

**Predicción de supervivencia del Injerto en el Trasplante Hepático:
*un modelo predictivo supervisado con Redes Neuronales
Artificiales.***

**Graft survival prediction in Liver Transplantation: *A supervised
predictive model with Artificial Neural Networks.***

Alumna:
Lucia Marín Araiz

Directora:
Dra. Begoña Zalba Etayo



Universidad Zaragoza

*A David, Conchi y Diego,
porque no hay mejor fertilizante que el origen .*



INDICE

Resumen Ejecutivo 4
Executive Summary 5
1. INTRODUCCION..... 6
 1.1. Indicadores Nacionales 7
 1.2. Importancia de las Comorbilidades..... 8
 1.2.1. Factores Aislados 8
 1.2.2. Índices de Comorbilidades 9
 1.3. Limitaciones de todos los estudios 10
 1.4. Redes Neuronales Artificiales (RNA) 11
2. HIPOTESIS y OBJETIVOS 13
3. MATERIAL Y METODOS..... 14
 3.1. Fuentes de Datos 14
 3.2. Fases 14
 3.2.1. Base de Datos, Ingeniería de Datos y Definición del evento 14
 3.2.2. Variables y Comorbilidades Recogidas 15
 3.2.3. Análisis Estadístico Convencional 17
 3.2.4. Red Neuronal Artificial 18
 3.2.5. Indicador: Definición y Métricas 19
 3.3. Programas Informáticos 19
 3.3.1. Análisis Estadístico 19
 3.3.2. Red Neuronal 19
4. RESULTADOS..... 20
 4.1. Descripción General..... 20
 4.2. Descripción por grupos: Evento 21
 4.3. Evento y Comorbilidades..... 21
 4.4. Red Neuronal Artificial: Indicador..... 22
 4.5. Rendimiento de la Red 25
5. DISCUSIÓN 27
6. CONCLUSIONES 29
7. CONFLICTO de INTERESES, CONSIDERACIONES Y AUTORIZACIONES 30
8. AGRADECIMIENTOS..... 31
9. ANEXOS 32
 9.1. Anexo 1: Tabla de Supervivencia del Injerto del RETH 32
 9.2. Anexo 2: Resolución del CEICA 33
10. BIBLIOGRAFÍA 34



Resumen Ejecutivo

INTRODUCCIÓN

Se han descrito diversos indicadores de supervivencia del injerto y/o del paciente en el Trasplante Hepático (TOH) y todos ellos comparten ciertas limitaciones: Nivel de evidencia, factores relacionados y metodología estadística. Por otro lado, el paciente receptor de TOH suele contar con un perfil de comorbilidad complejo, algo que no se ha valorado a la hora de generar estos indicadores. En España, contamos con datos del Registro Español de Trasplante Hepático (RETH) que elabora una memoria anual que incluye una regresión logística con los factores relacionados con la supervivencia del injerto. Las Redes Neuronales Artificiales (RNA) constituyen un método de análisis multivariante alternativo que parece ofrecer resultados prometedores.

OBJETIVO

Describir un nuevo Indicador de Supervivencia del Injerto en el Trasplante Hepático que sea una combinación de los factores del donante, del receptor (enfermedad primaria y comorbilidades) y del proceso donación-trasplante, empleando una Red Neuronal Artificial.

MATERIAL y METODO

Fuentes de datos y variables: El estudio se ha llevado a cabo a partir de todos los pacientes con Trasplante Hepático (primer trasplante) realizados en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de 2000 a 2021. Hemos analizado una base de datos anonimizada y que solo contenía información clínica. En variables se han recogido todas aquellas contempladas en el RETH con significación estadística en la supervivencia del injerto, así como las comorbilidades del receptor.

Red Neuronal Artificial: El modelo de Red Neuronal escogido es un perceptron multicapa (MLP Multilayer Perceptron) y el algoritmo de aprendizaje utilizado el Gradiente Conjugado Escalado. Con una capa de salida de dos neuronas cuya función de activación es Softmax.

Evento: El evento objeto del estudio se define como la pérdida del injerto por retrasplante o exitus con disfunción del injerto en el primer año tras el trasplante.

Indicador: El indicador se ha considerado el valor de la neurona de la capa de salida que predice que va a ocurrir el evento. La potencia del indicador ha sido medida mediante métricas de rendimiento, un análisis ROC y el parámetro de importancia de la variable (IV).

