



# Análisis de los resultados y factores pronósticos en el trasplante hepático

Josep Martí i Sánchez

**ADVERTIMENT.** La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

**ADVERTENCIA.** La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

**WARNING.** On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX ([www.tdx.cat](http://www.tdx.cat)) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

**ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS Y FACTORES PRONÓSTICOS EN EL  
RETRASPLANTE HEPÁTICO**

**MEMORIA DE TESIS DOCTORAL**

**JOSEP MARTÍ I SÁNCHEZ**

**ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS Y FACTORES PRONÓSTICOS EN EL  
RETRASPLANTE HEPÁTICO**

**Memoria de Tesis Doctoral para optar al grado de Doctor en Medicina**

**Barcelona, Noviembre 2012**

**UNIVERSITAT DE BARCELONA**

**Facultat de Medicina**

Departament de Cirurgia i Especialitats Quirúrgiques

**DIRECTOR: Prof. Josep Fuster Obregón**

Jefe de Sección, Unitat de Cirurgia Hepàtica i Trasplantament

Servei de Cirurgia General i Digestiva

Institut Clínic de Malalties Digestives i Metabolisme

Hospital Clínic i Provincial de Barcelona. IDIBAPS. CIBERehd

Universitat de Barcelona

**AUTOR: Josep Martí i Sánchez**

Unitat de Cirurgia Hepàtica i Trasplantament

Servei de Cirurgia General i Digestiva

Institut Clínic de Malalties Digestives i Metabolisme

Hospital Clínic i Provincial de Barcelona

**Profesor Dr. Josep Fuster Obregón**, Catedrático de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona, como director

**CERTIFICA:**

Que la memoria de la Tesis Doctoral titulada “**Análisis de los resultados y factores pronósticos en el trasplante hepático**” realizada por Josep Martí i Sánchez y dirigida por el que suscribe, reúne las condiciones necesarias para su presentación y defensa ante el tribunal correspondiente para optar al grado de Doctor en Medicina.

Lo que se hace constar a los efectos oportunos, en Barcelona a 19 de Octubre de 2012.

Fdo: Prof. Dr. Josep Fuster Obregón

**Profesor Dr. Josep Fuster Obregón**, Catedrático de Cirugía de la Facultad de Medicina de la Universidad de Barcelona, como director

**CERTIFICA:**

Que la Tesis Doctoral titulada “**Análisis de los resultados y factores pronósticos en el trasplante hepático**” presentada para su lectura por Josep Martí i Sánchez y dirigida por el que suscribe se basa en el compendio de las publicaciones siguientes:

Martí J, Charco R, Ferrer J, Calatayud D, Rimola A, Navasa M, Fondevila C, Fuster J, Garcia-Valdecasas JC. Optimization of liver grafts in liver retransplantation: a European single-center experience. *Surgery* 2008; 144: 762-9.

**FACTOR DE IMPACTO: 3.406**

Martí J, Fuster J, Navasa M, Ferrer J, Rimola A, Pelegrina A, Fondevila C, Garcia-Valdecasas JC. Effects of Graft Quality on Non-Urgent Liver Retransplantation Survival: Should We Avoid High-Risk Donors? *World Journal of Surgery* 2012 (Epub ahead of print)

**FACTOR DE IMPACTO: 2.362**

En ambos trabajos, el Doctorando ha llevado a cabo de manera principal las tareas de diseño del estudio, adquisición, análisis y interpretación de los datos y redacción de los artículos con la colaboración del resto de los

coautores. Asimismo, estos artículos no han sido usados de forma implícita o explícita por ninguno de los coautores para la realización de alguna otra tesis doctoral.

Lo que se hace constar a los efectos oportunos, en Barcelona a 19 de Octubre de 2012.

Fdo: Prof. Dr. Josep Fuster Obregón

Als meus pares,  
a la Carmina, la Rut i el David

**AGRADECIMIENTOS:**



A mis padres, por inculcarme los valores que guían mi vida y las enseñanzas de esforzarme y trabajar para conseguir cualquier objetivo que me proponga y por su apoyo y respeto sin límites a mis decisiones.

A mis hermanos Carmina, Rut y David, por su apoyo incondicional (¡frecuentemente desde la distancia!) a mis sueños, proyectos y pasiones.

Al Profesor Josep Fuster, ejemplo e inspiración de varias generaciones de cirujanos, mentor, consejero y amigo, por todas sus innumerables atenciones y oportunidades de poder crecer a su lado.

Al Profesor Juan Carlos García-Valdecasas, por trasmitirme su inagotable energía, dedicación y compromiso con el trasplante hepático y ofrecerme continuamente sus acertadas recomendaciones y consejos.

Al Dr. Ramón Charco, por ser el artífice inicial de mis trabajos de investigación en retrasplante y brindarme su entusiasmo, ayuda y amistad en todo momento.

A la Dra. Joana Ferrer, por su constante amistad, generosidad y apoyo.

A mis amigos y compañeros de la Unidad de Cirugía Hepática y Trasplante del Hospital Clínic de Barcelona (Tino Fondevila, David Calatayud, Santi Sánchez, Miguel López-Boado, Ramón Rull) y al personal y equipo de Trasplante Hepático del Hospital Clínic de Barcelona (enfermería, Anestesia, Hepatología),

por todas sus enseñanzas y por los buenos momentos que hemos pasado juntos.

A mis amigos y compañeros del Servicio de Cirugía del Hospital Clínic de Barcelona y del Servicio de Cirugía del Hospital de Mataró, por su constante estímulo y ayuda a mis proyectos, siempre de manera firme y positiva.

## INDICE:

1. Introducción.....	12
1.1. Epidemiología.....	13
1.2. Tipos de retrasplante hepático.....	14
1.3. Particularidades técnicas del retrasplante hepático.....	16
1.4. Complicaciones asociadas al retrasplante hepático.....	17
1.5. Sistemas de selección de candidatos a ReTH.....	18
1.6. Influencia de la calidad del donante en el ReTH.....	22
1.7. Perspectivas de futuro.....	28
2. Justificación y objetivos.....	30
3. Resultados.....	34
3.1. Estudio 1: Optimization of liver grafts in liver retransplantation: A European single-center experience.....	35
3.2. Estudio 2: Effects of graft quality on non-urgent liver retransplantation survival: should we avoid high-risk donors?.....	44
4. Discusión.....	55
5. Conclusiones.....	67
6. Referencias.....	70

## **ABREVIATURAS:**

TH: trasplante hepático

ReTH: retrasplante hepático

PNF: fallo primario del injerto (“primary non-function”)

ECD: Extended criteria donor

MELD: Model for End-Stage Liver Diseases

UNOS: United Network for Organ Sharing

DRI: Donor Risk Index

ReTxDRI: Retransplant Donor Risk Index

VHC: Virus de la hepatitis C

## **1. INTRODUCCIÓN**

## 1.1. Epidemiología

El trasplante hepático (TH) es desde hace varios años la mejor opción terapéutica para pacientes con enfermedad hepática avanzada por los buenos resultados de supervivencia obtenidos a largo plazo tanto del injerto como del paciente (1). La mejora de los resultados del TH ha sido debida principalmente a los avances técnicos en los diferentes procedimientos del TH (2) y al cuidadoso proceso de selección de las indicaciones de TH (3). Sin embargo, estos resultados se han visto limitados por la situación de escasez y empeoramiento de la calidad de los donantes (4).

En caso de disfunción grave del injerto y ausencia de métodos de soporte extracorpóreo, el retrasplante hepático (ReTH) es la única opción terapéutica disponible para evitar la muerte del paciente con TH. El ReTH representa entre el 7% y el 23% de todas las indicaciones de TH (5), aunque los avances quirúrgicos y médicos en TH y un mayor rigor al indicar el ReTH ha producido una estabilización progresiva alrededor del 9% en los últimos tiempos (6). Sin embargo, ello no ha sido obstáculo para que se pueda indicar la práctica de varios ReTH en un mismo paciente (5, 7).

Las indicaciones principales de ReTH son el fallo primario del injerto (PNF), la trombosis de la arteria hepática, el rechazo crónico, la recidiva de la enfermedad hepática previa y las complicaciones biliares (5). Los dos primeros se presentan como complicaciones precoces del TH y se producen con más frecuencia cuando se intenta aumentar el número de injertos disponibles con la utilización de donantes con criterios extendidos (ECD) y de injertos de tamaño reducido respectivamente (8). En cambio, el rechazo crónico, la recidiva de la enfermedad hepática previa y los problemas biliares son complicaciones

tardías del TH cuya incidencia ha aumentado paralelamente a la mayor supervivencia de los injertos y a la implantación de estrategias para aumentar el número de injertos disponibles para TH (5).

La mayoría de estudios han mostrado que la supervivencia de pacientes e injertos en ReTH es peor (entre un 10%-30% inferior) comparada con la que se consigue tras un TH primario (5, 9-12), lo que ha llevado al estudio de factores pronósticos en ReTH y al diseño de sistemas de selección de pacientes candidatos a ReTH para mejorar los resultados del procedimiento. Estos sistemas predicen los resultados de supervivencia del injerto usado en el ReTH a partir de características tanto del receptor como del donante y se usan básicamente para contraindicar el procedimiento en pacientes con alto riesgo de pérdida del injerto tras el ReTH, incrementando así la eficacia del escaso número de injertos del que se dispone en la actualidad para TH y ReTH (13-20).

## **1.2. Tipos de ReTH**

Clásicamente se ha usado el tiempo de evolución entre el ReTH y el TH (o el ReTH previo en el caso de pacientes en los cuales se lleva a cabo más de un ReTH) para clasificar el ReTH en (21):

- a) *ReTH urgente (primeros 7 días post-TH)*: Generalmente se debe a disfunción del injerto por mala preservación y a causas técnicas o inmunológicas (PNF, trombosis de la arteria hepática, rechazo hiperagudo), lo que causa un rápido deterioro del estado general

del paciente. En estos casos el paciente es incluido en la lista de espera prioritaria (“alerta 0”) para ReTH inmediato.

- b) *ReTH semiurgente (entre 8 y 30 días post-TH)*: se realiza en pacientes con causas de ReTH urgente en los que previamente se ha intentado un tratamiento que no ha sido efectivo para salvar el injerto (infusión de prostaglandinas, revascularización del injerto, aumento de la inmunosupresión). En estos casos el paciente es incluido en lista de espera normal (aunque en Estados Unidos los casos de trombosis arterial entre 8 y 14 días post-TH reciben una puntuación MELD excepcional), lo que comporta que el pronóstico del paciente empeore al disminuir las posibilidades de acceder con rapidez a un injerto.
  
- c) *ReTH no urgente o electivo (más de 1 mes post-TH)*: la mayoría de estos casos se producen por una situación que ha llevado de nuevo a la insuficiencia hepatocelular o a la cirrosis en el injerto (recidiva de cirrosis viral o autoinmune, rechazo crónico, complicaciones biliares crónicas) de forma no aguda. Esta situación permite incluir el paciente en lista de espera normal antes de que se produzca un deterioro grave de su estado general, lo que implica mayores posibilidades de acceder a un nuevo injerto.



Esta clasificación basada en el tiempo de evolución entre el ReTH y el TH/ReTH previo es importante por su correlación con la supervivencia del injerto y el paciente: los resultados de los pacientes con ReTH urgente y no urgente son sensiblemente mejores que los de los pacientes que son intervenidos de ReTH semiurgente debido a que la dificultad de obtener un nuevo injerto rápidamente provoca un empeoramiento de las condiciones generales del enfermo en este último grupo (9-21).

### **1.3. Particularidades técnicas del ReTH**

El ReTH presenta más dificultades técnicas que el TH debido a que se realiza una operación ya de por sí compleja en un paciente gravemente enfermo y previamente operado. El intervalo entre TH y ReTH se relaciona con el grado de dificultad operatoria del ReTH y en los ReTH urgentes la necesidad de disección de estructuras y el grado de hipertensión portal son menores, lo que facilita la hepatectomía del injerto. En cambio, en los ReTH no urgentes las adherencias fibrosas entre los tejidos y la presencia de circulación colateral hacen que las lesiones viscerales y las pérdidas hemáticas elevadas sean más frecuentes (5, 20).

Otro aspecto técnico complejo en el ReTH se da en la realización de las anastomosis, donde puede ser necesario el uso de injertos vasculares durante el implante del nuevo hígado. Cada anastomosis presenta aspectos que hay que tener presentes para el éxito del ReTH. En el caso de la anastomosis de la vena cava la nueva sutura tiene que incluir a la antigua para disminuir el riesgo de dehiscencia anastomótica y de hemorragia, especialmente cuando no se realiza preservación de la vena cava. En la vena porta es importante dejar

intacta la anastomosis previa y conseguir la máxima longitud para evitar el uso de injertos venosos. En cambio, en la anastomosis arterial se tiende a no usar el injerto previo por el riesgo de necrosis vascular y consiguiente trombosis o rotura, por lo que en ocasiones es preciso usar un injerto vascular en situación supracelíaca o infrarrenal. De forma similar, en la anastomosis biliar la irrigación de la vía biliar del receptor es vital y por este motivo en casos de duda no se utiliza el conducto biliar del injerto previo, lo que obliga a realizar coledocoyeyunostomías en Y de Roux con mayor frecuencia que en TH. (5)

La presencia de pérdidas hemáticas cuantiosas durante el ReTH es un factor predictivo de mortalidad y se ha incluido recientemente en algún índice pronóstico (20). Estos mismos autores han demostrado que los factores que predicen una elevada necesidad de transfusión intraoperatoria en ReTH son: un intervalo entre ReTH y TH previo de entre 30 y 180 días (momento en el cual se forman la mayoría de adherencias intraabdominales), sepsis biliares repetidas, hemorragias por varices esofágicas, episodios de peritonitis y la necesidad de múltiples reoperaciones previas al ReTH. Además, estos autores citan otras circunstancias como la trombosis portal, la presencia de esplenomegalia y de colaterales venosas dilatadas que pueden ayudar a predecir el grado de complejidad operatoria.

#### **1.4. Complicaciones asociadas al ReTH**

El ReTH presenta una mayor tasa de complicaciones postoperatorias y de pérdida de injerto comparado con el TH primario, probablemente en relación a la mayor complejidad técnica ya mencionada (5, 20). La elevada morbimortalidad del ReTH se debe principalmente a complicaciones sépticas

(con mayor incidencia de pérdida de injerto por sepsis de origen fúngico que en TH), especialmente en ReTH urgentes y semiurgentes. Estas complicaciones sépticas se ven favorecidas por las operaciones previas (por hemorragia o complicaciones vasculobiliares), el estado de inmunodepresión intensa y la colonización frecuente del paciente por gérmenes oportunistas y multirresistentes (21). El fallo multiorgánico, además de ser una de las causas principales de pérdida de injerto, es también un importante factor de riesgo de morbimortalidad en ReTH. Así, el número de sistemas afectados está directamente relacionado con la supervivencia del injerto, con mínimas posibilidades cuando hay afectación de más de 3 sistemas (9). Además, también se ha descrito una mayor frecuencia de complicaciones neurológicas respecto al TH (21).

La mayor morbilidad del ReTH provoca un mayor uso de recursos diagnóstico-terapéuticos y mayores estancias en UCI y hospitalarias, lo que hace que el coste del ReTH se duplique o triplique en comparación con el TH (5, 11, 12). Además, en el estudio de Reed se vio que, aunque no se pudieron encontrar diferencias debido a la etiología del ReTH, el coste de los ReTH urgentes era mayor que el de los ReTH no urgentes debido a los gastos derivados de una mayor estancia en UCI (12).

### **1.5. Sistemas de selección de candidatos a ReTH**

Existen numerosos estudios sobre los factores pronósticos en ReTH, algunos de los cuales han resultado en la elaboración de sistemas de predicción de supervivencia del injerto en ReTH que tienen en cuenta parámetros del receptor, el donante y ciertos eventos intraoperatorios (13-20).

Las puntuaciones basadas en los modelos predictivos de Rosen son actualmente las más utilizadas debido al gran número de pacientes en el que se basan. El modelo original de Rosen (13) se creó en 1999 usando pacientes de la base de datos de la United Network for Organ Sharing (UNOS) y tiene en cuenta la edad y los niveles de bilirrubina y creatinina del receptor, la causa de disfunción del injerto (si es por PNF o no) y el estado UNOS (UNOS 1: paciente en la UCI; UNOS 2: paciente ingresado; UNOS 3: paciente en domicilio) en el momento del ReTH. En este modelo, aplicable a todos los pacientes independientemente de la causa y el grado de urgencia del ReTH, los pacientes obtienen una puntuación (Figura 1) y se dividen en 3 grupos según su puntuación: grupo de bajo riesgo (puntuación menor a 0.75), grupo de riesgo intermedio (puntuación entre 0.75 y 1.47) y grupo de riesgo alto (puntuación superior a 1.47) (Tabla 1). Con esta división, en el artículo original los pacientes del grupo de bajo riesgo presentaban una supervivencia comparable a un TH primario pero los pacientes de riesgo alto presentaban una supervivencia a un año inferior al 50%, por lo que la indicación de ReTH en estos pacientes podría ser cuestionada. El modelo UNOS de Rosen ha sido validado de forma internacional con pacientes procedentes de Europa y Australia, mostrando una capacidad de discriminación de mortalidad post-ReTH similar a la observada con el modelo basado en una cohorte internacional (14). Aunque la mayoría de centros usan este último modelo como referencia, la mayor utilidad del modelo UNOS de Rosen reside en que puede ser usado para analizar series que incluyan ReTH con intervalos entre TH y ReTH menores a 15 días.

