

REVISIÓN

RESULTADOS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO EN PACIENTES ADULTOS CON MÁS DE VEINTE AÑOS DE SEGUIMIENTO

OUTCOMES OF LIVER TRANSPLANTATION IN ADULT PATIENTS WITH 20 OR MORE YEARS OF FOLLOW-UP

Carlos Jiménez Romero¹; Enrique Moreno González²; Óscar Caso Maestro³; Alberto Marcacuzco Quinto³; Iago Justo Alonso⁴

1. Catedrático Emérito de Cirugía de la UCM. Académico Correspondiente de la Real Academia Nacional de Cirugía de España.

2. Catedrático Emérito de Cirugía de la UCM. Académico de Número de la Real Academia Nacional de Cirugía de España.

3. Prof. Asociado de Cirugía. UCM. Adjunto de la Unidad de Cirugía HBP y Trasplante de Órganos Abdominales. Hospital Doce de Octubre.

4. Prof. Titular de Cirugía. UCM. Adjunto de la Unidad de Cirugía HBP y Trasplante de Órganos Abdominales. Hospital Doce de Octubre.

Palabras clave:

Trasplante de hígado;
Supervivencia a largo plazo;
Factores de Riesgo de supervivencia;
Morbimortalidad pos-trasplante hepático;
Tumores de novo.

Keywords:

Liver transplantation;
Long-term survival;
Risk factors of survival;
Morbimortality post-liver transplantation;
De novo tumors.

Resumen

Desde el primer trasplante hepático (TH), realizado por Starzl, en 1963, los resultados han ido mejorando con el paso del tiempo durante el primer año del TH, pero esta mejoría no ha ocurrido con el seguimiento a largo plazo. Según varios estudios publicados, las causas más frecuentes de mortalidad a los 20 años del TH en adulto han sido las de origen no inmunológico, como el fallo hepático (recurrencia de la cirrosis por VHC, VHB y etilismo, fallo primario del injerto y trombosis de la arteria hepática), infecciones, tumores *de novo*, complicaciones cardiovasculares, recidiva del hepatocarcinoma, complicaciones pulmonares y fallo renal crónico. En este trabajo se analizaron la morbimortalidad y factores de riesgo de supervivencia de los estudios ya publicados, respecto a los pacientes con TH, seguidos durante un periodo de 20 o más años después del trasplante, valorando asimismo la estrategia para mejorar los resultados a largo plazo.

Abstract

Since the first liver transplantation (LT) performed by Starzl in 1963, outcomes during the first post-transplant year have progressively improved. However, similar advances have not been consistently observed in long-term follow-up. According to several published studies, the leading causes of mortality 20 years after adult LT are predominantly non-immunological and include liver failure (resulting from recurrence of hepatitis C virus- or hepatitis B virus-related cirrhosis, alcohol-related liver disease, primary graft dysfunction, and hepatic artery thrombosis), infections, *de novo* malignancies, cardiovascular complications, recurrence of hepatocellular carcinoma, pulmonary complications, and chronic kidney disease.

The present study aims to review and analyze the morbidity, mortality, and survival-related risk factors reported in previously published studies involving LT recipients with a follow-up period of 20 years or longer after transplantation. In addition, strategies to improve long-term outcomes and survival following LT will be evaluated.

INTRODUCCIÓN

Desde el primer trasplante hepático (TH), realizado por Starzl et al. (1) en 1963, hasta el momento actual, la supervivencia de los pacientes ha ido mejorando progresivamente, en base a la introducción de un gran número de cambios entre los que se incluyen: técnicas de extracción

y preservación del injerto hepático, con utilización de éstos sin límite de edad mediante una selección cuidadosa, injertos procedentes de muerte circulatoria controlada y no controlada, injertos de donantes vivos, injertos por bipartición hepática (un hígado para dos receptores), selección de los pacientes receptores según el modelo para enfermedad hepática terminal (*model for end-stage liver disease* [MELD]),

Autor para la correspondencia

Carlos Jiménez Romero

Tlf.: +34 649 462 424 | E-Mail: Carlos.jimenez@inforboe.es

introducción de nuevos inmunosupresores, uso de nuevos antivirales y antibióticos para prevención y tratamiento de las infecciones, mejora de las técnicas anestesiológicas y quirúrgicas, cuidados posoperatorios y revisiones en consulta ambulatoria (2-6). En varios estudios que han analizado la supervivencia del paciente a los 20 años de seguimiento, los resultados de la supervivencia en diferentes periodos ha sido la siguiente: entre 82%-96% a 1 año; entre 48%-71% a 5 años; entre 38%-72,7% a 10 años; y entre 22%-52,5% a 20 años (2,3,7-9). Por tanto, la supervivencia a 1 año del TH ha mejorado significativamente con el paso del tiempo, pero no así la supervivencia a largo plazo, considerando la aparición de múltiples complicaciones y factores de riesgo como las causas del descenso de dicha supervivencia. Nuestro objetivo del presente trabajo fue analizar dichas causas y los factores de riesgo de supervivencia de los pacientes durante un seguimiento superior a 20 años.