RESULTADOS

Nuestra serie consta de 596 pacientes de los cuales el evento se produjo en el 14% de los casos. El 67.4% de los casos tenía alguna comorbilidad asociada. Las únicas comorbilidades que mostraron diferencias estadísticamente significativas en relación a la supervivencia del injerto fueron: Antiagregación y/o Anticoagulación (4.5 vs 11.9%), Trombosis Portal (3.3 vs 9.5%) y el Virus de Hepatitis C (27.1 vs 41.7%); todas ellas con una $p < 0.01$.

Se obtuvo una Red Neuronal 8:7:2 y el indicador mostró un Área ROC de 0.701, con diferencias significativas respecto de la asíntota ($p < 0.05$). Con un punto de corte ≥ 0.5 . El indicador obtuvo una exactitud de 86.24% y una especificidad del 99.61%.

Las variables más importantes en la predicción del evento fueron: La edad del donante (IV normalizada 100%), la trombosis portal (IV normalizada 87.9%) y la causa del trasplante (IV normalizada 76.3%).

CONCLUSION

Es posible crear un nuevo indicador de supervivencia del injerto en el Trasplante Hepático utilizando un modelo supervisado de Redes Neuronales Artificiales, cuyo rendimiento podría mejorarse si se creara a partir de una base de datos multicéntrica amplia.

Las comorbilidades son muy frecuentes entre los receptores de Trasplante Hepático y algunas de ellas podrían ser un factor predictivo muy importante en la supervivencia del injerto.



Executive Summary

INTRODUCTION

There is a large amount of Graft and/or Patient Indexes to predict survival in Liver Transplant (OLT). In despite, all of them share some inconveniences: Level of evidence, related factors and statistics' methods. On the other hand, liver transplant receptors usually have a complex comorbidity profile. This fact hasn't been enough assessed when generating these indexes. In Spain, we count on important data from RETH (Registro Español de Trasplante Hepático), which generates an annual report that includes a Logistic Regression with features related to graft survival. Artificial Neural Network (ANN) is an alternative multivariate analysis method that shall provide promising outcomes.

OBJECTIVE

The main objective is to describe a new Graft Survival Index in Liver Transplantation which will be a combination of donor, recipient (*main disease and comorbidities*) and general process factors. The statistical results are offered using an Artificial Neural Network.

MATERIAL and METHODS

Data sources and features: This study includes all the patients who received a Liver Transplant (first one) performed at "Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa" from 2000 to 2021. The database is anonymized and only contains clinical information. The features one used are a combination of the ones that showed statistical significance in previous RETH studies, as well as recipient comorbidities collected from Clinical History Data.

Artificial Neural Network: The Neural Network model used is Multilayer Perceptron (MLP) and the learning algorithm chosen is the Conjugate Scaling Gradient. The output layer is composed by two neurons whose activation function will be Softmax.

Event: The event which the study is based is defined as graft loss or death due to graft dysfunction during first year after transplantation.

Index: The value that predicts the event will occur is considered the index. This value comes from the output layer. Index power have been measured through performance metrics, ROC curve and variable's importance parameter (IV).

RESULTS

This series analyzes 596 patients. The event occurred in 14% of all cases. 67.4% of patients had at least one comorbidity associated. Comorbidities that showed statistical significant differences predicting graft loss were: Antiplatelet and/or Anticoagulation treatments (4.5% vs 11.9%); Portal Thrombosis (3.3 vs 9.5%) and HCV (27.1 vs 41.7%). All of them associated a $p < 0.01$.

The Artificial Neural Network described was 8:7:2. This method obtained a 0.701 ROC Area with significant differences ($p < 0.05$). The Cut Off point had a value of 0.5. The index obtained an Accuracy parameter of 86.24% and Specificity of 99.61%.

The most important predictive features related to the event were: Donor Age (normalized IV 100%), Portal Thrombosis (normalized IV 87.9%) and Cause of transplantation (normalized IV 76.3%)

CONCLUSION

It is possible to create a new Graft Survival Index in Liver Transplantation using Artificial Neural Networks methods, whose efficiency could be improved by using a larger and multicenter database.

Comorbidities are quite common among liver transplant recipients and some of them could be highly predictive factors concerning graft loss.



1. INTRODUCCION.

El **Trasplante Ortotópico de Hígado (TOH)** es el único tratamiento posible para muchas enfermedades hepáticas terminales. Sin embargo, la escasez de órganos hace que exista un fuerte desequilibrio entre la oferta y la demanda. Esto supone una importante limitación que requiere un control cuidadoso para decidir quién recibirá el injerto.