Figura 1: Cálculo del modelo UNOS de Rosen

$$R = 0.024 (\text{edad del receptor en años}) + 0.112 (\sqrt{\text{bilirrubina en mg/dL}}) + 0.230 (\ln \text{ creatinina en mg por dL}) - 0.974 (\text{causa de pérdida de injerto (1: PNF; 0: no-PNF)}) + \text{coeficiente de estado UNOS (estado 1: 0.261; estado 2: 0.463; estado 3: 1.07)}$$

Tabla 1: Puntuación del modelo UNOS de Rosen

Grupo de riesgo	Puntuación	Supervivencia injerto (1 y 5 años)	
		1 año	5 años
Bajo	< 0.75	74%	70%
Intermedio	0.75 – 1.47	65%	62%
Alto	> 1.47	41%	38%

En 2003, debido a la sustitución de la clasificación de los pacientes basada en el estado UNOS por la clasificación basada en la puntuación MELD, Rosen creó un nuevo modelo que no incluía el estado UNOS aprovechando las cohortes usadas en el modelo UNOS y añadiendo pacientes de una cohorte internacional (14). De forma parecida al modelo UNOS, el modelo validado internacionalmente de Rosen tiene en cuenta la edad y los niveles de bilirrubina y creatinina del receptor y el intervalo entre TH y ReTH (Figura 2). Según la puntuación los pacientes se dividen en 3 grupos: grupo de bajo riesgo (puntuación menor a 16), grupo de riesgo intermedio (puntuación entre 16 y 20.5) y grupo de riesgo alto (puntuación superior a 20.5) (Tabla 2). En el estudio original, los pacientes de riesgo alto tuvieron una supervivencia al año del 42%, lo que hace plantearse seriamente su inclusión en lista de espera

para ReTH dada la actual situación de escasez de órganos y distribución de recursos basada en los resultados. En la creación de este modelo validado internacionalmente se excluyeron los ReTH con un intervalo entre TH y ReTH menor a 2 semanas debido a las diferencias de tasa de ReTH urgente por PNF entre la cohorte UNOS y la cohorte internacional, por lo que este modelo validado solo se puede aplicar a ReTH semiurgentes y no urgentes. Sin embargo, el modelo UNOS y el modelo validado presentan una similar capacidad de predicción de supervivencia del injerto tras el ReTH (estadístico c de predicción de supervivencia a 3 años de 0.639 y de 0.651 respectivamente), por lo que pueden ser usados indistintamente para analizar series que incluyan ReTH con intervalos entre TH y ReTH superiores a 15 días.

Figura 2: Cálculo del modelo validado de Rosen

$$R = 10 \times [0.0236 (\text{edad del receptor en años}) + 0.125 (\sqrt{\text{bilirrubina en mg/dL}}) + 0.438 (\ln \text{ creatinina en mg por dL}) - 0.234 (\text{intervalo entre TH y ReTH en días (15 a 60 días: 0; más de 60 días: 1)})]$$

Tabla 2: Puntuación del modelo validado de Rosen

Grupo de riesgo	Puntuación	Supervivencia injerto (1 y 5 años)	
		1 año	5 años
Bajo	< 16	75%	71%
Intermedio	16 – 20.5	57%	53%
Alto	> 20.5	42%	38%

## 1.6. Influencia de la calidad del donante en el ReTH

La calidad del donante ha sido reconocida como uno de los factores determinantes en la supervivencia del injerto en TH y han surgido varios estudios que correlacionan diferentes características del donante con la probabilidad de pérdida del injerto post-TH (22-25). La puntuación para injertos marginales de Briceño (23) fue creada en el año 2000 ante el aumento del uso de donantes con características marginales y ofrece una clasificación de cálculo sencillo basada en la presencia de varias características asociadas al donante marginal (edad del donante, niveles de sodio, bilirrubina, GOT y GPT, uso de drogas vasoactivas, episodios de hipotensión y tiempo de isquemia fría) (Tabla 3).

Tabla 3: Puntuación de injertos marginales de Briceño

<b>Criterios de alto riesgo (2 puntos)</b>
Uso de dopamina a dosis superiores a 10mcg/kg/min
Pico de sodio > 155
<b>Criterios de bajo riesgo (1 punto)</b>
Edad del donante > 60 años
Estancia en UCI > 4 días
Tiempo de isquemia fría > 13 horas
Episodios con TA sistólica < 60mmHg durante > 1 hora
Bilirrubina > 2.0 mg/dl
AST > 140 UI/l
ALT > 170 UI/l

La suma de valores de estos parámetros da lugar a una puntuación en la cual el uso de donantes con 3 o más puntos se asocia a una pérdida de injerto durante el primer mes superior al 25%, por lo que se desaconseja el uso indiscriminado de donantes con esta puntuación.

Posteriormente, basado en datos de Estados Unidos, el modelo del Donor Risk Index (DRI) de Feng ha demostrado ser una herramienta útil para estratificar la calidad del donante mediante el cálculo de una variable continua a partir de ciertas características preoperatorias de los donantes (edad, causa de fallecimiento, raza, altura, tiempo de isquemia fría, localización del centro de donación, donante a corazón parado y uso de injerto parcial o segmentario) (24) (Figura 3).

Figura 3: Cálculo del Donor Risk Index

$$\text{DRI} = \exp[(0.154 \text{ si edad entre } 40 \text{ y } 49) + (0.274 \text{ si edad entre } 50 \text{ y } 59) + (0.424 \text{ si edad entre } 60 \text{ y } 69) + (0.501 \text{ si edad mayor o igual a } 70) + (0.079 \text{ si causa de fallecimiento} = \text{anoxia}) + (0.145 \text{ si causa de fallecimiento} = \text{accidente cerebrovascular}) + (0.184 \text{ si causa de fallecimiento} = \text{otros}) + (0.176 \text{ si raza} = \text{afroamericana}) + (0.126 \text{ si raza} = \text{otras}) + (0.411 \text{ si injerto procedente de donante a corazón parado}) + (0.422 \text{ si injerto parcial/segmentario}) + (0.066 ((170 - \text{altura en cm})/10)) + (0.105 \text{ si donante regional}) + (0.244 \text{ si donante nacional}) + (0.010 \times \text{tiempo de isquemia fría})].$$

Así, en el estudio original se observó una correlación negativa casi lineal entre supervivencia del injerto y DRI y, aunque no se crearon categorías de



riesgo, un DRI por encima de 1.8 se asociaba a una supervivencia de injerto a un año inferior al 75% (Tabla 3). Sin embargo, el uso del DRI en centros no estadounidenses aún no se ha generalizado debido a que es una fórmula de cálculo complejo y que incluye datos demográficos no siempre disponibles en centros europeos, lo que impide su correcta validación.

Tabla 3: Supervivencia de injerto según puntuaciones de Donor Risk Index

Donor Risk Index	Supervivencia injerto a 1 año (95% CI)	Supervivencia injerto a 3 años (95% CI)
DRI ≤ 1.0	87.6 (86.6–88.7)	81.2 (79.9–82.6)
1.0 < DRI ≤ 1.1	85.0 (83.7–86.3)	78.7 (77.1–80.3)
1.1 < DRI ≤ 1.2	83.6 (82.1–85.1)	75.3 (73.4–77.3)
1.2 < DRI ≤ 1.3	83.2 (81.5–84.8)	75.3 (73.2–77.4)
1.3 < DRI ≤ 1.4	82.3 (80.5–84.1)	74.1 (71.8–76.3)
1.4 < DRI ≤ 1.5	79.7 (77.8–81.6)	71.1 (68.8–73.4)
1.5 < DRI ≤ 1.6	79.9 (77.9–82.0)	70.6 (68.1–73.1)
<b>1.6 &lt; DRI ≤ 1.8</b>	<b>76.9 (75.1–78.7)</b>	<b>66.8 (64.7–69.0)</b>
<b>1.8 &lt; DRI ≤ 2.0</b>	<b>75.8 (73.6–78.1)</b>	<b>65.6 (62.9–68.4)</b>
DRI > 2.0	71.4 (68.8–74.1)	60.0 (56.9–63.2)

Debido a que tanto las características del donante y del receptor tienen influencia en la supervivencia del injerto después del ReTH, se ha investigado acerca de la utilidad de un DRI específico para pacientes candidatos a ReTH (Retransplant Donor Risk Index, ReTxDRI) en un intento de aumentar la

especificidad de los índices basados en las características del donante (19). El ReTxDRI añade la causa de pérdida de injerto al cálculo del DRI tradicional (Figura 4) y, de forma similar a él, muestra una relación casi lineal con la supervivencia del injerto después del ReTH (Tabla 4).

Figura 4: Cálculo del Retransplant Donor Risk Index

$$\text{ReTxDRI} = \exp[(0.154 \text{ si edad entre 40 y 49}) + (0.274 \text{ si edad entre 50 y 59}) + (0.424 \text{ si edad entre 60 y 69}) + (0.501 \text{ si edad mayor o igual a 70}) + (0.079 \text{ si causa de fallecimiento = anoxia}) + (0.145 \text{ si causa de fallecimiento = accidente cerebrovascular}) + (0.184 \text{ si causa de fallecimiento = otros}) + (0.176 \text{ si raza = afroamericana}) + (0.126 \text{ si raza = otras}) + (0.411 \text{ si injerto procedente de donante a corazón parado}) + (0.422 \text{ si injerto parcial/segmentario}) + (0.066 ((170 - \text{altura en cm})/10)) + (0.105 \text{ si donante regional}) + (0.244 \text{ si donante nacional}) + (0.010 \times \text{tiempo de isquemia fría}) + (0.119 \text{ si causa de fallo de injerto: biliar}) + (0.094 \text{ si causa de fallo de injerto: recidiva de enfermedad}) + (0.063 \text{ si causa de fallo de injerto: rechazo}) + (0.187 \text{ si causa de fallo de injerto: trombosis vascular}) + (0.017 \text{ si causa de fallo de injerto: otras})].$$

Además, este estudio muestra que la presencia de cualquier característica que defina a un donante con criterios extendidos (ECD: Extended Criteria Donor) (25) se asocia a una peor supervivencia de injerto a los pacientes que reciben un ReTH, siendo este hecho más acusado en el caso de pacientes con presencia del virus de la hepatitis C (VHC) en el momento del ReTH. El ReTxDRI, sin embargo, presenta desventajas similares al DRI

(complejidad de cálculo, ausencia de validación en centros no estadounidenses), lo que ha impedido que se generalice su uso mundial para la selección de donantes en candidatos a ReTH.

Tabla 4: Supervivencia de injerto según puntuaciones del Retransplant Donor Risk Index

Retransplant Donor Risk Index	Supervivencia total de injerto
<1.30	92.9%
1.30–1.39	83.6%
1.40–1.59	75.8%
1.60–1.79	72.9%
1.80–1.99	68.9%
2.00–2.19	69.1%
2.20–2.49	61.5%
>2.50	53.1%

Por último, Hong et al. han publicado recientemente una propuesta de sistema de selección basado en una amplia serie unicéntrica de pacientes con seguimiento largo (20). La novedad de esta propuesta es que, además de factores relacionados con el estado del receptor y la calidad del donante, el sistema incluye variables intraoperatorias como el volumen de sangre transfundida durante el acto quirúrgico. La suma de puntuaciones derivada de los factores analizados (Tabla 2) da varias categorías predictivas (I: 0 puntos; II: 1-2 puntos; III: 3 a 4 puntos; IV: 5 a 12 puntos), desaconsejándose el ReTH

en los pacientes de la clase IV debido a los malos resultados de supervivencia de injerto (22% a los 5 años). Una de las críticas a este sistema de predicción es que las variables intraoperatorias no pueden ser previstas de antemano, aunque los autores describen una capacidad de predicción del modelo sin variables intraoperatorias similar al modelo completo (estadístico c de 0.64). Además de la novedad de aparición de este sistema, el centro en el cual se basa este modelo usa un sistema de asignación de donante-receptor que puede actuar como sesgo de selección, lo que impide de momento la generalización y validación del modelo a otros centros.

Tabla 2: Puntuación de factores predictivos de Hong

<b>Criterios de alto riesgo (2 puntos)</b>
Uso intraoperatorios de más de 30 concentrados de hematíes
Presencia de ReTH previo
Paciente conectado a ventilación asistida en el momento del ReTH
Intervalo entre TH/ReTH previo y ReTH entre 15 y 30 días
<b>Criterios de bajo riesgo (1 punto)</b>
Intervalo entre TH/ReTH previo y ReTH entre 31 y 180 días
Edad del donante > 45 años
Puntuación MELD superior a 27
Albúmina sérica inferior a 2.5g/dL en el momento del ReTH
Edad del receptor > 55 años

## **1.7. Perspectivas de futuro**

Algunos estudios han analizado la evolución del ReTH a lo largo del tiempo mostrando una disminución de la indicación de ReTH debida a una mayor selectividad en las indicaciones (6, 8). La mayor supervivencia a largo plazo de los pacientes que han recibido un TH y el uso creciente de injertos de baja calidad (con mayor riesgo de fallo) apuntan a que la demanda de injertos para pacientes candidatos a ReTH aumente en el futuro (8). Este último hecho, sumado a los peores resultados del ReTH respecto al TH primario y a las actuales limitaciones económicas y de disponibilidad de injertos, hace imprescindible llevar a cabo un análisis de los resultados y de los beneficios potenciales del ReTH con el fin de poder mejorar la utilidad y eficiencia del procedimiento. Por estos motivos, las investigaciones en ReTH se deberían dirigir principalmente a analizar los resultados del ReTH por patologías que muestren una tendencia al aumento como el ReTH por PNF y el ReTH por recidiva del VHC (8). Este análisis estratificado de las causas del ReTH permitirá avanzar en mejorar la indicación o contraindicación del ReTH en estos pacientes ya que al analizar datos más homogéneos las conclusiones que se deriven de estos estudios podrán ser más específicas.

En el caso del ReTH por PNF tras TH (al alza por el uso creciente de injertos procedentes de ECD), la buena supervivencia del injerto a largo plazo justifica el uso liberal del ReTH como red de seguridad de estas estrategias para aumentar el número de injertos disponibles para TH (26). Sin embargo, la tendencia al aumento del ReTH puede llevar a la situación de PNF tras ReTH por los mismos motivos que se produce tras un TH. En estos casos la práctica de ReTH por PNF podría estar desaconsejada por las pobres expectativas de

supervivencia del injerto aunque hay que destacar que se trata de series con pocos pacientes y que incluyen periodos muy largos de estudio (7, 26).

El caso del ReTH por recidiva del VHC es completamente diferente al del ReTH por PNF, ya que se trata de pacientes en los que la infección viral recidiva de forma universal en el injerto y la progresión a fibrosis se encuentra acelerada respecto al hígado nativo por efecto del tratamiento inmunosupresor (27, 28). En estos pacientes, la adopción de puntuaciones pronósticas como herramientas de selección ha conseguido que la supervivencia de los pacientes con ReTH por recidiva del VHC fuera similar a la de las otras indicaciones al identificar a candidatos en los cuales la mortalidad post-ReTH fuera inaceptable. Sin embargo, el futuro en estos pacientes pasa por encontrar estrategias para evitar el ReTH como serían la identificación y tratamiento tempranos de la recidiva del VHC y los factores que puedan acelerar la progresión a fibrosis (29, 30).

## **2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS**

Como ya se ha comentado, el ReTH es un procedimiento que se presenta como un campo de investigación con una importancia creciente en el futuro debido al aumento de la supervivencia de los injertos de TH que se ha producido en la última década (8). Esta previsión hace imprescindible llevar a cabo un análisis de los resultados y los beneficios del ReTH con el fin de poder planificar la mejor estrategia para esta situación y mejorar la utilidad y eficiencia del procedimiento.

La presente Tesis Doctoral analiza los criterios de selección del ReTH, los resultados del ReTH (postoperatorios y de supervivencia del injerto) y los factores pronósticos de supervivencia del injerto basándose en 2 estudios llevados a cabo por el Doctorando.

*Estudio 1:*

Martí J, Charco R, Ferrer J, Calatayud D, Rimola A, Navasa M, Fondevila C, Fuster J, Garcia-Valdecasas JC. Optimization of liver grafts in liver retransplantation: a European single-center experience. *Surgery* 2008; 144: 762-9.

El **objetivo principal** del primer estudio de esta Tesis Doctoral fue analizar las características y resultados del ReTH de forma global (ReTH urgentes y no urgentes).

Concretamente, los **objetivos específicos** de este primer estudio fueron:

- 1) Determinar la prevalencia de las características preoperatorias del ReTH.



- 2) Estudiar las diferencias en las características y los resultados de los diversos grupos de ReTH según el grado de urgencia.
- 3) Analizar los cambios a lo largo del tiempo de las características preoperatorias y de los resultados postoperatorios y de supervivencia de los ReTH.
- 4) Analizar los resultados tras la aplicación de los sistemas pronósticos actuales de ReTH (MELD, UNOS Rosen) en estos pacientes.