Importancia de la calidad del donante en el trasplante hepático

Los mejores resultados del TH se obtuvieron con injertos ideales, es decir los que tenían <40 años, fallecieron por traumatismo craneoencefálico, permanecieron hemodinámicamente estables en la UCI, y no presentaron enfermedad transmisible ni alteraciones histológicas hepáticas (10), pero este tipo de donantes es actualmente muy escaso en España, gracias al significativo descenso de fallecimientos por accidentes de tráfico (22% en el año 2000 frente al 4,7% en el 2017). Es evidente que la solución para poder realizar más TH, y así evitar la mortalidad en lista de espera de los pacientes, implicaba un aumento de los donantes a expensas de aceptarlos con mayor edad, considerando que en los años 90 del pasado siglo lo habitual era no utilizar los injertos hepáticos por debajo de 60 años. Asimismo, en el año 2000 la edad media de nuestros donantes hepáticos era de 47 años, con progresivo aumento de la edad hasta llegar a los 60,8 años de media en el año 2017 (11). La utilización para TH de injertos septuagenarios (12), octogenarios (13,14,15) e incluso nonagenarios (16), constituyó una alternativa segura, siempre que se hiciera una selección cuidadosa de los donantes añosos emparejados con receptores mayores de 50 años, consiguiendo así una supervivencia del receptor y del injerto comparables con la utilización de injertos de menor edad (17). No obstante, se demostró que la utilización de injertos añosos en receptores con VHC daba lugar a una recurrencia precoz y agresiva del VHC en alrededor del 15%-20% de los casos, con la consiguiente disminución de la supervivencia del paciente e injerto (18). Este hallazgo frenó la utilización de injertos añosos en pacientes con cirrosis por VHC, hasta que, en el 2014, se empezó a tratar a estos pacientes cirróticos con infección por VHC, antes o después del TH, con antivirales de acción directa (AAD). Con dicho tratamiento se consiguió una respuesta viral sostenida del VHC del 96,8%, por lo cual ya se podían utilizar, de forma segura, los injertos hepáticos de cualquier edad sin apenas riesgo de recurrencia del VHC (19).

Actualmente, los injertos hepáticos >75 años utilizados en España para TH ha supuesto el 12,7% de todos los TH realizados entre los años 2022 y 2024 (20). Según nuestra experiencia, para obtener buenos resultados en TH los injertos octogenarios deberían reunir las siguientes condiciones para su aceptación: estabilidad hemodinámica en UCI, función hepática normal, estancia en UCI < 72 horas, isquemia fría <8 horas, histología normal en biopsia hepática rutinaria, isquemia caliente <1 hora y evitar el trasplante en pacientes con valores de MELD >20 (15).

Otra práctica llevada a cabo por nuestra Unidad de Trasplante para obtener injertos hepáticos fue el método de extracción hepática en fallecidos por muerte circulatoria no controlada (parada cardiocirculatoria brusca, en domicilio o en la calle, con reanimación cardiopulmonar inmediata por el servicio de Urgencias del Samur o Suma), con posterior traslado al hospital, donde se conectaba a un ECMO (oxigenación por membrana extracorpórea). De este modo, durante un periodo de 10 años (2006-2016), partiendo de una oferta global de 265 posibles de donantes con muerte circulatoria no controlada, se consiguieron trasplantar 75 injertos hepáticos, con la obtención de una supervivencia del paciente a 5 años similar a la obtenida con utilización de injertos de donantes fallecidos por muerte cerebral (71,5% versus 78,8%; $p=0,180$), aunque la supervivencia del injerto a 5 años fue significativamente menor cuando se utilizaron injertos de muerte circulatoria frente a injertos de donantes con muerte cerebral (63,6% versus 76,5%; $p=0,013$) (21). Aparte de realizar 75 TH, con la técnica de extracción multiorgánica, de estos donantes se obtuvieron también 237 riñones de los donantes con muerte circulatoria con los que se realizaron otros tantos trasplantes renales (22). Este método de obtención de órganos era de máxima complejidad por la gran participación y urgente disponibilidad de recursos humanos y materiales (Samur, Suma, helicópteros, coordinadores de trasplante, cirujanos, enfermeras, celadores, etc.). No obstante, este método de obtención de órganos dejó de utilizarse, sustituyéndose en la actualidad por la donación debida a muerte circulatoria controlada. Otras técnicas para conseguir más injertos hepáticos, aunque efectuadas con menor frecuencia, han sido los trasplantes parciales, realizando hepatectomías en donante vivo (injertos parciales de los segmentos hepáticos II-III o II-IV para receptores infantiles o los segmentos V-VIII para trasplantar a un adulto). Por último, la técnica de bipartición hepática (*split*) o la obtención de 2 injertos de un hígado para trasplantar a dos pacientes, normalmente un adulto y un niño.