Los principios que rigen la selección de pacientes candidatos a TOH deben ser transparentes y aceptados científicamente y socialmente; y los criterios para asignar un órgano concreto deben tener una apropiada combinación de beneficio y utilidad, en todo ello juega un papel muy importante el concepto de "*beneficio de supervivencia*"¹.

Más de la mitad de estos pacientes presentará al menos una complicación significativa durante el primer año. En concreto, en el postoperatorio inmediato, ingresan en UCI y en su evolución pueden presentar **complicaciones sistémicas**: *respiratorias, cardiovasculares, renales, hematológicas...* y **complicaciones del injerto (técnicas y no técnicas)**: *fallo primario del injerto, trombosis arterial o portal, rechazo, etc.* La aparición de estas complicaciones conlleva una mayor estancia en la UCI y en el hospital; y, en muchos casos, terminan con la pérdida del injerto (retrasplante) o aún peor, del paciente.

Estas complicaciones pueden ser el resultado de la utilización de órganos procedentes de donantes más límites (*mayor edad, donantes en asistolia, con criterios expandidos*) y/o de las características del receptor (*comorbilidades, peor situación clínica pretrasplante*). La prevención de estas complicaciones tiene un impacto muy positivo en la evolución de estos pacientes y comienza con una adecuada asignación donante-receptor, así, se han descrito diversos indicadores con este fin: MELD y CTP²; NDDF³, SOLD⁴; DRI⁵; SOFT⁶; D-MELD⁷; BAR⁸; ET-DRI⁹; NN_{top15}¹⁰; DLI¹¹.

Sin embargo, existen diferencias importantes entre los programas de donación-trasplante de los diferentes países y organizaciones, tanto en lo que se refiere a las características de los donantes como a los resultados del trasplante. Estas diferencias resultan más llamativas en los que se refiere la edad y etnia de los donantes; número de donantes en muerte encefálica (DBD) vs donantes en muerte cardiaca (DCD), causas de la DBD, ofertas de bipartición hepática, entre otras ¹².



1.1. Indicadores Nacionales

Dado que donantes y receptores pueden ser bastante distintos entre países y/o regiones, sería más apropiado disponer de un sistema de puntuación cercano que pudiese ser utilizado para la aceptación y asignación de un hígado.

En España, desde hace una década, se vienen realizando más de 1.000 trasplantes al año, habiéndose registrado en el año 2019 como el país con la mayor tasa de trasplante hepático por millón de población del mundo (*1.227 trasplantes hepáticos: 26.1 pmp*).

El **Registro Español de Trasplante Hepático (RETH)** fue creado como fruto de la cooperación entre los equipos profesionales integrados en la *Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH)* y la *Organización Nacional de Trasplantes (ONT)* y recoge la experiencia del trasplante hepático en España, conteniendo la información sistematizada de todos los trasplantes hepáticos realizados en nuestro país. Constituye, pues, un herramienta de conocimiento de nuestra propia experiencia.

El **RETH** elabora una memoria anual con los datos epidemiológicos y resultados de la actividad de trasplante hepático en España y de cada uno de los centros.¹³ Además, proporciona mediante un Análisis de riesgos proporcionales de Cox los factores relacionados con la supervivencia global y precoz del injerto en cada periodo de tiempo. Sin embargo, la información de los datos y características de los receptores en esta base de datos es muy limitada: *comorbilidades del receptor, trombosis vasculares del órgano enfermo, tratamientos farmacológicos significativos como anticoagulantes, etc.* (Ver **Anexo 1**). A partir de ese Registro y/o de casuísticas parciales en España se han publicado algunos indicadores nacionales.^{14,15}

Por otra parte, las diferencias entre los programas de donación y trasplante de los distintos países, justifica también las diferencias observadas en la capacidad predictiva de los indicadores nacionales vs internacionales (Áreas ROC: **ANN = 0.80** vs MELD = 0.50; D-MELD = 0.54; P-SOFT = 0.54; SOFT = 0.55; BAR = 0.67 and DRI = 0.42)¹⁵ (Áreas ROC: **GRI = 0.70** vs DRI = 0.54; ET-DRI = 0.56)¹⁶.



1.2. Importancia de las Comorbilidades

La **comorbilidad** es un término médico, acuñado por AR Feinstein en 1970, y sometido a varias propuestas terminológicas. Actualmente se podría definir como la presencia de diferentes enfermedades que acompañan a modo de satélite a una enfermedad protagonista crónica¹⁶. En muchos procesos médicos y quirúrgicos está bien establecida la importancia de las comorbilidades en sus resultados.

