, recurrencia del CHC e insuficiencia renal), no ha sido abarcado exhaustivamente (2).

III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN E HIPÓTESIS

La literatura más reciente sugiere que en el TH, el grado de exposición precoz a la IS se asocia con los resultados a largo plazo, tales como la supervivencia, la recurrencia de CHC y el desarrollo de tumores *de novo*, IR o ECV. Además, la introducción del sistema MELD como criterio de priorización de la lista de espera y la escasez de donantes con la introducción de órganos marginales (donantes mayores y a corazón parado), han contribuido a empeorar las condiciones del paciente pre- y post-TH, cuyos esquemas de IS todavía basados en los primeros ensayos realizados en el trasplante renal, sobrestiman las necesidades reales para obviar al rechazo del injerto. Con estas premisas, la pregunta de investigación de la presente tesis es:

¿Se asocia la sobre-IS precoz basada en el uso de ICN con una peor supervivencia a largo plazo en la población trasplantada hepática?

La hipótesis principal de esta tesis es que la sobre-IS precoz se asocia con una peor supervivencia a largo plazo del paciente TH.

Las hipótesis secundarias son que la sobre-IS precoz post-TH se asocia con un mayor riesgo de (i) recurrencia de CHC, (ii) desarrollo de tumores *de novo*, (iii) desarrollo de ECV y (iv) de IR a largo plazo.

IV. OBJETIVOS

OBJETIVOS

El objetivo principal de la presente tesis es determinar si la sobre-inmunosupresión durante los primeros 15 días post-trasplante hepático se asocia con una peor supervivencia a largo plazo

Los objetivos secundarios son determinar si la sobre-inmunosupresión durante los primeros 15 días post-trasplante hepático se asocia con (i) la recurrencia del CHC, (ii) el desarrollo de tumores *de novo*, (iii) los ECV o (iv) la IR.

V. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 Diseño del estudio

Con el fin de conseguir demostrar nuestros objetivos primarios y secundarios hemos diseñado un estudio de cohorte, retrospectivo y multicéntrico de aquellos pacientes que hayan sido sometidos consecutivamente a TH desde el 2006 al 2008 en los centros de trasplante del *Hospital Universitati i Politecnic La Fe* de Valencia (España) y el *General Hospital* de Toronto (Canadá), cuyo seguimiento se concluyó en diciembre de 2016.

5.2 Población objeto del estudio

La población incluida en el presente estudio corresponde a todos los pacientes sometidos a TH por cualquier indicación cuyo tratamiento IS se basó en ICN durante los primeros 15 días post-TH y cuyo órgano recibido haya sido de donante cadavérico.

Se excluyeron todos los pacientes (i) con edad menor de 18 años, (ii) con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), (iii) con supervivencia inferior a 15 días, (iv) con menos de 3 determinaciones en sangre de los niveles de ICN, (v) que hayan sustituido los ICN por otro agente IS, (vi) que se hubieran sometido a un TH previo o (vii) con trasplante multivisceral (ej. hígado-riñón, etc).

5.3 Definiciones y presuposiciones

5.3.1 Clasificación y determinación de los niveles de inmunosupresión

Los niveles de Tac se determinaron en sangre transcurridas 24 horas tras su administración. El método de detección en sangre fue, para ambos centros, a través del análisis CEDIA®, el cual emplea la tecnología de enzimoanálisis (ELISA) para producir un sistema único y homogéneo de enzimoanálisis, cuyo rango de resultados es de 2.0 ng/mL a 30 ng/mL de Tac.

En el caso de la CsA, los niveles se determinaron a las 24 horas después de la administración del fármaco (C0) en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe de Valencia o 2 horas más tarde (C2) en el General Hospital de Toronto. El método de detección de los niveles de CsA en C0 y C2 fue análogo al que se realizó para Tac.

De acuerdo con la literatura se definieron 3 grados de inmunosupresión, tal como se especifica a continuación:

- a. Sobre-IS: mediana de Tac, CsA C0-C2 superior a 10 ng/ml, 250 ng/ml o 1200 ng/ml, respectivamente o un pico de Tac mayor de 20 ng/ml.
- b. IS-óptima: mediana de Tac, niveles de CsA C0-C2 entre 7-10 ng/ml, 150-250 ng/ml o 800-1200 ng/ml.
- c. Baja-IS: se definió como por debajo de los umbrales de IS-óptima.

Con el fin de demostrar los objetivos primarios y secundarios del presente estudio, se ha asumido que los diferentes grados de exposición a ICN tienen un impacto similar sobre los resultados a largo plazo post-TH independientemente de qué agente se administre (Tac o CsA), siendo tratados como datos agrupados en las categorías de IS baja, óptima y sobre-IS.

5.3.2. Definición de los objetivos primarios y secundarios

Mortalidad: definida como la tasa de muerte o pérdida del injerto hepático debido a cualquier causa durante el periodo de seguimiento

Tumores *de novo*: neoplasia sólida de cualquier origen con excepción de los tumores de piel que haya acontecido por primera vez durante el seguimiento post-TH

Eventos cardiovasculares (ECV): tal como se han definido en el *Framingham Heart Study* (7), en el presente estudio se consideraron ECV: (i) muerte coronaria, (ii) infarto de miocardio (IMA), (iii) insuficiencia coronaria, (iv) angina, (v) accidente cerebrovascular isquémico, (vi) accidente cerebrovascular hemorrágico, (vii) ataque isquémico transitorio, (viii) arteriopatía periférica, (ix) insuficiencia cardíaca y (x) arritmia cardíaca. Se excluyeron los ECV que ocurrieron en el contexto de una sepsis o

de una hemorragia y las arritmias cardíacas que ocurrieron en el período perioperatorio con resolución temprana mediante tratamiento conservador.

Mortalidad por ECV: tasa de muerte debido a una de las causas que definen los ECV.

Recurrencia del carcinoma hepatocelular (CHC): se definió como recurrencia del hepatoma tras el TH según los criterios indicados por las guías de práctica clínica de la *European Association for the Study of the Liver* (9).

Función renal: se definió por la tasa estimada de filtración glomerular eTFG según la ecuación de la Chronic Kidney Disease–Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) (8).

5.4 Reclutamiento y extracción de los datos

Todos los pacientes sometidos a TH en el *Hospital Universitario y Politécnico La Fe* de Valencia y en el *Hospital General* de Toronto entre 2006 y 2008 fueron evaluados para determinar su elegibilidad y aquéllos que cumplieran los criterios de inclusión se reclutaron consecutivamente.

Los datos de interés se extrajeron de las historias clínicas electrónicas que contiene las informaciones clínicas y diagnósticas realizadas y se recopilaron de manera anónima en una base de datos unificada para su análisis. A cada paciente incluido se le asignó un código identificativo, mientras que la secuencia para identificar al paciente se grabó en un archivo separado y accesible sólo para el investigador principal de cada centro.

Las características basales de los pacientes incluidos se recogieron en el momento del TH, mientras que los resultados de los objetivos primarios y secundarios se recogieron en el momento del acontecimiento (muerte, tumores *de novo*, recurrencia de CHC y ECV) o en cortes temporales pre-establecidos al 1, 3 meses, 1, 3, 5 y 7 años post-TH (función renal).

5.5 Variables analíticas

Características demográficas: edad, género, peso sin ascitis al TH, talla, índice de masa corporal (IMC) definido por la ecuación $[\text{peso (kg)} / \text{talla (m}^2)]^{150}$, indicación de TH (infección por el VHB, infección por el VHC, alcohol, CHC, HAI, CBP, CEP, EHNA, otros), puntuación MELD, puntuación Child-Pugh.

Características del donante: edad, género, peso, talla, IMC, causa de muerte.

Análisis bioquímico: creatinina sérica (mg/dL), bilirrubina (mg/dL), albúmina (g/dl), INR, glucemia (mg/dL), colesterol total (mg/dL), triglicéridos (mg/dL), AFP (ng/mL).

Factores de riesgo: hábito tabáquico, HTA definida como presión arterial sistólica ≥ 140 mmHg y/o presión arterial diastólica ≥ 90 mmHg en al menos 3 evaluaciones consecutivas o la necesidad de tratamiento antihipertensivo según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (160), triglicéridos, colesterol, dislipidemia (DL) definida por niveles de colesterol y/o triglicéridos en ayunas superiores a 240 mg/dl y 150 mg/dL, respectivamente, en al menos 3 análisis de sangre consecutivos o la necesidad de agentes antilipidémicos (161), DM definida como glucemia en ayuno > 126 mg/dL o > 200 mg/dL en cualquier momento del día en al menos 3 pruebas consecutivas o la necesidad de agentes antidiabéticos según los criterios de la OMS (162).

Inmunosupresión: tipo de inmunosupresión realizada durante los primeros 15 días (Tac, CsA); agentes IS asociados a ICN (MMF, corticoides, AZA); anticuerpos monoclonales (basiliximab, OKT3, timoglobulinas); niveles de Tac y CsA a C0 o C2 obtenidos durante los primeros 15 días post-TH.

5.6 Plan de análisis estadístico y cálculo del tamaño muestral

5.6.1 Clasificación, representación, análisis y distribución de las variables

Los datos continuos se expresaron como mediana y rango intercuartil a menos que se indicara lo contrario, mientras que los datos categóricos se expresaron en porcentajes. Las variables categóricas se compararon mediante la prueba Chi-cuadrado. Las variables

continuas con distribuciones gaussianas se compararon mediante la prueba t de Student no apareado. Las variables continuas con distribución no gaussiana se compararon mediante la prueba U de Mann-Whitney o la prueba de Wilcoxon para las variables pareadas. La distribución se evaluó mediante gráficos de normalidad y prueba de Shapiro-Wilks. Un valor p por debajo de 0,05 se consideró estadísticamente significativo.

5.6.2 Cálculo del tamaño muestral

Se realizó un análisis de sensibilidad con diferentes índices de riesgo (hazard ratio - HR) (tabla 10) y un tamaño muestral de 430 sujetos alcanzó el 80% de poder estadístico a un nivel de significación de 0,05 cuando se eligió el tamaño de efecto esperado más conservador posible de 1,4. Considerando una tasa de TH de donantes vivos del 33% realizado por el *General Hospital* de Toronto y considerando una tasa de exclusión de los pacientes del 20% debido a falta de datos o por los criterios de exclusión, el tamaño muestral global estimado fue de aproximadamente 700 pacientes. Con el objetivo de alcanzar el tamaño muestral global y considerando la actividad trasplantadora de los centros involucrados en el presente estudio (Hospital La Fe: 110 TH/año; General Hospital: 135 TH/año), se estimó que sería necesario reclutar una cohorte retrospectiva de 3 años.

Para el cálculo del tamaño muestral se ha asumido una comparación entre dos funciones de supervivencia no ajustadas, correspondientes al grupo experimental (sobre-IS) comparado alternativamente con dos grupos de control (IS baja u óptima). En un estudio similar (2) en el que se analizó la proporción global de sujetos con el evento de interés (muerte por cualquier evento o pérdida del injerto) observada desde los 0,3 a los 7,3 años de mediana de seguimiento, el HR de desarrollar el evento para los pacientes expuestos a baja y sobre-IS fue de 2,31 y de 2,17, respectivamente comparados con aquellos expuestos a IS óptima. Al seleccionar un tamaño en función del efecto esperado más conservador (HR 1,4 vs 2,17), pensamos que los resultados que se deriven del presente estudio serán más robustos que los que se han publicado en la literatura reciente, pudiendo aclarar de manera suficientemente sólida el papel de la IS precoz post-TH en el desarrollo del objetivo primario de este proyecto.

Tabla 10: Analisis de sensibilidad para el cálculo del tamaño muestral

Potencia	N	N1	N2	N3	H1	H2	H2-H1	HR	Alfa
0,8	300	100	100	100	0,3	0,45	0,15	1,5	0,05
0,8	318	106	106	106	0,3	0,444	0,144	1,48	0,05
0,8	342	114	114	114	0,3	0,438	0,138	1,46	0,05
0,8	366	122	122	122	0,3	0,432	0,132	1,44	0,05
0,8	396	132	132	132	0,3	0,426	0,126	1,42	0,05
0,8	429	143	143	143	0,3	0,42	0,12	1,40	0,05
0,8	468	156	156	156	0,3	0,414	0,114	1,38	0,05
0,8	510	170	170	170	0,3	0,408	0,108	1,36	0,05
0,8	564	188	188	188	0,3	0,402	0,102	1,34	0,05
0,8	624	208	208	208	0,3	0,396	0,096	1,32	0,05
0,8	696	232	232	232	0,3	0,39	0,09	1,30	0,05

Alfa bilateral; N=dimensión de la muestra; N1: dimensión del grupo experimental (Sobre-IS); N2: dimensión del grupo de control (IS-baja); N3: dimensión del grupo control (IS-óptima); H1: proporción esperada de eventos en el grupo experimental; H2 proporción esperada de eventos en el grupo control; H2-H1: tamaño del efecto esperado. Nota: los parámetros de entrada son Hazard Ratio (HR).

5.6.3 Análisis de los objetivos primarios y secundarios

El objetivo primario se evaluó mediante el análisis del tiempo hasta el evento. Se trazaron las curvas de Kaplan-Meier y se analizaron las diferencias mediante la prueba de log-rank.

Se realizaron múltiples análisis de regresión de Cox ajustadas a las covariables basales (tipo de IS, edad, sexo, MELD, etiología, edad del donante, IMC, historial de ECV, DM, HTA, grado IS, eTFG) tanto para evaluar el objetivo primario como para los objetivos secundarios, escogiendo el modelo más parsimonioso.

En el caso de la evaluación de la función renal a lo largo del tiempo, se ha construido un modelo lineal de regresión mixta incluyendo una variable que indique los cortes temporales en los que se recopilaron los valores de eTFG (1, 3 meses, 1, 3, 5 y 7 años post-TH) y otra variable que identifique al paciente ajustando por el efecto aleatorio, siendo la variable dependiente el grado de función renal expresada como eTFG, mientras las características basales y el grado de IS las variables independientes.

5.6.4 Análisis de sensibilidad

Se ha adoptado un modelo de análisis de sensibilidad para los objetivos primario y secundarios mediante un modelo compuesto que analiza los datos de IS brutos registrados durante los primeros 15 días post-TH. En dicho modelo se asumió que la progresión en el tiempo de los valores de IS durante los primeros 15 días post-TH se pueden representar mediante una ecuación de regresión lineal $y=a*b(x)$. Antes de realizar el modelo de regresión lineal, los valores de IS se verificaron las presuposiciones mediante gráficos de dispersión. De tal manera, se obtuvo para cada paciente una ecuación de regresión lineal representativa de la IS durante los primeros 15 días post-TH. Dicha ecuación se introdujo dentro del modelo de regresión Cox multivariante ajustado por las características basales con el fin de evaluar los objetivos primarios y secundarios. En el caso del análisis de la función renal se introdujo el modelo representativo de la IS de los primeros 15 días dentro del modelo de regresión lineal mixta.

5.6.6 Análisis de subgrupos

Se realizó para cada objetivo del presente estudio, un análisis de subgrupo incluyendo sólo a los pacientes tratados con Tac, ya que este es el grupo de mayor interés. No obstante, los resultados que se derivan de este análisis no cuentan con la misma potencia y precisión que los obtenidos en la población general. Por lo tanto, la significación estadística de este sub- análisis ha de interpretarse con cautela.

5.6.6 Datos “ausentes” y programa estadístico

El análisis de datos “ausentes” no se consideró necesario para los objetivos analizados con modelos de tiempo hasta el evento, ya que estos valores se asumen como datos censurados. Por otra parte, en los análisis de regresión lineal y lineal mixta, los datos “ausentes” se manejaron según el modelo *step wise* que excluye los casos que los contienen, asumiendo el principio de falta al azar (*missing at random*). A pesar de perder potencia estadística, consideramos que los resultados son más conservadores.

El análisis estadístico fue realizado por la Unidad de Bioestadística del Instituto de Investigación La Fe utilizando la versión R 3.3.2 (Sincere Pumpkin Patch), lanzada el lunes 2016-10-31.

5.7 Aspectos éticos, agencia del fármaco y acuerdos entre centros colaboradores

El protocolo del estudio se sometió a la evaluación del comité ético local del Hospital Universitario La Fe (Comité ético de investigación clínica - Departamento de salud La Fe), cuya aprobación se obtuvo el 1 de marzo de 2016, actos nº 372.

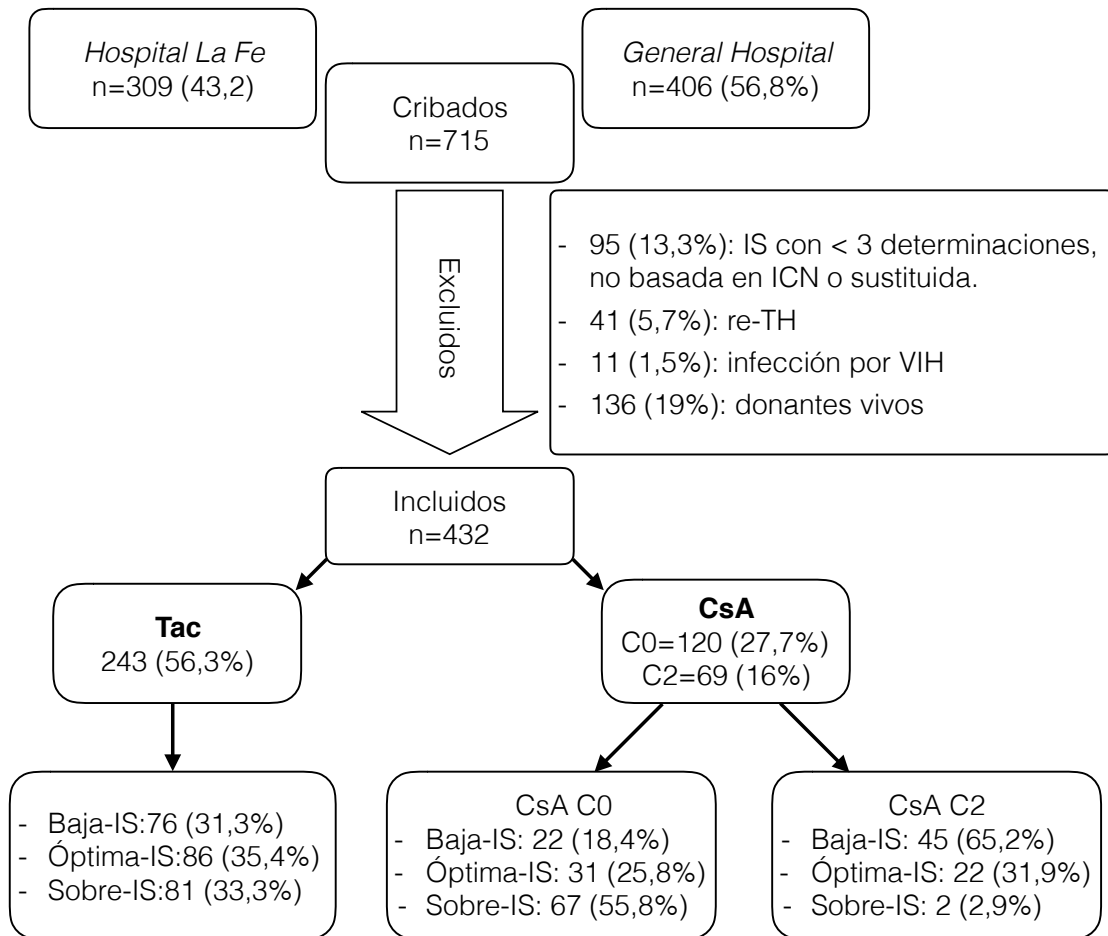
Al tratarse de un estudio sobre medicamentos inmunosupresores, el proyecto tuvo que someterse a la evaluación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios – AEMPS), cuya aprobación se obtuvo el 14 de marzo del 2016, código BER-CIC-2016-01.

Además, al ser un estudio multicéntrico e incluir un centro extranjero, fue necesaria la redacción de un acuerdo intercentros en el que se especificaba el centro coordinador (Hospital La Fe), los derechos intelectuales y las normas que regulan la privacidad de los datos recogidos en cada centro.

VI. RESULTADOS

1.1 Cribado de los pacientes incluidos

Como se muestra en el diagrama de elegibilidad (figura 10), de 715 pacientes adultos sometidos a TH entre 2006 y 2008 en ambos centros, 432 fueron finalmente analizados. Las causas de exclusión fueron (i) falta de datos de IS o modificación del régimen de IS durante los primeros 15 días o utilización de un régimen IS libre de ICN, (ii) donante vivo, (iii) re-TH o trasplante combinado y (iv) pacientes con VIH en 95 (13,3%), 136 (19%), 41 (5,7%) y 11 (1,5%), respectivamente. No hubo diferencias en las características basales (edad, sexo, IMC, eTFG, etiología, edad del donante, HTA y DM) ni en la tasa de mortalidad, tasa de ECV, recurrencia de CHC y malignidad *de novo* entre el subgrupo de pacientes excluidos por problemas relacionados con la IS inicial (primer grupo de exclusiones) en comparación con los pacientes incluidos. La única diferencia entre estos dos grupos consistió en una puntuación MELD en el momento del TH significativamente mayor en el subgrupo de pacientes excluidos por falta de datos de IS (15 [10 - 22] vs 17,1 [12 - 26] - $p = 0,001$).

Figura 11: Algoritmo de selección de la población TH según los criterios de elegibilidad

1.2 Características demográficas de los pacientes

Las principales características de los pacientes incluidos se resumen en la tabla 11. Se trata de 312 varones (72,2%) y 120 mujeres (27,8%) con una mediana de edad de 55 (49; 61) años, mediana de MELD 14,1 (9,4; 27) y una mediana de eTFG de 94,5 (70; 107) mL/min/1,73 m². La principal etiología fue la cirrosis vírica por VHC, la cirrosis alcohólica y el CHC en 178 (41,2%), 89 (20,6%) y 78 (18,1%), respectivamente. El régimen de inmunosupresión se basó en Tac o CsA en 243 (56,3%) y 189 (43,8%), respectivamente. Los fármacos ICN se combinaron con prednisona en 409 (94,7%) sujetos con MMF o AZA en 256 (59,3%) y 15 (3,5%) pacientes, respectivamente. La terapia de inducción con anticuerpo monoclonal se realizó en 142 (32,9%) pacientes. Durante los primeros 15 días después del TH, los niveles valle medianos de Tac, CsA en C0 y C2 fueron de 7,65 ng/mL (5,7; 10,1), 282 ng/mL (179,5; 364) y 672,4 ng/mL (483; 925), respectivamente. La mediana del número de muestras disponibles sobre los niveles

en sangre de IS fue globalmente de 7 (5; 8). Aproximadamente un cuarto de los pacientes tenían DM (n=112; 25,9%) o HTA (n=77; 17,8%).