La segunda parte de esta Tesis Doctoral va dirigida a analizar el subgrupo específico de ReTH no urgentes, sobre el que existen más posibilidades de actuación debido a que se trata de un procedimiento en el cual se incluye al paciente en lista de espera antes de que se produzca un deterioro grave de su estado general (21). Además, este tipo de ReTH ofrece la ventaja de que la supervivencia del paciente no depende de la realización del ReTH de forma inmediata, por lo que permite estudiar las características del donante y desestimar los órganos que no ofrezcan unas determinadas garantías de supervivencia (habitualmente 50% de supervivencia a los 5 años). Para estudiar el grupo de ReTH no urgentes se llevó a cabo el siguiente estudio:

*Estudio 2:*

Martí J, Fuster J, Navasa M, Ferrer J, Rimola A, Pelegrina A, Fondevila C, Garcia-Valdecasas JC. Effects of Graft Quality on Non-Urgent Liver Replantation Survival: Should We Avoid High-Risk Donors? *World Journal of Surgery* 2012 (Epub ahead of print)

El **objetivo principal** del segundo estudio de esta Tesis Doctoral fue analizar la calidad del donante en ReTH no urgente y su influencia en los resultados postoperatorios.

De manera más concreta, los **objetivos específicos** de este segundo estudio fueron:

- 1) Analizar las características y resultados de los ReTH no urgentes y sus cambios a lo largo del tiempo.
- 2) Evaluar el efecto de las características del estado del receptor y la calidad del injerto sobre los resultados del ReTH no urgente.
- 3) Plantear medidas de selección de receptor e injerto para mejorar los resultados actuales del ReTH no urgente.

### **3. RESULTADOS**

### **3.1 Estudio 1:**

**Optimization of liver grafts in liver retransplantation: A European single-center experience.**

**Martí J, Charco R, Ferrer J, Calatayud D, Rimola A, Navasa M, Fondevila C, Fuster J, Garcia-Valdecasas JC.**

#### **Resumen:**

En este estudio se analizaron 108 ReTH agrupados según el grado de urgencia (24 ReTH urgentes, 14 ReTH semiurgentes y 70 ReTH no urgentes) durante un período de estudio de 18 años. Se dividió el total de la serie en 2 períodos de igual duración y se calculó para todos los pacientes la puntuación del modelo UNOS de Rosen, el MELD y el DRI. En el estudio se observó que a lo largo del tiempo algunas indicaciones como el rechazo crónico del injerto habían disminuido y que la calidad de los donantes (reflejada en el DRI) había empeorado especialmente por el aumento de su edad y la incidencia de accidente cerebrovascular como causa de muerte. Sin embargo, en los últimos años se observó una mejoría de resultados del ReTH con una mayor supervivencia del injerto, un menor consumo de hemoderivados intraoperatorios y una tendencia a una menor estancia postoperatoria. Además, los pacientes con una puntuación alta del modelo UNOS de Rosen presentaron una supervivencia de injerto a los 5 años superior al 50%, lo que muestra que actualmente el hecho de pertenecer a este grupo no se debería considerar como una contraindicación para el ReTH y que se deben buscar otros sistemas de selección en ReTH.

# Optimization of liver grafts in liver retransplantation: A European single-center experience

Josep Martí, MD, Ramón Charco, MD, Joana Ferrer, MD, David Calatayud, MD, Antoni Rimola, MD, Miquel Navasa, MD, Constantino Fonddevila, MD, Josep Fuster, MD, and Juan Carlos Garcia-Valdecasas, MD, Barcelona, Spain

**Background.** Liver retransplantation (ReLT) is the only therapeutic option that offers a chance at long-term survival when a liver graft fails. Careful analysis of the results and potential benefits is needed to justify its role in the current era of donor shortage and economical concerns. We reviewed all retransplants performed in our hospital and tried to determine if there is a high risk group of patients in whom its use would be contraindicated.

**Methods.** Between June 1988 and January 2006, 1,226 liver transplants were performed in 1,118 patients at our institution. Among them, 108 retransplants (8.8%) were performed in 98 patients. Preoperative, intraoperative, and postoperative data were gathered from our prospectively collected liver transplant database. The entire series of patients was divided between two periods of equal duration and patients were also classified according to the interval between retransplantation and the previous transplant.

**Results.** Concerning indications, only chronic rejection was a more frequent etiology in the first period versus the second period. When comparing first and second periods, 1-, 5-, and 10-year graft survival was 66%, 45%, and 40% and 76%, 69%, and 69%, respectively ( $P = .014$ ). No significant differences in post-ReLT survival were found when the indication was HCV recurrence versus other non-urgent causes (1-, 5-, and 10-year graft survival: 70%, 57%, and 57% vs 72%, 50%, and 45%). According to the UNOS Rosen risk score, patients in the low-risk group showed significantly greater survival with respect to patients in the high-risk group though 5-year survival in the high-risk group was still greater than 50%.

**Conclusions.** ReLT indications have changed over time, with better results being achieved in more recent years. Candidate selection in elective ReLT is critical to improve the results, though current criteria do not allow for the identification of a single patient subset in which ReLT would be contraindicated. (Surgery 2008;144:762-9.)

From the Liver Transplant Unit, Institut Clinic de Malalties Digestives i Metabolisme, Hospital Clinic i Provincial, CIBERehd, Barcelona, Spain

WHEN A LIVER GRAFT fails after transplantation, retransplantation (ReLT) is the only therapeutic option that offers a chance at long-term survival for the patient. The chief causes of liver graft failure include primary non-function (PNF), hepatic artery thrombosis (HAT), chronic rejection, and recurrence of viral or autoimmune disease.<sup>1</sup> The incidence of ReLT ranges from 5% to 23%,<sup>2</sup> and in recent years, recurrence of the primary disease

has been increasing and chronic rejection decreasing as indications for ReLT.<sup>3</sup> Overall, ReLT is associated with a lesser survival<sup>3,4</sup> and a greater cost<sup>5</sup> when compared with primary liver transplant, facts which have spawned debate over its cost-effectiveness for specific indications, such as recurrence of hepatitis C virus (HCV) disease.<sup>6,7</sup> Hence, a careful analysis of the results and potential benefits of ReLT is needed to justify its role in the current era, in which the shortage of donors and the economic cost surrounding the intervention are issues of primary concern.

A few authors have tried to predict ReLT outcomes by creating prognostic scores based on preoperative variables,<sup>8,9</sup> and some of these prognostic scores have even been adopted as screening tools in the decision to perform ReLT. The timing

Accepted for publication June 15, 2008.

Reprint requests: Ramón Charco, MD, Liver Transplant Unit, Hospital Clinic i Provincial, Villarroel, 170 - 08036 Barcelona, Spain. E-mail: rcharco@clinic.ub.es.

0099-6060/\$ - see front matter

© 2008 Mosby, Inc. All rights reserved.

doi:10.1016/j.surg.2008.06.029

of ReLT is associated closely with its specific etiology, which has important technical, prognostic, and ethical implications.<sup>2</sup> Concerns are voiced only infrequently regarding the use of ReLT in patients with PNF or postoperative HAT; however, the use of elective ReLT is much more controversial. Oftentimes, it is difficult to define the optimal time to perform an elective ReLT when there is enough hepatic functional compromise to warrant the procedure and, at the same time, the extrahepatic complications associated with a poor outcome of ReLT and, ultimately, its contraindication, are at a minimum.<sup>10-12</sup>

Taking all of these points into consideration, the aim of our study was to review all ReLTs performed in our hospital and to determine if there is a high-risk group of patients in whom its use would be contraindicated.

#### PATIENTS AND METHODS

Between June 1988 and January 2006, 1,226 liver transplants were performed in 1,118 patients at our institution. Among them, 108 ReLT (8.8%) were performed in 98 patients (9 patients receiving a third graft and 1 a fourth graft).

**ReLT criteria at the Hospital Clinic.** Criteria for ReLT have changed over time. In general, indications were more liberal in earlier periods and have become more restricted subsequently. The main criteria used to accept a patient for ReLT are the presence of severe liver dysfunction and the absence of any major contraindications. Since its validation in 2003,<sup>9</sup> the Rosen model has been adopted as an important tool for the evaluation of candidates for a non-urgent ReLT. This model calculates a risk score based on 4 variables: recipient age, serum bilirubin and creatinine concentrations, and the interval to ReLT. Using the total scores with cutoff values of 16 and 20.5, patients are distributed among low-, intermediate-, and high-risk groups, respectively. At our institution, ReLT is limited to patients with a Rosen score less than 20.5, which is associated with an estimated 12-month survival of over 50%. Moreover, additional factors are taken into account when considering ReLT for HCV recurrence. In such patients, fibrosing cholestatic hepatitis or early HCV recurrence (defined as less than 3 years between the first LT and the diagnosis of recurrence) with non-response to antiviral treatment are formal contraindications to ReLT. All candidates for ReLT are discussed in a multidisciplinary liver transplant committee composed of transplant surgeons, hepatologists, anesthesiologists, and intensive care

specialists, with additional advice being contributed by nurses, psychiatrists, social workers, and transplant coordinators.

**Liver grafts.** Criteria for acceptance of potential donor grafts have changed over time at our institution.<sup>13</sup> In recent years, marginal donors (donors older than 65 years, donors with cardiovascular or metabolic diseases, non-heart-beating donors, and steatotic donors), patients with familial amyloidotic polyneuropathy, and living donors have provided an increasingly greater percentage of grafts to compensate for donor scarcity. In order to know about donor characteristics and grade graft quality, we calculated and used Donor Risk Index as described by Feng et al.<sup>14</sup>

**Retransplant data.** In order to study the evolution of ReLT over time, the entire series of patients was divided between two periods of equal duration: a first period from June 1988 to March 1997 and a second period from April 1997 to January 2006. Patients were also classified according to the interval between ReLT and the previous LT. Patients undergoing ReLT within the first 7 days were classified as urgent, between 8 and 90 days as semi-urgent, and after 90 days as elective.

Preoperative, intraoperative, and postoperative data were gathered from our prospectively collected liver transplant database, and two prognostic scores were calculated:

- A) The UNOS Rosen prognostic model<sup>15</sup> calculates a score based on the variables of recipient age, serum bilirubin and creatinine concentrations and UNOS status,<sup>3</sup> and whether or not ReLT is due to PNF. UNOS Rosen scores were calculated using the formula:  $(0.024 \times \text{recipient age (years)}) + (0.112 \times \sqrt{\text{bilirubin (mg/dL)}}) + (0.23 \times \log_e \text{creatinine (mg/dL)}) - (0.974 \times \text{cause of graft failure (1 for PNF; 0 for non-PNF)}) + \text{UNOS status coefficient (0.261 for UNOS status 1; 0.463 for UNOS status 2; 1.07 for UNOS status 3)}$ . We used this model in our series because this model can be applied to all ReLT and correlates closely with the internationally validated Rosen model.<sup>16</sup> UNOS Rosen risk is low when the calculated value is <0.75, medium between 0.75 and 1.47, and high >1.47.
- B) The MELD score<sup>17</sup> uses serum bilirubin and creatinine concentrations and international normalized ratio (INR) values to predict three-month survival in end-stage liver disease. MELD scores were calculated using the formula:  $(9.57 \times \log_e \text{creatinine (mg/dL)}) + (3.78 \times \log_e \text{bilirubin (mg/dL)}) + (11.20 \times \log_e \text{INR}) + 6.43$ . We considered patients with MELD scores >19 were high-risk

because this was the cutoff value used to give priority to patients listed for LT at our institution based on the fact that this value has been agreed on by the three LT centers in our area in order to prioritize patients for a common waiting list.

Medical complications were defined as any medical problems arising during the hospitalization for ReLT, including infections, rejection, cardiovascular problems, and metabolic disorders requiring specific treatment. The need for operation was defined as any problem arising during the same hospitalization that required operative intervention, such as hemoperitoneum or choleperitoneum due to biliary leak. Postoperative mortality was defined as death occurring during the same admission for ReLT or within the first 30 days after ReLT due to causes related to the procedure.

**Statistical analysis.** Categorical variables were compared using the chi-square or Fisher's exact test. Continuous variables were expressed as the mean  $\pm$  SD and compared using the Student *t* test. When a normal distribution was not present, continuous variables were expressed as the median and the range and compared using the Mann-Whitney U test. Graft and patient survival were calculated using the method of Kaplan-Meier, and the log rank test was used to compare survival. A *P* value  $\leq$  .05 was considered significant.

## RESULTS

ReLT recipient and donor characteristics are shown in Tables I and II. Patients in our series had a high mean MELD score and were included predominantly among the UNOS Rosen high-risk group. Median follow-up was 9.4 years with a minimum follow-up of 1 year and maximum of 18 years.

**Transplant era.** The first period included 53 (10.4%) of 507 LT performed and the second period 55 (7.6%) of 719 LT. Concerning ReLT indications, only chronic rejection was a more frequent etiology in the first period versus the second. Also, the rate of transfusions was less and medical complications greater in the second period. Donors in the second period were older than in the first period. Closed head injury as cause of donor death was more frequent in the first period, while in the second period the main cause of donor death was cerebrovascular accident. Donor Risk Index<sup>14</sup> was greater in the second period (Table I).

**Transplant urgency.** ReLT indications were distributed uniformly according to the urgency of the procedure. The majority of PNF were included in

the urgent group, vascular complications in the semi-urgent group, and chronic rejection and recurrent viral disease in the elective group. A decrease in the MELD score and an increase in the Rosen risk score were observed as the interval between LT and ReLT increased, which reached statistical significance in the urgent group with respect to the other two. Concerning intra- and postoperative results, there was a greater requirement for transfusions in the elective group. No differences were found in donor age, cause of donor death and Donor Risk Index. Cold ischemia time was greater in the elective group compared to urgent and semi-urgent groups (Table II).

**Transplant survival.** ReLT actuarial graft survivals at 1, 5 and 10 years were 70%, 54.4% and 50%, respectively. When comparing first and second periods, 1-, 5-, and 10-year graft survivals were 66%, 45%, and 40% and 76%, 69%, and 69%, respectively (*P* = .014) (Fig 1). No differences, however, were found when comparing graft survival according to the degree of urgency (urgent: 62%, 58%, and 58%; semi-urgent: 86%, 76%, and 61%; elective: 71%, 51%, and 47%). Also, no differences were found in graft survival according to indications for ReLT (Fig 2).

No significant difference in post-ReLT survival was found when the indication was HCV recurrence versus other non-urgent causes (1-, 5-, and 10-year graft survivals: 70%, 57%, and 57% vs 72%, 50%, and 45%). Also no differences were found when comparing graft survival solely amongst HCV recipients between the two eras. According to the UNOS Rosen risk score, patients in the low-risk group show significantly greater survival with respect to patients in the high-risk group, although 5-year survival in the high-risk group was still greater than 50% (Fig 3). Finally, when dividing non-urgent patients according to the MELD score, 1-, 2-, and 3-month graft survivals were 96%, 90%, and 85% and 77%, 73%, and 68% in the low and high MELD groups, respectively (*P* = NS).

## DISCUSSION

In recent years, ReLT has become a preeminent interest in the organ transplantation field. Though its incidence is increasing, ReLT is generally associated with a poorer outcome and a greater economic cost versus primary liver transplant,<sup>1,5,18</sup> factors that would seem to limit its popularity in the present era in which there are not even enough organs to meet the demand for first procedures. ReLT remains, however, the only treatment option for patients with hepatic allograft failure.

**Table 1.** Retransplantation results by time periods (n = 108)

	First period	Second period	P
Number LT	507	719	
Number ReLT	53 (10.4%)	55 (7.6%)	NS
Mean age (y)	44 ± 12	53 ± 12	NS
Sex (M/W)	28/25	39/16	NS
ReLT indication			
Primary non-function	10 (18.9%)	11 (20%)	NS
Vascular complications	5 (9.4%)	8 (14.5%)	NS
Biliary complications	4 (7.5%)	9 (16.4%)	NS
Chronic rejection	19 (35.8%)	5 (9.1%)	.008
Viral recurrence (HCV, HBV)	11 (20.8%)	10 (18.2%)	NS
Cholestatic/autoimmune recurrence	1 (1.9%)	4 (7.3%)	NS
Other causes	3 (5.7%)	8 (14.5%)	NS
Pretransplant location (home/hospital/ICU)	8/19/26	13/20/22	NS
MELD score	19.2 ± 8.6	19.3 ± 9.3	NS
UNOS Rosen score	1.82 ± 0.50	1.99 ± 0.62	NS
Rosen risk group (low/medium/high)	2/9/42	2/9/44	NS
Donor characteristics			
Age (years)	32 ± 17	48 ± 18	<.001
Cause of death			
Closed head injury	30	10	<.001
Cerebrovascular accident	19	37	<.001
Anoxia, other causes	4	8	NS
ICU stay (days)	3.3 ± 3.7	3.4 ± 5.9	NS
Use of vasoactive drugs	78.4%	77.3%	NS
Sodium concentration > 155mEq/l	9.4%	9.1%	NS
Bilirubin concentration (mg/dl)	0.94 ± 0.66	0.98 ± 0.7	NS
SGOT activity (IU/dl)	69 ± 77	43 ± 50	.049
GGT activity (IU/dl)	23 ± 20	42 ± 77	NS
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	24 ± 3.5	25.5 ± 3.9	NS
Cold ischemia time (minutes)	379 ± 176	356 ± 132	NS
Donor Risk index	0.86 ± 0.63	1.32 ± 0.72	.001
Intraoperative transfusions			
Packed red cells (units)	13 ± 14	8 ± 7	.006
Fresh frozen plasma (mL)	4,624 ± 4,474	3,458 ± 2,965	<.05
Packed platelets (units)	7 ± 10	3 ± 5	<.001
Infection after ReLT (during hospital stay)	69.8%	58.2%	NS
Bacterial	64.2%	47.3%	NS
Viral	20.8%	12.7%	NS
Fungal	13.2%	7.2%	NS
Medical complications after ReLT	62.3%	81.8%	.02
Need for surgery after ReLT	30.2%	32.7%	NS
Hospital stay after ReLT (days)	42 ± 35	32 ± 22	NS
Postoperative mortality	26.4%	12.7%	NS

HBV, Hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; ICU, intensive care unit; SGOT, serum glutamic-oxaloacetic transaminase; SGGT, serum gamma-glutamyl transaminase; IU, International Units.