Por otra parte, en los últimos años se han ampliado las indicaciones del TOH además de aumentarse la edad de los pacientes incluidos en lista y con ello la presencia de comorbilidades es cada vez mayor¹⁷.

1.2.1. Factores Aislados

Existen estudios que analizan la repercusión de un determinado factor en los resultados del trasplante hepático: enfermedad coronaria^{18,19,20}, enfermedad renal crónica²¹, diabetes²², cáncer no hepático²³.

- **Respecto a la enfermedad cardiovascular**, un estudio multicéntrico español¹⁹, apunta a que la existencia de eventos cardiovasculares y de factores de riesgo cardiovasculares (edad, diabetes, síndrome metabólico, hiperuricemia) incrementan la morbilidad y mortalidad cardiovascular tras el trasplante. Otro estudio²⁰ que analizó el impacto en la supervivencia post-TOH de los pacientes sometidos a una intervención coronaria previa, demostró que a pesar de estas intervenciones, la mortalidad precoz de causa cardíaca tras el trasplante era elevada.
- **La disfunción o insuficiencia renal** también incrementa la mortalidad tras el TOH tanto a corto como a largo plazo.²²
- La presencia de **Diabetes Mellitus** antes del TOH se asocia a un incremento en el riesgo de mortalidad cardiovascular, mientras que esta asociación no se encontró cuando se analizó la diabetes de novo²³.
- El antecedente de una **neoplasia no hepática** en la mortalidad post-TOH está menos estudiado. Sin embargo, el riesgo de mortalidad en los pacientes trasplantados de órgano sólido con historia de cáncer está incrementado en un 30%²⁴.



1.2.2. Índices de Comorbilidades

Hay muy pocos estudios que analicen la repercusión de la combinación de comorbilidades en los resultados del trasplante y casi siempre están referidos a mortalidad de paciente (Tabla 1).

- **Charlson Comorbidity Index**²⁴, es un sistema de evaluación de la esperanza de vida a los diez años. Consta de 19 ítems, que, si están presentes, se ha comprobado que influyen de una forma concreta en la esperanza de vida del sujeto. Inicialmente adaptado para evaluar la supervivencia al año, se adaptó finalmente en su forma definitiva para supervivencia a los 10 años.
- **Volk et al**,²⁵ propusieron el Índice de Charlson Modificado en el trasplante hepático para predecir la mortalidad a los cinco años del TOH. Se trata de un índice basado en 5 ítems presentes antes del trasplante. Este índice ha sido únicamente validado en unos pocos centros de forma retrospectiva, y no todos ellos han demostrado su capacidad predictiva.
- **Cardoso et al**²⁶ han propuesto otro índice. En este, los autores encuentran seis variables previas al trasplante relacionadas con el incremento de la mortalidad a 5 años. En la actualidad alguna de estas variables, como la infección por el VHC, han dejado de ser relevantes y es difícil que puedan ser consideradas como factores de mal pronóstico.
- **Tovikkai et al**²⁷, en un estudio realizado en Reino Unido sobre una gran base de datos de pacientes trasplantados y utilizando una herramienta informática que captura la morbilidad incluida en el Índice de Charlson de los registros de información hospitalaria, ha analizado la influencia de la comorbilidad en distintos periodos evolutivos tras el TOH. Los autores observaron que hay 4 factores relacionados con el riesgo de mortalidad a los 90 días tras el trasplante hepático, y que solo la presencia de enfermedad cardiovascular fue un factor de riesgo de mortalidad en todos los periodos estudiados (90 días, 1 año y 5 años).

Tabla 1. Estudios de Comorbilidades (scores)