Tabla 11: Características demográficas

Variables	Valores
Edad - mediana (Q1 - Q3) años.	55 (49-61)
Género, varón - n (%)	312 (72,2%)
Viral*	184 (42,6%)
Alcohol	89 (20,6%)
Etiología - n (%)	
Carcinoma hepatocelular	78 (18,1%)
EHNA	28 (6,5%)
Autoinmune	17 (3,9%)
Otras	36 (8,3%)
Índice de masa corporal - mediana (Q1 - Q3)	25,3 (22,4-28,6)
MELD - mediana (Q1 - Q3)	15 (10-22)
eTFG - mediana (Q1 - Q3) mL/min/1.73 m ² †	94,5 (70-107)
Hipertensión arterial - n (%)	77 (17,8%)
Diabetes mellitus - n (%)	112 (25,9%)
Tratamiento oral hipoglucemiante - n (%)	29 (6,7%)
Tratamiento hipolipémico - n (%)	8 (1,9%)
Tacrolimus - n (%)	243 (56,3%)
Ciclosporina - n (%)	189 (43,8%)
Prednisona - n (%)	409 (94,7%)
Micofenolato mofetil - n (%)	256 (59,3%)
Azatioprina - n (%)	15 (3,5%)
Inducción con anticuerpos monoclonales - n (%) **	142 (33%)
Tacrolimus, concentración en sangre - mediana (Q1 - Q3)	7,65 (5,7-10,1)
Ciclosporina C0, concentración en sangre -mediana (Q1-Q3) ‡	282 (179,5-364)
Ciclosporina C2 concentración mínima - mediana (Q1 - Q3) §	672,4 (483-925)
Muestras de inmunosupresión 15 días post-TH -mediana (Q1 - Q3)	7 (5-8)
Edad del donante - mediana (Q1 - Q3) años	53 (39-65)

Q1: Primer intercuartil; Q3; Tercer intercuartil; eTGF: estimación de la tasa del filtrado glomerular

* Cirrosis viral incluye infección por VHC en 178 pacientes y por VHB en los restantes casos.

** La categoría de anticuerpos monoclonales incluye timoglobulinas, OKT3 y agentes anti-IL 2s

† La ecuación para el cálculo de la eTGF se obtuvo de la ecuación CKD-EPI

‡ C0 corresponde a los niveles de CsA obtenidos tras 24 horas de la administración del fármaco

§ C2 corresponde a los niveles de CsA obtenidos tras 2 horas de la administración del fármaco

1.3 Supervivencia global

La supervivencia global fue del 92,2%, 84,3%, 78,5% y 66,2% a 1, 3, 5 y 10 años, respectivamente con 8,55 años de seguimiento de mediana (ver figura 12). De los 432 pacientes, 137 (31,7%) fallecieron por recidiva no tumoral de la enfermedad primaria (n=45; 32,9%), malignidad *de novo* (n=20; 14,6%), infección (n=19; 13,9%), recurrencia del CHC (n=17; 12,4%) y enfermedad cardiovascular (n=9; 6,6%) como causas principales (ver tabla 12).

Figura 12 Supervivencia global de los pacientes trsplantados hepáticos

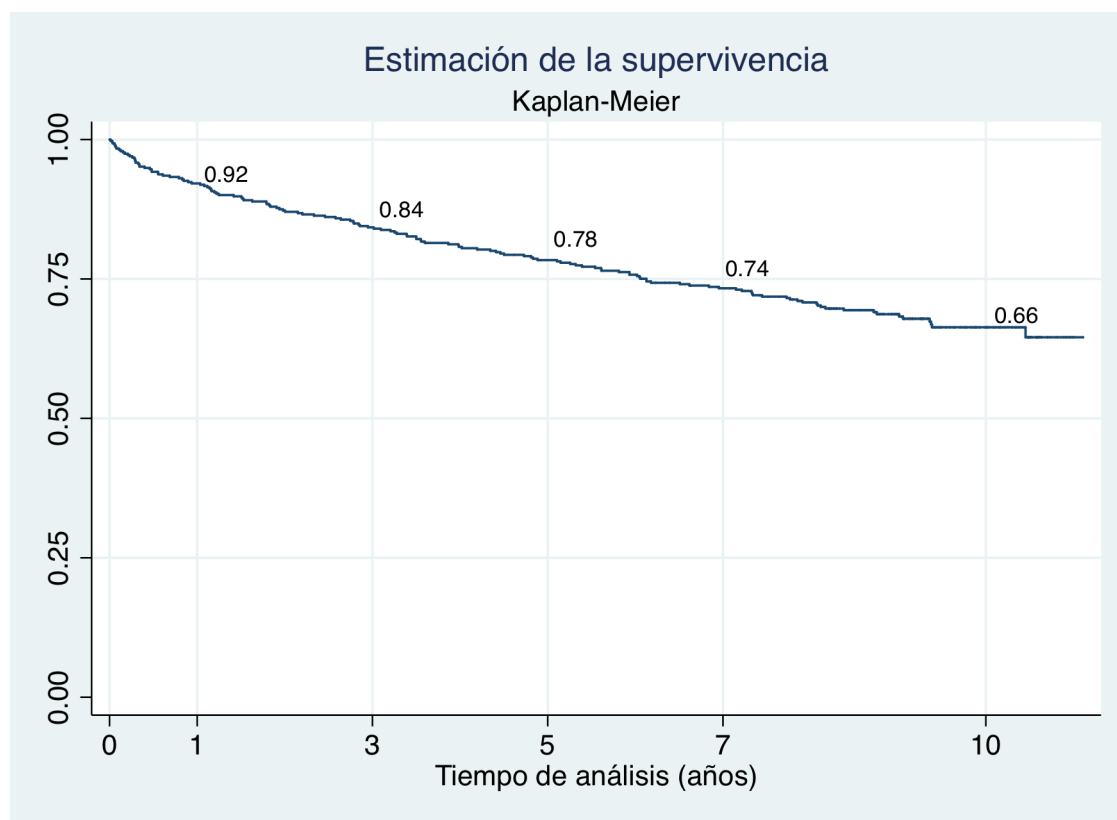
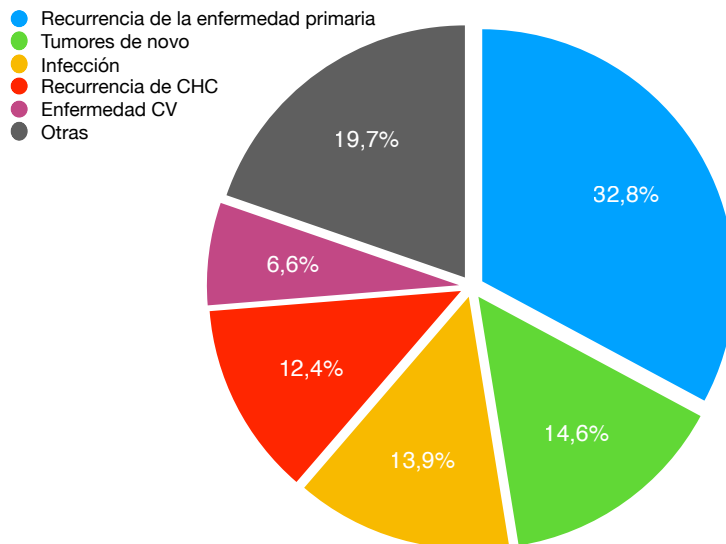


Tabla 12: Causas de éxitus post trasplante

Causa de éxitus	n=137
Recurrencia no tumoral de la enfermedad primaria - n (%)	45 (32,9%)
Tumores <i>de novo</i> - n (%)	20 (14,6%)
Infecciones - n (%)	19 (13,9%)
Recurrencia del CHC - n (%)	17 (12,4%)
Enfermedad cardiovascular - n (%)	9 (6,6%)
Otras - n (%)	27 (19,7%)



1.4 Tumores *de novo*

De los 432 pacientes, 39 (9%) desarrollaron una neoplasia maligna sólida *de novo* tras una mediana de tiempo de 4.5 años (2,5-6,6). La supervivencia libre de tumores *de novo* fue de 97,4%, 93,7%, 91,3% y 87% a los 3, 5, 7 y 10 años, respectivamente. Los principales órganos afectados por neoplasias *de novo* fueron el aparato respiratorio, el aparato digestivo y la próstata en 13 (33,3%), 11 (28,2%) y 5 (12,8%) pacientes, respectivamente (ver tabla 13).

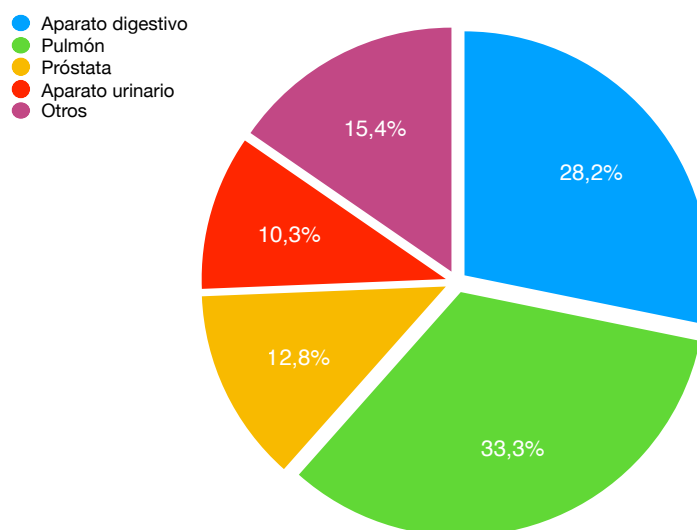
Tabla 13: Localización de los tumores *de novo* en la población trasplantada hepática

Tumores <i>de novo</i>	n=39
Pulmón** - n (%)	13 (33,3%)
Aparato digestivo* - n (%)	11 (28,2%)
Próstata - n (%)	5 (12,8%)
Tracto urinario - n (%)	4 (10,3%)
Otras - n (%)	6 (15,4%)
Tiempo de aparición de malignidad <i>de novo</i> - mediana (Q1- Q3), años	4,5 (2,5-6,6)

Q1, Q3: primer y tercer intercuartil, respectivamente

* 8 pacientes de intestino y 3 de páncreas

** 2 pacientes de laringe



1.5 Recurrencia del carcinoma hepatocelular

De los 432 pacientes incluidos, 191 (44,2%) tenían un CHC antes del TH, de los que 126 (66,8%; 12 sin datos) cumplían los criterios de Milán evaluados en el explante hepático. La recurrencia del CHC ocurrió en 28 (14,7%) pacientes tras una mediana de tiempo de 1,82 años (0,7-2,67). La supervivencia libre de CHC fue del 93,9%, 91,7% y 87,5% a 1, 2 y 3 años, respectivamente (ver tabla 14).

Tabla 14: Población trasplantada por carcinoma hepatocelular y sus características

Carcinoma hepatocelular	n=191
Con criterios Milan* - n (%)	127 (66,8%)
Recurrencia - n (%)	28 (14,7%)
Alfafetoproteína - mediana (Q1 - Q3) ng/mL	8 (4 – 30,3)
Tiempo de recurrencia, mediana (Q1-Q3) años	1,82 (0,7-2,67)

**12 datos no disponibles*

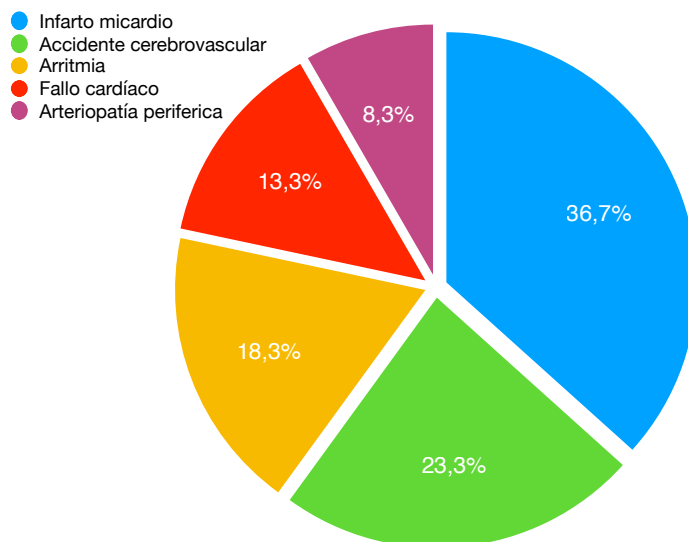
1.6 Eventos cardiovasculares

Globalmente 60 (13,9%) pacientes desarrollaron al menos un evento CV durante el estudio. La mediana de tiempo para desarrollar un evento CV fue de 2,9 años (0,08-5,1), siendo los eventos principales infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y arritmia cardíaca en 22 (36,7%), 14 (23,3%) y 11 (18,3%), respectivamente (ver tabla 15). La tasa de supervivencia libre de eventos CV a 1, 3, 5, 10 años fue de 95,3%, 92,7%, 89,3% y 83,2%, respectivamente.

Tabla 15: Eventos cardiovasculares desarrollados en el seguimiento post trasplante

Eventos cardiovasculares	n=60
Infarto de miocardio - n (%)	22 (36,7%)
Accidente cerebrovascular - n (%)	14 (23,3%)
Arritmia cardíaca - n (%)	11 (18,3%)
Fallo cardíaco - n (%)	8 (13,3%)
Enfermedad arterial periférica oclusiva - n (%)	5 (8,3%)
Tiempo de aparición - mediana (Q1-Q3), años	2,9 (0,08-5,1)

Q1, Q3: primer y tercer intercuartil, respectivamente



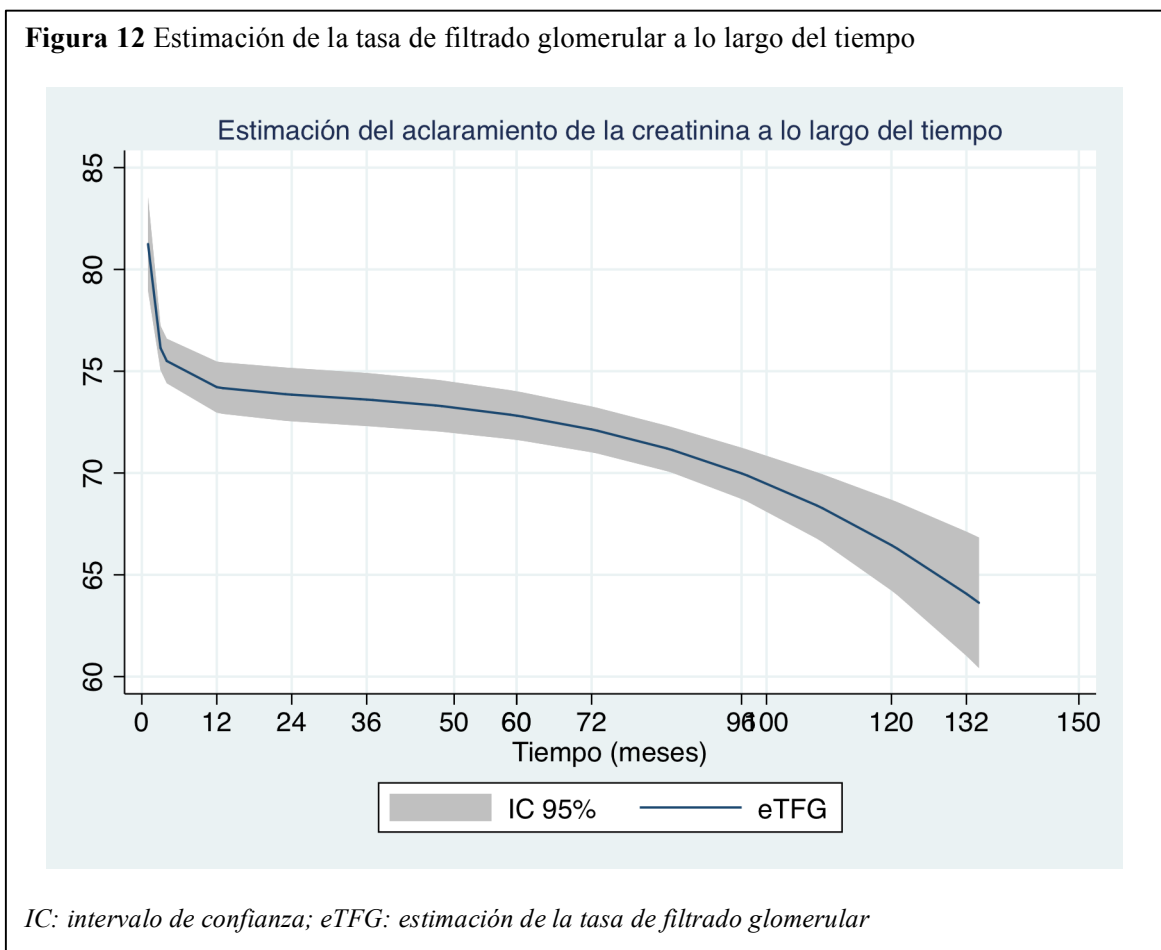
1.7 Función renal

La función renal obtenida mediante la estimación de la TFG, fue registrada en diferentes cortes temporales. La mediana de la ETGF a 1 y 3 meses, y 1, 3, 5 y 10 años fue de 82,95 (63,1-98,8), 76,95 (64,5-94), 68,9 (56,33-82,2), 75,6 (63,1-92,6), 79,6 (63,3-95,5) y 61,9 (50,3-82,8) respectivamente (tabla 16). La evolución a lo largo del tiempo se representa en la figura 12.

Tabla 16: Evolución de la función renal en el tiempo de seguimiento post trasplante hepático

Función renal	Basal	1 mes	3 meses	1 año	3 años	5 años	10 años
eTFG	94,5	82,95	76,95	68,9	75,6	79,6	61,9
Mediana (Q1-Q3) mL/min/1,73 ²	(70,1-107)	(63,1-98,8)	(64,5-94)	(56,33-82,2)	(63,1-92,6)	(63,3-95,5)	(50,3-82,8)

eTFG: Tasa de filtrado glomerular; Q1-Q3; primer y tercer cuartil



Análisis de los factores de riesgo que predicen los resultados post-TH a largo plazo

2. Objetivo primario: mortalidad global post-trasplante hepático

a. Análisis no ajustado de las características basales predictoras de mortalidad global

Los diferentes grados de IS no se asociaron con la mortalidad global (figura 13 y tabla 17). Por el contrario, la edad, la infección por VHC, la edad del donante y la hipertensión se asociaron con mayor mortalidad; asimismo la etiología viral (VHC) se asoció a mayor mortalidad comparado con la cirrosis por alcohol. Se observó además una tendencia a mayor mortalidad en los pacientes con MELD bajo y en aquellos con una eTFG reducida (tabla 17).

Figura 13 Supervivencia global de acuerdo con el grado de inmunosupresión

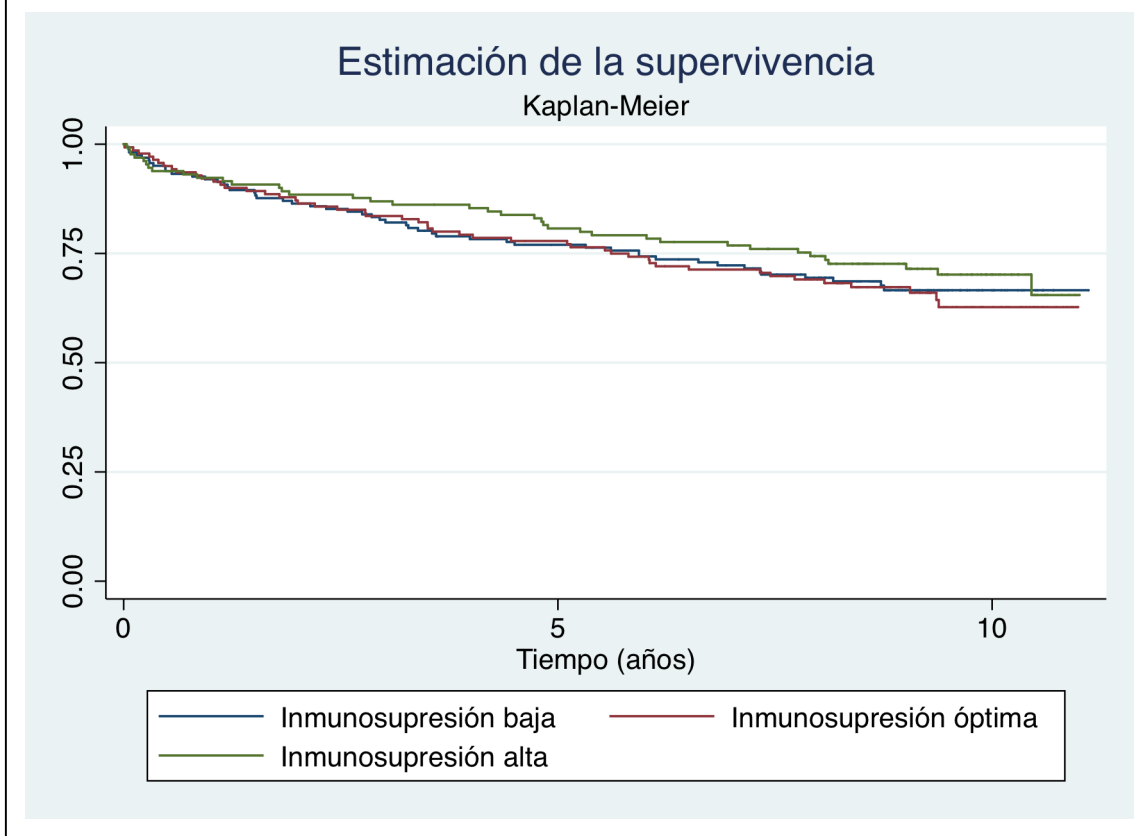


Tabla 17: Análisis univariable de los factores de riesgo para predecir la mortalidad

Variables		HR	< 95%	> 95%	p-valor
Edad		1,026	1,006	1,047	0,011
Género (femenino)		1,04	0,719	1,503	0,835
	Alcohol	0,611	0,383	0,974	0,039
Etiología (Viral)	CHC	0,744	0,344	1,606	0,451
	NASH	0,531	0,232	1,214	0,134
	<i>Otras</i>	<i>0,572</i>	<i>0,319</i>	<i>1,024</i>	<i>0,060</i>
Infección VHC		1,920	1,372	2,690	< 0,001
Grado de inmunosupresión (Bajo)	Óptimo	1,490	0,707	1,556	0,812
	Alto	0,851	0,559	1,295	0,451
<i>MELD</i>		<i>0,981</i>	<i>0,961</i>	<i>1,000</i>	<i>0,055</i>
Índice de masa corporal		0,984	0,951	1,017	0,336
Edad del donante		1,011	1,002	1,021	0,020
Hipertensión arterial		1,705	1,157	2,512	0,007
Diabetes mellitus		0,955	0,651	1,403	0,816
<i>Filtrado glomerular estimado</i>		<i>0,995</i>	<i>0,990</i>	<i>1,001</i>	<i>0,084</i>
Inducción de anticuerpos		1,168	0,824	1,657	0,383
Micofenolato		1,170	0,826	1,658	0,376

CHC: carcinoma hepatocelular; EHNA: esteatohepatitis no alcohólica; MELD: Model for End Stage Liver Disease

b. Análisis ajustado de las características basales predictoras de mortalidad global

En el análisis multivariante, la IS no se asoció con una peor supervivencia (tabla 19 y figura 15). Por otra parte, los pacientes trasplantados por cirrosis alcohólica tuvieron un menor riesgo de mortalidad comparado con la etiología viral (HR 0,578 - IC95% 0,35; 0,95 - p=0,029). En cambio, la HTA en el momento del trasplante aumentó el riesgo de mortalidad en aproximadamente 1,5 veces (HR 1,570 - IC95% 1,076; 2,439 - p=0,021 (tabla 18).