In light of the complexities of the current situation, we decided to undertake an analysis of the ReLT results at our center, in an attempt to identify certain risk groups that might direct future decisions regarding the use of finite resources.

In our institution, the primary causes for ReLT were PNF, vascular complications, chronic rejection, and recurrent viral disease, results that are in

accordance with those of other published series.<sup>2</sup> PNF has been reported to be the indication for ReLT in up to 40% of cases.<sup>1</sup> Initially, PNF was associated with poor graft preservation, and it was believed that advances in preservation solutions and technology would lead to a decrease in its incidence. In reality, however, the opposite phenomenon has occurred, due to a decline in the availability of grafts



**Table II.** Retransplantation results by degree of urgency (n = 108)

	<i>Urgent</i>	<i>Semi-urgent</i>	<i>Elective</i>	P
Number ReLT	24	14	70	
Mean age (y)	53 ± 14	51 ± 15	47 ± 12	NS
Sex (M/W)	11/13	8/6	48/22	NS
ReLT indication				
Primary non-function	19 (79.2%)	2 (14.3%)		<.05
Vascular complications	3 (12.5%)	8 (57.1%)	2 (2.9%)	<.05
Biliary complications			13 (18.6%)	<.05
Chronic rejection		1 (7.1%)	23 (32.9%)	<.05
Viral recurrence (HBV, HCV)			21 (30%)	<.05
Cholestatic/autoimmune recurrence			5 (7.1%)	<.05
Other causes	2 (8.3%)	3 (21.4%)	6 (8.6%)	NS
Pretransplant location (home/hospital/ICU)	0/1/23	0/9/5	21/29/20	<.05
MELD score	27.3 ± 10.3	18.6 ± 10.7	16.7 ± 6.1	<.05*
UNOS Rosen score	1.30 ± 0.63	1.89 ± 0.46	2.12 ± 0.41	<.05*
Rosen risk group (low/medium/high)	4/12/8	0/3/11	0/3/67	<.05*
Donor characteristics				
Age (years)	42 ± 19	38 ± 17	40 ± 20	NS
Cause of death				NS
Closed head injury	9	3	28	
Cerebrovascular accident	11	8	37	
Anoxia, other causes	4	3	5	
ICU stay (days)	2.6 ± 3	3.5 ± 2.9	3.6 ± 5.6	NS
Use of vasoactive drugs	66%	78%	77%	NS
Sodium concentration over 155mEq/l	4.1%	21.4%	8.5%	NS
Bilirubin concentration (mg/dl)	1.2 ± 1	0.9 ± 0.8	0.9 ± 0.5	NS
SGOT concentration (IU/dl)	54 ± 59	57 ± 67	55 ± 67	NS
SGGT concentration (IU/dl)	19 ± 16	33 ± 26	38 ± 71	NS
Body mass index (kg/m <sup>2</sup> )	26 ± 4.9	25.2 ± 4.5	24.3 ± 3.1	NS
Cold ischemia time (min)	309 ± 134	285 ± 92	404 ± 159	.004
Donor Risk index	1.2 ± 0.72	1.08 ± 0.7	1.06 ± 0.72	NS
Intraoperative transfusions				
Packed red cells (units)	6.0 ± 7.2	5.9 ± 3.5	13.7 ± 12.7	.001
Fresh frozen plasma (mL)	3,291 ± 2,885	2,419 ± 2,184	4,606 ± 4,212	<.05
Packed platelets (units)	5.4 ± 7	3.4 ± 6	5.2 ± 9	NS
Infection after ReLT (during hospital stay)	75%	64.3%	60%	NS
Bacterial	62.5%	57.1%	52.9%	NS
Viral	29.2%	14.3%	12.9%	NS
Fungal	12.5%	0%	11.4%	NS
Medical complications after ReLT	79.2%	71.4%	70%	NS
Need for surgery after ReLT	20.8%	28.6%	35.7%	NS
Hospital stay after ReLT (days)	38.4 ± 29.7	35.8 ± 31.3	36.1 ± 29.2	NS
Postoperative mortality	29.2%	14.3%	17.1%	NS

HBV, Hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; ICU, intensive care unit; SGOT, serum glutamic-oxaloacetic transaminase; SGGT, serum gamma-glutamyl transaminase; IU, International Units.

\*Urgent vs semiuurgent and elective.

and simultaneous increase in the acceptance of organs from more marginal or extended-criteria donors. In our series, the rate of ReLT for PNF was stable over time, independent of the ever-increasing rate of marginal donors that were used. ReLT for PNF may, in fact, increase indirectly the total donor pool by providing a sort of safety net in the case that the extended-criteria organ fails.

Vascular complication, primarily due to HAT, was one of the chief causes for urgent ReLT in our series. This observation is most likely a reflection of our policy to consider early ReLT in order to manage this complication and to preempt other available treatments that might delay the decision for ReLT and, thus, worsen the patient's prognosis. Absolute indications for ReLT due to HAT were

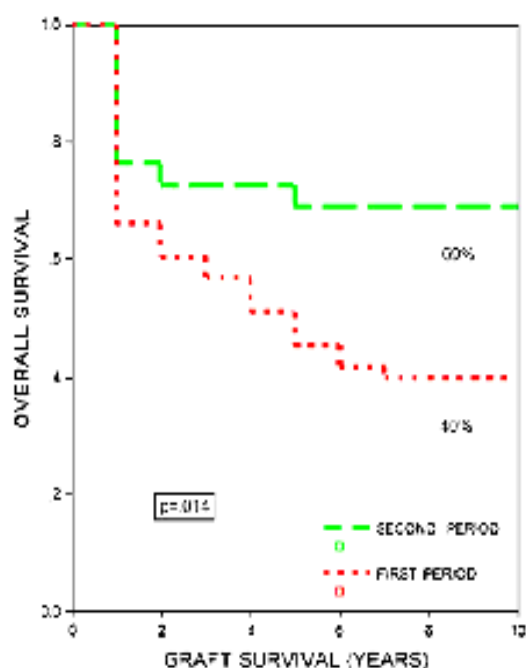


Fig 1. Retransplantation actuarial graft survival according to periods.

similar in both periods: 5/507 (0.9%) and 8/719 (1.1%), though percentage-wise it was greater in the second period, due to decrease in the incidence of chronic rejection and subsequent ReLT of this etiology.

In general, chronic rejection as a cause of hepatic allograft failure has decreased notably in recent years, in all likelihood due to advances in immunosuppressive therapy and to more sensitive means of detecting and diagnosing rejection. Our series confirms this fact, and chronic rejection was, furthermore, the only indication for ReLT that significantly decreased in incidence between the early and later periods.

The increasing incidence of recurrent viral disease, primarily HCV, as an indication for ReLT is a point of controversy within the liver transplant community. As HCV recurrence is nearly universal and the progression to cirrhosis seems to be accelerated in allografts with respect to the primary process in the native liver,<sup>10</sup> it can be expected that the need to perform ReLT for HCV recurrence will only increase. Regarding this point, some authors have even warned that, in the future, the demand presented by this indication alone could surpass the number of available liver grafts.<sup>7</sup> As one approach to deal with the increasing need for ReLT in these patients with recurrent HCV disease, it has been proposed that ReLT for HCV

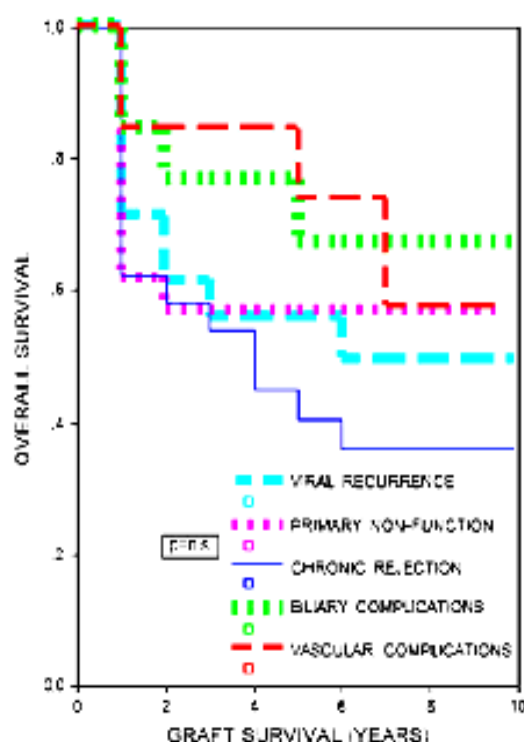


Fig 2. Retransplantation actuarial graft survival according to indications.

recurrence should be restricted to only those patients with a good prognosis, in order to maximize the use of scarce organs.<sup>6,11</sup> In our series, however, we did not find a worse survival among this group of patients undergoing elective ReLT, most likely the result of our institutional candidate selection policy for ReLT. Moreover, ReLT for HCV recurrence had an overall graft survival at 5 years of nearly 60%, a fact that seems to confirm the feasibility and utility of ReLT for HCV recurrence under select conditions.

The interval between primary LT and ReLT is related closely to the cause of ReLT, as well as to both patient and graft outcomes. PNF and vascular complications, HAT in particular, were the principal causes for which urgent and semiurgent ReLT were performed, respectively, while the remainder of the potential indications were confined primarily to the group of elective ReLT, results which are similar to those of other major series.<sup>5,20,21</sup> There were no survival differences, however, among the 3 groups. A decrease in the MELD score and an increase in the UNOS Rosen risk score were observed as the time between LT and ReLT increased, a difference that reached statistical significance when the urgent group was compared

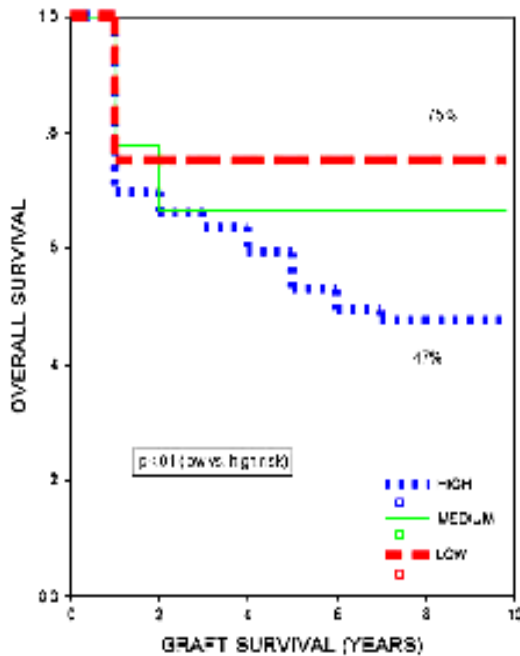


Fig 3. Retransplantation actuarial graft survival according UNOS to Rosen score risk groups.

with the other two. This seemingly paradoxical situation, in which urgent patients with very poor clinical profiles tend to have a good prognosis, can be explained most likely by the brevity of the waiting period for these patients to receive a new liver. The greater need for intraoperative transfusions and the greater cold ischemia time of the graft in the elective group suggests that the procedure in these patients was more complicated technically, a fact that other authors have pointed out.<sup>2</sup>

There were significant differences in terms of graft survival between the two periods, suggesting an improvement in ReLT results with time. As other authors have mentioned, this fact is attributable likely to improvements in operative technique, anesthesia, post-operative intensive care, immunosuppression, and antibiotic management.<sup>5,18,21</sup> Also, a decrease in intraoperative transfusions was present in the second period, suggesting advances in anesthetic care and operative technique. Interestingly, there was a greater rate of medical complications in the second period, perhaps due to more improved means for their detection.

Donor characteristics significantly impact LT outcomes<sup>22</sup>; indeed, the risks from the combination of characteristics have been quantified recently.<sup>14</sup> Some authors have also attempted to design a model specifically for ReLT.<sup>23</sup> In our

series, ReLT outcomes improved with time despite using poorer quality donors. This observation suggests that improvements in perioperative management, surgical expertise, and better immunosuppression can overcome the predicted deleterious effect of using poorer quality donors and would suggest that marginal donors should not be excluded for ReLT recipients; however, care should be taken with this assumption because the basal status of the ReLT candidate should be also taken into account.<sup>24</sup>

One of the main disadvantages of ReLT is that the procedure is associated with up to a 30% decrease in patient survival versus primary LT. Our group published results previously that reflected an overall decrease in survival when patients undergoing ReLT were compared with those undergoing a first procedure, though the difference decreased slightly with follow-up time. In spite of these poor results, it is important to point out that many other series have shown significantly better outcomes in later periods, a fact that reflects improvements in the selection and management of these patients and supports the continued practice of ReLT.

Several authors have used multivariate methods of data analysis to identify risk factors and build strategies that predict outcomes in patients undergoing ReLT; these studies have served subsequently as key tools in the process of deciding whether or not to perform the procedure.<sup>9,15,16</sup> From these studies, it can be concluded that the timing of the procedure, the preoperative presence of multiorgan failure, and the quality of the new graft are the main factors influencing outcomes of ReLT. Some of these prognostic models have been validated by other series, but none of them has been shown conclusively to be superior to any other.<sup>9</sup>

In our study, the MELD score was significantly greater in the urgent group, seemingly a reflection of the effects that a non-functioning graft has in an already sick patient and a confirmation of the need to replace the organ as rapidly as possible. Moreover, the UNOS Rosen score was less in this group, reflecting the utility of this score in the decision to do a ReLT in these patients. Semiurgent patients had similar MELD, but lesser UNOS Rosen scores when compared with elective patients, further supporting the argument that ReLT needs to be restricted in the former group. Nonetheless, even high-risk patients did not have a significantly worse survival than those of medium-risk, achieving 5-year survival rates greater than 50%. This fact supports our policy of offering ReLT to high-risk

patients, provided that they do not have any other factors associated with a poor prognosis. Finally, restricting ReLT due to HCV recurrence to patients with non-early recurrence, a Rosen score less than 20.5, and a positive response to antiviral treatment appears to be a good policy in order to obtain respectable survival outcomes in this complicated and very large group of patients.

In summary, the indications for ReLT have changed over time, with better results being achieved in more recent years. Candidate selection in elective ReLT is critical to improving the results, although current criteria do not allow for the identification of a single patient subset in which ReLT would be contraindicated.