En una serie multicéntrica europea que analizó la influencia de la edad del donante sobre la supervivencia del receptor del TH, donde se comparaban los TH realizados con injertos mayores de 65 años frente a los TH realizados con injertos menores de 55 años, se concluyó que la supervivencia era significativamente mayor cuando los pacientes se trasplantan con los injertos hepáticos de 55 años

(3). Sin embargo, en un estudio comparativo entre los pacientes trasplantados de hígado con injertos mayores de 70 años (n=212) frente a los trasplantados con injertos menores de 70 años (n=212) no observamos diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la supervivencia del paciente y del injerto a 1, 3 y 5 años (23).

Relación de la edad del donante con la supervivencia del paciente

Hasta hace varios años la indicación de TH estaba limitada en España hasta 65 años, con la práctica excepción en nuestra unidad de TH donde se aceptaba hasta los 70 años, y en casos raros hasta los 72-73 años. Recientemente, se ha ampliado esta indicación hasta los 70-73 años en algunos grupos de TH. En el periodo comprendido entre 2022 y 2024, el 50% de los TH realizados en España se han llevado a cabo en receptores >60 años (20). En un estudio multicéntrico europeo se analizó la relación de la edad del receptor con la supervivencia del paciente, observándose un descenso significativo de la supervivencia a medida que la edad del receptor ascendía desde 60 a 70 años (3). En nuestro reciente estudio donde analizamos los factores de riesgo de supervivencia al comparar los pacientes fallecidos y los supervivientes durante un periodo superior a 20 años, la tasa de receptores de TH >60 años fue significativamente superior entre los no supervivientes (37,1% vs 17,5%; $p<0,001$), al igual que la mediana de edad fue significativamente superior en el mismo grupo (57 años vs 47 años; $p<0,001$) (24).

Complicaciones del TH relacionadas con el descenso de la supervivencia del paciente

Entre las complicaciones más frecuentes relacionadas con el descenso de la supervivencia pos-TH se han destacado: las complicaciones quirúrgicas, el fallo primario del injerto (FPI), tumores *de novo*, infecciones, enfermedades cardiovasculares, fallo renal, complicaciones pulmonares y efectos adversos por el uso prolongado de inmunosupresores. El FPI se ha definido como el requerimiento de un retrasplante durante los primeros 7-10 días pos-TH o el fallecimiento del paciente debido al no funcionamiento del injerto después de haber descartado las causas extrahepáticas. El fallo crónico del injerto hepático se ha referido como el producido por rechazo crónico o por recurrencia de la enfermedad por la que se ha trasplantado al paciente (cirrosis etílica, cirrosis por VHB o VHC, hepatocarcinoma).

En el momento actual, los inmunosupresores más frecuentemente utilizados en TH son el tacrolimus, el micofenolato mofetilo y los mTORi (sirolimus y everolimus), siendo el más potente y utilizado el tacrolimus. En nuestro régimen inmunosupresor se ha tendido a retirar los corticoides durante los tres primeros meses del TH y a reducir las dosis de tacrolimus en combinación con micofenolato mofetilo para prevenir en lo posible los

efectos adversos del primero. La tasa de rechazo agudo se ha reportado entre 21%-61% y la de rechazo crónico alrededor del 6%, en las series con seguimiento del TH durante 20 o más años (8,9,24). Nuestras tasas de rechazo agudo (32,5% vs 37%) y crónico (9,5% vs 9,2%) fueron similares entre nuestros dos grupos de pacientes, supervivientes y fallecidos con seguimiento mayor de 20 años (24).

La menor supervivencia asociada al uso prolongado de CyA o tacrolimus se atribuyó a sus efectos adversos: enfermedad renal crónica, neurotoxicidad, diabetes, infecciones, tumores *de novo*, recidiva del hepatocarcinoma, enfermedad cardiovascular e hiperlipidemia (25-27). Se ha propuesto un consenso para unificar la clasificación de las complicaciones cardiovasculares asociadas al TH (infarto de miocardio, angina inestable, revascularización coronaria, ictus, fallo cardíaco con hospitalización, arritmias graves, parada cardíaca y muerte cardiovascular) (28).

Las complicaciones quirúrgicas como las biliares (29), la necesidad de transfusión sanguínea intraoperatoria (8,24) y la estenosis o trombosis de la arteria hepática (24) se han correlacionado con una disminución significativa de la supervivencia del paciente. Sin embargo, la presencia de trombosis portal, tipo de reconstrucción biliar o complicaciones biliares no han repercutido de manera significativa sobre la tasa de supervivencia de los pacientes (24).

Respecto a la morbilidad pos-TH, la incidencia de complicaciones pulmonares y renales y la menor frecuencia del tratamiento con AAD en nuestros pacientes con VHC fueron significativamente más altas entre los no supervivientes frente a los supervivientes pos-TH (24). Entre las complicaciones pos-TH, referidas en la literatura, los tumores *de novo* (30), las infecciones (31-33), las complicaciones pulmonares (34) y las secuelas por el uso prolongado de CyA o tacrolimus se correlacionaron con una menor supervivencia de los pacientes (32,33), (Tabla 1).