Tabla 18: Análisis multivariable de los factores de riesgo para predecir la mortalidad

VARIABLES	HR	< 95%	> 95%	P-valor	
Edad	1,013	0,989	1,038	0,308	
Género (femenino)	1,129	0,755	1,687	0,554	
Etiología (Viral)	Alcohol	0,578	0,354	0,029	
	CHC	0,664	0,289	1,525	0,334
	EHNA	0,634	0,260	1,548	0,317
	Otros	0,882	0,455	1,713	0,712
Grado de inmunosupresión (Bajo)	Óptimo	1,020	0,664	1,567	0,928
	Alto	0,875	0,532	1,438	0,599
MELD	0,984	0,959	1,010	0,235	
Índice de masa corporal	0,985	0,949	1,023	0,442	
<i>Edad del donante</i>	<i>1,009</i>	<i>0,999</i>	<i>1,019</i>	<i>0,066</i>	
Hipertensión arterial	1,570	1,076	2,439	0,021	
Diabetes mellitus	0,759	0,477	1,206	0,244	
Filtrado glomerular estimado	0,994	0,987	1,002	0,150	
Inducción con biológicos	1,277	0,834	1,805	0,299	
Micofenolato	1,154	0,757	1,758	0,506	

CHC: carcinoma hepatocelular; EHNA: esteatohepatitis no alcohólica; MELD: Model for End Stage Liver Disease

c. Análisis de subgrupo: características basales no ajustadas predictoras de mortalidad en el subgrupo de pacientes tratados con Tac

Los resultados obtenidos en la muestra de Tac fueron similares a los de la muestra global de forma que los niveles de Tac (bajos, óptimos o elevados) no se asociaron con el riesgo de mortalidad. Tampoco los picos de Tac mayores de 20 ng/ml se asociaron con mayor mortalidad (HR 1,315 - IC95% 0,652; 2.655 - p=0,444). Sólo los pacientes con infección por VHC o con HTA tuvieron un riesgo aumentado de mortalidad (tabla 18).

Tabla 19: Análisis univariable de los factores de riesgo para predecir la mortalidad en la población trasplantada tratada con Tacrolimus

Variables		HR	< 95%	>95%	P-valor
Edad		1,021	0,994	1,047	0,123
Género (femenino)		1,326	0,805	2,186	0,268
Etiología (Viral)	Alcohol	0,666	0,351	1,262	0,213
	CHC	1,568	0,556	4,423	0,395
	EHNA	0,594	0,232	1,520	0,277
	Otros	0,876	0,444	1,730	0,704
Infección por VHC		1,836	1,118	3,013	0,016
Grado de inmunosupresión (Bajo)	Óptimo	1,272	0,712	2,273	0,417
	Alto	1,516	0,828	2,778	0,178
MELD		0,984	0,958	1,010	0,222
Índice de masa corporal		0,976	0,933	1,021	0,298
Edad del donante		1,006	0,993	1,019	0,405
Hipertensión arterial		2,070	1,193	3,591	0,010
Diabetes mellitus		1,131	0,675	1,896	0,639
Filtrado glomerular estimado		1,131	0,675	1,896	0,675
Inducción con biológicos		0,685	0,402	1,165	1,165
Micofenolato		0,878	0,540	1,428	0,601

CHC: carcinoma hepatocelular; EHNA: esteatohepatitis no alcohólica; MELD: Model for End Stage Liver Disease; VHE: Virus de la Hepatitis C

d. Análisis de subgrupo: modelo ajustado de las características basales predictoras de mortalidad en el subgrupo de pacientes tratados con Tac

En ambos modelos que analizaron alternativamente el grado de IS con Tac o los picos de Tac > 20 ng/ml ajustados por las características basales, no se detectó una asociación con el riesgo de mortalidad. La HTA en el momento del TH fue de nuevo un factor de riesgo de mortalidad en ambos modelos (HR 2,087 - IC95% 1,119; 3,895 - p=0,021; HR 2,139 - IC95% 1,158; 3,951 - p=0,015), ver tablas 20 y 21.

Tabla 20: Análisis multivariable de los factores de riesgo para predecir la mortalidad en la población trasplantada tratada con Tacrolimus incluyendo los diferentes grados de IS

Variables	HR	< 95%	>95%	P-valor	
Edad	1,020	0,984	1,056	0,283	
Género (femenino)	1,461	0,821	2,600	0,197	
Etiología (Viral)	Alcohol	0,664	0,313	1,325	0,246
	CHC	1,719	0,534	5,493	0,361
	EHNA	1,432	0,583	3,517	0,434
	Otros	1,432	0,583	3,517	0,434
Grado de inmunosupresión (Bajo)	Óptimo	1,085	0,564	2,085	0,807
	Alto	1,386	0,691	2,781	0,358
MELD	0,994	0,959	1,031	0,757	
Índice de masa corporal	0,975	0,926	1,028	0,349	
Edad del donante	1,000	0,986	1,014	0,976	
Hipertensión arterial	2,087	1,119	3,895	0,021	
Diabetes mellitus	1,133	0,614	2,090	0,689	
Filtrado glomerular estimado	0,994	0,983	1,004	0,209	
Inducción con biológicos	0,732	0,403	1,330	0,305	
Micofenolato	1,038	0,568	1,897	0,904	

CHC: carcinoma hepatocelular; EHNA: esteatohepatitis no alcohólica; MELD: Model for End Stage Liver Disease

Tabla 21: Análisis multivariable de los factores de riesgo para predecir la mortalidad en la población trasplantada tratada con Tacrolimus incluyendo los picos de IS

Variables	HR	< 95%	>95%	P-valor	
Edad	1,019	0,984	1,056	0,297	
Género (femenino)	1,443	0,827	2,622	0,188	
Etiología (Viral)	Alcohol	0,619	0,312	1,226	0,169
	CHC	1,688	0,534	5,341	0,373
	EHNA	0,620	0,206	1,866	0,395
	Otros	1,381	0,571	3,348	0,474
Picos de Tacrolimus > 20 ng/mL	1,276	0,590	2,759	0,535	
MELD	0,994	0,959	1,030	0,753	
Índice de masa corporal	0,978	0,927	1,030	0,402	
Edad del donante	1,001	0,987	1,015	0,926	
Hipertensión arterial	2,139	1,158	3,951	0,015	
Diabetes mellitus	1,141	0,618	2,106	0,673	
Filtrado glomerular estimado	0,994	0,984	1,004	0,217	
Inducción con biológicos	0,741	0,409	1,343	0,323	
Micofenolato	0,999	0,550	1,815	0,999	

CHC: carcinoma hepatocelular; EHNA: esteatohepatitis no alcohólica; MELD: Model for End Stage Liver Disease

3 Objetivos secundarios

3.1. Desarrollo de tumores *de novo*

a. Análisis no ajustado para predecir el desarrollo de tumores *de novo*

De 432 pacientes incluidos, 39 desarrollaron un tumor *de novo*. En el análisis univariable, los pacientes con mayor edad tuvieron un riesgo aumentado de desarrollar una neoplasia *de novo* (HR 1,063 - IC 95% 1,019; 1,110 - p=0,005). Por lo contrario, el uso de MMF en el régimen de terapia IS inicial se asoció con un menor riesgo de desarrollar tumores *de novo* (HR 0,469 - IC95% 0,248 – 0,887 - p=0,020), ver tabla 22.

Tabla 22: Análisis univariable de los factores de riesgo para predecir el desarrollo de tumores *de novo*

Variables	HR	< 95%	>95%	P-valor	
Edad	1,063	1,019	1,110	0,005	
Género (femenino)	0,747	0,355	1,573	0,443	
Etiología (Viral)	Alcohol	1,473	0,737	2,943	0,273
	CHC	0,918	0,215	3,919	0,909
	EHNA	0,343	0,046	2,550	0,296
	Otros	0,343	0,080	1,462	0,148
Infección VHC	1,192	0,629	2,259	0,590	
Grado de inmunosupresión (Bajo)	Óptimo	0,779	0,361	1,679	0,524
	Alto	0,865	0,409	1,828	0,704
MELD	0,985	0,950	1,021	0,405	
Índice de masa corporal	0,976	0,916	1,039	0,444	
Edad del donante	1,012	0,994	1,031	0,182	
Hipertensión arterial	0,972	0,407	2,320	0,949	
<i>Diabetes mellitus</i>	<i>0,479</i>	<i>0,201</i>	<i>1,145</i>	<i>0,098</i>	
Filtrado glomerular estimado	0,993	0,984	1,003	0,191	
Inducción con biológicos	0,679	0,330	1,394	0,292	
Micofenolato	0,469	0,248	0,887	0,020	

CHC: carcinoma hepatocelular; EHNA: esteatohepatitis no alcohólica; MELD: Model for End Stage Liver Disease; VHC: Virus de la Hepatitis C

b. Análisis ajustado de las características basales predictoras de desarrollo de tumores *de novo*.

El análisis multivariable confirmó los resultados obtenidos previamente siendo ambas, la edad y el empleo de MMF factores independientemente asociados con el riesgo de desarrollar un tumor *de novo* (HR 1,068 - IC95% 1,013; 1,125 - p=0,014 y HR 0,417 - IC95% 0,189; 0,920 - p=0,030, respectivamente), ver tabla 23.

Tabla 23: Análisis multivariable de los factores de riesgo para predecir el desarrollo de tumores *de novo*

Variables	HR	< 95%	>95%	P-valor	
Edad	1,068	1,013	1,125	0,014	
Género (femenino)	0,667	0,293	1,521	0,336	
Etiología (Viral)	Alcohol	1,253	0,608	2,581	0,541
	CHC	1,243	0,267	5,779	0,781
	EHNA	0,506	0,061	4,209	0,528
	Otros	0,714	0,155	3,292	0,666
Grado de inmunosupresión (Bajo)	Óptimo	0,680	0,294	1,572	0,367
	Alto	0,620	0,253	1,523	0,297
MELD	1,010	0,963	1,059	0,677	
Índice de masa corporal	0,974	0,907	1,046	0,463	
Edad del donante	1,007	0,988	1,027	0,477	
Hipertensión arterial	0,794	0,321	1,962	0,617	
Diabetes mellitus	0,512	0,204	1,285	0,154	
Filtrado glomerular estimado	0,991	0,975	1,007	0,261	
Inducción con biológicos	0,798	0,366	1,742	0,572	
Micofenolato	0,417	0,189	0,920	0,030	

CHC: carcinoma hepatocelular; EHNA: esteatohepatitis no alcohólica; MELD: Model for End Stage Liver Disease

c. Análisis de subgrupo: características basales no ajustadas para predecir el desarrollo de tumores *de novo* en los pacientes tratados con Tac.

De 243 pacientes tratados con tac, sólo 18 desarrollaron un tumor *de novo*. El análisis univariable confirmó los resultados obtenidos en la población global siendo la edad y el uso de MMF las únicas variables asociadas con el desarrollo de tumores *de novo*, ver tabla 24.

Tabla 24: Análisis univariable de los factores de riesgo para predecir el desarrollo de tumores *de novo* en los pacientes tratados con Tacrolimus

Variables	HR	< 95%	>95%	P-valor	
Edad	1,073	1,006	1,110	0,032	
Género (femenino)	0,663	0,218	2,013	0,468	
Alcohol	1,685	0,632	4,493	0,297	
Etiología (Viral)	CHC	1,622	0,203	12,98 7	0,648
	EHNA	NA	NA	NA	NA
	Otros	0,186	0,023	1,491	0,113
Infección VHC		1.339	0,475	3,771	0,581
Grado de inmunosupresión (Bajo)	Óptimo	0,397	0,126	1,247	0,114
	Alto	0,409	0,114	1,465	0,170
Pico de Tacrolimus > 20 ng/mL		0,472	0,063	3,549	0,466
MELD		0,979	0,930	1,031	0,424
Índice de masa corporal		0,944	0,860	1,036	0,222
Edad del donante		1,007	0,981	1,031	0,657
Hipertensión arterial		1,907	0,626	5,810	0,256
Diabetes mellitus		0,297	0,068	1,291	0,105
Filtrado glomerular estimado		0,996	0,982	1,009	0,508
Inducción con biológicos		0,791	0,296	2,113	0,640
Micofenolato	0,417	0,120	0,851	0,022	

CHC: carcinoma hepatocelular; EHNA: esteatohepatitis no alcohólica; MELD: Model for End Stage Liver Disease; VHC: Virus de la Hepatitis C

d. Análisis de subgrupo: características basales ajustadas predictoras de desarrollo de tumores *de novo* en los pacientes tratados con Tac.

Los dos modelos que analizan alternativamente el grado de IS de Tac o los picos > 20 ng/dl de Tac confirmaron que la IS no se asocia con el riesgo de desarrollar tumores *de novo*. Por el contrario, el uso de MMF se asoció independientemente con un menor riesgo de desarrollar tumores *de novo* (ver tabla 25 y 26), mientras la edad del receptor presentó una tendencia con mayor riesgo de lesiones neoplásicas, sin alcanzar la significación estadística.

Tabla 25: Análisis multivariable de los factores de riesgo para predecir el desarrollo de tumores *de novo* en los pacientes tratados con Tacrolimus incluyendo el grado de IS

Variables	HR	< 95%	>95%	P-valor	
<i>Edad</i>	1,073	0,988	1,164	0,093	
Género (femenino)	0,734	0,203	2,654	0,637	
	Alcohol	1,437	0,460	4,493	0,533
	<i>CHC</i>	7,387	0,750	72,720	0,087
	<i>EHNA</i>	<i>NA</i>	<i>NA</i>	<i>NA</i>	<i>NA</i>
	Otros	0,465	0,045	4,751	0,518
	<i>Óptimo</i>	0,327	0,095	1,127	0,077
	Alto	0,301	0,070	1,279	0,104
Grado de inmunosupresión (Bajo)					
MELD	1,019	0,952	1,092	0,575	
Índice de masa corporal	0,931	0,834	1,039	0,200	
Edad del donante	1,002	0,974	1,030	0,888	
Hipertensión arterial	1,306	0,366	4,657	0,681	
Diabetes mellitus	0,350	0,073	1,666	0,187	
Filtrado glomerular estimado	0,991	0,967	1,016	0,473	
Inducción con biológicos	1,300	0,434	3,900	0,639	
Micofenolato	0,227	0,063	0,824	0,024	

CHC: carcinoma hepatocelular; EHNA: esteatohepatitis no alcohólica; MELD: Model for End Stage Liver Disease; IS: inmunosupresión

Tabla 26: Análisis multivariable de los factores de riesgo para predecir el desarrollo de tumores *de novo* en los pacientes tratados con Tacrolimus incluyendo los picos de IS

Variables	HR	< 95%	>95%	P-valor	
<i>Edad</i>	1,077	0,996	1,165	0,064	
Género (femenino)	0,838	0,240	2,922	0,782	
Etiología (Viral)	Alcohol	0,838	0,240	2,922	0,782
	CHC	7,387	0,490	49,046	0,176
	EHNA	7,387	0,490	49,046	0,176
	Otros	0,465	0,050	5,580	0,599
Pico de Tacrolimus > 20 ng/mL	0,683	0,086	5,398	0,717	
MELD	1,025	0,952	1,099	0,476	
Índice de masa corporal	0,937	0,834	1,037	0,209	
Edad del donante	0,998	0,974	1,025	0,864	
Hipertensión arterial	1,302	0,366	4,358	0,668	
Diabetes mellitus	0,284	0,073	1,347	0,113	
Filtrado glomerular estimado	0,988	0,967	1,012	0,320	
Inducción con biológicos	1,287	0,435	3,802	0,648	
Micofenolato	0,261	0,073	0,928	0,038	

CHC: carcinoma hepatocelular; EHNA: esteatohepatitis no alcohólica; MELD: Model for End Stage Liver Disease

3.2 Recurrencia de CHC en la población trasplantada hepática por CHC

a. Análisis de las características basales no ajustadas predictoras de recurrencia del CHC

De los 432 pacientes, 191 se sometieron a TH debido a CHC. De estos 14.7% desarrolló una recurrencia del CHC. El grado de exposición a la IS no se asoció con el riesgo de recurrencia de CHC. Por lo contrario, la etiología viral de la cirrosis, los criterios de Milán y la AFP se asociaron con el riesgo de recurrencia del CHC (HR 4,554 - IC95% 1,080; 19,196 - p = 0,039; HR 3,090 - IC95% 1,450; 6,584 - p = 0,003; HR 1,001 - IC 95% 1,001; 1,003 - p <0,001; respectivamente), ver tabla 27.

Tabla 27: Análisis univariable de los factores de riesgo para predecir la recurrencia del CHC

Variables		HR	< 95%	> 95%	P-valor
Edad		1,031	0,972	1,093	0,309
Género (femenino)		1,086	0,413	2,859	0,867
Etiología (Viral)		4,554	1,080	19,196	0,039
Criterios de Milán		3,090	1,450	6,584	0,003
Alfafetoproteína		1,002	1,001	1,003	<0,001
Grado de inmunosupresión (Bajo)	Óptimo	1,115	0,482	2,581	0,799
	Alto	0,587	0,213	1,615	0,302
MELD		0,933	0,860	1,013	0,099
Índice de masa corporal		0,955	0,879	1,038	0,279
Edad del donante		0,990	0,971	1,010	0,330
Hipertensión arterial		1,556	0,704	3,440	0,274
Diabetes mellitus		0,533	0,203	1,403	0,203
Filtrado glomerular estimado		1,001	0,985	1,018	0,872
Inducción con biológicos		1,283	0,601	2,741	0,519
Micofenolato		0,817	0,389	1,714	0,593

MELD: Model for End Stage Liver Disease; IS: inmunosupresión

b. Análisis ajustado de las características basales predictoras de recurrencia del CHC

En el modelo de regresión de Cox multivariable, sólo los criterios de Milán y la AFP se asociaron independientemente con el riesgo de recurrencia del CHC (HR 4,969 - IC95% 1,981; 12,464 - p = 0,001 y HR 1,001 - IC 95% 1,001; 1,003 - p 0,043, respectivamente) ver tabla 28.

Tabla 28: Análisis multivariable de los factores de riesgo para predecir la recurrencia del CHC

Variables	HR	< 95%	>95%	P-valor	
Edad	1,038	0,968	1,112	0,294	
Género (femenino)	1,375	0,435	4,354	0,588	
Etiología (Viral)	1,955	0,422	9,070	0,392	
Criterios de Milán	4,131	1,605	10,308	0,004	
Alfafetoproteína	1,001	1,000	1,003	0,043	
Grado de inmunosupresión (Bajo)	Óptimo Alto	1,293 0,758	0,508 0,236	3,296 2,434	0,590 0,641
MELD	0,917	0,816	1,029	0,142	
Índice de masa corporal	0,998	0,907	1,097	0,963	
Edad del donante	0,993	0,973	1,012	0,449	
Hipertensión arterial	2,047	0,852	4,917	0,109	
Diabetes mellitus	0,589	0,203	1,718	0,333	
Filtrado glomerular estimado	1,003	0,976	1,032	0,807	
Inducción con biológicos	1,761	0,747	4,152	0,196	
Micofenolato	0,772	0,325	1,836	0,558	

MELD: Model for End Stage Liver Disease; IS: inmunosupresión

c. Análisis de subgrupo: características basales no ajustadas predictoras de recurrencia del CHC en los pacientes tratados con Tac

De los 243 pacientes tratados con Tac, solo 104 fueron trasplantados debido a CHC. De estos, solo 12 desarrollaron recurrencia de CHC. Los resultados fueron parcialmente consistentes con los obtenidos al incluir todos los pacientes con CHC. Debido a que se trata de un subanálisis múltiple, los resultados deben interpretarse con cautela. La AFP junto con el MELD fueron las únicas variables asociadas con el riesgo de recurrencia de CHC (tabla 29).