Nombre	Charlson ²⁴	Volk ²⁵	Cardoso ²⁶	Tovikkai ²⁷
País	EEUU	Polonia	Canadá	EEUU
Outcome	Supervivencia del paciente a los 10 años	Supervivencia del paciente a los 5 años	Supervivencia del paciente a los 5 años	Supervivencia del paciente a los 90 días, 1 y 5 años
Variables Relacionadas	Edad y 19 ítems <ul style="list-style-type: none"> ✓ Infarto de miocardio ✓ Insuficiencia cardiaca ✓ Enfermedad vascular ✓ Enfermedad cerebrovascular ✓ Demencia ✓ Enfermedad Pulmonar ✓ Conectivopatía ✓ Enfermedad ulcerosa ✓ Patología hepática: <ul style="list-style-type: none"> . Ligera . Moderada o grave ✓ Diabetes: <ul style="list-style-type: none"> . sin lesión orgánica . con lesión orgánica ✓ Hemiplejía ✓ Patología renal ✓ Neoplasias ✓ Leucemias ✓ Linfomas malignos ✓ Metástasis Sólida ✓ SIDA 	5 ítems <ul style="list-style-type: none"> ✓ Enfermedad coronaria ✓ Diabetes mellitus ✓ EPOC ✓ Conectivopatías ✓ Daño renal 	6 ítems <ul style="list-style-type: none"> ✓ Índice de masa corporal (IMC) ✓ Edad del receptor ✓ Estancia en UCI en el TH ✓ Encefalopatía hepática ✓ Infección por el VHC ✓ Trasplante de donante vivo 	4 ítems <ul style="list-style-type: none"> ✓ Insuficiencia Cardiaca ✓ Enfermedad maligna ✓ Enfermedad cardiovascular ✓ Enfermedad renal crónica



1.3. Limitaciones de todos los estudios

Todos los estudios vistos hasta ahora, tanto relativos a indicadores como a comorbilidades, presentan una serie de limitaciones:

- **Poco nivel de evidencia.** Son retrospectivos y recogen mayoritariamente pacientes de épocas muy diferentes en cuanto a comorbilidad y complejidad. Se han realizado con muestras pequeñas y los resultados no han sido posteriormente validados.
- **Metodología estadística:** La mayoría de ellos se basa en una regresión logística.
- **No son verdaderas comorbilidades.** En algunos de ellos se mezclan verdaderas comorbilidades, con marcadores de riesgo (*edad*) o enfermedad primaria (*VHC*) del receptor.
- **No diferencian claramente entre todos estos factores:** aquellos que dependan del donante (*edad, tipo de donación*), factores de la enfermedad primaria del receptor (*edad, patología de base*), del proceso (*TIF*) y las comorbilidades (*patologías asociadas, situación clínica concreta, dificultades técnicas puntuales*)

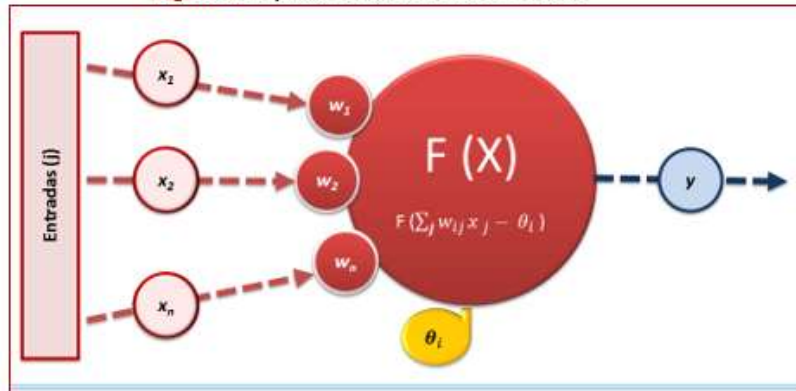
A la vista de todo ello, parece aconsejable disponer de un **modelo multivariante alternativo** que combine todos estos factores pronósticos y que proporcione información del riesgo de fracaso del injerto tras el TOH. Dicho modelo podría proporcionar información del “peso” de cada uno de los **factores** y de la **interacción** entre todos ellos.



1.4. Redes Neuronales Artificiales (RNA)

Podemos definir una **neurona artificial** (Figura 1) como un procesador elemental que, partiendo de uno o varios vectores de entrada y a través de una función de activación, genera un único vector de salida. Básicamente, una neurona artificial es una función matemática.