#### REFERENCES

1. Biggins SW, Beldecos A, Rabkin JM, Rosen HR. Retransplantation for hepatic allograft failure: prognostic modeling and ethical considerations. *Liver Transpl* 2002;8:313-22.
2. Lerner S, Markmann J, Jurim O, Busutil RW. Retransplantation. In: Busutil RW, Klimnalm GB, editors. *Transplantation of the liver*. 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 2005. p. 767-75.
3. United Network for Organ Sharing Transplantation. Available from: [www.unos.org](http://www.unos.org)
4. 6ª Memoria de Resultados del Registro Español de Trasplante Hepático. 1984-2002.
5. Markmann JF, Markowitz JS, Versiz H, Morrissey M, Farmer DG, Farmer DA, et al. Long-term survival after retransplantation of the liver. *Ann Surg* 1997;226:408-18.
6. Lladó L, Castellote J, Figueras J. Is retransplantation an option for recurrent hepatitis C cirrhosis after liver transplantation? *J Hepatol* 2005;42:468-72.
7. Wall WJ. Recurrent disease after liver transplantation: implications for the future. *Liver Transpl Surg* 1997;6:362-7.
8. Markmann JF, Gornbrein J, Markowitz JS, Levy MF, Klimnalm GB, Versiz H, et al. A simple model to estimate survival after retransplantation of the liver. *Transplantation* 1999;67:422-30.
9. Rosen HR, Prieto M, Casanovas-Taltavull T, Cuervas-Mons V, Guckelberger O, Muesas P, et al. Validation and refinement of survival models for liver retransplantation. *Hepatology* 2008;38:460-9.
10. Margarit C. Retrasplante hepático. *Med Clin (Barc)* 2005; 124:733-4.
11. Zimmermann MA, Ghobrial RM. When shouldn't we retransplant? *Liver Transpl* 2005;11:S14-20.
12. Ghobrial RM. Changing faces of liver retransplantation: it is all about selection. *Liver Transpl* 2007;13:188-9.
13. Amador A, Charco R, Marti J, Ferrer J, Mans E, Fondevila C, et al. One thousand liver transplants: the Hospital Clinic experience. *Transplant Proc* 2005;37:3916-8.
14. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, DeRoy MA, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a Donor Risk Index. *Am J Transpl* 2006;6:788-90.
15. Rosen HR, Madden JP, Martin P. A model to predict survival following hepatic retransplantation. *Hepatology* 1999;29: 365-70.
16. Yao FY, Saab S, Bass NM, Hirose R, Ly D, Terrault N, et al. Prediction of Survival after liver retransplantation for late graft failure based on preoperative prognostic scores. *Hepatology* 2004;39:230-8.
17. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003;124: 91-6.
18. Azoulay D, Linhares MM, Huguet E, Dehart V, Castaing D, Adam R, et al. Decision for retransplantation of the liver: An experience- and cost-based analysis. *Ann Surg* 2002; 236:715-21.
19. Berenguer M, Prieto M, Rayon JM, Mora J, Pastor M, Ortiz V, et al. Natural history of clinically compensated HCV-related graft cirrhosis following liver transplantation. *Hepatology* 2000;32:852-8.
20. Pfluzmann R, Benschmidt B, Langrehr JM, Schumacher G, Neuhaus R, Neuhaus P. Trends and experiences in liver retransplantation over 15 years. *Liver Transpl* 2007;13: 248-57.
21. Doyle HR, Morelli F, McMichael J, Doria C, Aldrighetti L, Stanz TE, et al. Hepatic retransplantation—an analysis of risk factors associated with outcomes. *Transplantation* 1996;61:1499-505.
22. Gruenberger T, Steininger R, Sautner T, Minlböck M, Mühlbacher F. Influence of donor criteria on postoperative graft function after orthotopic liver transplantation. *Transpl Int* 1994;7(Suppl 1):S672-4.
23. Northup PG, Pruen TL, Kashner DM, Argo CK, Berg CL, Schmitt TM. Donor factors predicting recipient survival after liver retransplantation: the retransplant donor risk index. *Am J Transpl* 2007;7:1984-8.
24. Rull R, Vidal O, Mombán D, González FX, López-Boado MA, Fuster J, et al. Evaluation of potential liver donors: limits imposed by donor variables in liver transplantation. *Liver Transpl* 2008;9:389-93.

### **3.2 Estudio 2:**

**Effects of graft quality on non-urgent liver retransplantation survival: should we avoid high-risk donors?**

**Martí J, Fuster J, Navasa M, Ferrer J, Rimola A, Pelegrina A, Fondevila C, Garcia-Valdecasas JC.**

#### **Resumen:**

En este estudio se analizaron 80 ReTH no urgentes durante un período de estudio de 22 años. De manera similar al estudio previo, se dividió la serie en 2 períodos de igual duración y se calculó para todos los pacientes el MELD, la puntuación del modelo validado de Rosen, la de Briceño y el DRI. Se focalizó la atención del estudio en el efecto de la calidad del donante en la supervivencia del injerto dividiendo los injertos en injertos de alto (DRI superior a 1.8) y de bajo riesgo (DRI inferior a 1.8). Además, se realizó un estudio multivariado de la supervivencia del injerto incluyendo factores relacionados con el receptor y el donante. Se observó de nuevo el cambio de indicaciones con el tiempo (disminución del rechazo crónico del injerto, aumento de complicaciones biliares) y el empeoramiento de la calidad de los donantes (reflejado principalmente en el aumento de la edad de los donantes y del DRI) pero sólo se observó una tendencia a la mejoría de resultados del ReTH no urgente con el transcurso del tiempo. Al analizar el efecto de la calidad de los injertos se observó que los injertos de alto riesgo tendían a tener peores resultados de supervivencia y que este efecto era estadísticamente significativo en el primer periodo de estudio pero este

efecto desaparecía en el segundo período, por lo que actualmente se justificaría el uso de injertos de alto riesgo en ReTH. Sin embargo, una edad del donante superior a 60 años se asociaba a una peor supervivencia del injerto, lo que podría desaconsejar siempre que fuera posible el uso de injertos procedentes de dichos donantes en ReTH no urgentes con objeto de mejorar los resultados.

## Effects of Graft Quality on Non-Urgent Liver Replantation Survival: Should We Avoid High-Risk Donors?

Josep Martí · Josep Fuster · Miquel Navasa ·  
Joana Ferrer · Antoni Rimola · Amalia Pelegrina ·  
Constantino Fondevila · Juan Carlos Garcia-Valdecasas

© Société Internationale de Chirurgie 2012

### Abstract

**Background** Few studies have studied the effects of graft quality on non-urgent liver retransplantation (ReLT) outcomes. We aimed to analyze graft characteristics and survival in non-urgent ReLT and the effect of using grafts with extended criteria on survival.

**Methods** Eighty non-urgent ReLT were performed from June 1988 to June 2010. The whole series was divided by identical time periods to study time-related effects. We assessed graft quality with donor risk index (DRI) and Briceno scores and recipient status with the Model for End-stage Liver Diseases and Rosen scores. Low and high-risk grafts were defined by a DRI cutoff of 1.8.

**Results** Graft survival was similar in both periods (1-, 5-, and 10-year graft survivals: 73.5, 46.9, and 40.8 versus 71, 47.7, and 47.7%,  $p = 0.935$ ) although donor quality was worse in the second period (DRI:  $1.35 \pm 0.32$  vs.  $1.66 \pm 0.34$ ,  $p < 0.001$ ). In the first period high-risk grafts did worse than low-risk grafts (5-year survival: 0 vs. 54.5%,  $p = 0.002$ ) while in the second period outcomes were similar (5-year survival: 48.6 vs. 56.7 %,  $p = 0.660$ ). Donor age was the only independent donor factor for graft survival, with lower survival when using grafts from donors over 60-years-old.

**Conclusions** Graft quality in ReLT has worsened with time mainly because of older donors but nowadays the use of high-risk grafts in non-urgent ReLT is not associated

with worse graft survival because of better perioperative management. Moreover of being selective on recipient conditions, care should be taken when using grafts from donors over 60-years-old for non-urgent ReLT.

### Introduction

Liver retransplantation (ReLT) is the only therapeutic option that offers a long-term survival chance to patients suffering from liver graft failure. However, ReLT is associated with lesser survival [1, 2] and greater costs [3] when compared with primary liver transplant (LT), and these results have led to debate over its utility for some specific indications such as recurrence of hepatitis C virus (HCV) disease [4, 5]. The use of grafts for urgent ReLT indications related to technical problems such as primary non-function and acute vascular complications are usually not controversial because of the cause of the failure itself. However, with nonurgent ReLT indications the current organ shortage situation raises distributive concerns about the appropriateness of using another graft for patients who have already benefited from a functional one [6–8]. Although the use of grafts from extended criteria donors (ECDs) has become the most important strategy to increase the donor pool, many studies in LT have showed that ECD grafts have worse outcome than non-ECD grafts. Consequently, some authors have suggested that ECD grafts be restricted to specific indications [9, 10].

In the case of urgent ReLT, patient is usually so sick that the need to save recipient's life leads to the use of these grafts regardless of fears over their quality. With nonurgent ReLT, however, the patient is usually enlisted in a common LT waiting list, with the possibility to refuse a low-quality graft without major immediate consequences. The use of

J. Martí · J. Fuster (✉) · M. Navasa · J. Ferrer · A. Rimola ·  
A. Pelegrina · C. Fondevila · J. C. Garcia-Valdecasas  
Liver Surgery and Transplantation Unit, Institut de Malalties  
Digestives i Metabòliques, IDIBAPS, Hospital Clínic i  
Provincial, CIBERehd, University of Barcelona, Villarroel,  
170, 08036 Barcelona, Spain  
e-mail: jfuster@clinic.uh.es

ECD grafts in ReLT patients theoretically combines a graft with worse expected long-term graft outcome and an a priori less successful transplantation procedure, so it seems logical to avoid this combination based on the predicted results. However, at the present time only a few studies have addressed the effects of ECD characteristics in nonurgent ReLT outcomes [11, 12], and none has specifically studied the simultaneous influence of graft quality, recipient status, and time-dependent perioperative improvements on graft survival, which would make the decision of using ECD grafts in ReLT more acceptable.

For all these reasons, the aims of our study were to compare the differences over the time of grafting and the recipient's characteristics and graft survival in patients undergoing nonurgent ReLT in our institution. We analyzed the effects of extended criteria on graft survival and describe the simultaneous effect of donor and recipients' characteristics and time-related changes on graft survival in nonurgent ReLT patients.

## Materials and methods

Between June 1988 and June 2010, a total of 1,599 LTs were performed in 1,484 patients at our institution. Among them, 126 ReLTs (7.9 %) were performed in 115 patients, with 10 patients receiving a third graft and 1 a fourth graft. Only nonurgent ReLT patients, defined as those with an interval between ReLT and the previous LT or ReLT of >90 days [13], were selected for the study.

### Retransplant data

Preoperative, intraoperative, and postoperative data were gathered from our prospectively collected LT database and analyzed retrospectively. The entire series of patients was divided between two periods of identical duration to study the time effect on ReLT: The first period was from June 1988 to June 1999, and the second period was from July 1999 to June 2010.

We studied recipient pre-ReLT status by calculating the Model for End-stage Liver Diseases (MELD) score [14] and the internationally validated Rosen score [15]. MELD score, commonly used to establish patient priority, can be applied to LT and ReLTs as it usefully predicts 3 month survival in patients with end-stage liver disease while on the waiting list. We defined a high MELD score as one >19 because it is the agreed-upon value by the three LT centers in our geographic area to prioritize patients for a common LT waiting list. The Rosen prognostic model can be applied only to nonurgent ReLT and is based on the interval from LT to ReLT and the recipient's age and serum bilirubin and creatinine concentrations. This score

divides patients into a low-risk group (score <16), a medium-risk group (16–20), and a high-risk group (>20). Although the Rosen score was internationally validated in 2003, in our study we retrospectively performed Rosen score calculation on all cases.

Similarly to the recipient's status, we studied graft quality by means of the donor risk index (DRI) [9] and Bricetto score [16]. The DRI has shown to be a useful tool to grade graft quality according to preoperative donor characteristics, although validation in European centers is still lacking mainly because of demographic and allocation differences with American centers. Although no absolute cutoff point has been defined that clearly divided grafts into low- and high-risk categories, we set the cutoff point at 1.8 because in the original work 1 year graft survival was described to be <75 % above this DRI value. In a similar direction, the Bricetto score uses a simpler formula than DRI and takes into account the presence of marginal characteristics such as donor age, intensive care unit (ICU) stay, cold ischemia time, inotropic drug use, presence of hypotensive episodes, and serum sodium, bilirubin, alanine aminotransferase (ALT), and aspartate aminotransferase (AST) levels. In this model, higher scores are related to lower graft survival; and the presence of more than three factors with marginal characteristics is associated with a higher risk of graft failure.

### Criteria for non-urgent ReLT

Similarly to other institutions, our criteria have evolved over time. The general indications for enlisting a patient for nonurgent ReLT are the presence of severe progressive liver dysfunction and the absence of any major contraindications for LT. After its international validation in 2003 [15], our institution adopted the Rosen model as a tool for guiding the evaluation of non-urgent ReLT candidates. It restricts the use of ReLT to patients with a score <20.5, which is associated with an estimated 12 month survival rate of >50 % according to the original work. Additional concerns are taken into account when considering ReLT for HCV recurrence. In such patients, fibrosing cholestatic hepatitis or early HCV recurrence (defined as <2 years between the first LT and the diagnosis of severe recurrence) with nonresponse to antiviral treatment are considered formal contraindications to ReLT.

### Liver grafts acceptance and allocation policy

As previously reported [17], the criteria for acceptance of potential donor grafts have also changed over time at our institution. The allocation policy in our region was initially based on the inclusion date in the waiting list, but it was changed in 2007 to a "sickest first" determined by the recipient's MELD score. However, our institution does not



have any specific matching policy for LT or ReLT regarding graft quality and recipient status.

#### Statistical analysis

Categorical variables were compared using the  $\chi^2$  or Fisher's exact test. Continuous variables were expressed as the mean  $\pm$  standard deviation and compared using Student's *t* test and analysis of variance (ANOVA). When a normal distribution was not present, continuous variables were expressed as the median and range and compared using the Mann-Whitney *U*-test. Graft actuarial survival was calculated using the Kaplan-Meier method. Log-rank test and Cox's proportional hazard model were used to perform univariate graft survival analysis of categorical and continuous variables, respectively. Multivariate survival analysis was calculated using a backward stepwise Cox regression model, including all significant preoperative factors at univariate analysis and excluding composed variables such as the DRI and MELD score. A value of  $p < 0.05$  was considered significant in all tests. All statistical analyses were performed with the Statistical Package for the Social Sciences version 13.0 for Windows (SPSS, Chicago, IL, USA).

## Results

During the study period there were 80 nonurgent ReLTs performed in 72 patients. Seven patients received a third graft, and one patient received a fourth graft. Median follow-up was 11.4 years (1.3–19.3 years).

#### ReLT demographics

The ReLT actuarial graft survivals at 1, 5, and 10 years were 73, 47, and 42 %, respectively. The corresponding actuarial patient survivals were 74, 55, and 50 %, respectively (Table 1).

Most of the patients in our series were men, and the most common indications for ReLT were chronic rejection, viral (HBV and HCV) recurrence, and chronic biliary complications. Most of the patients had a low-risk MELD score, and all but one patient had a low Rosen score. No patient (including those undergoing ReLT before 2003) had a Rosen score  $>20.5$ .

The mean age of the donors was around 40 years. The main cause of donor death was cerebrovascular accident. The mean ICU stay, liver function tests, body mass index, and cold ischemia time were low, although there was a high rate of vasoactive drug use. Average DRI and Bricetto score were low, with only 21.3 % of grafts classified as high risk or marginal by these two scores.

#### Differences in ReLT by era

There were 49 ReLTs (7.1 %) during the first period and 31 (3.4 %) during the second period (Table 2). Graft survival was similar in the two periods: 1, 5, and 10 year graft survivals were 73.5, 46.9, and 40.8 versus 71, 47.7, and 47.7 %, respectively ( $p = 0.935$ ). There were more male recipients during the second period. ReLT was undertaken for chronic rejection most frequently during the first period and for biliary complications during the second period. The MELD score was similar for the two periods, but the Rosen score was higher during the second period. The DRI and donor age were higher during the second period, and consequently there were more high-risk donor grafts. Ischemia times did not differ between the two periods.

Intraoperative consumption of blood products was lower during the second period, and there was a trend toward fewer infections during the postoperative period for the second period (67.3 vs. 45.2 %,  $p = 0.05$ ), which was significant only when analyzing bacterial infections alone (36.7 vs. 64.5 %,  $p = 0.015$ ). The complication rate was similar for the two periods, but acute rejection episodes (with or without steroid treatment) and hospital stay were lower during the second period.

#### Differences by DRI risk groups

In all, 63 of the donated grafts (78.8 %) were low-risk grafts and 17 (21.2 %) were high-risk grafts. There were no differences in recipients' demographic characteristics between high- and low-risk donor grafts except that recipients were older in the high-risk group. MELD and Rosen scores were similar in the two groups. The low-risk group had higher preoperative bilirubin [9.3 (0.5–84.9) vs. 2.9 (0.3–29.8) mg/dl,  $p = 0.023$ ] and alkaline phosphatase [1,057 (205–6,117) vs. 548 (283–2,821) U/l,  $p = 0.03$ ] levels but lower glucose levels [94 (42–445) vs. 110 (52–322) mg/dl,  $p = 0.031$ ] (Table 3).

The donor age was higher in the high-risk group, and consequently donors  $>60$  years old (this division coming from the Bricetto score) were also more frequent. The most common cause of donor deaths among those giving high-risk grafts was cerebrovascular accident, whereas among those giving low-risk grafts died from a closed head injury or cerebrovascular accidents (accounting for similar proportions). Concerning biochemical characteristics, patients in the high-risk group had lower liver function tests values.