Tabla 29: Análisis univariable de los factores de riesgo para predecir la recurrencia del CHC en los pacientes tratados con Tacrolimus

Variables	HR	< 95%	>95%	P-valor	
Edad	1,032	0,944	1,130	0,488	
Género (femenino)	0,934	0,205	4,265	0,930	
Etiología (Viral)	2,024	0,443	9,245	0,363	
Criterios de Milán	1,009	0,304	3,353	0,988	
Alfafetoproteína	1,002	1,000	1,003	0,001	
Grado de inmunosupresión (Bajo)	Óptimo	2,412	0,486	11,960	0,281
	Alto	2,141	0,392	11,695	0,380
Picos de tacrolimus > 20 ng/mL	0,853	0,110	6,614	0,879	
MELD	0,799	0,645	0,990	0,040	
Índice de masa corporal	0,958	0,850	1,080	0,481	
Edad del donante	0,974	0,947	1,003	0,081	
Hipertensión arterial	1,844	0,555	6,126	0,318	
Diabetes mellitus	0,763	0,207	2,820	0,685	
Filtrado glomerular estimado	1,015	0,987	1,044	0,288	
Inducción con biológicos	0,181	0,023	1,406	0,102	
Micofenolato	0,303	0,082	1,118	0,073	

MELD: Model for End Stage Liver Disease; IS: inmunosupresión

d. Análisis de subgrupo: modelo ajustado de las características basales predictoras de recurrencia del CHC en pacientes tratados con Tac

Al tratarse de un análisis de múltiples subgrupos los datos obtenidos han de ser interpretados con cautela. En ambos modelos que analizan alternativamente el grado de IS o la presencia de picos de Tac durante los primeros 15 días post-TH, la IS no se asoció con el riesgo de recurrencia del CHC. Por lo contrario, la AFP, la edad del donante y el uso de MMF o de inducción con anticuerpos monoclonales se asociaron con el riesgo de recurrencia del CHC (tabla 30, 31).

Tabla 30: Análisis multivariable de los factores de riesgo para predecir la recurrencia del CHC en los pacientes tratados con tacrolimus incluyendo el grado de IS

Variables	HR	<95%	>95%	P-valor	
Edad	1,086	0,963	1,225	0,181	
Género (femenino)	0,415	0,051	3,393	0,412	
Etiología (Viral)	0,163	0,0132	2,018	0,158	
Criterios de Milán	1,052	0,188	5,881	0,188	
Alfafetoproteína	1,002	1,000	1,004	0,041	
Grado de inmunosupresión (Bajo)	Óptimo	1,888	0,255	14,007	0,534
	Alto	1,219	0,121	12,295	0,867
MELD	0,832	0,631	1,096	0,631	
Índice de masa corporal	1,097	0,888	1,356	0,389	
Edad del donante	0,948	0,906	0,991	0,021	
Hipertensión arterial	1,735	0,349	8,627	0,500	
Diabetes mellitus	0,517	0,110	2,442	0,405	
Filtrado glomerular estimado	0,999	0,946	1,054	0,960	
<i>Inducción con biológicos</i>	<i>0,084</i>	<i>0,007</i>	<i>1,062</i>	<i>0,056</i>	
<i>Micofenolato</i>	<i>0,122</i>	<i>0,011</i>	<i>1,327</i>	<i>0,084</i>	

MELD: Model for End Stage Liver Disease; IS: inmunosupresión

Tabla 31: Análisis multivariable de los factores de riesgo para predecir la recurrencia del CHC en los pacientes tratados con Tacrolimus incluyendo los picos de IS

Variables	HR	< 95%	>95%	P-valor
Edad	1,095	0,962	1,245	0,170
Género (femenino)	0,401	0,048	3,369	0,400
Etiología (Viral)	0,161	0,013	2,044	0,159
Criterios de Milán	2,289	0,401	13,077	0,352
Alfafetoproteína	1.002	1.000	1.004	0.029
Picos de tacrolimus > 20 ng/mL	1,538	0,124	19,093	0,737
MELD	0,828	0,629	1,089	0,178
Índice de masa corporal	1,078	0,878	1,324	0,475
Edad del donante	0,946	0,904	0,990	0,017
Hipertensión arterial	2,244	0,468	10,768	0,312
Diabetes mellitus	0,524	0,104	2,652	0,435
Filtrado glomerular estimado	1,004	0,948	1,063	0,896
Inducción con biológicos	0,069	0,006	0,847	0,037
Micofenolato	0,122	0,015	0,981	0,048

MELD: Model for End Stage Liver Disease; IS: inmunosupresión

3.3 Eventos cardiovasculares

a. Análisis no ajustado para predecir el desarrollo de eventos cardiovasculares

De los 432 pacientes incluidos, 60 desarrollaron al menos un evento CV a lo largo del seguimiento. En el análisis univariable, solo la alteración de la función renal valorada por la TFG se asoció con un aumento del riesgo CV (HR 0,992 - IC95% 0,984; 0,999 - p=0,037), ver tabla 32

Tabla 32: Análisis univariable de los factores de riesgo para predecir el desarrollo de eventos cardiovasculares

Variables	HR	< 95%	>95%	P-valor	
Edad	1,023	0,993	1,053	0,130	
Género (femenino)	0,756	0,415	1,375	0,359	
Etiología (Viral)	Alcohol	1,395	0,772	2,520	0,271
	CHC	0,908	0,278	2,971	0,873
	EHNA	0,758	0,232	2,480	0,647
	Otros	0,731	0,305	1,756	0,484
Infección VHC	1,211	0,726	2,019	0,463	
Grado de inmunosupresión (Bajo)	Óptimo	0,817	0,443	1,506	0,518
	Alto	1,276	0,451	1,533	0,555
MELD	1,008	0,982	1,036	0,535	
Índice de masa corporal	1,022	0,975	1,072	0,360	
Edad del donante	0,999	0,985	1,013	0,846	
Hipertensión arterial	1,247	0,662	2,348	0,494	
Diabetes mellitus	1,300	0,755	2,240	0,344	
Filtrado glomerular estimado	0,992	0,984	0,999	0,037	
Inducción con biológicos	0,746	0,421	1,324	0,317	
Micofenolato	1,336	0,786	2,272	0,284	

CHC: carcinoma hepatocelular; EHNA: esteatohepatitis no alcohólica; MELD: Model for End Stage Liver Disease; VHC: Virus de la Hepatitis C

b. Análisis ajustado de las características basales predictoras de desarrollo de eventos cardiovasculares ajustado

El el modelo multivariable de la regresión de Cox, no hubo variables asociadas con el riesgo de desarrollar un evento CV a lo largo del tiempo (tabla 33)

Tabla 33: Análisis multivariable de los factores de riesgo para predecir el desarrollo de eventos cardiovasculares

Variables	HR	< 95%	>95%	P-valor	
Edad	1,014	0,977	1,052	0,466	
Género (femenino)	0,759	0,394	1,464	0,411	
Etiología (Viral)	Alcohol	1,207	0,650	2,243	0,551
	CHC	0,650	0,181	2,331	0,508
	EHNA	0,525	0,144	1,914	0,329
	Otros	1,121	0,413	3,046	0,823
Grado de inmunosupresión (Bajo)	Óptimo	0,908	0,472	1,750	0,774
	Alto	0,972	0,464	2,040	0,941
MELD	1,008	0,972	1,045	0,667	
Índice de masa corporal	1,022	0,971	1,078	0,396	
Edad del donante	0,999	0,982	1,011	0,636	
Hipertensión arterial	1,162	0,594	2,271	0,661	
Diabetes mellitus	1,182	0,755	2,220	0,604	
Filtrado glomerular estimado	0,994	0,984	1,004	0,251	
Inducción con biológicos	0,567	0,303	1,063	0,077	
Micofenolato	1,154	0,601	2,214	0,668	

CHC: carcinoma hepatocelular; EHNA: esteatohepatitis no alcohólica; MELD: Model for End Stage Liver Disease; VHC: Virus de la Hepatitis C

c. Análisis de subgrupo: características basales no ajustadas para predecir el riesgo de eventos cardiovasculares en los pacientes tratados con Tac.

De los 234 pacientes tratados con Tac, sólo 34 paciente desarrollaron un evento CV. En el modelo de análisis univariable, ninguna variable se asoció con el riesgo de sufrir un evento CV a lo largo del seguimiento, ver tabla 34

Tabla 34: Análisis univariable de los factores de riesgo para predecir el desarrollo de eventos cardiovasculares en los pacientes tratados con tacrolimus

Variables		HR	< 95%	>95%	P-valor
Edad		1,030	0,992	1,070	0,129
Género (femenino)		0,845	0,394	1,810	0,665
Etiología (Viral)	Alcohol	1,507	0,697	3,259	0,297
	CHC	2,112	0,479	9,317	0,323
	EHNA	0,564	0,128	2,484	0,449
	Otros	0,735	0,241	2,237	0,588
Infección VHC		1,277	0,610	2,671	0,517
Grado de inmunosupresión (Bajo)	Óptimo	0,729	0,324	1,644	0,447
	Alto	1,026	0,455	2,312	0,950
MELD		1,960	0,811	4,736	0,135
Índice de masa corporal		1,020	0,963	1,079	0,506
Edad del donante		1,004	0,986	1,022	0,695
Hipertensión arterial		1,236	0,511	2,989	0,638
Diabetes mellitus		1,593	0,797	3,182	0,187
Filtrado glomerular estimado		0,992	0,982	1,002	0,120
Inducción con biológicos		0,826	0,401	1,695	0,600
Micofenolato		0,871	0,443	1,715	0,690

CHC: carcinoma hepatocelular; EHNA: esteatohepatitis no alcohólica; MELD: Model for End Stage Liver Disease; VHC: Virus de la Hepatitis C; IS: inmunosupresión

d. Análisis de subgrupo: modelo ajustado de las características basales predictoras de desarrollar eventos cardiovasculares en los pacientes tratados con Tac

En ambos modelos que valoraron alternativamente el impacto de diferentes grados de IS o la presencia de picos de Tac mayor de 20 ng/ml durante los primeros 15 días post-TH, no hubo ninguna variable asociada con el riesgo de desarrollar un evento CV (tablas 35 y 36).

Tabla 35: Análisis multivariable de los factores de riesgo para predecir el desarrollo de eventos cardiovasculares en los pacientes tratados con tacrolimus incluyendo el grado de IS

Variables	HR	< 95%	>95%	P-valor	
Edad	1,022	0,972	1,074	0,397	
Género (femenino)	0,826	0,345	1,977	0,669	
Etiología (Viral)	Alcohol	1,064	0,442	2,562	0,890
	CHC	1,115	0,202	6,150	0,900
	EHNA	0,351	0,063	1,967	0,234
	Otros	1,079	0,285	4,090	0,911
Grado de inmunosupresión (Bajo)	Óptimo	0,756	0,307	1,863	0,543
	Alto	0,943	0,354	2,512	0,906
MELD	1,028	0,980	1,078	0,254	
Índice de masa corporal	1,019	0,955	1,088	0,565	
Edad del donante	0,997	0,978	1,017	0,780	
Hipertensión arterial	0,718	0,250	2,068	0,540	
Diabetes mellitus	1,433	0,610	3,365	0,409	
Filtrado glomerular estimado	0,992	0,978	1,007	0,302	
Inducción con biológicos	0,736	0,322	1,678	0,466	
Micofenolato	0,529	0,211	1,328	0,175	

CHC: carcinoma hepatocelular; EHNA: esteatohepatitis no alcohólica; MELD: Model for End Stage Liver Disease; VHC: Virus de la Hepatitis C

Tabla 36: Análisis multivariable de los factores de riesgo para predecir el desarrollo de eventos cardiovasculares en los pacientes tratados con Tacrolimus incluyendo los picos de IS

Variables	HR	< 95%	>95%	P-valor	
Edad	1,026	0,976	1,078	0,318	
Género (femenino)	0,790	0,327	1,906	0,600	
Etiología (Viral)	Alcohol	1,104	0,466	2,613	0,822
	CHC	1,311	0,239	7,210	0,755
	EHNA	0,365	0,068	1,974	0,242
	Otros	1,044	0,274	3,982	0,949
Pico de Tacrolimus > 20 ng/mL	2,481	0,974	6,320	0,057	
MELD	1,034	0,986	1,085	0,170	
Índice de masa corporal	1,019	0,955	1,086	0,572	
Edad del donante	0,996	0,977	1,016	0,688	
Hipertensión arterial	0,658	0,227	1,903	0,439	
Diabetes mellitus	1,408	0,609	3,259	0,424	
Filtrado glomerular estimado	0,992	0,978	1,006	0,262	
Inducción con biológicos	0,677	0,298	1,536	0,351	
Micofenolato	0,558	0,225	1,381	0,207	

CHC: carcinoma hepatocelular; EHNA: esteatohepatitis no alcohólica; MELD: Model for End Stage Liver Disease; IS: inmunosupresión

3.4 Función renal

Se adoptó la regresión lineal mixta multivariable ajustada por las características basales con el fin de determinar la asociación entre la exposición a la IS y los cambios de la eTFG a lo largo del tiempo. El modelo de la evolución de la TFG obtenido se representa en la figura 12

a. Análisis no ajustado de las características basales predictoras de los cambios de función renal a lo largo del tiempo

Se observó que la edad, la puntuación MELD, la presencia de DM y el IMC se asocian con valores decrecientes de la TFG a lo largo del tiempo ($\beta = -0,771$; $p < 0,001$; $\beta = -0,209$; $p = 0,027$; $\beta = -6,059$; $p = 0,002$; $\beta = -0,475$; $p = 0,005$, respectivamente). Por otra parte, una función renal conservada en el momento del TH se asoció con una menor probabilidad de desarrollar una disfunción renal a lo largo del tiempo ($\beta = 0,322$; $p < 0,001$). Finalmente, valores de IS óptimos o elevados se asociaron con menor disfunción renal a lo largo del tiempo ($\beta = 7,819$; $p < 0,001$; $\beta = 13,210$; $p < 0,001$). De igual forma, los pacientes que recibieron inducción con anticuerpos monoclonales o que usaron MMF en combinación con ICN tuvieron mayor riesgo de desarrollar una disfunción renal en el tiempo ($\beta = 7,618$; $p < 0,001$; $\beta = -9,492$; $p < 0,001$), ver tabla 37.

Tabla 37: Análisis univariable de los factores de riesgo para predecir la evolución de la eTFG post-trasplante

Variables		Coef.	< 95%	> 95%	P-valor
<i>Tiempo (meses)</i>		-0,096	-0,112	-0,079	<0,001
Edad		-0,771	-0,937	-0,606	<0,001
Género (femenino)		-1,215	-5,069	2,638	0,537
Etiología (Viral)	Alcohol	-1,867	-6,358	2,623	0,415
	CHC	-0,078	-7,458	7,303	0,983
	Otros	2,005	-2,537	6,548	0,387
Infección VHC		-1,670	-5,168	1,828	0,350
Grado de inmunosupresión (Bajo)	Óptimo	7,819	3,871	11,768	<0,001
	Alto	13,210	9,177	17,243	<0,001
MELD		-0,209	-0,394	-0,024	0,027
Índice de masa corporal		-0,475	-0,805	-0,145	0,005
Edad del donante		0,041	-0,054	0,135	0,400
Hipertensión arterial		-3,047	-7,585	1,490	0,188
Diabetes mellitus		-6,059	-9,913	-2,205	0,002
Filtrado glomerular estimado		0,322	0,277	0,368	<0,001
Inducción con biológicos		-7,618	-11,206	-4,029	<0,001
Micofenolato		-9,492	-12,861	-6,124	<0,001

CHC: carcinoma hepatocelular; EHNA: esteatohepatitis no alcohólica; MELD: Model for End Stage Liver Disease; VHC: Virus de la Hepatitis C; eTFG: tasa de filtrado glomerular estimada

b. Análisis ajustado de las características basales predictoras de los cambios de función renal a lo largo del tiempo

En el análisis multivariable que incluyó las características demográficas de los pacientes y el grado de IS, las variables edad, DM, y TFG se asociaron de manera independiente con los cambios de función renal en el tiempo ($\beta=-0,440$; $p<0,001$; $\beta=-4,795$; $p=0,005$; $\beta 0,242$; $p<0,001$; $-9,387$; $p=0,012$, respectivamente), ver tabla 38.

Tabla 38: Análisis multivariable de los factores de riesgo para predecir la evolución de la eTFG post-trasplante

Variables	Coef.	< 95%	>95%	P-valor	
Tiempo (meses)	-0,099	-0,115	-0,082	<0,001	
Edad	-0,440	-0,619	-0,260	<0,001	
Género (femenino)	-2,349	-5,580	0,883	0,154	
Etiología (Viral)	Alcohol	-0,166	-3,758	3,425	0,928
	CHC	-3,175	-9,135	2,785	0,297
	Otros	2,035	-2,190	6,259	0,345
Grado de inmunosupresión (Bajo)	Óptimo	1,907	-1,561	5,374	0,281
	Alto	3,611	-0,320	7,542	0,072
MELD	-0,028	-0,213	0,157	0,766	
Índice de masa corporal	0,127	-0,149	0,403	0,368	
Edad del donante	0,052	-0,024	0,127	0,179	
Hipertensión arterial	-2,786	-6,432	0,859	0,134	
Diabetes mellitus	-4,795	-8,127	-1,463	0,005	
Filtrado glomerular estimado	0,242	0,188	0,296	<0,001	
Inducción con biológicos	-2,363	-5,447	0,722	0,133	
Micofenolato	-3,051	-6,354	0,252	0,070	

CHC: carcinoma hepatocelular; EHNA: esteatohepatitis no alcohólica; MELD: Model for End Stage Liver Disease; VHC: Virus de la Hepatitis C; eTFG: tasa de filtrado glomerular estimada

c. Análisis de subgrupo: modelo no ajustado de las características basales predictoras de los cambios de función renal a lo largo del tiempo en los pacientes tratados con Tac

En este modelo se incluyeron sólo los 243 pacientes que se trataron con Tac y se analizaron las características basales predictoras de cambios en la función renal en el tiempo. La edad, el IMC, la DM, la cirrosis alcohólica, la inducción con anticuerpos monoclonales y el uso de MMF se asociaron con un mayor riesgo de disfunción renal. Por lo contrario, la infección por VHC, niveles óptimos o elevados de IS y la función renal consevada en el momento del TH se asociaron con menor riesgo de disfunción renal a lo largo del tiempo (tabla 39).

Tabla 39: Análisis univariable de los factores de riesgo para predecir la evolución de la eTFG post-trasplante tratados con tacrolimus

Variables		Coef.	< 95%	>95%	P-valor
<i>Tiempo (meses)</i>		-0,080	-0,103	-0,058	<0,001
Edad		-0,601	-0,811	-0,392	<0,001
Género (femenino)		-4,923	-9,921	0,074	0,054
	Alcohol	-7,124	-12,820	-1,428	0,014
Etiología (Viral)	CHC	-3,695	-15,386	7,997	0,536
	Otros	-3,853	-9,349	1,643	0,169
Infección VHC		6,016	0,770	11,261	0,025
Grado de inmunosupresión (Bajo)	Óptimo	9,208	4,120	14,296	<0,001
	Alto	10,658	5,015	16,301	<0,001
Picos de tacrolimus > 20 ng/mL		-0,090	-7,533	7,353	0,981
MELD		-0,187	-0,419	0,046	0,115
<i>Índice de masa corporal</i>		-0,389	-0,797	0,018	0,061
Edad del donante		-0,002	-0,124	0,121	0,980
Hipertensión arterial		-1,580	-7,906	4,747	0,625
Diabetes mellitus		-8,168	-13,101	-3,236	0,001
Filtrado glomerular estimado		0,292	0,237	0,349	<0,001
Inducción con biológicos		-6,406	-11,116	-1,696	0,008
Micofenolato		-8,984	-13,499	-4,468	<0,001

CHC: carcinoma hepatocelular; EHNA: esteatohepatitis no alcohólica; MELD: Model for End Stage Liver Disease; VHC: Virus de la Hepatitis C; eTFG: tasa de filtrado glomerular estimada

d. Análisis de subgrupo: modelo ajustado de las características basales predictoras de los cambios de función renal a lo largo del tiempo en los pacientes tratados con Tac

En ambos modelos multivariantes que analizaron alternativamente diferentes grados de IS o la presencia de picos de Tac, la IS no se asoció con la evolución de la función renal a lo largo del seguimiento de los pacientes. La edad, los varones, la DM y una baja tasa de eTFG en el momento del TH se asociaron de forma independiente con un riesgo aumentado de desarrollar insuficiencia renal en el tiempo (tabla 40 y 41).