Retrasplante hepático

Existe una gran disparidad entre las tasas de retrasplante de las diferentes series publicadas con seguimiento de 20 años. Así, la oscilación es entre 4,5% y 17,2%, exponiéndose como causas más frecuentes de retrasplante la recidiva no tumoral de la enfermedad primaria, rechazo agudo o crónico, fallo primario del injerto, complicaciones vasculares y biliares e infección (3,7,9,35). Por otro lado, con un seguimiento mayor de 20 años, el número total de retrasplantes fue de 22 (6,7%), sin diferencia significativa entre los 6 (4,8%) del grupo de supervivientes frente a 16 (5,6%) en el grupo de fallecidos. Asimismo, las principales indicaciones o causas del retrasplante fueron: rechazo crónico, recurrencia del VHC, colangiopatía isquémica, fallo primario del injerto y trombosis de la arteria hepática (24).

Tabla 1. Complicaciones del TH relacionadas con menor supervivencia

-Complicaciones quirúrgicas: biliares, trombosis arteria hepática
-Fallo del injerto:
*Fallo primario: presentación entre 7-10 días postrasplante y con riesgo de fallecimiento del paciente si no se realiza un retrasplante durante este periodo.
*Rechazo o recurrencia de la enfermedad (etilismo, cirrosis VHC o VHB, hepatocarcinoma)
-Tumores <i>de novo</i> : suelen presentarse a partir del 2º año del TH.
-Infecciones
-Enfermedad cardiovascular
-Complicaciones pulmonares
-Uso prolongado de inhibidores de la calcineurina (CyA, tacrolimus)

Causas de exitus con seguimiento de veinte años pos-TH

Hasta ahora solo se habían publicado cuatro series de TH en adultos con seguimiento máximo de 20 años (3,7-9). En la experiencia con un seguimiento superior a 20 años, el periodo mediano fue de 23,7 (20-34,3) años en supervivientes frente a 6,2 (0-29,5) años en no supervivientes (24).

Según las series publicadas, las causas de fallecimiento de los pacientes con TH seguidos durante 20 años fueron: fallo hepático (incidencia entre 9,3%-34,3%), infecciones (14,4%-20,6%), tumores *de novo* (8,3%-19,9%), complicaciones cardiovasculares (6%-14,9%), recidiva del hepatocarcinoma (5%-14,4%), complicaciones pulmonares (6%), rechazo agudo o crónico (0,5%-9,8%), complicaciones biliares (1,5%-3,4%), fallo renal (1,5%-2,6%) y complicaciones gastrointestinales (0,8%-1,3% (3,7-9);

(Tabla 2). Cuando el seguimiento fue mayor de 20 años, la mayor incidencia de mortalidad sucedió entre el segundo y el vigésimo año pos-TH, siendo las causas y su incidencia de mortalidad: fallo hepático en 95 (33,6%) pacientes, tumores *de novo* en 63 (22%), enfermedad cardiovascular en 53 (18,7%), infección en 42 (14,8%), recidiva de hepatocarcinoma en 7 (2,5%), complicaciones pulmonares en 6 (2,1%) y miscelánea en 17 (6%) (24); (Tabla 3).

El fallo del injerto fue la causa más frecuente de mortalidad en los estudios con seguimiento a 20 o más años, correspondiendo el mayor número a los fallecidos por recurrencia del VHC. Sin embargo, el tratamiento actual del VHC con AAD y sus excelentes resultados, con desaparición de la recurrencia viral, hace presagiar que el fallo hepático pasará a un puesto alejado entre las causas actuales de mortalidad de los pacientes seguidos durante un largo espacio de tiempo (19).

Tabla 2. Causas de exitus en pacientes con TH y seguimiento a 20 años

-Fallo hepático (recurrencia del VHC, VHB y etilismo, FPI, TAH): 9,3%-34,3%
-Infecciones: 14,4%-20,6%
-Tumores de novo: 8,3%-19,9%
-Complicaciones cardiovasculares: 6%-14,9%
-Recidiva de HCC: 5%-14,4%
-Complicaciones pulmonares: 6%
-RzA o RzC: 0,5%-9,8%
-Complicaciones biliares: 1,5%-3,4%
-Fallo renal: 1,5%-2,6%
-Complicaciones gastrointestinales: 0,8-1,3%

(Schoening, AJT 2013; Dopazo, Hepatol Int 2015; Adam, Transpl Int 2018; De Simone, J Clin Med 2024).