Figura 1. Esquema de una Neurona Artificial

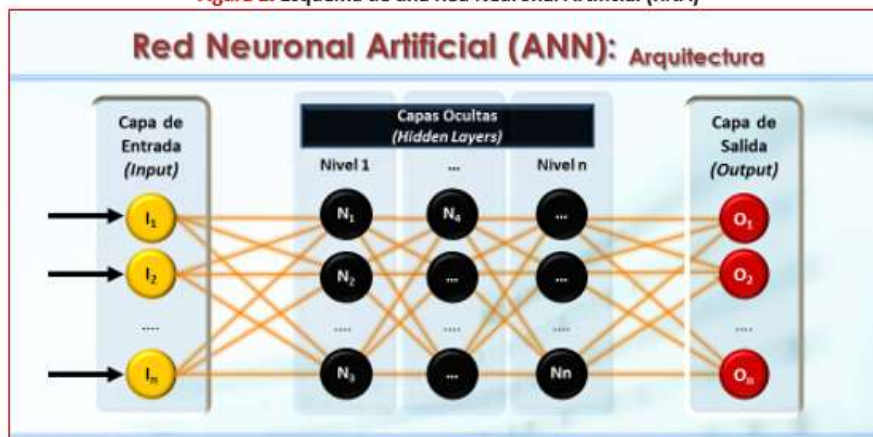


Neurona Presináptica (j) / Neurona Postsináptica (i)
Entradas: x_1, \dots, x_n ; Pesos: w_1, \dots, w_n ; Sesgo o Bias: θ_i

Una **Red Neuronal Artificial (RNA)** (Figura 2), como su nombre indica, implica a un conjunto de estas neuronas. Según su disposición condiciona una arquitectura diferente. En los modelos más elementales, una red consta de varias capas:

- **Capa de entrada** Recibe la señal de un vector externo.
- **Capas ocultas:** Reciben la señal de todas las neuronas de la capa de entrada. El vector de salida se transmite al resto de las capas ocultas.
- **Capa de salida:** Con una o varias neuronas.

Figura 2. Esquema de una Red Neuronal Artificial (RNA)





La cualidad principal de esta metodología de análisis es su capacidad de **aprendizaje** y de identificar patrones. No es necesario que existan rasgos característicos en cuanto al ordenamiento de la información, lo que dificulta el análisis convencional en otro tipo de estudios. Además, hay una minimización de sesgos al identificar patrones que podrían presentar un cambio en su morfología cuando se exponen a diversas circunstancias ^{28,29}.

Por ello, y lo que supone una importante ventaja en comparación al análisis estadístico convencional, el estudio por asociación que se genera en este tipo de redes no requiere conocer previamente cómo interaccionan los diferentes vectores de entrada ni la naturaleza de estos sin dejar de ser un análisis multivariante. Otra ventaja destacable es la capacidad de identificar esos patrones y reproducirlos en casos diferentes al aprendido por la red. Este concepto se conoce como **generalización** y es el que le dota de la posibilidad de utilizarlo en estudios predictivos.

Conociendo estos datos y sin infravalorar la complejidad que implica este tipo de análisis matemático, las Redes Neuronales Artificiales nacen como una alternativa a la estadística utilizada hasta nuestros días. Este método es capaz de detectar similitudes entre variables, aprenderlas y reproducirlas de forma computacional, es decir, de una manera mediante la cual el cerebro humano no es capaz.

La utilidad principal que plantean es la predicción de eventos en estudios de asociación, destacando aquellas cuyas relaciones sean especialmente complicadas o bien no se terminen de conocer. Podríamos entender entonces por qué suponen un nuevo paradigma en los estudios observacionales en medicina ^{30,31}. Las RNA constituyen un medio de **análisis multivariante alternativo**.

Recientemente, Nuñez et al³² inciden en que la medicina es un campo ideal para el empleo de técnicas conocidas como *Big Data Analysis* (BDA) y *Machine Learning* (ML), que pueden permitir en el futuro mejorar nuestra capacidad de investigación clínica y dirigir de manera más precisa las terapias que proporcionamos a nuestros pacientes.

Estos mismos autores apuntan que la proyección de las posibilidades de la utilización de RNA se ve incrementada si los datos que utilizan provienen de una gran base de datos multicéntrica, entonces, las conclusiones que pueden extraerse podrían equiparse a los obtenidos de un ensayo multicéntrico, mejorando la utilización de estas grandes bases de datos de manera más eficiente, o permitiendo diseñar nuevos estudios.



2. HIPOTESIS y OBJETIVOS

Hipótesis de Trabajo.

Dado que no disponemos de un indicador óptimo de Supervivencia del Injerto en el TOH, se ha diseñado el presente trabajo con los siguientes objetivos.

Objetivo principal:

- **Describir un nuevo Indicador de Supervivencia del Injerto en el Trasplante Hepático, que sea una combinación de los factores del donante, del receptor (*enfermedad primaria y comorbilidades*) y del proceso donación-trasplante, empleando una Red Neuronal Artificial.**

Objetivos secundarios son:

- **Analizar el peso de cada uno de los factores implicados en dicho indicador.**
- **Evaluar la capacidad predictiva de dicho indicador.**



3. MATERIAL Y METODOS.

3.1. Fuentes de Datos

El estudio se ha llevado a cabo a partir de los datos de todos los pacientes con Trasplante Hepático (primer trasplante) realizados en el Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa desde 2000 hasta 2021.