Tabla 40: Análisis multivariable de los factores de riesgo para predecir la evolución de la TFG post-trasplante en los pacientes tratados con tacrolimus incluyendo los grados de IS

Variables	Coef.	< 95%	>95%	P-valor	
<i>Tiempo (meses)</i>	-0,081	-0,104	-0,058	<0,001	
Edad	-0,337	-0,571	-0,102	0,005	
Género (femenino)	-4,962	-9,327	-0,597	0,026	
	Alcohol	-1,390	-6,194	3,414	0,571
Etiología (Viral)	CHC	-1,086	-10,742	8,569	0,825
	Otros	1,417	-4,374	7,209	0,631
Grado de inmunosupresión (Bajo)	Óptimo	2,796	-1,781	7,373	0,231
	Alto	4,146	-1,022	9,314	0,116
MELD		-0,069	-0,312	0,174	0,578
<i>Índice de masa corporal</i>		0,206	-0,131	0,543	0,231
Edad del donante		0,048	-0,051	0,147	0,338
Hipertensión arterial		-2,131	-7,424	3,162	0,430
Diabetes mellitus	-6,546	-11,014	-2,078	0,004	
Filtrado glomerular estimado	0,231	0,164	0,297	<0,001	
Inducción con biológicos		-2,870	-6,877	1,137	0,160
Micofenolato		-2,382	-6,865	2,100	0,298

CHC: carcinoma hepatocelular; EHNA: esteatohepatitis no alcohólica; MELD: Model for End Stage Liver Disease; VHC: Virus de la Hepatitis C; eTFG: tasa de filtrado glomerular estimada; IS: inmunosupresión

Tabla 41: Análisis multivariable de los factores de riesgos para predecir la evolución de la TFG post-trasplante en los pacientes tratados con tacrolimus incluyendo los picos de IS

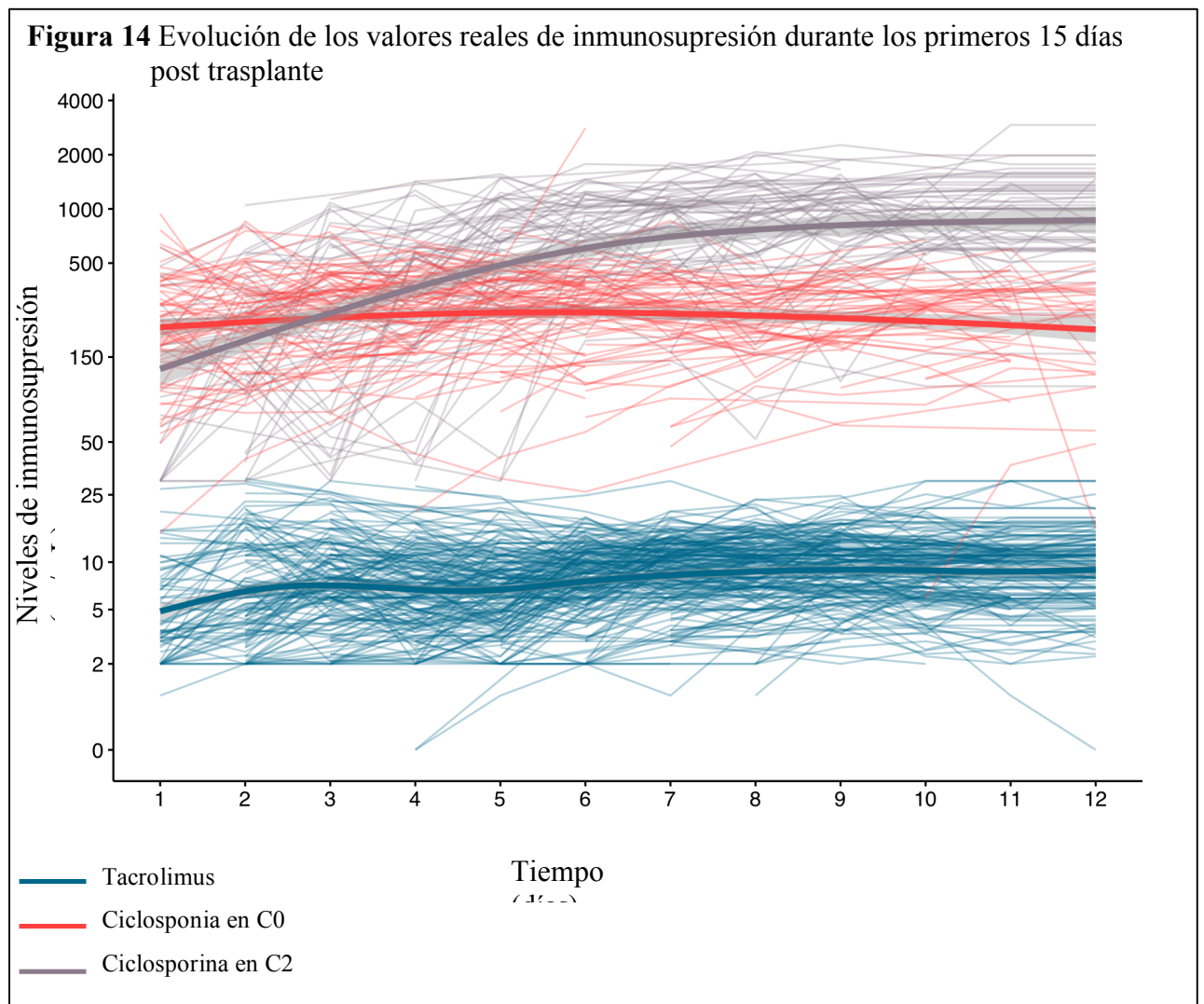
Variables	Coef.	< 95%	>95%	P-valor	
<i>Tiempo (meses)</i>	-0,081	-0,104	-0,059	<0,001	
Edad	-0,397	-0,631	-0,163	0,001	
Género (femenino)	-4,453	-8,840	-0,065	0,047	
	Alcohol	-1,729	-6,540	3,082	0,481
Etiología (Viral)	CHC	-0,830	-10,485	8,824	0,866
	Otros	0,896	-4,881	6,674	0,761
Picos de tacrolimus > 20 ng/mL	-2,735	-8,866	3,395	0,382	
MELD	-0,099	-0,344	0,146	0,428	
<i>Índice de masa corporal</i>	0,217	-0,122	0,556	0,211	
Edad del donante	0,059	-0,040	0,159	0,242	
Hipertensión arterial	-1,609	-6,901	3,682	0,551	
Diabetes mellitus	-6,522	-11,013	-2,033	0,004	
Filtrado glomerular estimado	-2,743	0,167	0,300	<0,001	
Inducción con biológicos	-3,274	-6,782	1,296	0,183	
Micofenolato	-9,958	-7,712	1,164	0,148	

CHC: carcinoma hepatocelular; EHNA: esteatohepatitis no alcohólica; MELD: Model for End Stage Liver Disease; VHC: Virus de la Hepatitis C; eTFG: tasa de filtrado glomerular estimada; IS: inmunosupresión

4 Análisis de sensibilidad

Con el objetivo de confirmar los resultados obtenidos en el análisis principal de este estudio, se diseñó un “modelo compuesto” para poder tratar los valores reales de IS permitiendo obviar al uso de categorías (baja, óptima, sobre-IS) que podrían reducir la fiabilidad de los resultados.

La evolución de los valores de IS de los primeros 15 días post-TH se muestra en gráfica de la figura 14: en rojo la CsA C0, en azul el Tac y en gris la CsA C2.



4.1 Objetivo primario

a. Análisis univariable de los valores de inmunosupresión para predecir la mortalidad global.

De los 432 pacientes incluidos, 137 fallecieron o perdieron el injerto hepático. En este modelo, valores altos y crecientes en el tiempo de Tac durante los primeros 15 días se asociaron con la mortalidad como factor protector (HR 0,349; p=0,015). Por el contrario, para CsA en C2, los valores elevados y crecientes en el tiempo presentaron una tendencia como factor de riesgo de mortalidad global (HR 1,436; p= 0,078). CsA en C0 no se asoció con la mortalidad, ver tabla 42.

Tabla 42: Análisis univariable de los valores reales de IS para predecir la mortalidad global

Variables	HR.	< 95%	>95%	P-valor
Tac	0,349	0,150	0,812	0,015
CsA C0	0,857	0,477	1,540	0,605
CsA C2	1,436	0,960	2,149	0,078

IS: inmunosupresión; HR: hazard Ratio; Tac: tacrolimus; CsA: ciclosporina; C0 niveles 24 horas después de la administración del fármaco; C2: 2 horas después de la administración del fármaco

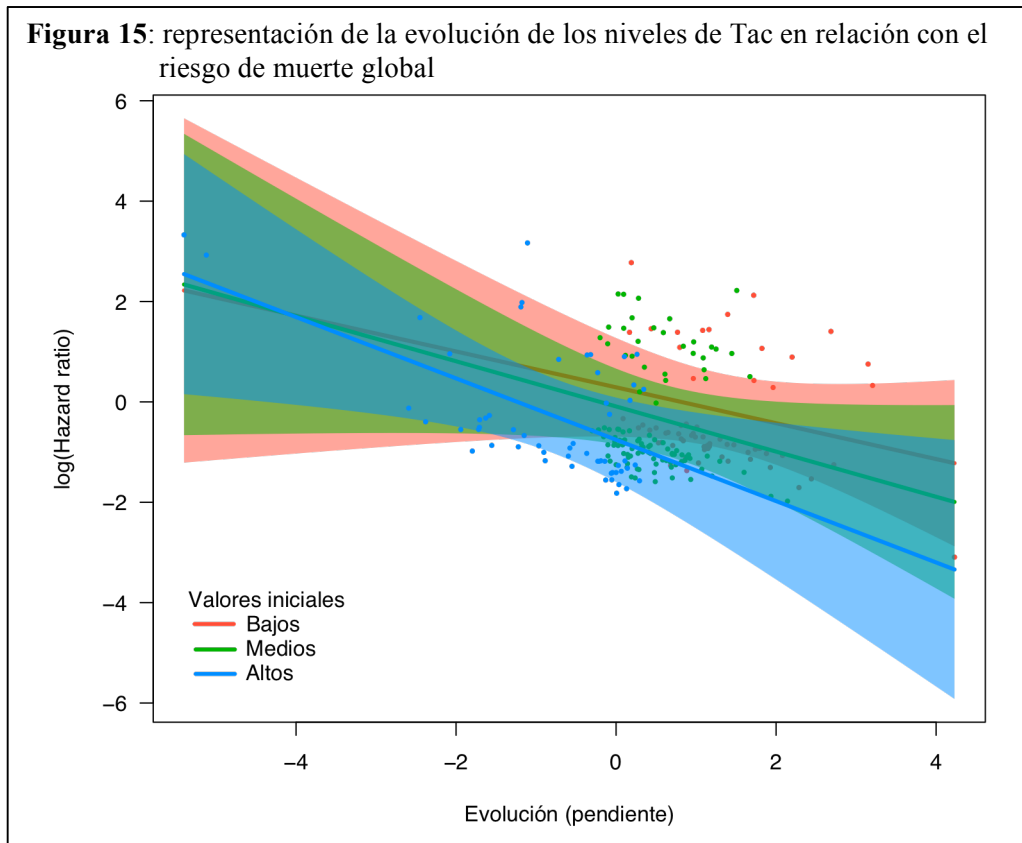
b. Análisis multivariable de los valores de inmunosupresión ajustados por las características basales para predecir la mortalidad global.

En la tabla 43 se puede observar que los niveles bajos de Tac y decrecientes en el tiempo, se asociaron de forma independiente con un aumento del riesgo de mortalidad global (HR 0,300; p=0,005). En particular, en la figura 15 se puede observar que reducciones rápidas de Tac en pacientes con niveles bajos iniciales se asociaron con un mayor riesgo de mortalidad.

Tabla 43: Análisis multivariable de los valores reales de IS para predecir la mortalidad global

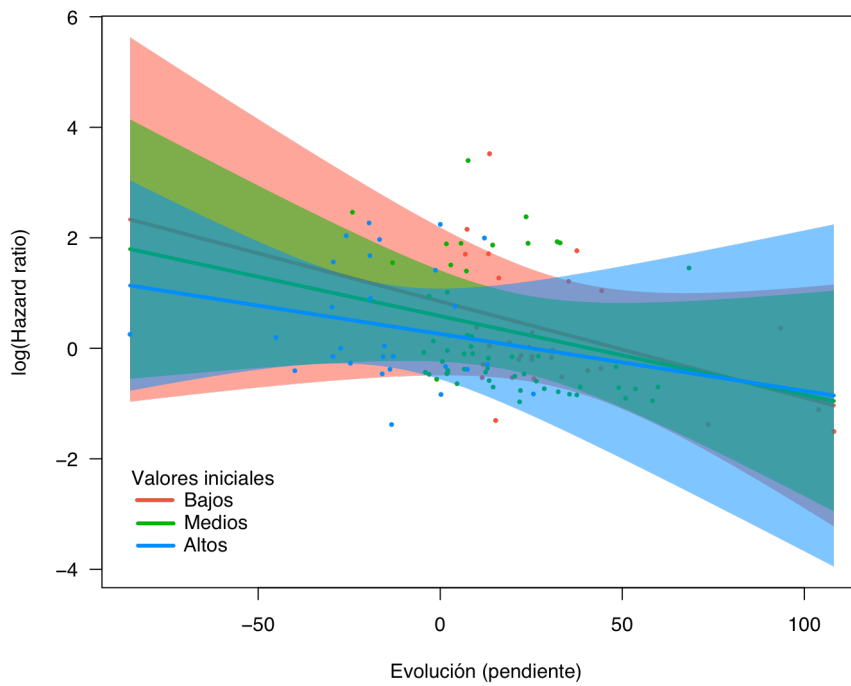
Variables		HR	< 95%	>95%	P-valor
Edad		1,013	0,989	1,038	0,293
Género (femenino)		1,233	0,826	1,843	0,306
	Alcohol	0,546	0,329	0,908	0,020
Etiología (Viral)	CHC	0,798	0,359	1,771	0,579
	Otros	0,717	0,402	1,280	0,261
	Tac	0,300	0,130	0,693	0,005
Inmunosupresión	CsA C0	0,683	0,380	1,227	0,202
	CsA C2	1,073	0,680	1,690	0,763
MELD		0,986	0,961	1,012	0,291
Índice de masa corporal		0,981	0,945	1,018	0,300
Edad del donante		1,010	1,001	1,020	0,038
Hipertensión arterial		1,664	1,106	2,504	0,015
Diabetes mellitus		0,826	0,542	1,258	0,373
Filtrado glomerular estimado		0,995	0,988	1,003	0,213
Inducción con biológicos		1,167	0,793	1,717	0,433
Micofenolato		1,270	0,855	1,888	0,236
Prednisona		NA	NA	NA	NA

IS: inmunosupresión HR: hazard Ratio; CHC: carcinoma hepatocelular; Tac: tacrolimus; CsA: ciclosporina; C0 niveles 24 horas después de la administración del fármaco; C2: 2 horas después de la administración del fármaco; MELD: Model for End Stage Liver Disease; VHC: Virus de la Hepatitis C; eTFG: tasa de filtrado glomerular estimada.



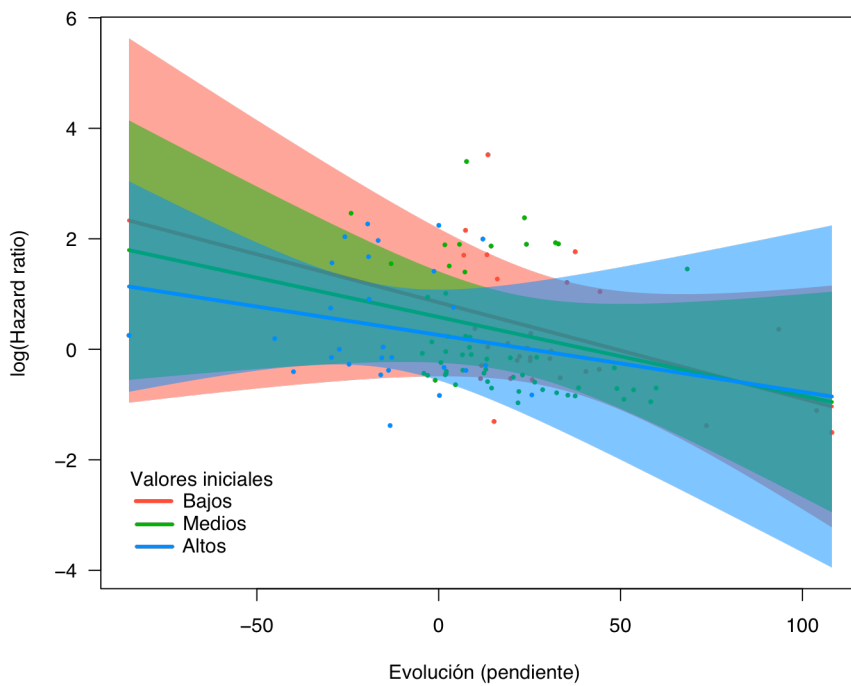
En cambio, los valores de CsA en C0 o C2 no se asociaron con mayor mortalidad (figura 16 y 17).

Figura 16: representación de la evolución de los niveles de CsA C0 en relación con el riesgo de muerte global



CsA C0: Niveles de ciclosporina a las 24 horas tras la administración del fármaco

Figura 17: representación de la evolución de los niveles de CsA C2 en relación con el riesgo de muerte global



CsA C2: Niveles de ciclosporina a las 2 horas tras la administración del fármaco

Por otra parte, la utilización de donantes añosos y la presencia de HTA se asociaron con un mayor riesgo de éxitus, mientras que la etiología alcohólica de la cirrosis se asoció con un menor riesgo de mortalidad global con respecto a la etiología viral (ver tabla 44). La reducción rápida de IS podría indicar una selección de pacientes con evolución tórpida en el post-operatorio. De hecho, al analizar la misma cohorte de pacientes excluyendo aquellos que fallecieron durante el primer mes post-TH, los niveles de IS perdieron la asociación con el riesgo de muerte global (ver tabla 44)

Tabla 44: Análisis multivariable de los valores reales de IS para predecir la mortalidad global en los pacientes que sobrevivieron más de 1 mes desde el trasplante

Variables		HR	< 95%	>95%	P-valor
Edad		1,011	0,985	1,036	0,416
Género (femenino)		1,197	0,793	1,808	0,392
	Alcohol	0,552	0,326	0,937	0,028
Etiología (Viral)	CHC	0,696	0,296	1,635	0,405
	Otros	0,677	0,371	1,235	0,203
	Tac	0,900	0,269	3,015	0,865
Inmunosupresión	CsA C0	0,710	0,387	1,299	0,266
	CsA C2	1,133	0,718	1,787	0,591
MELD		0,987	0,962	1,013	0,341
Índice de masa corporal		0,974	0,938	1,013	0,189
Edad del donante		1,010	1,000	1,020	0,046
Hipertensión arterial		1,671	1,098	2,543	0,017
Diabetes mellitus		0,848	0,551	1,307	0,457
Filtrado glomerular estimado		0,994	0,986	1,002	0,154
Inducción con biológicos		1,188	0,797	1,772	0,396
Micofenolato		1,215	0,809	1,826	0,347

IS: inmunosupresión HR: hazard Ratio; CHC: carcinoma hepatocelular; ; Tac: tacrolimus; ; CsA: ciclosporina; C0 niveles 24 horas después de la administración del fármaco; C2: 2 horas después de la administración del fármaco; MELD: Model for End Stage Liver Disease; VHC: Virus de la Hepatitis C; eTFG: tasa de filtrado glomerular estimada;

4.2 Objetivos secundarios

4.2.1 Tumores *de novo*

a. Análisis univariable de los valores de inmunosupresión para predecir el desarrollo de tumores *de novo*

De los 432 pacientes incluidos, 39 desarrollaron una neoplasia *de novo*. Como se demuestra en la tabla 42, ni los valores de Tac ni los valores de CsA se asociaron con el riesgo de desarrollar un tumor *de novo*, aunque valores elevados de CsA en C0 presentan una tendencia con un mayor riesgo (HR 2,143; p=0,085), sin alcanzar significación estadística (ver tabla 45).

Tabla 45: Análisis univariable de los valores reales de IS para predecir el desarrollo de tumores *de novo*

Variables	HR.	< 95%	>95%	P-valor
Tac	2,845	0,220	36,73 4	0,423
CsA C0	2,143	0,900	5,103	0,085
CsA C2	0,680	0,219	2,113	0,505

IS: inmunosupresión; HR: hazard Ratio; Tac: tacrolimus; CsA: ciclosporina; C0 niveles 24 horas después de la administración del fármaco; C2: 2 horas después de la administración del fármaco

b. Análisis multivariable de los valores de inmunosupresión ajustados por las características basales para predecir el desarrollo de tumores *de novo*

Realizando un análisis de los niveles reales de IS ajustados por otros factores de riesgo, sólo la edad resultó estar independientemente asociada con un riesgo aumentado de desarrollo de tumores *de novo* (tabla 46)

Tabla 46: Análisis multivariable de los valores reales de IS para predecir el riesgo de desarrollar tumores *de novo*

Variables	HR	< 95%	>95%	P-valor	
Edad	1,068	1,014	1,123	0,012	
Género (femenino)	0,603	0,260	1,399	0,239	
Etiología (Viral)	Alcohol	1,265	0,598	2,676	0,538
	CHC	0,977	0,218	4,384	0,976
	Otros	0,622	0,166	2,331	0,481
	Tac	3,057	0,229	40,778	0,398
Inmunosupresión	CsA C0	1,830	0,695	4,818	0,221
	CsA C2	0,773	0,223	2,680	0,685
MELD	1,014	0,968	1,062	0,556	
Índice de masa corporal	0,973	0,907	1,045	0,456	
Edad del donante	1,005	0,986	1,024	0,600	
Hipertensión arterial	0,770	0,312	1,900	0,571	
Diabetes mellitus	0,529	0,212	1,321	0,173	
Filtrado glomerular estimado	0,991	0,975	1,007	0,251	
Inducción con biológicos	0,893	0,406	1,962	0,778	
Micofenolato	0,485	0,225	1,050	0,067	

IS: inmunosupresión HR: hazard Ratio; CHC: carcinoma hepatocelular; ; Tac: tacrolimus; CsA: ciclosporina; C0 niveles 24 horas después de la administración del fármaco; C2: 2 horas después de la administración del fármaco; MELD: Model for End Stage Liver Disease; VHC: Virus de la Hepatitis C; eTFG: tasa de filtrado glomerular estimada;

4.2.2 Recurrencia del CHC

a. Análisis univariable de los valores de inmunosupresión para predecir el riesgo de recurrencia de CHC

Tal como se muestra en la tabla 47, los niveles de IS durante los primeros 15 días post-TH no se asociaron con el riesgo de recurrencia del CHC.

Tabla 47: Análisis univariable de los valores reales de IS para predecir el riesgo de recurrencia del CHC

Variables	HR.	< 95%	>95%	P-valor
Tac	1,945	0,073	51,604	0,691
CsA C0	1,487	0,515	4,292	0,463
CsA C2	1,798	0,874	3,700	0,111

IS: inmunosupresión; CHC: carcinoma hepatocelular; HR: hazard Ratio; Tac: tacrolimus; CsA: ciclosporina; C0 niveles 24 horas después de la administración del fármaco; C2: 2 horas después de la administración del fármaco

b. Análisis multivariable de los valores de inmunosupresión ajustados por las características basales para predecir el riesgo de recurrencia del CHC

Los pacientes fuera de los criterios de Milán y con altos niveles de AFP al TH presentaron un riesgo aumentado de recurrencia de CHC (HR 4,978 - IC95% 1,938; 12,785 - p=0,001 y HR 1,001 – IC95% 1,00; 1,003 – p=0,044, respectivamente), ver tabla 48.

Tabla 48: Análisis multivariable de los valores reales de IS para predecir el riesgo de recurrencia del CHC

Variables	HR	< 95%	>95%	P-valor
Edad	1,035	0,965	1,111	0,339
Género (femenino)	1,413	0,427	4,681	0,572
Etiología (Viral) Otras	0,512	0,108	2,433	0,400
Criterios de Milán	3,936	1,552	9,981	0,004
Alfafetoproteína ng/mL	1,001	1,000	1,003	0,041
Tac	1,620	0,070	37,746	0,764
Inmunosupresión CsA C0	1,137	0,346	3,731	0,833
CsA C2	1,264	0,539	2,967	0,590
MELD	0,931	0,826	1,050	0,243
Índice de masa corporal	0,998	0,907	1,098	0,967
Edad del donante	0,990	0,970	1,012	0,374
Hipertensión arterial	2,049	0,845	4,970	0,113
Diabetes mellitus	0,608	0,210	1,760	0,359
Filtrado glomerular estimado	1,003	0,975	1,033	0,822
Inducción con biológicos	1,663	0,682	4,057	0,264
Micofenolato	0,812	0,354	1,864	0,623

IS: inmunosupresión; CHC: carcinoma hepatocelular; HR: hazard Ratio; Tac: tacrolimus; CsA: ciclosporina; C0 niveles 24 horas después de la administración del fármaco; C2: 2 horas después de la administración del fármaco; MELD: Model for End Stage Liver Disease; eTFG: tasa de filtrado glomerular estimada

4.2.3 Eventos Cardiovasculares

a. Análisis univariable de los valores de inmunosupresión para predecir el riesgo desarrollar un evento CV

Como se muestra en la tabla 49, los niveles de IS durante los primeros 15 días post-TH no se asociaron con el riesgo de desarrollar un evento CV en el tiempo.