Tabla 3. Causas de mortalidad pos-TH con un seguimiento mayor de 20 años

Causas de exitus	Mortalidad global 283/409 (69,2%) pat	1a post-TH 62 (21,9%)	2-10a post-TH 95 (33,6%)	11-20a post-TH 96 (33,9%)	>20a post-TH 30 (10,6%)
Fallo hepático	95 (33,6%)		32 (33,7%)		
Recurrencia VHC	56 (19,8%)	7 (11,3%)	2 (2,1%)	15 (15,6%)	2 (6,6%)
Recurrencia VHB	7 (2,5%)	1 (1,6%)	10 (10,5%)	2 (2,1%)	2 (6,6%)
Recurrencia etílica	21 (7,4%)	3 (4,8%)	0 (0%)	6 (6,2%)	2 (6,6%)
Fallo 1º Injerto	7 (2,5%)	7 (11,3%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Trombosis arteria hepática	4 (1,4%)	4 (6,4%)		0 (0%)	0 (0%)
Tumores de novo	63 (22%)	6 (9,7%)	23 (24,2%)	28 (29,2%)	6 (20%)
Cardiovascular	53 (18,7%)	12 (19,3%)	10 (10,5%)	24 (25%)	7 (23,3%)
Infección	42 (14,8%)	12 (19,3%)	11 (11,6%)	13 (13,5%)	6 (20%)
Recidiva HCC	7 (2,5%)	1 (1,6%)	3 (3,1%)	2 (2,1%)	1 (3,3%)
Pulmonar	6 (2,1%)	3 (4,8%)	1 (1%)	1 (1%)	1 (3,3%)
Miscelánea	17 (6%)				
Hemorragia digestiva	5 (1,8%)	1 (1,6%)	1 (1%)	2 (2,1%)	1 (3,3%)
Alzheimer	2 (0,7%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	1 (3,3%)
Traumatismo craneal	2 (0,7%)	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)	1 (3,3%)
Mielinólisis central pontina	1 (0,4%)	1 (1,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Insuficiencia renal	1 (0,4%)	1 (1,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Coma diabético	1 (0,4%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (1%)	0 (0%)
Vólvulo intestinal	1 (0,4%)	1 (1,6%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Desconocida	4 (1,4%)	2 (3,2%)	1 (1%)	1 (1%)	0 (0%)

La mortalidad de causa cardiovascular, durante un seguimiento de 49 meses, se ha relacionado con enfermedad cardiovascular y diabetes pre-TH, hipertensión y creatinina elevada al año del TH (36). El consumo de tabaco se ha mostrado también como un factor de riesgo cardiovascular e ictus (37) y la sepsis bacteriana ha resultado ser la causa final del fallecimiento por infección (38).

La incidencia de tumores *de novo* en pacientes con TH ha sido 2-3 veces mayor que en la población general (38,39), siendo los factores de riesgo más importantes: largo periodo de seguimiento, inmunosupresión (CyA, tacrolimus, corticoides, anticuerpos, azatioprina), edad avanzada, consumo de alcohol y/o tabaco, obesidad, exposición al sol, enfermedad inflamatoria intestinal, colangitis esclerosante, infecciones virales (VHB, VHC, virus de Epstein-Barr, virus del herpes humano-8) (30, 40-43). Se ha observado un efecto sinérgico entre el consumo de alcohol y tabaco, de manera que el riesgo de desarrollar un tumor

de novo es siete veces más frecuente en dichos pacientes (44), presentando después del TH tumores de localización fundamentalmente en el tracto aero-digestivo superior (suelo de la boca, lengua, faringe, laringe, esófago y pulmón) y piel no melanoma (30,42,45). La incidencia del cáncer de pulmón en TH ha oscilado entre el 0,1%-2,4%, siendo 40 veces más frecuente que en la población no trasplantada y con muy mal pronóstico debido al diagnóstico tumoral en estadios avanzados (46). En una reciente publicación, el tiempo mediano transcurrido entre el TH y el diagnóstico de tumores *de novo* fue de 106 meses entre los supervivientes frente a 100 meses en los fallecidos, correspondiendo a 27 (21,4%) tumores en supervivientes frente a 75 (26,5%) tumores en fallecidos, sin diferencia significativa entre los grupos ($p=0,166$). Los tumores *de novo* más frecuentemente diagnosticados fueron los de piel, linfomas, pulmón, riñón, cabeza y cuello (boca, lengua, faringe-laringe) y colorrectales (24).

Supervivencia actuarial de los pacientes e injertos

La supervivencia actuarial, publicada en cuatro estudios de TH en pacientes adultos, durante periodos de 1, 5, 10, 15 y 20 años, se refleja en la **Tabla 4**, correspondiendo la supervivencia a 20 años entre 22%-52,5% (3,7-9). En el último estudio publicado sobre supervivencia a largo plazo, las tasas de supervivencia actuarial del paciente a 1,3,5,10,15,20 y 30 años después del TH fueron: 82,2%, 75,4%, 68,6%, 56,1%, 43,9%, 37,7%, y 27,3%, respectivamente, mientras que las tasas de supervivencia actuarial del injerto, durante los mismos periodos de tiempo, fueron 80,1%, 72,1%, 65,6%, 52,5%, 40,9%, 34%, y 18,9%, respectivamente (24).

Si nos atenemos a dos series publicadas de TH pediátrico, la supervivencia a 20 años, tanto la del paciente (69%-71%) como la del injerto (53%-69%) fueron significativamente más altas que las habituales descritas en adultos (2,35).