There were no differences between low- and high-risk donor grafts regarding warm or cold ischemia time, consumption of intraoperative blood products, or postoperative results. There was a nearly significant trend ( $p = 0.059$ ) for better graft survival in patients who received low-risk donor grafts (Fig. 1). Interestingly, during the first period the high-

**Table 1** ReLT demographic characteristics

Parameter	Data
<b>Recipient characteristics</b>	
Age (years)	47.3 ± 12.2
Sex (M/F)	55/25
<b>ReLT indication (no.)</b>	
Vascular complications	2 (2.5 %)
Biliary complications	18 (22.5 %)
Chronic rejection	25 (31.3 %)
Viral recurrence (HCV, HBV)	23 (28.8 %)
Cholestatic/autoimmune recurrence	5 (6.3 %)
Other causes	7 (8.8 %)
Pretransplant location (home/hospital/ICU)	30/30/20
MELD score	16 (5–33)
MELD score > 19	27 (33.8 %)
Rosen score	11.9 ± 2.9
Rosen risk group (low/medium)	79/1
<b>Donor characteristics</b>	
Age (years)	43.4 ± 20.6
Sex (M/F)	40/40
<b>Cause of death (no.)</b>	
Close head injury	28 (35 %)
Cerebrovascular accident	44 (55 %)
Anoxia, other	8 (10 %)
Length of ICU stay (days)	2 (0.5–42.0)
Use of vasoactive drugs	81 %
<b>Biochemistry</b>	
SGOT activity (IU/dl)	35 (10–387)
SGPT activity (IU/dl)	31 (7–626)
Bilirubin (mg/dl)	0.7 (0.3–14.0)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.5 ± 3.4
Cold ischemia time (min)	41.1 ± 15.4
Donor risk index (DRI)	1.47 ± 0.36
High risk DRI (no.)	17 (21.3 %)
Briceño score	1 (0–5)
<b>Briceño score (no.)</b>	
0	15 (18.8 %)
1	33 (41.3 %)
2	15 (18.8 %)
≥ 3	17 (21.3 %)
<b>Briceño ECD criteria (no.)</b>	
Donor > 60 (years)	23 (28.8 %)
Bilirubin > 2 mg/dl, AST > 140, or ALT > 170	7 (8.8 %)
Na > 155 mEq/L	7 (8.8 %)
Cold ischemia time > 12 h	5 (6.3 %)
ICU stay > 4 (days)	16 (20 %)

**Table 1** continued

Parameter	Data
High inotropic drug use	20 (25 %)
Hypotension episodes	14 (17.5 %)

Results are expressed as mean ± SD or the median (range)

ReLT liver retransplantation, HCV hepatitis C, virus, HBV hepatitis B virus, ICU intensive care unit, SGOT serum glutamic oxalate transaminase, SGPT serum glutamic pyruvic transaminase, BMI body mass index, DRI donor risk index, ECD extended criteria donor, AST aspartate aminotransferase, ALT alanine aminotransferase

risk donor grafts did worse than the low-risk donor grafts (5 year survival: 0 vs. 54.5 %,  $p = 0.002$ ), whereas during the second period graft outcomes were similar (5 year survival: 48.6 vs. 56.7 % respectively,  $p = 0.660$ ) (Fig. 2).

No differences in graft survival were found because of undergoing previous ReLT or not (5 year graft survival: 37.5 vs. 48.2 %,  $p = 0.952$ ). ReLT performed because of HCV recurrence (20 procedures) had outcomes similar to those undertaken for the other indications (5 year graft survival: 42.4 vs. 48.5 %,  $p = 0.882$ ). High-risk donor grafts had outcomes similar to those for the low-risk donor grafts in patients undergoing ReLT for HCV recurrence (5 year graft survival: 37.5 vs. 42.9 %,  $p = 0.649$ ). When observing the effect of donor age, there was only a trend for lower graft survival when the donors were > 60 years old (5 year graft survival: 16.7 vs. 54.4 %,  $p = 0.210$ ).

#### Univariate and multivariate graft survival analysis

When performing a univariate analysis of the recipient's characteristics (including composed variables such as MELD), only serum glutamic oxaloacetic transaminase (SGOT) [hazard ratio (HR) 1.002, confidence interval (CI) 1.000–1.003,  $p = 0.033$ ], bilirubin (HR 1.017, CI 1.001–1.034,  $p = 0.039$ ) and glucose (HR: 1.007, CI: 1.002–1.012,  $p = 0.005$ ) correlated with graft survival. Among donor characteristics only the use of dobutamine during donor maintenance (5 year graft survival 0 vs. 74 %,  $p = 0.028$ ) and donor age > 60 years (5 year graft survival 19.9 vs. 56.8 %,  $p = 0.005$ ) were associated with poorer graft survival. At multivariate graft survival analysis (Table 4), donor age < 60 / > 60 years and recipient bilirubin were the only significant independent variables affecting graft survival. When analyzing other risk characteristics included in Briceño score in donors > 60 years ( $n = 23$ ), we found only a trend ( $p = 0.054$ ) toward worse graft outcomes in donors with an ICU stay > 4 days.

**Table 2** ReLT characteristics according to time period

Parameter	First period (n = 49)	Second period (n = 31)	p
<b>Recipient characteristics</b>			
Age (years)	44.3 ± 13.1	54.4 ± 10.8	<0.001
Sex (M/F)	29/20	26/5	0.020
ReLT indication (no.)			0.011
Vascular complications	2 (4.1 %)	0 (0 %)	
Biliary complications	7 (14.3 %)	11 (35.5 %)	
Chronic rejection	22 (44.9 %)	3 (9.7 %)	
Viral recurrence (HCV, HBV)	13 (26.5 %)	10 (32.3 %)	
Cholestatic/autoimmune recurrence	2 (4.1 %)	3 (9.7 %)	
Other	3 (6.1 %)	4 (12.9 %)	
MELD score	16 (6–33)	15 (5–32)	0.894
MELD score >19	18 (36.7 %)	9 (29 %)	0.478
Rosen score	11.0 ± 2.9	13.2 ± 2.3	0.001
Rosen risk group (low/medium)	48/1	31/0	0.423
<b>Donor characteristics</b>			
Age (years)	36.3 ± 19.6	54.5 ± 17.2	<0.001
Donors > 60(years) (no.)	9 (18.4 %)	14 (45.2 %)	0.013
Sex (M/F)	26/23	14/17	0.488
Cause of death (no.)			<0.001
Closed head injury	27 (55.1 %)	1 (3.2 %)	
Cerebrovascular accident	19 (38.8 %)	25 (80.6 %)	
Anoxia, others	3 (6.1 %)	5 (16.1 %)	
ICU stay (days)	2 (0.5–21.0)	2 (1–42)	0.539
Use of vasoactive drugs	78.4 %	77.3 %	0.603
Cold ischemia time (min)	379 ± 176	356 ± 132	0.643
Warm ischemia time (min)	67 ± 30	66 ± 36	0.521
Donor Risk Index	1.35 ± 0.32	1.66 ± 0.34	<0.001
High Risk Donor Index (no.)	5 (10.2 %)	12 (38.7 %)	0.002
Briceño score	1 (0–5)	1 (0–5)	0.179
Marginal grafts (Briceño score ≥3)	12 (24.5 %)	5 (16.1 %)	0.373
<b>Intraoperative/postoperative features</b>			
<b>Blood products transfusion</b>			
Red blood cells (packed units)	10.5 (3–68)	6 (0–38)	0.043
Fresh frozen plasma (ml)	3,840 (0–22,060)	2,700 (0–15,000)	0.256
Platelets (packed units)	0 (0–40)	0 (0–20)	0.043
Patients with complications (no.)	31 (63.3 %)	25 (80.6 %)	0.098
Overall post-ReLT infection (no.)	33 (67.3 %)	14 (45.2 %)	0.050
Bacterial	31 (63.3 %)	11 (35.5 %)	0.015
Fungal	6 (12.2 %)	2 (6.5 %)	0.400
Viral	7 (14.3 %)	2 (6.5 %)	0.280
Other	1 (2 %)	0	
<b>Post-ReLT rejection (no.)</b>			
Overall rejection	28 (57.1 %)	7 (22.6 %)	<0.001
Rejection needing steroids	24 (49 %)	0	<0.001
Need for surgery after ReLT (no.)	19 (38.8 %)	8 (25.8 %)	0.232
Total stay after ReLT (days)	33 (16–80)	23 (11–93)	0.004
Postoperative mortality (no.)	9 (18.4 %)	4 (12.9 %)	0.389

Results are expressed as the mean ± SD or the median (range)

MELD model for end-stage liver diseases

**Table 3** ReLT characteristics according donor risk degree

Parameter	Low-risk (n = 63)	High-risk (n = 17)	p
<b>Recipient characteristics</b>			
Age (years)	46.1 ± 13	52.0 ± 7.2	0.017
Sex (M/F)	42/21	13/4	0.439
ReLT indication (no.)			0.368
Vascular complications	1 (1.6 %)	1 (5.9 %)	
Biliary complications	12 (19 %)	6 (35.3 %)	
Chronic rejection	22 (34.9 %)	3 (17.6 %)	
Viral recurrence (HCV, HBV)	18 (28.6 %)	5 (29.4 %)	
Cholestatic/autoimmune recurrence	5 (7.9 %)	0	
Other	5 (7.9 %)	2 (11.8 %)	
MELD score	16 (6–33)	13 (5–29)	0.058
MELD score >19	23 (36.5 %)	4 (23.5 %)	0.315
Rosen score	11.6 ± 3.0	12.9 ± 1.7	0.110
<b>Donor characteristics</b>			
Age (years)	36.6 ± 17.5 (6–78)	68.2 ± 7.8 (52–80)	<0.001
Donor >60 (years)	7 (11.1 %)	16 (79.1 %)	<0.001
Cause of death (no.)			0.020
Close head injury	27 (42.6 %)	1 (5.9 %)	
Cerebrovascular accident	29 (46 %)	15 (88.2 %)	
Anoxia, others	7 (11.1 %)	1 (5.9 %)	
ICU stay (days)	2 (0.5–42.0)	1 (1–9)	0.201
Use of vasoactive drugs (%)	80.6 %	82.4 %	0.874
<b>Biochemistry</b>			
SGOT activity (IU/dl)	39 (11–387)	25 (10–46)	0.025
SGPT activity (IU/dl)	35 (8–626)	17 (7–38)	0.001
Bilirubin concentration (mg/dl)	0.7 (0.3–3.1)	0.9 (0.4–14)	0.509
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.2 ± 3.3	25.4 ± 3.8	0.242
Cold ischemia time (min)	396 ± 154	462 ± 150	0.115
Warm ischemia time (min)	66 ± 33	66 ± 35	0.697
Briceño score	1 (0–5)	1 (1–3)	0.623
Marginal grafts (Briceño score ≥3)	14 (22.2 %)	3 (17.6 %)	0.682
<b>Intraoperative/postoperative features</b>			
<b>Blood products transfusion</b>			
Red blood cells (packed units)	10 (0–68)	5 (2–38)	0.333
Fresh frozen plasma (ml)	3,570 (0–22,060)	3,000 (0–12,000)	0.910
Platelets (packed units)	0 (0–40)	0 (0–20)	0.837
Patients with complications (no.)	44 (69.8 %)	12 (70.6 %)	0.952
Overall post-ReLT infection (no.)	36 (57.1 %)	11 (64.7 %)	0.574
Bacterial	32 (50.8 %)	10 (58.8 %)	0.556
Fungal	6 (9.5 %)	2 (11.8 %)	0.785
Viral	8 (12.7 %)	1 (5.9 %)	0.430
Other	1 (1.6 %)	0	0.601
<b>Post-ReLT rejection (no.)</b>			
Overall rejection	29 (46 %)	6 (35.2 %)	0.447
Rejection needing steroids	21 (33.3 %)	3 (17.6 %)	0.582
Need for surgery after ReLT (no.)	21 (33.3 %)	6 (35.3 %)	0.879
Total stay after ReLT (days)	31 (11–80)	28 (15–93)	0.742
Postoperative mortality (no.)	12 (19 %)	1 (5.9 %)	0.115

Results are expressed as the mean ± SD or the median (range)

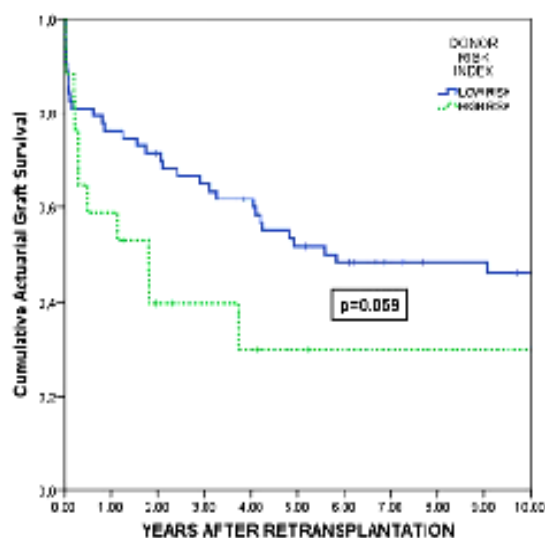


Fig. 1 Graft survival according to donor risk index group

Regarding intraoperative and postoperative events (not included in the multivariate analysis), the presence of a fungal infection during the ReLT postoperative period was associated with lower survival (1 year survival 79.2 vs. 12.5 %  $p = 0.002$ ), whereas suffering from a postoperative infection or a bacterial one reached only near-significance on graft survival ( $p = 0.052$  and  $p = 0.097$ , respectively).

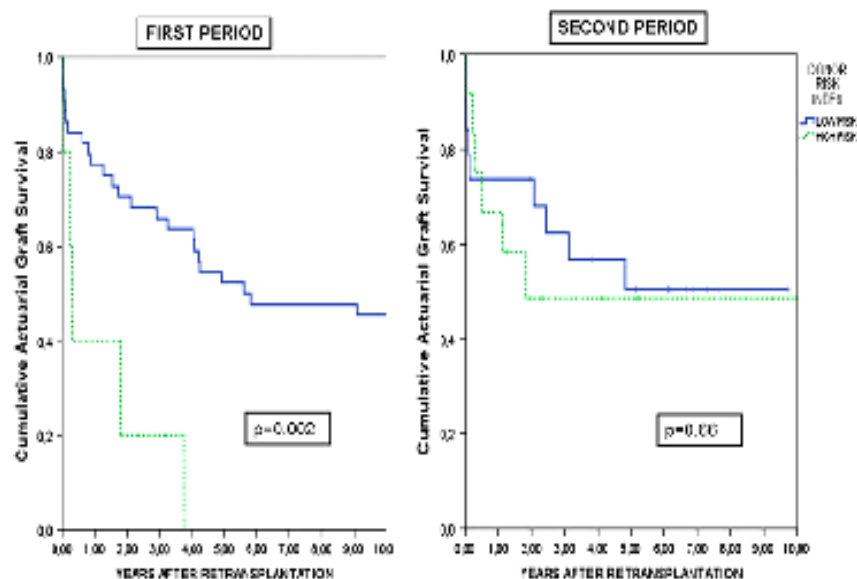
## Discussion

Although the increasing use of grafts from ECD has emerged as a solution to expand the donor pool to address

the current donor shortage, distributive concerns remain about the appropriateness of using grafts for patients who have already benefited from a functional one [6–8]. One of the reasons for these concerns is that theoretical usefulness of ECD grafts for nonurgent ReLT could be seen as somehow contradictory considering the worse expected long-term graft outcome in patients undergoing an already less than successful transplant. Only a few studies have addressed the effects of ECD characteristics in nonurgent ReLT outcomes [11, 12], and none has shown a specific donor characteristic that should contraindicate its use in nonurgent ReLT patients.

Although overall ReLT results have improved during the last years because of advances in operative technique, anesthesia, postoperative intensive care, immunosuppression, and antibiotic management [3, 13, 18, 19], many studies have shown that ReLT outcomes are still worse compared to LT results [1, 2]. Our nonurgent ReLT graft survival compared positively to national LT and ReLT results [2]. However, we did not find improved graft survival over time using nonurgent ReLT as we previously did when reviewing urgent and nonurgent ReLT together [13], probably because the improvement was mainly with urgent ReLT. Nevertheless, we found lower need for ReLT because of chronic rejection, lower consumption of intraoperative blood products, lower acute rejection episodes with or without steroid treatment, and shorter hospital stay during the second period. These data suggest a general, time-related improvement in nonurgent ReLT because of technical advances and a good selection policy by our institution (recipients with low MELD and Rosen scores). Despite the better postoperative results during the second period, however, graft survival did not clearly improve with time. This

Fig. 2 Graft survival according to donor risk index group by time period



**Table 4** Multivariate analysis of graft survival

Parameter	HR	95 % CI for HR	<i>p</i>
Use of dobutamine in donor (vs. no use)	3.225	0.660–1.666	0.145
Donor age $\geq 60$ years (vs. $<60$ years)	2.747	1.447–5.208	0.002
Donor SGOT (U/dl)	1.001	0.999–1.003	0.187
Recipient glucose (mg/dl)	1.004	0.999–1.010	0.126
Recipient bilirubin (mg/dl)	1.022	1.005–1.040	0.010

HR hazard ratio, CI confidence interval

suggests that some factor related to graft quality likely neutralizes the better graft survival anticipated with better recipient selection and perioperative care.

Graft quality has been recognized as one of the main determinants of graft and patient survival [9]. In the current situation of organ shortage, the use of grafts from ECDs has become the most important strategy to increase the donor pool, although some authors have suggested that they be restricted to specific indications because of their worse outcome compared to non-ECD grafts [9, 10]. This graft selection during the waiting list period can be performed only for non-urgent ReLT because for urgent ReLT the first available graft should be used to save the recipient's life regardless of fears over its quality. Graft quality worsened along with time in our series mainly because of the gradual aging of donors and recipients, leading to the use of older donors for ReLT during the second period. Interestingly, high-risk donor grafts had a graft survival rate similar to that of low-risk donor grafts in the overall series (although a trend for worse outcomes during the second period). They clearly had worse outcomes during first period. These observations suggest that graft quality is an important determinant of nonurgent ReLT graft survival, although perioperative improvements in nonurgent ReLT (decreased intraoperative consumption of blood products, bacterial infections, acute rejection episodes, hospital stay) can be cited to oppose the idea of the ECD grafts' negative contribution to overall graft survival. It has to be mentioned that although they were not the objective of this study we also internally analyzed urgent-ReLT in our institution (30 cases) in the same way and found that high-risk donor grafts were not associated with worse graft outcomes, especially during the second period (data not included). For these reasons, we believe that today the use of ECD grafts for nonurgent ReLT should not be completely excluded but that recipient status (as our multivariate analysis showed) should be taken into account when using these grafts.