Tabla 49: Análisis univariable de los valores reales de IS para predecir el riesgo de recurrencia del CHC

Variables	HR.	< 95%	>95%	P-valor
Tac	0,737	0,188	2,890	0,661
CsA C0	0,806	0,348	1,867	0,615
CsA C2	0,795	0,362	1,745	0,568

IS: inmunosupresión; CHC: carcinoma hepatocelular; HR: hazard Ratio; Tac: tacrolimus; CsA: ciclosporina; C0 niveles 24 horas después de la administración del fármaco; C2: 2 horas después de la administración del fármaco

b. Análisis multivariable de los valores de inmunosupresión ajustados por las características basales para predecir el riesgo de eventos CV

No hubo variables asociadas con el riesgo de desarrollar un evento CV (tabla 50)

Tabla 50: Análisis multivariable de los valores reales de IS para predecir el riesgo de desarrollar un evento cardiovascular

Variables	HR	< 95%	>95%	P-valor	
Edad	1,011	0,975	1,049	0,558	
Género (femenino)	0,784	0,407	1,514	0,469	
Etiología (Viral)	Alcohol	1,144	0,598	2,188	0,685
	CHC	0,731	0,217	2,467	0,614
	Otros	0,724	0,304	1,723	0,465
	Tac	0,765	0,180	3,237	0,716
Inmunosupresión	CsA C0	0,876	0,360	2,135	0,771
	CsA C2	0,750	0,320	1,760	0,509
MELD	1,009	0,975	1,045	0,598	
Índice de masa corporal	1,016	0,965	1,070	0,543	
Edad del donante	0,997	0,593	1,011	0,701	
Hipertensión arterial	1,158	0,593	2,262	0,667	
Diabetes mellitus	1,210	0,675	2,169	0,523	
Filtrado glomerular estimado	0,995	0,984	1,005	0,331	
<i>Inducción con biológicos</i>	<i>0,585</i>	<i>0,314</i>	<i>1,090</i>	<i>0,091</i>	
Micofenolato	0,584	0,693	2,326	0,439	

IS: inmunosupresión HR: hazard Ratio; CHC: carcinoma hepatocelular; Tac: tacrolimus; CsA: ciclosporina; C0 niveles 24 horas después de la administración del fármaco; C2: 2 horas después de la administración del fármaco; MELD: Model for End Stage Liver Disease; eTFG: tasa de filtrado glomerular estimada

4.2.4 Función Renal

a. Análisis de regresión mixta univariable de los valores de inmunosupresión para predecir el riesgo de insuficiencia renal en el tiempo

En el análisis con modelo mixto, se observó que los niveles de CsA C2 se asociaron con la función renal en el tiempo. En concreto, se observó que niveles altos de CsA en C2 y crecientes durante los primeros 15 días se asociaron con un deterioro de la función renal (eTFG) en el tiempo (tabla 50).

Tabla 51: Análisis univariable de los valores reales de IS para predecir la evolución de la TFG en el tiempo

Variables	Coef.	< 95%	>95%	P-valor
<i>Tiempo (meses)</i>	-0,095	-0,112	-0,079	<0,001
Tac	2,913	-5,821	11,647	0,513
CsA C0	-2,390	-8,297	-3,406	0,428
CsA C2	-8,033	-12,661	-3,199	0,001

IS: inmunosupresión; TFG: tasa de filtrado glomerular; HR: hazard Ratio; Tac: tacrolimus; CsA: ciclosporina; C0 niveles 24 horas después de la administración del fármaco; C2: 2 horas después de la administración del fármaco

b. Análisis de regresión mixta multivariable de los valores de inmunosupresión ajustados por las características basales para predecir el riesgo de insuficiencia renal en el tiempo

De acuerdo con el análisis univariable, los niveles elevados de CsA en C2 se asociaron de forma independiente con un riesgo aumentado de desarrollar insuficiencia renal en el tiempo. Además, la DM y una baja TFG basal se asociaron con un riesgo aumentado de insuficiencia renal (tabla 51). El empleo de MMF presentó una tendencia a asociarse con mayor riesgo de IR.

Tabla 52: Análisis multivariable de los valores reales de IS para predecir el riesgo de insuficiencia renal

Variables	HR	< 95%	>95%	P-valor	
Tiempo (meses)	-0,098	-0,116	-0,081	<0,001	
Edad	-0,466	-0,643	-0,290	<0,001	
Género (femenino)	-2,016	-5,230	1,197	0,219	
Etiología (Viral)	Alcohol	-	-5,574	1,826	0,321
	CHC	-3,557	-9,454	2,340	0,237
	Otros	-0,002	-4,335	4,331	0,999
	Tac	-2,287	-9,433	4,858	0,530
Inmunosupresión	CsA C0	-3,898	-8,614	0,816	0,105
	CsA C2	-6,622	-10,653	-2,590	<0,001
MELD	-0,054	-0,236	0,127	0,557	
Índice de masa corporal	0,130	-0,143	0,404	0,350	
Edad del donante	0,066	-0,008	0,140	0,079	
Hipertensión arterial	-2,938	-6,535	0,659	0,109	
Diabetes mellitus	-5,031	-8,316	-1,746	0,003	
Filtrado glomerular estimado	0,249	0,196	0,302	< 0,001	
Inducción con biológicos	-1,995	-5,053	1,064	0,201	
Micofenolato	-3,089	-6,266	0,088	0,057	

IS: inmunosupresión HR: hazard Ratio; CHC: carcinoma hepatocelular; Tac: tacrolimus; CsA: ciclosporina; C0 niveles 24 horas después de la administración del fármaco; C2: 2 horas después de la administración del fármaco; MELD: Model for End Stage Liver Disease; eTFG: tasa de filtrado glomerular estimada

VII. DISCUSIÓN

El manejo de las complicaciones posteriores al TH incluye estrategias dirigidas al control meticuloso de la IS con el objetivo de reducir la carga global de supresión inmunológica y compensar el potencial de toxicidad renal, cardiovascular, metabólica y el aumento del riesgo oncológico. A pesar de los enormes avances obtenidos con la introducción de los ICN (163, 164) con tasas de rechazo agudo en torno al 5-20% y una supervivencia del injerto superior al 90% al primer año post-TH¹⁹, estas mejoras en los resultados a corto plazo no se han reflejado en progresos sustanciales a largo plazo (20, 22, 140). En concreto, las morbilidades extrahepáticas, tales como la insuficiencia renal crónica, la enfermedad cardiovascular o la patología oncológica contribuyen a la alta tasa de mortalidad de origen no hepático a largo plazo, existiendo una fuerte asociación entre la exposición crónica a IS, sobre ICN, y el desarrollo de estas complicaciones extrahepáticas (34, 56, 72, 130, 140, 142). En diferentes estudios se ha demostrado como la minimización de los ICN tiene un efecto protector en términos de toxicidad renal, metabólica, cardíaca y oncogénica. Sin embargo, el punto controvertido y del cual se dispone de menos información hace referencia al impacto potencial de la IS precoz, estimada durante las primeras semanas post-trasplante, sobre dichas complicaciones; en efecto, el único trabajo que ha avalado una asociación entre la IS precoz y las complicaciones a largo plazo es el trabajo realizado por el Dr Rodríguez-Perálvarez y colaboradores, en el que se muestra la asociación significativa entre niveles de Tac mayores de 10 ng/mL y/o la presencia de picos mayores de 20 ng/mL durante los primeros 15 días post-TH y una peor supervivencia global además de mayor riesgo de muerte por causas CV, infecciosas y/o tumorales (2).

En este sentido, nuestro estudio intenta paliar esta laguna evaluando el impacto de los ICN durante las primeras 2 semanas post-TH sobre los resultados a largo plazo en una amplia serie de pacientes trasplantados hepáticos en dos grandes unidades de referencia.

En nuestra cohorte de pacientes, y a diferencia del estudio previamente mencionado, la IS no se asoció con peor supervivencia post-TH, ni con un aumento del riesgo CV, tumores *de novo* o recurrencia del CHC (figura 15 y tablas 19, 24, 29, 34, respectivamente). Estos resultados además se confirmaron en análisis de subgrupo de pacientes tratados con Tac, donde tampoco los picos de Tac mayores de 20 ng/mL se asociaron con una peor supervivencia o desarrollo de tumores de novo, ECV o recurrencia del CHC (tablas 21, 22, 26, 27, 31, 32, 36, 37). Cabe destacar que únicamente en el

análisis de sensibilidad que incluyó los valores reales de IS se observó que el tener niveles bajos basales de Tac y decrecientes durante 15 días se asociaba independientemente con una peor supervivencia (tabla 44, figura 17). Sin embargo, esta asociación se perdió al excluir los pacientes con una supervivencia menor de 1 mes (tabla 45). Estos datos parecen sugerir que esta asociación no es real y se debe a la inclusión de pacientes en estado crítico en los que se suele utilizar escasa IS y, sobre todo, inmunosupresión que suele ser reducida e incluso retirada en el postoperatorio inmediato. En concreto, en nuestro trabajo, la exclusión de 7 pacientes en estado crítico cuya IS fue retirada o reducida significativamente permitía explicar la asociación entre IS real y supervivencia. Por otra parte, en el subgrupo de pacientes tratados con Tac, se observó que niveles óptimos de IS se presentaban una tendencia a un menor riesgo de desarrollar tumores *de novo* sin alcanzar significación estadística (HR 0,327; p=0,077). No obstante, hay que tener en cuenta que se trata de un subgrupo de pacientes cuyos hallazgos no concuerdan con los análisis globales y cuyo evento de interés tiene una incidencia baja (9% de la población global). Estas consideraciones no permiten hacer conclusiones robustas sobre este hallazgo aislado.

Cabe destacar por otro lado que en el grupo de pacientes tratados con CsA en el centro de Toronto, la mayoría de los pacientes fue expuesto a bajos niveles de IS (65%, 32% y 3% a baja, óptima y alta IS, respectivamente). Este hallazgo podría haber desequilibrado los resultados entre los tres grupos de IS en su conjunto. Sin embargo, al remover este subgrupo los resultados principales no se modificaron significativamente. Además, análogamente se condujo un análisis *post hoc* dividido por centro (Hospital La Fe de Valencia y General Hospital de Torondo), donde no se observaron cambios significativos de los resultados principales. A confirmación de estos resultados, el análisis de sensibilidad que no tiene en cuenta del grado de exposición, si no de los valores reales fue concuerde con los resultados principales.

La falta de asociación entre IS, desarrollo de tumores *de novo*, recurrencia del CHC y ECV se confirmó también en el análisis de sensibilidad con los valores reales de Tac y CsA (tablas 47, 49 y 51, respectivamente). Por otra parte, la función renal, aunque no se objetivó una asociación entre los grados de IS bajo, óptimo y alto (tabla 39) y la evolución de la función renal en el tiempo, en el análisis de sensibilidad si que se evidenció que el tener valores altos de CsA en C2 y crecientes en el tiempo durante los primeros 15 días se asociaba de forma independiente con un mayor riesgo de desarrollar

mayor deterioro de la función renal a largo plazo ($\beta = -6,622$ IC95% [-10,653; -2,590]; $p < 0,001$ - tabla 53).

Finalmente, el resto de factores de riesgo que se asociaron con peor supervivencia y mayor riesgo de desarrollar tumores *de novo*, recurrencia de CHC e IR son factores ya descritos en la literatura (33, 60, 73, 78, 129, 102, 165). En concreto la etiología viral y la HTA se asociaron independientemente con una peor supervivencia (HR 1,570; $p = 0,01$ y HR 1,529 $p = 0,028$, respectivamente). Asimismo, la edad del donante mostró una tendencia de asociación con peor supervivencia (HR 1,009; $p = 0,066$), alcanzando la significación estadística en el análisis de sensibilidad (1,010; $p = 0,030$). En cuanto a las lesiones malignas *de novo*, solamente la edad se asoció de manera independiente con un mayor riesgo (HR 1,068; $p = 0,014$), mientras que el MMF resultó un factor protector (HR 0,417; $p = 0,030$). En cuanto al análisis de factores relacionados con la recurrencia del CHC, tal como se describe en la literatura (102, 105), tener criterios fuera de Milán y altos niveles de AFP fueron los principales factores de riesgo, de forma que los pacientes con criterios fuera de Milán presentaron un riesgo 4 veces mayor de recurrencia de CHC (HR 4,141; $p < 0,004$). Desde el punto de vista de ECV, en el análisis univariable, sólo la función renal deteriorada en el momento del TH se asoció con un riesgo aumentado de desarrollar esta complicación a lo largo del tiempo (HR 0,992; $p = 0,037$), sin embargo, estos resultados no se confirmaron en los modelos ajustados. Finalmente, la edad avanzada, la presencia de la DM y una eTFG baja basal se asociaron de forma independiente con un mayor riesgo de deterioro progresivo de la eTFG ($\beta = -0,440$; $p < 0,001$; $\beta = -4,795$; $p = 0,005$; $\beta = 0,242$; $p < 0,001$; respectivamente). Los mismos factores de riesgo se confirmaron en el análisis de sensibilidad.

Nuestros resultados en su globalidad están respaldados por hallazgos similares en la literatura. En concreto la supervivencia global fue de 84.3%, 78.5% y 66.2% a 1, 5 y 10 años post-TH, en línea con los resultados de los registros internacionales (82%, 71% y 61% a 1, 5 y 10 años, respectivamente) (19). En otros estudios, tanto la HTA como la infección por VHC se han demostrado factores de mal pronóstico bien establecidos (73, 166-169). La reinfección del injerto por VHC es prácticamente universal siendo la recurrencia de la cirrosis una de las causas principales mortalidad (HR, 1,30; $p = 0,002$) (170, 171). A pesar de los avances que ha supuesto la incorporación de los nuevos antivirales de acción directa (DAA) con tasas de curación mayor del 85% en los pacientes

TH, nuestra cohorte fue seleccionada entre los años 2006 y 2008, por lo que una parte de estos pacientes probablemente no haya tenido acceso a estos fármacos. Asimismo, la edad del donante es una de las variables que se describe de forma constante en los estudios como factor determinante de la supervivencia del injerto, siendo significativamente mayor si los órganos proceden de donantes menores de 55 años frente a donantes mayores de 65 años (65 frente a 57%, $P < 0,0001$) como demuestra un reciente meta-análisis (19).

Por otra parte, la incidencia de tumores *de novo* descrita en nuestra cohorte de pacientes fue del 9% tras una mediana de aproximadamente 8,5 años. Los órganos más afectados fueron los del tracto aereodigestivo, hallazgo previamente reportado tanto por nuestro como otros grupos (86, 87). Los principales factores de riesgo de esta complicación descritos en la literatura incluyen justamente la edad avanzada junto con la raza, la indicación al TH, el hábito tabáquico, abuso de alcohol y tener antecedentes de cáncer (33,88). Además, el MMF ha demostrado tener propiedades antitumorales en estudios animales (95) y, en estudios recientes de registro, destaca como factor protector de neoplasias malignas no relacionadas con la piel después del trasplante renal (96) y como factor de protección frente al cáncer de colon proximal en los trasplantes de órgano sólido (173). Desafortunadamente, no disponemos de datos relativos a algunos de estos factores de riesgo, tales como el consumo de tabaco o antecedentes de tumores previos al TH. El consumo de alcohol tampoco se asoció con un mayor riesgo de desarrollo de tumores *de novo*, probablemente debido al bajo número de eventos conjuntos.

La recurrencia del CHC ocurrió en 14.7% de los pacientes incluidos en nuestro estudio, tras una mediana de tiempo de 1,82 años tras el trasplante. En la literatura, se describen tasas similares, en un rango entre 10 y 15% durante los primeros dos años post-TH (19, 108, 118). En nuestra serie, tanto los criterios de Milán como altos niveles de AFP se asociaron independientemente con un mayor riesgo de recurrencia de CHC (HR 4,131; $p=0,004$; HR 1,001; $p=0,043$), variables que están bien establecidas en la literatura junto a otros factores cuales el tiempo en lista de espera el grado histológico de diferenciación, la presencia de invasión vascular microscópica y/o la presencia de satelitosis (102-108). Desafortunadamente no fue posible recoger datos acerca de la biología del tumor ni acerca del tiempo en lista de espera o de los tratamientos a los que el paciente se sometió previamente al TH.

La incidencia de ECV descrita en nuestra cohorte de pacientes es de aproximadamente del 14% tras una mediana de 3 años, similar a la que se describe en otras series de pacientes TH (129, 130, 149). En el análisis univariable, sólo la función renal se asoció con un mayor riesgo de desarrollar ECV (HR 0,992; $p=0.037$), siendo un factor de riesgo CV bien establecido en la literatura tanto de la población general como en la trasplantada (175). Las guías recientes internacionales han reconocido el papel predictivo negativo de la disfunción renal (176,177). Una serie de estudios que utilizaron la eTFG sugirieron que incluso una reducción en la función renal de leve a moderada se asocia con una mayor tasa de muerte y de ECV (179-181). Otras series de pacientes TH también han descrito una fuerte asociación entre la eTFG y el riesgo independiente de desarrollar un ECV (73, 129, 149, 182, 183). En nuestro trabajo, sin embargo, esta asociación no se confirmó en el análisis ajustado por otros factores de riesgo. Además, otros factores de riesgo “clásicos”, tales como son la DM y la HTA no se asociaron tampoco con el riesgo de desarrollar ECV, mientras que otros factores como el hábito tabáquico o los antecedentes CV no se recogieron de forma absolutamente fiable.

Finalmente, en esta serie de pacientes TH se observó una TFG cuya evolución disminuyó a lo largo del seguimiento post-TH, con valores basales de 94,5 (70,1 – 107) mL/min hasta valores de 79,6 (63,3 – 95,5) y 61,9 (50,3 – 82,8) a 5 y 10 años, respectivamente. Estos valores concuerdan con la mayoría de los estudios en el ámbito del TH, donde se estima que la insuficiencia renal crónica ocurre hasta en el 20% de los pacientes a los 5 años tras el TH (138,142). La DM preexistente al TH y la presencia de una eTFG basal < 70 mL/min se han descrito como factores predictores independientes de disfunción renal permanente (165,184), factores que se han confirmado también en este estudio.

En relación a la IS, cabe destacar que en este estudio la única asociación que se ha encontrado con los resultados a largo plazo analizados, ha sido con la función renal. En concreto, en el análisis de sensibilidad que incluyó los valores reales de IS obtenidos durante los primeros 15 días post-TH, se observó como los niveles altos iniciales de CsA y crecientes en el tiempo se asociaron de forma independiente con un mayor riesgo de insuficiencia renal a largo plazo ($\beta=-6.622$; $p<0.001$). Esta asociación fue detectada solamente con la CsA al tiempo C2. Pensamos que el amplio rango terapéutico de la CsAC2 (800 – 1200 ng/mL) en comparación con la CsA en C0 (150 – 250 mg/mL) y Tac

(7 – 10 ng/mL), haya amplificado dicho efecto. De hecho, observando los coeficientes de las funciones de CsA en C0 y de Tac se observa la misma tendencia ($\beta=-3.899$; $\beta=-2.878$); los coeficientes negativos en estos casos indican que al aumentar los niveles de IS, la probabilidad de tener una disminución de la TFG a lo largo del tiempo es mayor.

Por lo tanto, en contraposición con los hallazgos descritos por el grupo de Rodríguez-Perálvarez et al (2), en nuestra cohorte de pacientes, los niveles elevados de IS tanto en la población global como en el subgrupo de pacientes tratados con Tac durante las primeras 2 semanas post-TH, no se asociaron con mayor mortalidad, o mayor riesgo de desarrollar tumores *de novo*, o recurrencia de CHC. Estos resultados se confirmaron al incluir la variable “picos de Tac > 20 ng/ml” entre los posibles factores de riesgo analizados y en el análisis de sensibilidad que incluyó los valores reales de ICN de las primeras dos semanas. La única asociación observada relacionada con la IS es aquella entre exposición baja a ICN y, más en particular a CsA, durante las primeras 2 semanas post-TH, y un menor deterioro de la función renal. Estos resultados concuerdan con el reciente meta-análisis publicado por el Dr Rodríguez-Perálvarez y colaboradores que evidencia la importancia de mantener valle de Tac por debajo de 10 ng/ml durante el primer mes post-TH para evitar el deterioro de la función renal a largo plazo sin comprometer la eficacia de la IS (2).

Numerosos estudios han demostrado una relación directa entre el grado de exposición de los ICN y el desarrollo de las principales causas de muerte a largo plazo post-TH, tales como los tumores *de novo* (110,143,145), la recurrencia de CHC (2, 185), el desarrollo de ECV (2, 34) e IR (1, 46). Por esta razón, durante la última década, se han intentado desarrollar nuevas estrategias para mitigar las toxicidades asociadas con el uso de CsA y Tac y adaptar la IS al riesgo clínico individual del paciente. La mayoría de estas estrategias se han centrado en la IS inicial administrada durante el primer mes post-TH. Los resultados de nuestro trabajo no avalan esta estrategia. Pensamos que para lograr estos beneficios es necesario mantener los ICN minimizados durante un tiempo prolongado. De hecho, un tiempo de exposición a los ICN de dos semanas no es suficiente como para determinar los resultados a largo plazo de esta población, sobre todo considerando que estas enfermedades dependen de numerosos cofactores. En cambio, una exposición a niveles elevados de ICN en el post-trasplante inmediato podría desencadenar un mecanismo de deterioro de la función renal agudo (186) debido a la vasoconstricción

arteriolar, de la que es difícil recuperarse, especialmente en el contexto de candidatos al TH más comprometidos y con función renal ya alterada en el momento de la cirugía.