Factores de riesgo de supervivencia del paciente

En varios estudios se han detectado los siguientes factores de riesgo asociados a la supervivencia del paciente a 20 años: injertos hepáticos de donantes y receptores mayores de 55 años, tiempo de isquemia caliente del injerto >49 minutos, tiempo de isquemia fría >8,9 horas, puntuación MELD del paciente >34, paciente hospitalizado en el momento del TH, pacientes con tumor, infección por VHC, diabetes 1 año antes de realizar el TH y complicaciones biliares (2,9,29). En el análisis multivariante de un trabajo reciente, se

demonstraron tres factores de riesgo de supervivencia del paciente: edad del receptor, transfusión sanguínea e insuficiencia renal pos-TH (24). Para mejorar la supervivencia de los pacientes, aparte de evitar los factores de riesgo mencionados, se han considerado la toma de medidas preventivas contra los tumores *de novo*, como el cese del consumo de tabaco y alcohol, cribaje periódico de los tumores, minimización de la inmunosupresión, buen control de las infecciones, diabetes, función renal y enfermedad cardiovascular y tratamiento de la infección por VHC con AAD (19,24,32,47). Los pacientes tratados con CyA o tacrolimus, durante un periodo de 5 años, han llegado a desarrollar una insuficiencia renal crónica hasta en el 18% de los casos (48). Ante esta situación, se debe sustituir la inmunosupresión con inhibidores de la calcineurina (ICN: CyA y tacrolimus) por una inmunosupresión no nefrotóxica como la monoterapia con micofenolato mofetilo o mTORi (sirolimus o everolimus) con la intención de mejorar la función renal y otros eventuales efectos adversos de los ICN (hipertensión, diabetes, enfermedad cardiovascular) (49,50).

Factores asociados a una mayor supervivencia del paciente a los 20 años

En la revisión de la literatura también hemos hallado una serie factores que contribuyen a una mayor supervivencia del paciente y que están relacionados fundamentalmente con la calidad o características de los donantes y la ausencia de morbilidad de los receptores (2,8,9,29); (Tabla 5).

Tabla 4. Supervivencia actuarial pos-TH con seguimiento a 20 años

Trasplante hepático en adultos. Supervivencia del paciente					
	1-año	5-años	10-años	15-años	20-años
Schoening, 2013	88,4%	-	72,7%	-	52,5%
Dopazo, 2015	-	48%	38%	-	22%
Adam, 2018	83%	71%	61%	51%	41%
De Simone, 2024	96%	69%	55%	42,8%	34%

(Schoening, *AJT* 2013; Dopazo, *Hepatol Int* 2015; Adam, *TranspI Int* 2018; DeSimone, *J Clin Med* 2024)

Trasplante hepático pediátrico. Supervivencia a 20 años

-Supervivencia del Paciente: 69%-71%

-Supervivencia del Injerto hepático: 53%-69%

(Jain, *Transplantation* 2011; Agopian, *Ann Surg* 2013)

Tabla 5. Factores asociados a mayor supervivencia a los 20 años del TH

-Sexo femenino de los receptores
-Donantes y receptores <55 años
-Tiempo de isquemia caliente: < 50-60´
-Tiempo de isquemia fría: < 9 h
-Trasplante no urgente
-No hospitalización antes del TH
-TH en la era post-MELD o MELD (BT+creat+INR) ≤ 33
-Ausencia de HCC o VHC
-Ausencia de diabetes
-Ausencia de disfunción renal pre-TH o hepática al año del TH
-Ausencia de complicaciones biliares o re-TH

(Duffy, *Ann Surg* 2010; Agopian, *Ann Surg* 2013; Dopazo, *Hepatol Int* 2015; De Simone, *J Clin Med* 2024).

CONCLUSIONES

Como conclusiones referimos que las causas más frecuentes de mortalidad en los pacientes adultos trasplantados de hígado con 20 o más años de seguimiento han sido: el fallo hepático, los tumores *de novo*, la enfermedad cardiovascular, la infección, la recidiva del hepatocarcinoma y las complicaciones pulmonares, produciéndose la mayor tasa de mortalidad durante los 15 primeros años pos-TH. Según los estudios publicados, la supervivencia actuarial del TH a los 20 años de seguimiento se ha oscilado entre el 22% y el 52,5%, correspondiendo en nuestra experiencia al 37,7% a los 20 años, y al 27,3% a los 30 años. Entre los factores de riesgo de supervivencia a 20 o más años de seguimiento se han destacado: la edad avanzada del donante o del paciente, la transfusión sanguínea intraoperatoria, la insuficiencia renal pos-TH y la historia de enfermedad tumoral o cardiovascular pre-TH. Como medidas preventivas para aumentar la supervivencia se subrayan: buen control de las funciones cardiovascular, renal y glucémica (diabetes), profilaxis y tratamiento precoz de la infección, cribado de los tumores *de novo* y abstención de sus factores de riesgo (alcohol, tabaco, radiación solar) y minimización de la inmunosupresión en trasplantados con largo tiempo de seguimiento.