La fuente de Datos es **anonimizada** completamente en cuanto a **datos personales** de **pacientes** y **solo contiene información clínica.**

3.2. Fases

El estudio contempla las siguientes fases:

3.2.1. Base de Datos, Ingeniería de Datos y Definición del evento

Obtención de la **Base de Datos** y limpieza preprocesamiento: resolviendo problemas de ausencia de datos, datos inconsistentes o erróneos (*p. ej. tiempos negativos*).

La **Ingeniería de Datos** consiste en el proceso de transformación de las variables independientes de “datos sin procesar” a “vectores de atributos = entradas”. Puede suponer el 70-75% del tiempo de creación de una RNA. Entre las posibilidades que contempla están:

- ✓ *recodificación de atributos (variables) tanto continuas como categóricas*
- ✓ *creación de atributos sintéticos mediante: agrupamiento (discretización), operadores, funciones o combinación de atributos.*
- ✓ *cálculos y recodificación de tiempos, etc.*

El **Evento** objeto de estudio se define como **la pérdida del injerto por retrasplante o exitus con disfunción del injerto en el primer año tras el trasplante.**



3.2.2. Variables y Comorbilidades Recogidas

Se han recogido todas las variables analizadas en el RETH con significación estadística y según su definición en la supervivencia global y precoz del injerto (*cuyos resultados se basan en el estudio de más de 20000 trasplantes*); y las comorbilidades del receptor.

Así, se han diferenciado 3 grandes grupos de variables:

1. Datos del Donante: *edad, sexo, causa de muerte, y si es donante en muerte encefálica o en asistolia, etc.*

2. Datos del Receptor:

- a. Factores antropométricos del receptor: *Sexo, edad, peso, altura...*
- b. Características de la enfermedad hepática: *código de entrada en lista, etiología de la enfermedad hepática, MELD, Child-Pugh (A,B,C)...*
- c. Las **comorbilidades** recogidas han sido clasificadas y definidas de la siguiente forma
 - **Factores de Riesgo Cardio-Vascular (FRCV):**
 - **Hipertensión Arterial (HTA):** *Constatada en historia clínica.*
 - **Diabetes Mellitus Insulino-Dependiente (DMID):** *Con diagnóstico de DM (I o II) y cuyo tratamiento precise de insulina.*
 - **Tabaco:** *Fumadores activos o antecedentes de tabaquismo recogidos en la historia clínica.*
 - **Obesidad Mórbida:** *Según constara en la Historia Clínica.*
 - **Varias**
 - **Ninguna**
 - **Sistémicas:**
 - **Anticoagulación (AC) y/o Antiagregación (AG):** *necesidad de tratamiento previo y/o posterior al TOH de anticoagulación y/o antiagregación.*
 - **Insuficiencia Renal Crónica (IRC)/ Síndrome Hepato-Renal (SHR):** *Indicada en historia clínica.*
 - **Desnutrición:** *Indicada en la historia clínica en contexto de enfermedad crónica.*
 - **Inmunosupresión:** *Indistintamente debida a la propia patología que motiva el trasplante o a otra causa.*
 - **Varias**
 - **Ninguna**
 - **Cardio – pulmonares:**
 - **Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC):** *Constatado en Historia Clínica.*
 - **Hipertensión pulmonar (HTP):** *Constatado en Historia Clínica.*
 - **Síndrome Hepato-Pulmonar (SHP):** *Constatado en Historia Clínica.*
 - **Valvulopatías:** *Constatado en Historia Clínica.*
 - **Cardiopatía Isquémica:** *Entendida como Infarto Agudo de Miocardio (IAM), Síndrome Coronario Agudo (SCA), necesidad de cirugía de revascularización coronaria...*
 - **Varias**
 - **Ninguna**
 - **Infecciosas:**
 - **Virus Hepatitis C (VHC):** *Constatado en Historia Clínica.*
 - **Virus Hepatitis B (VHB):** *Constatado en Historia Clínica.*
 - **Tuberculosis (TBC):** *Constatado en Historia Clínica.*
 - **Varias**
 - **Ninguna**