En este estudio hay que tener en cuenta algunas limitaciones, entre las que destaca el tipo de diseño que, al ser retrospectivo no permite evitar sesgos de selección y pérdida de datos. Además, al ser multicéntrico, los riesgos de las dos poblaciones podrían ser diferentes por razones geográficas, de hábitos y de manejo de los pacientes en los centros incluidos. Otra consideración ha referencia a las técnicas de determinación de los niveles de IS que pudieran diferir siendo los niveles de CsA en C0 y C2 no comparables. A pesar de que se haya incluido un amplia muestra de pacientes TH, la incidencia de algunas complicaciones es relativamente baja, incluyendo los tumores *de novo*, la recurrencia del CHC y los ECV, por lo que no puede descartarse que el estudio no ha tenga la potencia suficiente para detectar el efecto de interés.

VIII. CONCLUSIONES

- 1) Nuestro estudio, basado en una amplia cohorte retrospectiva de pacientes trasplantados hepáticos no confirma los resultados de estudios previos sobre el impacto de la inmunosupresión administrada durante las primeras dos semanas post-trasplante sobre la supervivencia a largo plazo.
- 2) Los resultados de este estudio relativos a la supervivencia, incidencia de tumores *de novo*, recurrencia del carcinoma hepatocelular, desarrollo de eventos cardiovasculares y evolución de la función renal concuerdan con los descritos en la mayoría de registros nacionales e internacionales.
- 3) La IS precoz no tiene efectos sobre los resultados a largo plazo tras el TH, incluyendo la supervivencia, tumores *de novo*, recurrencia del carcinoma hepatocelular y desarrollo de eventos CV.
- 4) La evolución de la función renal en el tiempo se asocia con el grado de exposición inicial a la IS.
- 5) Otras variables clínicas, tales como la hipertensión arterial, la etiología viral, la utilización de injertos añosos, la presencia de diabetes mellitus, edad avanzada y la tasa de filtrado glomerular reducida en el momento del trasplante se asocian con un peor pronóstico tras el trasplante hepático.
- 6) Una función renal deteriorada en el momento del trasplante se asocia con un mayor riesgo de desarrollar eventos cardiovasculares.
- 7) El empleo de MMF se asocia con un mejor pronóstico en términos de preservación de la función renal y de riesgo de lesiones tumorales *de novo*.
- 8) La consecución de niveles bajos de inhibidores de la calcineurina en el postoperatorio precoz parece ser una estrategia beneficiosa para reducir el riesgo de IR a largo plazo.

IX. BIBLIOGRAFIA

1. Rodriguez-Peralvarez M, Germani G, Darius T, Lerut J, Tsochatzis E, Burroughs AK. Tacrolimus trough levels, rejection and renal impairment in liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant.* 2012 October 01;12(10):2797-814.
2. Rodriguez-Peralvarez M, Germani G, Papastergiou V, Tsochatzis E, Thalassinou E, Luong TV, Rolando N, Dhillon AP, Patch D, O'Beirne J, Thorburn D, Burroughs AK. Early tacrolimus exposure after liver transplantation: Relationship with moderate/severe acute rejection and long-term outcome. *J Hepatol.* 2013 February 01;58(2):262-70.
3. Rodriguez-Peralvarez M, Tsochatzis E, Naveas MC, Pieri G, Garcia-Caparrós C, O'Beirne J, Poyato-Gonzalez A, Ferrin-Sanchez G, Montero-Alvarez JL, Patch D, Thorburn D, Briceno J, De la Mata M, Burroughs AK. Reduced exposure to calcineurin inhibitors early after liver transplantation prevents recurrence of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2013 December 01;59(6):1193-9.
4. Neuberger JM, Mamelok RD, Neuhaus P, Pirenne J, Samuel D, Isoniemi H, Rostaing L, Rimola A, Marshall S, Mayer AD, ReSpECT Study Group. Delayed introduction of reduced-dose tacrolimus, and renal function in liver transplantation: The 'ReSpECT' study. *Am J Transplant.* 2009 February 01;9(2):327-36.
5. Boudjema K, Camus C, Saliba F, Calmus Y, Salame E, Pageaux G, Ducerf C, Duvoux C, Mouchel C, Renault A, Compagnon P, Lorho R, Bellissant E. Reduced-dose tacrolimus with mycophenolate mofetil vs. standard-dose tacrolimus in liver transplantation: A randomized study. *Am J Transplant.* 2011 May 01;11(5):965-76.
6. De Simone P, Nevens F, De Carlis L, Metselaar HJ, Beckebaum S, Saliba F, Jonas S, Sudan D, Fung J, Fischer L, Duvoux C, Chavin KD, Koneru B, Huang MA, Chapman WC, Foltys D, Witte S, Jiang H, Hexham JM, Junge G, H2304 Study Group. Everolimus with reduced tacrolimus improves renal function in de novo liver transplant recipients: A randomized controlled trial. *Am J Transplant.* 2012 November 01;12(11):3008-20.
7. D'Agostino RB S, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, Kannel WB. General cardiovascular risk profile for use in primary care: The framingham heart study. *Circulation.* 2008 February 12;117(6):743-53.
8. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, Zhang YL, Castro AF, Feldman HI, Kusek JW, Eggers P, Van Lente F, Greene T, Coresh J, CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration). A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2009 May 05;150(9):604-12.
9. European Association for the Study of the Liver Electronic address: easloffice@easloffice.eu. EASL clinical practice guidelines: Liver transplantation. *J Hepatol.* 2016 February 01;64(2):433-85.
10. Barker CF, Markmann JF. Historical overview of transplantation. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013 April 01;3(4):a014977.
11. Busuttil RW, De Carlis LG, Mihaylov PV, Gridelli B, Fassati LR, Starzl TE. The first report of orthotopic liver transplantation in the western world. *Am J Transplant.* 2012 June 01;12(6):1385-7.
12. Staudacher V. Trapianti di organi con anastomosi vascolari. *Riforma Medica.* 1952(60):1060.
13. Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet.* 1963 December 01;117:659-76.
14. Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, Penn I, Fulginiti VA, Moon JB, Blanchard H, Martin AJ, Porter KA. Orthotopic homotransplantation of the human liver. *Ann Surg.* 1968 September 01;168(3):392-415.

15. Calne RY, Rolles K, White DJ, Thiru S, Evans DB, McMaster P, Dunn DC, Craddock GN, Henderson RG, Aziz S, Lewis P. Cyclosporin A initially as the only immunosuppressant in 34 recipients of cadaveric organs: 32 kidneys, 2 pancreases, and 2 livers. *Lancet*. 1979 November 17;2(8151):1033-6.
16. Starzl TE, Todo S, Fung J, Demetris AJ, Venkataraman R, Jain A. FK 506 for liver, kidney, and pancreas transplantation. *Lancet*. 1989 October 28;2(8670):1000-4.
17. Starzl TE, Todo S, Demetris AJ, Fung JJ. Tacrolimus (FK506) and the pharmaceutical/academic/regulatory gauntlet. *Am J Kidney Dis*. 1998 June 01;31(6 Suppl 1):7.
18. Fung JJ, Todo S, Jain A, McCauley J, Alessiani M, Scotti C, Starzl TE. Conversion from cyclosporine to FK 506 in liver allograft recipients with cyclosporine-related complications. *Transplant Proc*. 1990 February 01;22(1):6-12.
19. Adam R, Karam V, Delvart V, O'Grady J, Mirza D, Klempnauer J, Castaing D, Neuhaus P, Jamieson N, Salizzoni M, Pollard S, Lerut J, Paul A, Garcia-Valdecasas JC, Rodriguez FS, Burroughs A, All contributing centers (www.eltr.org), European Liver and Intestine Transplant Association, (ELITA). Evolution of indications and results of liver transplantation in europe. A report from the european liver transplant registry (ELTR). *J Hepatol*. 2012 September 01;57(3):675-88.
20. European Liver Transplant Registry. Evolution of Liver Transplantation in Europe [Internet]. A service of the European Liver and Intestin Transplant Association ELITA; [actualizado en diciembre 2015; citado el 8 de diciembre de 2017]. Disponible al enlace <http://www.eltr.org>.
21. Wong RJ, Aguilar M, Cheung R, Perumpail RB, Harrison SA, Younossi ZM, Ahmed A. Nonalcoholic steatohepatitis is the second leading etiology of liver disease among adults awaiting liver transplantation in the united states. *Gastroenterology*. 2015 March 01;148(3):547-55
22. Kim WR, Lake JR, Smith JM, Skeans MA, Schladt DP, Edwards EB, Harper AM, Wainright JL, Snyder JJ, Israni AK, Kasiske BL. OPTN/SRTR 2015 annual data report: Liver. *Am J Transplant*. 2017 January 01;17 Suppl 1:174-251.
23. 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 February 01;5(2):203-4.
24. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg*. 1973 August 01;60(8):646-9.
25. 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 April 01;31(4):864-71.
26. Merion RM, Schaubel DE, Dykstra DM, Freeman RB, Port FK, Wolfe RA. The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transplant*. 2005 February 01;5(2):307-13.
27. Massie AB, Caffo B, Gentry SE, Hall EC, Axelrod DA, Lentine KL, Schnitzler MA, Gheorghian A, Salvalaggio PR, Segev DL. MELD exceptions and rates of waiting list outcomes. *Am J Transplant*. 2011 November 01;11(11):2362-71.
28. Shaked A, Ghobrial RM, Merion RM, Shearon TH, Emond JC, Fair JH, Fisher RA, Kulik LM, Pruett TL, Terrault NA, A2ALL Study Group. Incidence and severity of acute cellular rejection in recipients undergoing adult living donor or deceased donor liver transplantation. *Am J Transplant*. 2009 February 01;9(2):301-8.
29. Demetris AJ, Ruppert K, Dvorchik I, Jain A, Minervini M, Nalesnik MA, Randhawa P, Wu T, Zeevi A, Abu-Elmagd K, Eghtesad B, Fontes P, Cacciarelli T, Marsh W, Geller D, Fung JJ. Real-time monitoring of acute liver-allograft rejection using the banff schema. *Transplantation*. 2002 November 15;74(9):1290-6.

30. Seiler CA, Renner EL, Czerniak A, Didonna D, Buchler MW, Reichen J. Early acute cellular rejection: No effect on late hepatic allograft function in man. *Transpl Int*. 1999;12(3):195-201.
31. Dousset B, Conti F, Cherruau B, Louvel A, Soubrane O, Houssin D, Calmus Y. Is acute rejection deleterious to long-term liver allograft function? *J Hepatol*. 1998 October 01;29(4):660-8.
32. Adams DH, Sanchez-Fueyo A, Samuel D. From immunosuppression to tolerance. *J Hepatol*. 2015 Apr;62(1 Suppl):S170-85
33. Chandok N, Watt KD. Burden of de novo malignancy in the liver transplant recipient. *Liver Transpl*. 2012 November 01;18(11):1277-89.
34. Watt KD, Charlton MR. Metabolic syndrome and liver transplantation: A review and guide to management. *J Hepatol*. 2010 July 01;53(1):199-206.
35. Crispe IN. Immune tolerance in liver disease. *Hepatology*. 2014 December 01;60(6):2109-17
36. Opelz G, Wujciak T, Dohler B, Scherer S, Mytilineos J. HLA compatibility and organ transplant survival. collaborative transplant study. *Rev Immunogenet*. 1999;1(3):334-42.
37. Cheng EY. The role of humoral alloreactivity in liver transplantation: Lessons learned and new perspectives. *J Immunol Res*. 2017;2017:3234906.
38. de la Garza, R G, Sarobe P, Merino J, Lasarte JJ, D'Avola D, Belsue V, Delgado JA, Silva L, Inarrairaegui M, Sangro B, Sola JJ, Pardo F, Quiroga J, Herrero JI. Trial of complete weaning from immunosuppression for liver transplant recipients: Factors predictive of tolerance. *Liver Transpl*. 2013 September 01;19(9):937-44.
39. Stefanova I, Dorfman JR, Tsukamoto M, Germain RN. On the role of self-recognition in T cell responses to foreign antigen. *Immunol Rev*. 2003 February 01;191:97-106.
40. Afzali B, Lechler RI, Hernandez-Fuentes MP. Allorecognition and the alloresponse: Clinical implications. *Tissue Antigens*. 2007 June 01;69(6):545-56.
41. Afzali B, Lombardi G, Lechler RI. Pathways of major histocompatibility complex allorecognition. *Curr Opin Organ Transplant*. 2008 August 01;13(4):438-44.
42. Halloran PF. Immunosuppressive drugs for kidney transplantation. *N Engl J Med*. 2004 December 23;351(26):2715-29.
43. Iwatsuki S, Starzl TE, Todo S, Gordon RD, Esquivel CO, Tzakis AG, Makowka L, Marsh JW, Koneru B, Stieber A. Experience in 1,000 liver transplants under cyclosporine-steroid therapy: A survival report. *Transplant Proc*. 1988 February 01;20(1 Suppl 1):498-504.
44. Randomised trial comparing tacrolimus (FK506) and cyclosporin in prevention of liver allograft rejection. european FK506 multicentre liver study group. *Lancet*. 1994 August 13;344(8920):423-8.
45. Starzl TE, Iwatsuki S, Shaw BW, Gordon RD, Esquivel CO. Immunosuppression and other nonsurgical factors in the improved results of liver transplantation. *Semin Liver Dis*. 1985 November 01;5(4):334-43
46. McAlister VC, Haddad E, Renouf E, Malthaner RA, Kjaer MS, Glud LL. Cyclosporin versus tacrolimus as primary immunosuppressant after liver transplantation: A meta-analysis. *Am J Transplant*. 2006 July 01;6(7):1578-85.
47. Lucey MR, Terrault N, Ojo L, Hay JE, Neuberger J, Blumberg E, Teperman LW. Long-term management of the successful adult liver transplant: 2012 practice guideline by the american association for the study of liver diseases and the american society of transplantation. *Liver Transpl*. 2013 Jan;19(1):3-26.
48. Cheung A, Levitsky J. Follow-up of the post-liver transplantation patient: A primer for the practicing gastroenterologist. *Clin Liver Dis*. 2017 November 01;21(4):793-813.

49. Neuberger JM, Bechstein WO, Kuypers DR, Burra P, Citterio F, De Geest S, Duvoux C, Jardine AG, Kamar N, Kramer BK, Metselaar HJ, Nevens F, Pirenne J, Rodriguez-Peralvarez ML, Samuel D, Schneeberger S, Seron D, Trunecka P, Tisone G, van Gelder T. Practical recommendations for long-term management of modifiable risks in kidney and liver transplant recipients: A guidance report and clinical checklist by the consensus on managing modifiable risk in transplantation (COMMIT) group. *Transplantation*. 2017 April 01;101(4S Suppl 2):S56.
50. Pillai AA, Levitsky J. Overview of immunosuppression in liver transplantation. *World J Gastroenterol*. 2009 September 14;15(34):4225-33.
51. Villamil F, Pollard S. C2 monitoring of cyclosporine in de novo liver transplant recipients: The clinician's perspective. *Liver Transpl*. 2004 May 01;10(5):577-83.
52. Li J, Kim SG, Blenis J. Rapamycin: One drug, many effects. *Cell Metab*. 2014 March 04;19(3):373-9.
53. Schuler W, Sedrani R, Cottens S, Haberlin B, Schulz M, Schuurman HJ, Zenke G, Zerwes HG, Schreier MH. SDZ RAD, a new rapamycin derivative: Pharmacological properties in vitro and in vivo. *Transplantation*. 1997 July 15;64(1):36-42.
54. Shihab F, Christians U, Smith L, Wellen JR, Kaplan B. Focus on mTOR inhibitors and tacrolimus in renal transplantation: Pharmacokinetics, exposure-response relationships, and clinical outcomes. *Transpl Immunol*. 2014 June 01;31(1):22-32.
55. Adams DH, Sanchez-Fueyo A, Samuel D. From immunosuppression to tolerance. *J Hepatol*. 2015 April 01;62(1 Suppl):170.
56. D'Avola D, Cuervas-Mons V, Marti J, Ortiz de Urbina J, Llado L, Jimenez C, Otero E, Suarez F, Rodrigo JM, Gomez MA, Fraga E, Lopez P, Serrano MT, Rios A, Fabrega E, Herrero JI. Cardiovascular morbidity and mortality after liver transplantation: The protective role of mycophenolate mofetil. *Liver Transpl*. 2017 April 01;23(4):498-509.
57. Schnitzbauer AA, Sothmann J, Baier L, Bein T, Geissler EK, Scherer MN, Schlitt HJ. Calcineurin inhibitor free de novo immunosuppression in liver transplant recipients with pretransplant renal impairment: Results of a pilot study (PATRON07). *Transplantation*. 2015 December 01;99(12):2565-75.
58. Pisoni CN, D'Cruz DP. The safety of mycophenolate mofetil in pregnancy. *Expert Opin Drug Saf*. 2008 May 01;7(3):219-22.
58. Wiesner R, Rabkin J, Klintmalm G, McDiarmid S, Langnas A, Punch J, McMaster P, Kalayoglu M, Levy G, Freeman R, Bismuth H, Neuhaus P, Mamelok R, Wang W. A randomized double-blind comparative study of mycophenolate mofetil and azathioprine in combination with cyclosporine and corticosteroids in primary liver transplant recipients. *Liver Transpl*. 2001 May 01;7(5):442-50.
59. Frey BM, Frey FJ. Clinical pharmacokinetics of prednisone and prednisolone. *Clin Pharmacokinet*. 1990 August 01;19(2):126-46.
60. Laryea M, Watt KD, Molinari M, Walsh MJ, McAlister VC, Marotta PJ, Nashan B, Peltekian KM. Metabolic syndrome in liver transplant recipients: Prevalence and association with major vascular events. *Liver Transpl*. 2007 August 01;13(8):1109-14.
61. Bergmann TK, Barraclough KA, Lee KJ, Staatz CE. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of prednisolone and prednisone in solid organ transplantation. *Clin Pharmacokinet*. 2012 November 01;51(11):711-41.
62. Eckhoff DE, McGuire B, Sellers M, Contreras J, Frenette L, Young C, Hudson S, Bynon JS. The safety and efficacy of a two-dose daclizumab (zenapax) induction therapy in liver transplant recipients. *Transplantation*. 2000 May 15;69(9):1867-72.
63. Vincenti F, Kirkman R, Light S, Bumgardner G, Pescovitz M, Halloran P, Neylan J, Wilkinson A, Ekberg H, Gaston R, Backman L, Burdick J. Interleukin-2-receptor

- blockade with daclizumab to prevent acute rejection in renal transplantation. daclizumab triple therapy study group. *N Engl J Med.* 1998 January 15;338(3):161-5
64. Liu CL, Fan ST, Lo CM, Chan SC, Ng IO, Lai CL, Wong J. Interleukin-2 receptor antibody (basiliximab) for immunosuppressive induction therapy after liver transplantation: A protocol with early elimination of steroids and reduction of tacrolimus dosage. *Liver Transpl.* 2004 June 01;10(6):728-33.
65. Kato T, Gaynor JJ, Yoshida H, Montalvano M, Takahashi H, Pyrsopoulos N, Nishida S, Moon J, Selvaggi G, Levi D, Ruiz P, Schiff E, Tzakis A. Randomized trial of steroid-free induction versus corticosteroid maintenance among orthotopic liver transplant recipients with hepatitis C virus: Impact on hepatic fibrosis progression at one year. *Transplantation.* 2007 October 15;84(7):829-35.
66. Lupo L, Panzera P, Tandoi F, Carbotta G, Giannelli G, Santantonio T, Rendina M, Gentile A, Memeo V. Basiliximab versus steroids in double therapy immunosuppression in liver transplantation: A prospective randomized clinical trial. *Transplantation.* 2008 October 15;86(7):925-31.
67. Beckebaum S, Cicinnati VR, Radtke A, Kabar I. Calcineurin inhibitors in liver transplantation - still champions or threatened by serious competitors? *Liver Int.* 2013 May 01;33(5):656-65.
68. Gotthardt DN, Bruns H, Weiss KH, Schemmer P. Current strategies for immunosuppression following liver transplantation. *Langenbecks Arch Surg.* 2014 December 01;399(8):981-8.
69. Opelz G, Naujokat C, Daniel V, Terness P, Dohler B. Disassociation between risk of graft loss and risk of non-hodgkin lymphoma with induction agents in renal transplant recipients. *Transplantation.* 2006 May 15;81(9):1227-33.
70. Rostaing L, Saliba F, Calmus Y, Dharancy S, Boillot O. Review article: Use of induction therapy in liver transplantation. *Transplant Rev (Orlando).* 2012 October 01;26(4):246-60.
71. Uemura T, Schaefer E, Hollenbeak CS, Khan A, Kadry Z. Outcome of induction immunosuppression for liver transplantation comparing anti-thymocyte globulin, daclizumab, and corticosteroid. *Transpl Int.* 2011 July 01;24(7):640-50
72. Wiesner RH, Fung JJ. Present state of immunosuppressive therapy in liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2011 November 01;17 Suppl 3:1.
73. Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach 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 June 01;10(6):1420-7.
74. Fung JJ, Jain A, Kwak EJ, Kusne S, Dvorchik I, Eghtesad B. De novo malignancies after liver transplantation: A major cause of late death. *Liver Transpl.* 2001 November 01;7(11 Suppl 1):109
75. Buell JF, Gross TG, Woodle ES. Malignancy after transplantation. *Transplantation.* 2005 October 15;80(2 Suppl):254.
76. Finkenstedt A, Graziadei IW, Oberaigner W, Hilbe W, Nachbaur K, Mark W, Margreiter R, Vogel W. Extensive surveillance promotes early diagnosis and improved survival of de novo malignancies in liver transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009 October 01;9(10):2355-61.
78. Doycheva I, Amer S, Watt KD. De Novo Malignancies After Transplantation: Risk and Surveillance Strategies. *Med Clin North Am.* 2016 May;100(3):551-67
79. Chatrath H, Berman K, Vuppalanchi R, Slaven J, Kwo P, Tector AJ, Chalasani N, Ghabril M. De novo malignancy post-liver transplantation: a single center, population controlled study. *Clin Transplant.* 2013;27:582-590

80. Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Sanchez W, Gores GJ. Long-term probability of and mortality from de novo malignancy after liver transplantation. *Gastroenterology*. 2009;137:2010–2017
81. Jiang Y, Villeneuve PJ, Fenton SS, Schaubel DE, Lilly L, Mao Y. Liver transplantation and subsequent risk of cancer: findings from a Canadian cohort study. *Liver Transpl*. 2008;14:1588–1597
82. Engels EA, Pfeiffer RM, Fraumeni JF, Kasiske BL, Israni AK, Snyder JJ, Wolfe RA, Goodrich NP, Bayakly AR, Clarke CA, et al. Spectrum of cancer risk among US solid organ transplant recipients. *JAMA*. 2011;306:1891–1901.
83. Collett D, Mumford L, Banner NR, Neuberger J, Watson C. Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organ: a UK Registry audit. *Am J Transplant*. 2010;10:1889–1896.
84. Mukthinuthalapati, Pavan Kedar, Raghavender Gotur, and Marwan Ghabril. “Incidence, Risk Factors and Outcomes of de Novo Malignancies Post Liver Transplantation.” *World Journal of Hepatology* 8.12 (2016): 533–544. PMC. Web. 28 Jan. 2018
85. iu Q, Yan L, Xu C, Gu A, Zhao P, Jiang ZY. Increased incidence of head and neck cancer in liver transplant recipients: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2014;14:776
86. Vallejo GH, Romero CJ, de Vicente JC. Incidence and risk factors for cancer after liver transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2005 October 01;56(1):87-99.
87. Jimenez C, Marques E, Manrique A, Loinaz C, Gomez R, Meneu JC, Abradelo M, Perez B, Moreno A, Garcia I, Moreno E. Incidence and risk factors of development of lung tumors after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2005 November 01;37(9):3970-2.
88. Benlloch S, Berenguer M, Prieto M, Moreno R, San Juan F, Rayon M, Mir J, Segura A, Berenguer J. De novo internal neoplasms after liver transplantation: Increased risk and aggressive behavior in recent years? *Am J Transplant*. 2004 April 01;4(4):596-604
89. Hanouneh IA, Macaron C, Lopez R, Zein NN, Lashner BA. Risk of colonic neoplasia after liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2012 February 01;18(2):269-74.
90. Fevery J, Henckaerts L, Van Oirbeek R, Vermeire S, Rutgeerts P, Nevens F, Van Steenberghe W. Malignancies and mortality in 200 patients with primary sclerosing cholangitis: A long-term single-centre study. *Liver Int*. 2012 February 01;32(2):214-22.
91. Sampaio MS, Cho YW, Qazi Y, Bunnapradist S, Hutchinson IV, Shah T. Posttransplant malignancies in solid organ adult recipients: An analysis of the U.S. national transplant database. *Transplantation*. 2012 November 27;94(10):990-8.
92. Dunn GP, Old LJ, Schreiber RD. The immunobiology of cancer immunosurveillance and immunoediting. *Immunity*. 2004;21:137–148
93. Vivarelli M, Cucchetti A, La Barba G, Ravaioli M, Del Gaudio M, Lauro A, Grazi GL, Pinna AD. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma under calcineurin inhibitors: reassessment of risk factors for tumor recurrence. *Ann Surg*. 2008;248:857–862
94. Carencó C, Assenat E, Faure S, Duny Y, Danan G, Bismuth M, Herrero A, Jung B, Ursic-Bedoya J, Jaber S, Larrey D, Navarro F, Pageaux GP. Tacrolimus and the risk of solid cancers after liver transplant: A dose effect relationship. *Am J Transplant*. 2015 March 01;15(3):678-86.
95. Tressler RJ, Garvin LJ, Slate DL. Anti-tumor activity of mycophenolate mofetil against human and mouse tumors in vivo. *Int J Cancer*. 1994 May 15;57(4):568-73
96. Robson R, Cecka JM, Opelz G, Budde M, Sacks S. Prospective registry-based observational cohort study of the long-term risk of malignancies in renal transplant

- patients treated with mycophenolate mofetil. *Am J Transplant*. 2005 December 01;5(12):2954-60
97. Thimonier E, Guillaud O, Walter T, Decullier E, Vallin M, Boillot O, Dumortier J. Conversion to everolimus dramatically improves the prognosis of de novo malignancies after liver transplantation for alcoholic liver disease. *Clin Transplant*. 2014 December 01;28(12):1339-48.
98. Weischer M, Röcken M, Berneburg M. Calcineurin inhibitors and rapamycin: cancer protection or promotion? *Exp Dermatol*. 2007;16:385–393
99. Wimmer CD, Angele MK, Schwarz B, Pratschke S, Rentsch M, Khandoga A, Guba M, Jauch KW, Bruns C, Graeb C. Impact of cyclosporine versus tacrolimus on the incidence of de novo malignancy following liver transplantation: a single center experience with 609 patients. *Transpl Int*. 2013;26:999–1006
100. Tjon AS, Sint Nicolaas J, Kwekkeboom J, de Man RA, Kazemier G, Tilanus HW, Hansen BE, van der Laan LJ, Tha-In T, Metselaar HJ. Increased incidence of early de novo cancer in liver graft recipients treated with cyclosporine: an association with C2 monitoring and recipient age. *Liver Transpl*. 2010;16:837–846
101. Chatrath H, Berman K, Vuppalanchi R, Slaven J, Kwo P, Tector AJ, Chalasani N, Ghabril M. De novo malignancy post-liver transplantation: a single center, population controlled study. *Clin Transplant*. 2013
102. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 1996;334:693-9
103. Kulik L, Heimbach JK, Zaiem F, Almasri J, Prokop LJ, Wang Z, Murad MH, Mohammed K. Therapies for patients with hepatocellular carcinoma awaiting liver transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2018
104. Xia W, Ke Q, Guo H, et al. Expansion of the Milan criteria without any sacrifice: combination of the Hangzhou criteria with the pre-transplant platelet-to-lymphocyte ratio. *BMC Cancer* 2017;17:14.
105. Toso C, Meeberg G, Hernandez-Alejandro R, et al. Total tumor volume and alpha-fetoprotein for selection of transplant candidates with hepatocellular carcinoma: A prospective validation. *Hepatology* 2015;62:158-65
106. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Lancet Oncol* 2012
107. Hoyos S, Escobar J, Cardona D, Guzman C, Mena A, Osorio G, Perez C, Restrepo JC, Correa G. Factors associated with recurrence and survival in liver transplant patients with HCC--a single center retrospective study. *Ann Hepatol*. 2015 February 01;14(1):58-63.
108. Zavaglia C, De Carlis L, Alberti AB, Minola E, Belli LS, Slim AO, Airoidi A, Giacomoni A, Rondinara G, Tinelli C, Forti D, Pinzello G. Predictors of long-term survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Am J Gastroenterol*. 2005 December 01;100(12):2708-16.
109. Jelic S, Sotiropoulos GC, ESMO Guidelines Working Group. Hepatocellular carcinoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2010 May;21 Suppl 5:59.S
110. Hojo M, Morimoto T, Maluccio M, Asano T, Morimoto K, Lagman M, Shimbo T, Suthanthiran M. Cyclosporine induces cancer progression by a cell-autonomous mechanism. *Nature*. 1999 February 11;397(6719):530-4.
111. Vivarelli M, Cucchetti A, La Barba G, Ravaioli M, Del Gaudio M, Lauro A, Grazi GL, Pinna AD. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma under calcineurin

- inhibitors: Reassessment of risk factors for tumor recurrence. *Ann Surg.* 2008 November 01;248(5):857-62.
112. Freise CE, Ferrell L, Liu T, Ascher NL, Roberts JP. Effect of systemic cyclosporine on tumor recurrence after liver transplantation in a model of hepatocellular carcinoma. *Transplantation.* 1999 Feb 27;67(4):510-3.
113. Bhat M, Sonenberg N, Gores GJ. The mTOR pathway in hepatic malignancies. *Hepatology* 2013;58:810-8.
114. Fasolo A, Sessa C. Targeting mTOR pathways in human malignancies. *Curr Pharm Des.* 2012;18(19):2766-77.
115. Finn RS. Current and future treatment strategies for patients with advanced hepatocellular carcinoma: Role of mTOR inhibition. *Liver Cancer.* 2012 November 01;1(3-4):247-56.
116. Toso C, Merani S, Bigam DL, Shapiro AM, Kneteman NM. Sirolimus-based immunosuppression is associated with increased survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Hepatology.* 2010 April 01;51(4):1237-43.
117. Chinnakotla S, Davis GL, Vasani S, Kim P, Tomiyama K, Sanchez E, Onaca N, Goldstein R, Levy M, Klintmalm GB. Impact of sirolimus on the recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2009 December 01;15(12):1834-42.
118. Zimmerman MA, Trotter JF, Wachs M, Bak T, Campsen J, Skibba A, Kam I. Sirolimus-based immunosuppression following liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Liver Transpl.* 2008 May 01;14(5):633-8.
119. Menon KV, Hakeem AR, Heaton ND. Meta-analysis: Recurrence and survival following the use of sirolimus in liver transplantation for hepatocellular carcinoma. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013 Feb;37(4):411-9.
120. Liang W, Wang D, Ling X, et al. Sirolimus-based immunosuppression in liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *Liver Transpl* 2012;18:62-9
121. Cholongitas E, Mamou C, Rodríguez-Castro KI, et al. Mammalian target of rapamycin inhibitors are associated with lower rates of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: a systematic review. *Transpl Int* 2014;27:1039-49
122. Geissler EK, Schnitzbauer AA, Zulke C, Lamby PE, Proneth A, Duvoux C, Burra P, Jauch KW, Rentsch M, Ganten TM, Schmidt J, Settmacher U, Heise M, Rossi G, Cillo U, Kneteman N, Adam R, van Hoek B, Bachellier P, Wolf P, Rostaing L, Bechstein WO, Rizell M, Powell J, Hidalgo E, Gugenheim J, Wolters H, Brockmann J, Roy A, Mutzbauer I, Schlitt A, Beckebaum S, Graeb C, Nadalin S, Valente U, Turrion VS, Jamieson N, Scholz T, Colledan M, Fandrich F, Becker T, Soderdahl G, Chazouilleres O, Makisalo H, Pageaux GP, Steininger R, Soliman T, de Jong KP, Pirenne J, Margreiter R, Pratschke J, Pinna AD, Hauss J, Schreiber S, Strasser S, Klempnauer J, Troisi RI, Bhoori S, Lerut J, Bilbao I, Klein CG, Konigsrainer A, Mirza DF, Otto G, Mazzaferro V, Neuhaus P, Schlitt HJ. Sirolimus use in liver transplant recipients with hepatocellular carcinoma: A randomized, multicenter, open-label phase 3 trial. *Transplantation.* 2016 January 01;100(1):116-25.
123. Jose M, Caring for Australians with Renal Impairment, (CARI). The CARI guidelines. calcineurin inhibitors in renal transplantation: Adverse effects. *Nephrology (Carlton).* 2007 Feb;12 Suppl 1:66
124. Boots JM, van Duijnhoven EM, Christiaans MH, Wolffenbuttel BH, van Hooff JP. Glucose metabolism in renal transplant recipients on tacrolimus: The effect of steroid withdrawal and tacrolimus trough level reduction. *J Am Soc Nephrol.* 2002 January 01;13(1):221-7.

125. Canzanello VJ, Schwartz L, Taler SJ, Textor SC, Wiesner RH, Porayko MK, Krom RA. Evolution of cardiovascular risk after liver transplantation: A comparison of cyclosporine A and tacrolimus (FK506). *Liver Transpl Surg.* 1997 January 01;3(1):1-9.
126. Textor SC, Taler SJ, Canzanello VJ, Schwartz L, Augustine JE. Posttransplantation hypertension related to calcineurin inhibitors. *Liver Transpl.* 2000 September 01;6(5):521-30.
127. Davis BC, Shadab Siddiqui M. Liver Transplantation: the Role of Metabolic Syndrome. *Curr Treat Options Gastroenterol.* 2017 Jun;15(2):316-331
128. Pruthi J, Medkiff KA, Esrason KT, Donovan JA, Yoshida EM, Erb SR, Steinbrecher UP, Fong TL. Analysis of causes of death in liver transplant recipients who survived more than 3 years. *Liver Transpl.* 2001 September 01;7(9):811-5.
129. Di Maira T, Rubin A, Puchades L, Aguilera V, Vinaixa C, Garcia M, De Maria N, Villa E, Lopez-Andujar R, San Juan F, Montalva E, Perez J, Prieto M, Berenguer M. Framingham score, renal dysfunction, and cardiovascular risk in liver transplant patients. *Liver Transplantation.* 2015;21(6):812-22.
130. Rubin A, Sanchez-Montes C, Aguilera V, Juan FS, Ferrer I, Moya A, Montalva E, Pareja E, Lopez-Andujar R, Prieto M, Berenguer M. Long-term outcome of 'long-term liver transplant survivors'. *Transpl Int.* 2013 July 01;26(7):740-50.
131. Albeldawi M, Aggarwal A, Madhwal S, Cywinski J, Lopez R, Eghtesad B, Zein NN. Cumulative risk of cardiovascular events after orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl.* 2012 March 01;18(3):370-5.
132. Saab S, Lalezari D, Pruthi P, Alper T, Tong MJ. The impact of obesity on patient survival in liver transplant recipients: A meta-analysis. *Liver Int.* 2015 January 01;35(1):164-70.
133. Wong RJ, Cheung R, Perumpail RB, Holt EW, Ahmed A. Diabetes mellitus, and not obesity, is associated with lower survival following liver transplantation. *Dig Dis Sci.* 2015 Apr;60(4):1036-44.
134. Israni AK, Xiong H, Liu J, Salkowski N, Trotter JF, Snyder JJ, Kasiske BL. Predicting end-stage renal disease after liver transplant. *Am J Transplant.* 2013 Jul;13(7):1782-92.
135. VanWagner LB, Lapin B, Levitsky J, Wilkins JT, Abecassis MM, Skaro AI, Lloyd-Jones DM. High early cardiovascular mortality after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2014 November 01;20(11):1306-16.
136. De Simone P, Carrai P, Coletti L, Ghinolfi D, Petrucci S, Filipponi F. Modification of immunosuppressive therapy as risk factor for complications after liver transplantation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2017 Apr;31(2):199-209. doi: 10.1016/j.bpg.2017
137. Goralczyk AD, Bari N, Abu-Ajaj W, Lorf T, Ramadori G, Friede T, Obed A. Calcineurin inhibitor sparing with mycophenolate mofetil in liver transplantation: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Transplant.* 2012 Oct;12(10):2601-7
138. Gonwa TA, Mai ML, Melton LB, Hays SR, Goldstein RM, Levy MF, Klintmalm GB. End-stage renal disease (ESRD) after orthotopic liver transplantation (OLT) using calcineurin-based immunotherapy: Risk of development and treatment. *Transplantation.* 2001 December 27;72(12):1934-9.
139. Lin M, Mittal S, Sahebjam F, Rana A, Sood GK. Everolimus with early withdrawal or reduced-dose calcineurin inhibitors improves renal function in liver transplant recipients: A systematic review and meta-analysis. *Clin Transplant.* 2017 Feb;31(2):10.1111/ctr.12872. Epub 2017 Jan 18.

140. Lodhi SA, Lamb KE, Meier-Kriesche HU. Solid organ allograft survival improvement in the united states: The long-term does not mirror the dramatic short-term success. *Am J Transplant*. 2011 June 01;11(6):1226-35
141. Chapman JR. Chronic calcineurin inhibitor nephrotoxicity-lest we forget. *Am J Transplant*. 2011 April 01;11(4):693-7.
142. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, Arndorfer J, Christensen L, Merion RM. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med*. 2003 September 04;349(10):931-40.
143. Maluccio M, Sharma V, Lagman M, Vyas S, Yang H, Li B, Suthanthiran M. Tacrolimus enhances transforming growth factor-beta1 expression and promotes tumor progression. *Transplantation*. 2003 August 15;76(3):597-602.
145. Datta D, Contreras AG, Basu A, Dormond O, Flynn E, Briscoe DM, Pal S. Calcineurin inhibitors activate the proto-oncogene ras and promote protumorigenic signals in renal cancer cells. *Cancer Res*. 2009 December 01;69(23):8902-9.
146. Huynh H, Chow KH, Soo KC, Toh HC, Choo SP, Foo KF, Poon D, Ngo VC, Tran E. RAD001 (everolimus) inhibits tumour growth in xenograft models of human hepatocellular carcinoma. *J Cell Mol Med*. 2009 July 01;13(7):1371-80.
147. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell*. 2011 March 04;144(5):646-74.
148. Sharma P, Schaubel DE, Guidinger MK, Goodrich NP, Ojo AO, Merion RM. Impact of MELD-based allocation on end-stage renal disease after liver transplantation. *Am J Transplant*. 2011 November 01;11(11):2372-8.
149. VanWagner LB, Serper M, Kang R, Levitsky J, Hohmann S, Abecassis M, Skaro A, Lloyd-Jones DM. Factors associated with major adverse cardiovascular events after liver transplantation among a national sample. *Am J Transplant*. 2016 September 01;16(9):2684-94
150. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: Executive summary. expert panel on the identification, evaluation, and treatment of overweight in adults. *Am J Clin Nutr*. 1998 October 01;68(4):899-917.
160. Whitworth JA, World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 world health organization (WHO)/international society of hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens*. 2003 November 01;21(11):1983-92
161. Jellinger PS, Dickey RA, Ganda OP, Mehta AE, Nguyen TT, Rodbard HW, Seibel JA, Shepherd MD, Smith DA, AACE Lipid Guidelines Committee The American Association of Clinical Endocrinologists. AACE medical guidelines for clinical practice for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of atherogenesis. *Endocr Pract*. 2000 April 01;6(2):162-213.
162. World health organization. definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. report of a WHO/IDF consultation. geneva, switzer- land: World health organization; 2006.
163. Morris PJ. Transplantation--a medical miracle of the 20th century. *N Engl J Med*. 2004 December 23;351(26):2678-80.
164. Sayegh MH, Carpenter CB. Transplantation 50 years later--progress, challenges, and promises. *N Engl J Med*. 2004 December 23;351(26):2761-6.
165. Charlton MR, Wall WJ, Ojo AO, Ginès P, Textor S, Shihab FS, Marotta P, Cantarovich M, Eason JD, Wiesner RH, et al. Report of the first international liver transplantation society expert panel consensus conference on renal insufficiency in liver transplantation. *Liver Transpl*. 2009;15:S1-34

166. Vinaixa C, Rubín A, Aguilera V, Berenguer M. Recurrence of hepatitis C after liver transplantation. *Annals of Gastroenterology: Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*. 2013;26(4):304-313
167. Reboussin DM, Allen NB, Griswold ME, Guallar E, Hong Y, Lackland DT, Miller EPR 3rd, Polonsky T, Thompson-Paul AM, Vupputuri S. Systematic Review for the 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension*. 2017 Nov 13. pii: HYP.0000000000000067. doi: 10.1161/HYP.0000000000000067. [Epub ahead of print] Review
168. Luca LD, Westbrook R, Tsochatzis EA. Metabolic and cardiovascular complications in the liver transplant recipient. *Annals of Gastroenterology : Quarterly Publication of the Hellenic Society of Gastroenterology*. 2015;28(2):183-192.
169. Hryniewiecka E, Zegarska J, Paczek L. Arterial hypertension in liver transplant recipients. *Transplant Proc*. 2011 Oct;43(8):3029-34
- 170 Berenguer M. Natural history of recurrent hepatitis C. *Liver Transpl*. 2002 October 01;8(10 Suppl 1):14
171. Pelletier SJ, Schaubel DE, Punch JD, Wolfe RA, Port FK, Merion RM. Hepatitis C is a risk factor for death after liver retransplantation. *Liver Transpl*. 2005 April 01;11(4):434-40.
172. Jimenez C, Marques E, Manrique A, Loinaz C, Gomez R, Meneu JC, Abradelo M, Perez B, Moreno A, Garcia I, Moreno E. Incidence and risk factors of development of lung tumors after liver transplantation. *Transplant Proc*. 2005 November 01;37(9):3970-2
173. Safaeian M, Robbins HA, Berndt SI, Lynch CF, Fraumeni JF, Engels EA. Risk of colorectal cancer after solid organ transplantation in the united states. *Am J Transplant*. 2016 March 01;16(3):960-7.
174. Mehta N, Sarkar M, Dodge JL, Fidelman N, Roberts JP, Yao FY. Intention to treat outcome of T1 hepatocellular carcinoma with the "wait and not ablate" approach until meeting T2 criteria for liver transplant listing. *Liver Transpl*. 2016 February 01;22(2):178-87
175. Viazzi F, Leoncini G, Sacchi G, Parodi D, Ratto E, Falqui V, Parodi A, Vaccaro V, Tomolillo C, Deferrari G, Pontremoli R. Predicting cardiovascular risk using creatinine clearance and an artificial neural network in primary hypertension. *J Hypertens*. 2006 July 01;24(7):1281-6
176. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 european society of hypertension-european society of cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*. 2003 June 01;21(6):1011-53.
177. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT, Roccella EJ, National Heart L, National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: The JNC 7 report. *JAMA*. 2003 May 21;289(19):2560-72
178. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002 February 01;39(2 Suppl 1):1.
179. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, MacLeod B, Salem DN, Griffith JL, Coresh J, Levey AS, Sarnak MJ. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic

- cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol.* 2003 January 01;41(1):47-55.
180. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004 September 23;351(13):1296-305.
181. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, Coresh J, Culleton B, Hamm LL, McCullough PA, Kasiske BL, Kelepouris E, Klag MJ, Parfrey P, Pfeffer M, Raij L, Spinosa DJ, Wilson PW, American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: A statement from the american heart association councils on kidney in cardiovascular disease, high blood pressure research, clinical cardiology, and epidemiology and prevention. *Hypertension.* 2003 November 01;42(5):1050-65.
182. Josefsson A, Fu M, Bjornsson E, Castedal M, Kalaitzakis E. Pre-transplant renal impairment predicts posttransplant cardiac events in patients with liver cirrhosis. *Transplantation.* 2014 July 15;98(1):107-14.
183. VanWagner LB, Lapin B, Skaro AI, Lloyd-Jones DM, Rinella ME. Impact of renal impairment on cardiovascular disease mortality after liver transplantation for nonalcoholic steatohepatitis cirrhosis. *Liver Int.* 2015 December 01;35(12):2575-83
184. Pawarode A, Fine DM, Thuluvath PJ. Independent risk factors and natural history of renal dysfunction in liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2003 Jul;9(7):741-7
185. Vivarelli M, Cucchetti A, La Barba G, Ravaioli M, Del Gaudio M, Lauro A, Grazi GL, Pinna AD. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma under calcineurin inhibitors: Reassessment of risk factors for tumor recurrence. *Ann Surg.* 2008 November 01;248(5):857-62.
186. Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. Calcineurin inhibitor nephrotoxicity. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009 February 01;4(2):481-508