DECLARACIÓN DE TRANSPARENCIA

Los autores/as de este artículo declaran no tener ningún tipo de conflicto de intereses respecto a lo expuesto en el presente trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet* 1963;117:659-676.
2. Agopian VG, Petrowsky H, Kaldas FM, et al. The evolution of liver transplantation during 3 decades. Analysis of 5347 consecutive liver transplants at a single center. *Ann Surg* 2013;258:409-421.
3. Adam R, Karam V, Cailliez V, O'Grady JG, et al. Annual Report of the European Liver Transplantation Registry (ELTR)-50-year evolution of liver transplantation. *Transpl Int* 2018;31:1293-1317.
4. Charlton M, Levitsky J, Aql B, et al. International Liver Transplantation Society Consensus Statement on Immunosuppression in Liver Transplant Recipients. *Transplantation* 2018;102:727-743.
5. Durand F. How to improve long-term outcome after liver transplantation? *Liv Int* 2018;38 (Suppl.1):134-138.
6. Neuberger J. Long-term care of the adult liver transplant recipient. *J Clin Exp Hepatol* 2022;12:1547-1556.
7. Schoening WN, Buescher N, Rademacher S, et al. Twenty-year longitudinal follow-up after orthotopic liver transplantation: a single-center experience of 313 consecutive cases. *Am J Transplant* 2013;13:2384-2394.
8. Dopazo C, Bilbao I, Castells L, et al. Analysis of adult 20-year survivors after liver transplantation. *Hepatol Int* 2015;9:461-470.
9. De Simone P, Bronzoni J, Martinelli C, et al. Aging with a liver graft: analysis of very long-term survivors after liver transplantation. *J Clin Med* 2024;13:1087.

10. Jiménez Romero C, Caso Maestro O, Marcacuzco Quinto A, et al. Donantes hepáticos con criterios ampliados. Capítulo 7. En: Moreno González E, Jiménez Romero C, García Sesma A. *Trasplantes*. 1ª Edición. Madrid: Panamericana; 2025. p. 95-101.
11. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham, et al. Characteristics associated with liver failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transplant* 2006;6:783-790.
12. Dossier del Registro Español de Trasplante Hepático (ONT). (Disponible en: <http://77www.ont.es>).
13. Jiménez-Romero C, Clemares-Lama M, Manrique-Municio A, et al. Long-term results using old liver grafts for transplantation: sexagenarian versus liver donors older than 70 years. *World J Surg* 2013;37:2211-2221.
14. Ghinolfi D, Marti J, De Simone P, et al. Use of octogenarian donors for liver transplantation. *Am J Transplant* 2014;14:2062-2071.
15. Jiménez Romero C, Cambra F, Caso O, et al. Octogenarian liver grafts: is their use for transplant currently justified? *World J Gastroenterol* 2017;23:3099-3110.
16. Caso Maestro O, Justo Alonso I, Marcacuzco Quinto A, et al. Expanding donor age in liver transplantation using liver grafts from nonagenarian donors. *Clin Transplant* 2022;36:e14684.
17. Haugen CE, Thomas AG, Garonzik-Wang J, et al. Minimizing risks associated with older liver donors by matching to preferred recipients: a national registry and validation study. *Transplantation* 2018;102:1514-1519.
18. Berenguer M, López-Labrador FX, Wright TL. Hepatitis C and liver transplantation. *J Hepatol* 2001;35:666-678.
19. Jiménez-Romero C, Justo I, Marcacuzco A, et al. Safe use of livers from deceased donors older than 70 years in recipients with HCV cirrhosis treated with direct-action antivirals. Retrospective cohort study. *Int J Surg* 2021;91:105981.
20. Registro Español de Trasplante Hepático (RETH). Memoria General de Resultados Año 2024.
21. Jiménez-Romero C, Manrique A, Calvo J, et al. Liver transplantation using uncontrolled donors after circulatory death: a 10-year single-center experience. *Transplantation* 2019;103:2497-2505.
22. Molina M, Guerrero-Ramos F, Fernández-Ruiz M, et al. Kidney transplant from uncontrolled donation after circulatory death donors maintained by nECMO has long-term outcomes comparable to standard criteria donation after brain death. *Am J Transplant* 2019;19:434-447.
23. Caso-Maestro O, Jiménez-Romero C, Justo-Alonso I, et al. Analyzing predictors of graft survival in patients undergoing liver transplantation with donors aged 70 years and over. *World J Gastroenterol* 2018;24:6391-5402.
24. Jiménez-Romero C, Vivas-López A, Marcacuzco A, Caso O, Bernaldo de Quiros M, Justo-Alonso I. Risk factors of adult recipient survival beyond 20 years since liver transplantation: retrospective cohort study. *Hepatol Int* 2026;20:408-418.
25. Ojo AO. Renal disease in recipients of non-renal solid organ transplantation. *Semin Nephrol* 2007;27:498-507.
26. Rodríguez-Perálvarez M, Germani G, Darius T, Lerut J, Tsochatzis E, Burroughs AK. Tacrolimus through levels, rejection and renal impairment in liver transplantation. A systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant* 2012;12:2797-2814.
27. Carencó C, Assenat E, Faure S, et al. Tacrolimus and the risk of solid cancers after liver transplant: a dose effect relationship. *Am J Transplant* 2015;15:678-686.
28. Biolato M, Pedicino D. Major adverse cardiovascular events after liver transplantation: call for a shared definition. Abstract Sessions. 2026 ILTS Congress. Mayo 6-9. Ginebra (Suiza).
29. Duffy JP, Kao K, Ko CY, et al. Long-term patient outcome and quality of life after liver transplantation. Analysis of 20-year survivors. *Ann Surg* 2010; 252:652-661.
30. Jiménez-Romero C, Justo-Alonso I, Cambra-Molero F, et al. Incidence, risk factors and outcome of de novo tumors in liver transplant recipients focusing on alcoholic cirrhosis. *World J Hepatol* 2015;7:942-953.
31. San Juan Garrido R, Fortún Abete J, Montejo Baranda M, Varo Pérez E. *Trasplante hepático*. Capítulo 24. En: Aguado García. *Infecciones en pacientes trasplantados*. 3ª edición. Barcelona: Elsevier; 2009. p. 473-498.
32. Daniel KE, Eickhoff J, Lucey MR. Why do patients die after a liver transplantation? *Clin Transpl* 2017;31:e12906.
33. Rana A, Ackah RL, Webb GJ, et al. No gains in long-term survival after liver transplantation over the past three decades. *Ann Surg* 2019;269:20-27.
34. Adam R, Karam V, Delvart V, et al. Evolution of indications and results of liver transplantation in Europe. A report from the European Liver Transplant Registry (ELTR). *J Hepatol* 2012;57:675-688.
35. Jain A, Singhal A, Fontes P, et al. One thousand consecutive primary liver transplants under tacrolimus immunosuppression: a 17-to 20-year longitudinal follow-up. *Transplantation* 2011;91:1025-1030.
36. De Luca L, Kalafateli M, Bianchi S, et al. Cardiovascular morbidity is increased post-liver transplantation even in recipients with no pre-existing risk factors. *Liver Int* 2019;39:1557-1565.
37. Van der Heide F, Dijkstra G, Porte RJ, Kleibeuker JH, Haagsma EB. Smoking behavior in liver transplant recipients. *Liver Transpl* 2009;15:648-655.
38. Collet D, Mumford L, Banner NR, Neuberger J, Watson C. Comparison of the incidence of malignancy in recipients of different types of organ: a UK Registry Audit. *Am J Transplant* 2010;10:1889-1896.
39. Aberg E, Isoniemi H, Hockerstedt K. Long-term results of liver transplantation. *Scand J Surg* 2011;100:14-21.