Donor age is one of the major determinants of graft quality, the importance of which is reflected on graft quality scores [9, 16] and prognostic scores taking into

account recipient and donor characteristics [14]. Old age can be a surrogate for other donor characteristics that affect outcome and thus may act as a confounding factor. In our study age  $>60$  years was the only significant independent donor factor associated with worse graft survival. Although a recipient factor such as the bilirubin level also influenced graft survival, donor age  $>60$  years was an easily identifiable donor characteristic associated with worse nonurgent ReLT outcomes. Because of this prognostic implication, we recommend that, as a rule, grafts from donors  $>60$  years should be avoided for nonurgent ReLT whenever possible. We believe, however, that when using grafts from donors  $>60$  years of age for nonurgent ReLT other donor factors (e.g., ICU stay  $>4$  days) and recipient conditions (e.g., high bilirubin level) should be strongly taken into account to maximize graft outcomes.

Despite these promising results that clearly challenge donor selection criteria for nonurgent ReLT, and mainly because of its limited size, our study could not analyze the effect of specific combinations of donor and recipient characteristics. Also, the small number of patients relative to the large number of variables, the division of time eras by equal periods of time (which does not allow linking better results to a specific change), and the characteristics of donors and recipients in our institution restrict the external validity of our study. However, given our proposal's novelty and simplicity for nonurgent ReLT graft selection, we believe that our findings should encourage larger studies to ascertain the suggested effects on grafts from other donor and recipient factors on donors  $>60$  years of age.

## Conclusions

Our study shows that graft quality for ReLT has worsened with time mainly because the donors are older. The use of high-risk donor grafts for nonurgent ReLT is not associated with worse graft survival, however, because of better perioperative management. The use of grafts from donors  $>60$  years in nonurgent ReLT recipients should be discouraged because of their worse outcomes. However, when use of these grafts cannot be avoided, the recipient's status and certain donor characteristics should be taken into account to continue offering acceptable outcomes to nonurgent ReLT patients.

**Conflict of interest** None.

## References

1. Anonymous (2011) United Network for Organ Sharing Transplantation. [www.unos.org/](http://www.unos.org/). Accessed 12 June 2011
2. Memoria de Resultados del Registro Español de Trasplante Hepático (1984–2002). [www.ont.es](http://www.ont.es). Accessed 12 June 2011

3. Mankann JP, Markowitz JS, Yersiz H et al (1997) Long-term survival after retransplantation of the liver. *Ann Surg* 226: 408–418
4. Lladó L, Castellote J, Figueras J (2005) Is retransplantation an option for recurrent hepatitis C cirrhosis after liver transplantation? *J Hepatol* 42:468–472
5. Wall WJ (1997) Recurrent disease after liver transplantation: implications for the future. *Liver Transpl Surg* 6:362–367
6. Margarit C (2005) Retrasplante hepático. *Med Clin (Barc)* 124: 733–734
7. Zimmermann MA, Ghobrial RM (2005) When shouldn't we retransplant? *Liver Transpl* 11:S14–S20
8. Ghobrial RM (2007) Changing faces of liver retransplantation: it is all about selection. *Liver Transpl* 13:188–189
9. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL et al (2006) Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transpl* 6:783–790
10. Tector AJ, Mangus RS, Chestovich P et al (2006) Use of extended criteria livers decreases wait time for liver transplantation without adversely impacting post transplant survival. *Ann Surg* 244:439–450
11. Nonthup PG, Pruett TL, Kashner DM et al (2007) Donor factors predicting recipient survival after liver retransplantation: the retransplant donor risk index. *Am J Transpl* 7:1984–1988
12. Schmitt TM, Pruett TL, Kashner D et al (2007) Liver retransplantation for hepatitis C: do extended criteria donors affect outcome? *Liver Transpl* 13(Suppl 1):443
13. Martí J, Charco R, Ferrer J et al (2008) Optimization of liver grafts in liver retransplantation: a European single-center experience. *Surgery* 144:762–769
14. Wiesner R, Edwards E, Freeman R et al (2003) Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 124:91–96
15. Rosen HR, Prieto M, Casanovas-Taltavull T et al (2003) Validation and refinement of survival models for liver retransplantation. *Hepatology* 38:460–469
16. Briceño J, Solorzano G, Pera C (2000) A proposal for scoring marginal liver grafts. *Transpl Int* 13:S249–S252
17. Amador A, Charco R, Martí J et al (2005) One thousand liver transplants: the Hospital Clinic experience. *Transpl Proc* 37: 3916–3918
18. Rosen HR, Madden JP, Martin P (1999) A model to predict survival following hepatic retransplantation. *Hepatology* 29: 365–370
19. Azoulay D, Linares MM, Huguet E et al (2002) Decision for retransplantation of the liver: an experience- and cost-based analysis. *Ann Surg* 236:713–721

#### **4. DISCUSIÓN**



### *Cambio de las indicaciones de ReTH a lo largo del tiempo*

Como se ha comentado, en los últimos tiempos se ha producido una disminución progresiva en la tasa de ReTH hasta situarse alrededor del 9% de las indicaciones de TH, lo que también ha comportado un cambio en las indicaciones de ReTH (6). En los años 80 las causas principales de ReTH eran el rechazo crónico y el rechazo agudo (31) y en los 90 el PNF reemplazó al rechazo como causa más frecuente de ReTH (10). Estos cambios de frecuencia de indicación se han producido por las mejoras en la medicación inmunosupresora y en la preservación de los órganos respectivamente, aunque el aumento del uso de injertos procedentes de ECD ha hecho que la incidencia de PNF no haya disminuido como se esperaba y que actualmente se mantenga como una de las principales indicaciones de ReTH. De forma similar, en el caso de la trombosis de la arteria hepática (patología que requiere de ReTH hasta en el 80% de los casos) (32) se ha observado una disminución de esta indicación de ReTH debido a una mayor experiencia quirúrgica de los equipos de TH (33). Sin embargo, el uso cada vez más frecuente de injertos reducidos en adultos comporta que actualmente la trombosis de la arteria hepática se mantenga también como una de las indicaciones principales de ReTH urgente (8). En ambos estudios de la presente Tesis se observaron cambios en las indicaciones de ReTH con el tiempo. Concretamente, el ReTH por rechazo crónico disminuyó y pasó de ser la indicación principal (35.8%) en un primer periodo a quedar relegada a las indicaciones menos frecuentes (9.1%) en los últimos años. La causa de esta disminución de ReTH por rechazo crónico se debe a una mejora de la medicación inmunosupresora, como describen algunos autores (5). En cambio, la estabilidad del PNF como causa de ReTH

se relaciona con que las mejoras en las soluciones de preservación de órganos han sido contrarrestadas por el uso de injertos subóptimos o de mayor riesgo. En el caso de ReTH por complicaciones vasculares y biliares, además del uso ya mencionado de injertos reducidos, se tiene que tener en cuenta el uso de injertos de mayor riesgo como son los procedentes de donantes a corazón parado que se han asociado a un aumento de complicaciones biliares a largo plazo (34). Acerca de la tendencia al aumento del ReTH por recidiva de la hepatopatía de base que observamos, esta se ha producido asociado a una mayor supervivencia de los injertos por las mejoras perioperatorias, que comporta también un aumento de la posibilidad que los pacientes puedan presentar fallo del injerto por la misma historia natural de la enfermedad de base que motivó el TH (8). Este cambio de indicaciones con el tiempo hace recomendable que en el futuro se concentren los esfuerzos en estudiar los resultados de las causas principales del ReTH (PNF, recidiva de la enfermedad de base, complicaciones biliares) para aumentar la eficiencia del ReTH en una situación de escasez de injertos y limitación de recursos.

#### *Mejoría de los resultados del ReTH con el transcurso del tiempo*

Las innovaciones en la medicación inmunosupresora, en la preservación de los órganos y la mayor experiencia quirúrgica de los equipos de TH ha hecho que los resultados en cuanto a supervivencia de injertos y pacientes hayan mejorado con el tiempo (1). De forma similar, las primeras series que analizaron el ReTH ya vieron que los resultados del ReTH tendían a mejorar con el tiempo coincidiendo con una mayor selección de las indicaciones (10, 31), aunque probablemente el hecho de ser series muy antiguas (años 80 y 90)

y heterogéneas impidió ver estas diferencias. Posteriormente, pocos estudios han analizado de nuevo el papel que han jugado los avances técnicos en el ReTH, ya fuera porque el valor que aportaban a los resultados del ReTH se extrapolaba implícitamente de los del TH o por un mayor interés en encontrar factores pronósticos específicos (frente a un conjunto de mejoras) que ayudaran a seleccionar a los pacientes candidatos a ReTH. En ambos estudios de la presente Tesis se observaron mejores resultados post-ReTH con el tiempo, aunque solo en el Estudio 1 se observó una mejoría significativa de supervivencia de injerto entre épocas de ReTH (supervivencia de injerto a 5 años: 45% vs 69%,  $p=0.014$ ). En el estudio 2, aunque se estudió una serie más homogénea de pacientes (ReTH no urgentes), no se observó mejoría de la supervivencia del injerto (supervivencia de injerto a 5 años: 46.9% vs 47.7%,  $p=0.935$ ). Sin embargo, en el estudio 1 los ReTH urgentes y los ReTH no urgentes presentaron tendencia a una mayor supervivencia de injerto en el segundo periodo pero que no llegaron a ser significativas (datos no explicitados en el artículo), por lo que parece que estos dos grupos de pacientes se beneficiarían más de las mejoras peroperatorias mencionadas que el grupo de ReTH no urgente. Esta disparidad de resultados de supervivencia de injerto entre los dos estudios se debe probablemente a la estratificación de la población, que disminuye el número de pacientes en cada subgrupo analizado y por consiguiente la posibilidad de hallar diferencias significativas entre periodos. Sin embargo, el fenómeno de Will Rogers (39) también podría explicar la desaparición de estas diferencias significativas entre períodos porque en el Estudio 2 algunos pacientes del segundo periodo del Estudio 1 (con mejores resultados) fueron asignados al primer periodo. Esta inclusión de

pacientes que se benefician de innovaciones relativamente recientes mejoraría los resultados del grupo del primer período respecto al grupo del segundo período y haría que las mismas mejoras entre periodos que se encuentran en el Estudio 1 puedan no ser visibles en el Estudio 2.

#### *Empeoramiento de la calidad de los donantes en la última década*

El éxito de los resultados del TH ha conllevado un aumento de las indicaciones del mismo (con aceptación de receptores de más edad y con mayor deterioro hepático), lo que ha sobrepasado ampliamente la disponibilidad de injertos para TH (3, 4). Esta desproporción entre receptores y donantes ha llevado a muchos centros a revisar los criterios de aceptación de donantes y a considerar el uso de injertos procedentes de donantes llamados marginales, subóptimos o con criterios extendidos. Un ECD se define como un donante que presenta ciertas características que tienen un impacto en la supervivencia del receptor a corto y largo plazo a través del aumento de sensibilidad del injerto al daño por isquemia-reperfusión, a los episodios de rechazo celular o a la recidiva de la enfermedad de base (35). Sin embargo, esta definición es controvertida porque no hay un consenso claro acerca de estas características. Algunas de ellas como la edad avanzada del donante, el alto grado de esteatosis y un tiempo de isquemia prolongado se han asociado claramente a un aumento de disfunción del injerto post-TH. Desafortunadamente, otros factores como el sexo femenino, la hipernatremia, la hospitalización prolongada, la necesidad de usar drogas vasoactivas, la serología viral positiva y el uso de injertos segmentarios o procedentes de donantes a corazón parado se han asociado a un riesgo aumentado de pérdida

del injerto pero las evidencias que existen sobre ellos no son tan concluyentes como con la edad, la esteatosis y el tiempo de isquemia (23, 24). En ambos estudios de la presente Tesis se observa una liberalización en los criterios de aceptación de los donantes con empeoramiento progresivo de la calidad de los injertos (aumento significativo del DRI) al aumentar básicamente la edad de los donantes y el número de donantes con accidente cerebrovascular como causa de muerte. En el estudio 2, dedicado a analizar con más detalle el efecto de la calidad de los donantes en la supervivencia del injerto, se clasificó los injertos en de bajo y alto riesgo basándose en un punto de corte de DRI de 1.8 porque en el artículo original de Feng (24) un DRI por encima de este punto de corte se asociaba a una supervivencia de injerto a un año inferior al 75%. Usando esta clasificación se observó también que en la época más reciente aumentó el porcentaje de uso de injertos de alto riesgo del 10.2% al 38.7% ( $p=0.002$ ). Estos cambios, que ya ha sido ampliamente observado en la mayoría de estudios que han analizado la evolución temporal de las características de los donantes (35), se deben simplemente a la política universal de ampliar los límites de aceptación de los donantes para aumentar la disponibilidad de injertos.

Por la misma definición de ECD, al empeorar la calidad de los donantes también se compromete la supervivencia del injerto y el receptor tras el ReTH. Varios estudios han visto que la suma de características de riesgo presenta una relación positiva con la probabilidad de pérdida de injerto tras el TH (23, 24) y también tras el ReTH (19), aunque pocos estudios han marcado límites bien definidos acerca de cuales son las características que deberían contraindicar el uso de injertos de riesgo. En el estudio 2 se analizó

específicamente este aspecto y se usó un punto de corte de supervivencia de injerto inferior al año del 75% para definir el injerto de alto riesgo, encontrando una tendencia casi significativa a una peor supervivencia de los injertos de alto riesgo. Este resultado concuerda con las observaciones previas acerca de los efectos de las características de riesgo en la supervivencia del injerto (19, 22-24, 35), ya que con toda probabilidad la diferencia sería significativa si la muestra hubiera sido aún mayor. Hay que destacar, sin embargo, que en el análisis de los ReTH urgentes (realizado con fines internos), la supervivencia entre injertos de bajo y alto riesgo fue similar y sin ninguna tendencia a una mejor o peor supervivencia por parte de los injertos de alto riesgo. Esto indicaría que la calidad del injerto es un parámetro más importante en el ReTH electivo que en el ReTH urgente y que se debería plantear una selección de donantes que deberían ser contraindicados en el ReTH electivo con el fin de mejorar los resultados del procedimiento. En cambio, además de que por el carácter de urgencia del procedimiento no sería factible, en el ReTH urgente esta selección de donantes no sería necesaria porque el estado del receptor parece ser más importante que la calidad del injerto para salvar la vida del paciente.

*Estabilidad de los resultados a pesar del uso de donantes de peor calidad: papel de las mejoras técnicas peroperatorias en el ReTH*

El uso de ECD se justificó inicialmente con la premisa que el aumento de disponibilidad de donantes compensaría la disminución de supervivencia de injerto asociada al uso de estos donantes (35). Sin embargo, el uso creciente de donantes con características de riesgo no ha mostrado peores resultados de

supervivencia de los injertos, reforzando los argumentos iniciales a favor del uso de injertos procedentes de ECD (25). La explicación más plausible y generalizada a este fenómeno es que la mejora en el tratamiento de los pacientes que reciben un TH (mejor selección de pacientes, mayor experiencia quirúrgica, avances en cuidados intensivos, antimicrobianos e inmunosupresión) ha compensado la menor expectativa de supervivencia de estos injertos procedentes de donantes con peores características (25, 32). Estos hechos se reflejan en los dos estudios que componen la presente Tesis Doctoral aunque de forma ligeramente diferente. En el Estudio 1, a pesar de usar peores donantes en los últimos tiempos los resultados de supervivencia de injerto del conjunto de ReTH no empeoraron sino que además mejoraron, lo que apoya el papel antagónico de las mejoras peroperatorias a la calidad decreciente de los donantes. En cambio, en el estudio 2 se observó que la mejoría de la supervivencia del injerto se diluyó de forma esperable al estratificar por grupos pero que no hubo un empeoramiento de los resultados con el tiempo aún utilizando peores donantes. En este estudio, aunque la mayoría de injertos de alto riesgo (12/17, 70.6%) se distribuyeron en el segundo periodo, el uso de injertos de alto riesgo tuvo resultados de supervivencia similares a los injertos de bajo riesgo en el segundo periodo. Por el contrario, los injertos de alto riesgo del primer periodo del estudio tuvieron claramente peores resultados de supervivencia que los injertos de bajo riesgo. Dada la previsión que en el futuro la necesidad de usar injertos de ECD permanezca alta o incluso aumente (8), nuestros datos apoyan seguir usando injertos de alto riesgo en ReTH en el momento actual ya que las mejoras peroperatorias conseguidas a lo largo del tiempo (y reflejadas en ambos

estudios como una menor necesidad de ReTH por rechazo crónico, un menor consumo de hemoderivados intraoperatorios, una menor incidencia de episodios de rechazo y de infecciones bacterianas y una menor estancia hospitalaria) permiten compensar la menor supervivencia predecible de estos injertos.