40. Mithoefer AB, Supran S, Freeman RB. Risk factors associated with the development of skin cancer after liver transplantation. *Liver Transpl* 2002;8:939-944.
41. Vallejo GH, Romero CJ, de Vicente JC. Incidence and risk factors for cancer after liver transplantation. *Crit Rev Oncol Hematol* 2005;56:87-99.
42. Watt KD, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Sanchez W, Gores GJ. Long-term probability of and mortality from the novo malignancy after liver transplantation. *Gastroenterology* 2009;137:2010-2017.
43. Carencio C, Faure S, Herrero A, Assenat E, Duny Y, Danan G, et al. Incidence of solid organ cancers after liver transplantation: comparison with regional cancer incidences rates and risk factors. *Liver Int* 2015;35:1748-1755.
44. Leithead JA, Ferguson JW, Hayes PC. Smoking-related morbidity and mortality following liver transplantation. *Liver Transpl* 2008;14:1159-1164.
45. Patel JA, Daoud D, Jain A. Review of standardized incidence ratios (SIR) of non-lymphoid de novo malignancies after liver transplantation: structures analysis of global differences. *Transplant Rev* 2022;36:100670.
46. Jiménez C, Manrique A, Marqués E, et al. Incidence and risk factors for the development of lung tumors after liver transplantation. *Transpl Int* 2007;20:57-63.
47. Palaniyappan N, Peach E, Pearce F, et al. Long-term outcomes (beyond 5 years) of liver transplant recipients – A transatlantic multicenter study. *Liver Transpl* 2024;30:170-181.
48. Ojo AO, Held PJ, Port FK, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med* 2003;349:931-940.
49. Saliba F, Duvoux C, Guhenheim J, et al. Efficacy and safety of everolimus and mycophenolic acid with early tacrolimus withdrawal after liver transplantation: a multicenter randomized trial. *Am J Transpl* 2017;17:1843-1852.
50. Jiménez-Romero C, Justo Alonso I, Caso Maestro O, et al. Indications and long-term outcomes of using mycophenolate mofetil monotherapy in substitution for calcineurin inhibitors in liver transplantation. *Transpl Int* 2025;38:13790.

Si desea citar nuestro artículo:

Jiménez Romero C, Moreno González E, Caso Maestro O, Marcacuzco Quinto A, Justo Alonso I. Resultados del trasplante hepático en pacientes adultos con más de veinte años de seguimiento. *An RANM*. 2026;143(02): 207–215. DOI: 10.32440/ar.2026.143.02.rev06