*Utilidad del uso de la edad del donante como parámetro de calidad del injerto.*

La edad del donante es uno de los parámetros más determinantes de calidad del injerto, lo que explica su presencia imprescindible en la composición de puntuaciones de calidad del injerto (23, 24) y en puntuaciones pronósticas de ReTH que tienen en cuenta características del receptor y del donante (20, 36). Sin embargo, hay que tener en cuenta que la edad avanzada del donante también puede ser un indicador de la presencia de otras características del donante (esteatosis, arterioesclerosis) que pueden afectar a la supervivencia del injerto, actuando a veces como un factor de confusión estadística (22, 35). En el Estudio 2 comprobamos el gran efecto deletéreo de los donantes de edad superior a 60 años (uno de los componentes de la puntuación de Briceño) (23) sobre la supervivencia del injerto al resultar finalmente el único factor independiente de supervivencia de injerto relacionado con la calidad del donante en ReTH no urgentes. Esta observación es importante ya que con este sólo dato podría descartarse rápidamente el uso de estos injertos para ReTH no urgentes por sus peores perspectivas de supervivencia, pudiendo redirigir estos injertos hacia pacientes pendientes de TH en los que el beneficio esperado del uso de estos injertos sea mayor. A diferencia de algunas puntuaciones pronósticas de cálculo difícil, la contraindicación de donantes



mayores de 60 años para ReTH no urgente contribuiría a mejorar los resultados y la eficacia del ReTH no urgente de una manera simplificada, por lo que se trata de una práctica opción a tener en cuenta. Además, aunque el estudio no tuvo la suficiente muestra para mostrar diferencias significativas, se podría mejorar esta regla única con la adición de la estancia en UCI sin incrementar demasiado la complejidad de los criterios de selección de donantes para ReTH no urgentes. Esta propuesta responde a la necesidad de contar con unos sistemas de selección de ReTH basados en características del receptor y del donante y que sean de cálculo más sencillo respecto a los ya existentes.

*Perspectivas futuras: creación de puntuaciones pronósticas, más simples, que tengan en cuenta parámetros de receptor y donante y que estén adaptadas al momento actual.*

Aunque las indicaciones y resultados en ReTH hayan experimentado grandes cambios con el tiempo (5), la única idea que no ha cambiado acerca de este procedimiento es que es imprescindible llevar a cabo una exquisita selección para seguir mejorando los resultados del ReTH (37). Acerca de la selección de candidatos para ReTH, el Estudio 1 refleja que los sistemas actuales basados exclusivamente en las características del receptor (como la puntuación pronóstica de Rosen) son una herramienta útil de selección de pacientes para ReTH pero no son suficientes para contraindicar la indicación de ReTH dado que actualmente se consiguen buenas supervivencias en pacientes que pertenecen a la categoría de alto riesgo del modelo UNOS de Rosen. En este sentido, el Estudio 2 se centra en la calidad del injerto como

parámetro predictivo de la supervivencia del mismo tras el ReTH y concluye que, aunque influye de forma importante en la supervivencia del injerto, la calidad del donante no se puede usar tampoco de forma aislada en la selección de ReTH. Estos resultados concuerdan con los de varios estudios que han mostrado la importancia de las características del receptor y el donante en la supervivencia del injerto (16, 19, 20, 38) y apoya el valor de las puntuaciones pronósticas basadas en parámetros del receptor y del donante (19, 20).

Además, se ha visto que con los cambios y mejoras en el proceso del TH también se han producido variaciones en el ReTH en cuanto a indicaciones, resultados y perspectivas de necesidades futuras. Algunas indicaciones de ReTH están próximas a ser extinguidas o convertidas en rarezas y otras indicaciones que se creía que iban a desaparecer por las mejoras conseguidas con el tiempo resurgen con fuerza debido a los cambios que se han producido en el proceso del TH. Otras indicaciones, en cambio, aparecen actualmente por la simple razón que los injertos sobreviven más años y se observan las consecuencias de la historia natural de la enfermedad de base. Sea como fuere, el ReTH en el futuro tendrá que tener en cuenta estos cambios y adaptar sus procesos de selección a este nuevo escenario, probablemente creando nuevos sistemas de selección. Además de las características mencionadas, estos nuevos sistemas de selección deberían estar adaptados a la nueva distribución de indicaciones de ReTH y tender a ser muy específicos con cada una de ellas. Aunque actualmente la distinción entre ReTH urgente y ReTH electivo es una manera simple pero efectiva de separar pacientes muy diferentes, el ReTH por complicaciones biliares derivadas del uso de un donante a corazón parado difiere completamente del ReTH por recidiva del

VHC por poner dos ejemplos frecuentes. Estas particularidades de cada patología hacen que la creación de puntuaciones adaptadas a indicaciones de ReTH sea una posibilidad a tener seriamente en cuenta, especialmente en entornos que presenten una casuística suficiente para establecer conclusiones.

Finalmente, remarcar que aunque la tecnología haga fáciles los cálculos más complejos y que la adición de elementos haga más fiable una puntuación pronóstica, la simplicidad de los sistemas pronósticos en ReTH sería una característica deseable para permitir una mayor aplicabilidad del sistema, lo que indudablemente mejoraría el proceso de selección de ReTH, objetivo último de los estudios que componen la presente Tesis Doctoral.

## **5. CONCLUSIONES**

Aunque algunas de ellas derivan de los resultados de ambos estudios, las conclusiones de los estudios que componen la presente Tesis Doctoral se pueden relacionar con los objetivos específicos de cada uno de los estudios.

En el caso del Estudio 1, en el que se analiza el ReTH de forma global, las conclusiones son:

- 1) El análisis de la prevalencia y las características preoperatorias del ReTH demuestra que las mejoras en el proceso de TH han producido un cambio en las indicaciones del ReTH a lo largo del tiempo, lo que tendrá efecto en los procesos de selección de ReTH en el futuro.
  
- 2) El análisis de los resultados postoperatorios y de supervivencia del ReTH demuestra que el ReTH, de forma similar al TH, presenta una mejoría de los resultados a lo largo del tiempo debido a la mejoría en los cuidados peroperatorios (técnica quirúrgica, manejo de cuidados intensivos y anestesia, inmunosupresión).
  
- 3) El análisis de los resultados de supervivencia del injerto al aplicar los sistemas pronósticos validados actuales de ReTH demuestra que los criterios actuales de selección de indicaciones de ReTH (especialmente en ReTH no urgente) son de utilidad limitada y deben tener en cuenta parámetros tanto del receptor como del donante para optimizar la utilidad del procedimiento.

En el caso del Estudio 2, en el que se analiza la influencia de la calidad del donante en los resultados postoperatorios del ReTH no urgente, las conclusiones son:

4) El análisis de la calidad de los injertos sobre los resultados de supervivencia del injerto en ReTH no urgente demuestra que en el momento actual el uso de injertos de alto riesgo es una opción válida porque las mejoras peroperatorias antagonizan el efecto negativo del uso de injertos procedentes de ECD.

5) La influencia de las características del estado del receptor y la calidad de los injertos sobre los resultados de supervivencia del injerto en ReTH no urgente demuestra que, para mejorar los resultados, debe tenerse en cuenta no sólo las condiciones del receptor, sino también la calidad del donante. En este sentido, el uso de la edad como parámetro representativo de la calidad del donante puede ser una opción válida al simplificar el proceso de caracterización de la calidad del donante.

6) Los cambios a lo largo del tiempo de las indicaciones, la calidad de los donantes y los cuidados peroperatorios de ReTH demuestran que el proceso de ReTH tiene un carácter dinámico, por lo que los criterios de selección tanto del receptor como del donante deben someterse a una auditoría continuada a través de los resultados para permitir introducir cambios que logren una mejoría de dichos resultados.

## **6. REFERENCIAS**

1. R. M. Merion, D. E. Schaubel, D. M. Dykstra, R. B. Freeman, F. K. Port, R. A. Wolfe The survival benefit of liver transplantation. *Am J Transpl* 2005; 5 (2): 307–313.
2. Petrowsky H, Busuttil RW. Evolving surgical approaches in liver transplantation. *Semin Liver Dis.* 2009; 29(1):121-33.
3. Fox AN, Brown RS Jr. Is the patient a candidate for liver transplantation? *Clin Liver Dis.* 2012; 16(2):435-48.
4. Gastaca M. Extended criteria donors in liver transplantation: adapting donor quality and recipient. *Transplant Proc* 2009; 41:975–979.
5. Lerner SM, Markmann J, Jurim O, Busuttil RW. Retransplantation. In: Busuttil RW, Klintmalm GB, editors. *Transplantation of the liver.* 2nd ed. Philadelphia: Saunders; 2005. p. 767-75.
6. Magee JC, Barr ML, Basadonna GP, Johnson MR, Mahadevan S, McBride MA, Schaubel DE, Leichtman AB. Repeat organ transplantation in the United States, 1996-2005. *Am J Transplant.* 2007; 7(5 Pt 2):1424-33.
7. Akpınar E, Selvaggi G, Levi D, Moon J, Nishida S, Island E, DeFaria W, Pretto E, Ruiz P, Tzakis AG. Liver retransplantation of more than two grafts for recurrent failure. *Transplantation.* 2009 Oct 15;88(7):884-90
8. Biggins SW. Futility and rationing in liver retransplantation: When and how can we say no? *J Hepatol* 2012; 56: 1404-1411.
9. D'Alessandro AM, Ploeg RJ, Knechtle SJ, Pirsch JD, Stegall MD, Hoffmann R, Sollinger HW, Belzer FO, Kalayoglu M. Retransplantation of the liver--a seven-year experience. *Transplantation.* 1993; 55(5):1083-7.



10. Markmann JF, Markowitz JS, Yersiz H, Morrisey M, Farmer DG, Farmer DA, Goss J, Ghobrial R, McDiarmid SV, Stribling R, Martin P, Goldstein LI, Seu P, Shackleton C, Busuttil RW. Long-term survival after retransplantation of the liver. *Ann Surg.* 1997;226:408–418; discussion 418–420.
11. Azoulay D, Linhares MM, Huguet E, Delvart V, Castaing D, Adam R, Ichaï P, Saliba F, Lemoine A, Samuel D, Bismuth H. Decision for retransplantation of the liver: an experience- and cost-based analysis. *Ann Surg.* 2002; 236:713–721; discussion 721.
12. Reed A, Howard RJ, Fujita S, Foley DP, Langham MR, Schold JD, Nelson D, Soldevila-Pico C, Firpi R, Abdelmalek M, Morrelli G, Hemming AW. Liver retransplantation: a single-center outcome and financial analysis. *Transplant Proc.* 2005; 37(2):1161-3.
13. Rosen HR, Madden JP, Martin P. A model to predict survival following liver retransplantation. *Hepatology.* 1999; 29: 365–370.
14. Rosen HR, Prieto M, Casanovas-Taltavull T, Cuervas-Mons V, Guckelberger O, Muiesan P, Strong RW, Bechstein WO, O'Grady J, Chan B, Berenguer J, Williams R, Heaton N, Neuhaus P. Validation and refinement of survival models for liver retransplantation. *Hepatology.* 2003; 38: 460–469.
15. Markmann JF, Gornbein J, Markowitz JS, Levy MF, Klintmalm GB, Yersiz H, Morrisey M, Drazan K, Farmer DG, Ghobrial RM, Goss J, Seu P, Martin P, Goldstein LI, Busuttil RW. A simple model to estimate survival after retransplantation of the liver. *Transplantation.* 1999;67: 422–430.

16. Doyle HR, Morelli F, McMichael J, Doria C, Aldrighetti L, Starzl TE, Marino IR. Hepatic retransplantation—an analysis of risk factors associated with outcome. *Transplantation*. 1996; 61: 1499–1505.
17. Yao FY, Saab S, Bass NM, Hirose R, Ly D, Terrault N, Lazar AA, Bacchetti P, Ascher NL, Roberts JP. Prediction of survival after liver retransplantation for late graft failure based on preoperative prognostic scores. *Hepatology*. 2004; 39: 230–238.
18. Wong T, Devlin J, Rolando N, Heaton N, Williams R. Clinical characteristics affecting the outcomes of liver retransplantation. *Transplantation* 1997; 4: 878-882.
19. Northup PG, Pruett TL, Kashmer DM, Argo CK, Berg CL, Schmitt TM. Donor factors predicting recipient survival after liver retransplantation: The retransplant donor risk index. *Am J Transpl* 2007; 7 (8): 1984-8
20. Hong JC, Kaldas FM, Kositamongkol P, Petrowsky H, Farmer DG, Markovic D, Hiatt JR, Busuttil RW. Predictive index for long-term survival after retransplantation of the liver in adult recipients: analysis of a 26-year experience in a single center. *Ann Surg* 2011; 254(3): 444-9.
21. Margarit C. Retrasplante hepático. *Med Clin (Barc)* 2005; 124:733-4.
22. Busuttil RW, Tanaka K. The utility of marginal donors in liver transplantation. *Liver Transplant* 2003; 9: 651.
23. Briceño J, Solorzano G, Pera C. A proposal for scoring marginal liver grafts. *Transpl Int* 2000; 13: S249–S252.
24. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, DebRoy MA, Greenstein SM, Merion RM. Characteristics associated with

- liver graft failure: the concept of a Donor Risk Index. *Am J Transpl* 2006;6:783-90.
25. Tector AJ, Mangus RS, Chestovich P, Vianna R, Fridell JA, Milgrom ML, Sanders C, Kwo PY. Use of extended criteria livers decreases wait time for liver transplantation without adversely impacting posttransplant survival. *Ann Surg* 2006; 244: 439–450.
26. Uemura T, Randall HB, Sanchez EQ, Ikegami T, Narasimhan G, McKenna GJ, Chinnakotla S, Levy MF, Goldstein RM, and Klintmalm GB. Liver retransplantation for primary nonfunction: analysis of a 20-year single-center experience. *Liver Transpl.*2007; 13: 227–233.
27. Garcia-Retortillo M, Forns X, Feliu A, Moitinho E, Costa J, Navasa M, Rimola A, Rodes J. Hepatitis C virus kinetics during and immediately after liver transplantation. *Hepatology* 2002; 35: 680–687.
28. Berenguer M, Prieto M, Rayon JM, Mora J, Pastor M, Ortiz V, et al. Natural history of clinically compensated hepatitis C virus-related graft cirrhosis after liver transplantation. *Hepatology* 2000; 32: 852–858.
29. Verna EC, Brown RS Jr. Hepatitis C and liver transplantation: enhancing outcomes and should patients be retransplanted. *Clin Liver Dis* 2008; 12(3): 637-59, ix-x.
30. Carrión JA, Navasa M, Forns X. Retransplantation in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *J Hepatol* 2010; 53(5): 962-70.
31. Fangmann J, Ringe B, Hauss, Pichlmayr R. Hepatic retransplantation: the Hanover experience of two decades. *Transplant Proc* 1993; 25 (1): 1077-78

32. Stange B, Glanemann M, Nuessler N, Settmacher U, Steinmüller T, Neuhaus P. Hepatic artery thrombosis after adult liver transplantation. *Liver Transpl* 2003; 9:612-620.
33. Kashyap R, Jain A, Reyes J, Demetris AJ, Elmagd KA, Dodson SF, Marsh W, Madariaga V, Mazariegos G, Geller D, Bonham CA, Cacciarelli T, Fontes P, Starzl TE, Fung JJ. Causes of retransplantation after primary liver transplantation in 4000 consecutive patients: 2 to 19 years follow-up. *Transplant Proc* 2001; 33: 1486-87
34. Suárez F, Otero A, Solla M, Arnal F, Lorenzo MJ, Marini M, Vázquez-Iglesias JL, Gómez M. Biliary complications after liver transplantation from Maastricht category-2 non-heart-beating donors. *Transplantation* 2008;85(1):9-14.
35. Foster R, Zimmermann M, Trotter JF. Expanding donor options: marginal, living and split donors. *Clin Liver Dis* 2007;11:417-429
36. Halldorson JB, Bakthavatsalam R, Fix O, Reyes JD, Perkins JD. D-MELD, a simple predictor of post liver transplants mortality for optimization of donor/recipient matching. *Am J Transplant* 2009; 9(2):318-26.
37. Ghobrial RM. Changing faces of liver retransplantation: it is all about selection. *Liver Transpl* 2007;13:188-9.
38. Ghobrial RM, Gornbein J, Steadman R, Danino N, Markmann JF, Holt C, Anselmo D, Amersi F, Chen P, Farmer DG, Han S, Derazo F, Saab S, Goldstein LI, McDiarmid SV, Busuttil RW. Pretransplant model to predict posttransplant survival in liver transplant patients. *Ann Surg* 2002;236:315–322.

39. Feinstein AR, Sosin DM, Wells CK. The Will Rogers phenomenon. Stage migration and new diagnostic techniques as a source of misleading statistics for survival in cancer. *NEJM* 1985; 312 (25): 1604–8.