- **Vasculares:**
 - **Trombosis Portal (TP):** *Constatación en la Historia Clínica mediante Eco-Doppler y/o AngioTAC.*
 - **Derivación Espleno-Portal (Der. E-P):** *Constatado en Historia Clínica.*
 - **Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt. (TIPS):** *Constatado en Historia Clínica.*
 - **Ninguna**
- **Cirugía:**
 - **Cirugía GastroIntestinal (GI):** *Antecedente quirúrgico sin considerar el tipo o etiología.*
 - **Doble trasplante de forma simultánea:** *Renal y hepático.*
 - **Ninguna**
- **Oncológicas:**
 - **Hepatocarcinoma (HCA):** *Con o sin cirrosis.*
 - **Extrahepático:** *Independientemente de su origen.*
 - **Ninguna**

3. Datos del Trasplante:

- a. **Variables de la Cirugía:** *Tiempo en lista de espera; tiempo de isquemia fría...*
- b. **Variables de evolución:**
 - i. **Muerte del paciente.** Se han recogido tiempo de supervivencia y causa del fallecimiento según categorización del RETH y la función del injerto en caso de muerte: muerte con/sin injerto funcionante.
 - ii. **Retrasplante.** Se han recogido fecha y causa del retrasplante según categorización del RETH.



3.2.3. Análisis Estadístico Convencional

El **Análisis Estadístico Convencional** de los datos ha sido descriptivo e inferencial, (uni y bivariante) tanto globales como respecto al evento.

Para las **variables cuantitativas** se han obtenido parámetros de tendencia central (media aritmética, geométrica y armónica; y moda), medidas de dispersión (desviación estándar, error estándar, coeficiente de variación rango y varianza) y medidas de forma (coeficiente de curtosis o aplastamiento y coeficiente de asimetría). Se ha evaluado la normalidad de la distribución de datos continuos utilizando gráficos Q-Q plots y la prueba de Kolmogorov-Smirnoff y Shapiro-Wilk.

Para **variables cualitativas** se ha calculado la distribución de frecuencias según las categorías (respuestas) existentes en cada una de ellas.

Se han utilizado las siguientes **pruebas en el contraste de hipótesis**: Chi-cuadrado de Pearson derivado de tablas de contingencia para variables cualitativas; “t” de Student o Test No Paramétricos para variables cuantitativas, en función de su distribución de normalidad.


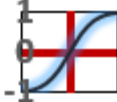
Un p-valor Wald de $< 0,05$ se ha considerado como diferencias estadísticamente significativas (DES).



3.2.4.Red Neuronal Artificial

Con las variables con significación estadística en la supervivencia del injerto descritas en el RETH (Anexo 1) y las comorbilidades recogidas con DES, se ha creado un modelo predictivo supervisado mediante una Red Neuronal Artificial (MLP: Multilayer Perceptron) con las características iniciales que se detallan en la **Tabla 2**.

Tabla 2. Parámetros del Modelo de RNA

Parámetros de Red			
Modo de Red: Multilayer Perceptron (Perceptron Multicapa)			
Capas y Neuronas x:x:2		Funciones	
Capas	Neuronas	Funcion de Activacion	
Capa de Entrada	Todas las variables están codificadas como "Covariables": Reescalamiento de Covariables Estandarizado	Identidad $y = x$ Salida $[-\infty, +\infty]$ 	
Capa Ocultas	Automática Neuronas: Mínimo 1 Máximo 50	Funcion de Activacion Tangente Hiperbólica $y = tgh(x)$ Salida $[-1, +1]$ 	
Capa de Salida	Neuronas 2	Funcion de Activacion Softmax $y(ck) = \frac{\exp(ck)}{\sum_j \exp(cj)}$ Salidas $[0, +1]$ y suman 1	Funcion de Error Entropía Cruzada $P = 2^{-entropia\ cruzada}$ Salida $[0, +\infty)$
Parámetros de Partición de Casos			
Training / Entrenamiento		70%	
Testing / Validación		30%	
Parámetros de Aprendizaje			
algoritmo de retropropagación del error (backpropagation)			
Gradiente Conjugado Escalado (GCE)	$d_{i+1} = g_{i+1} + d_i \gamma_i$ γ : Parametro Conjugado	Tipo de Aprendizaje	
		Lotes (batch)	
		Hiperparámetros	
		Lambda inicial	0.0000005
		Sigma inicial	0.00005
Centro de intervalo	0		
Desplazamiento de intervalo	± 0.5		



3.2.5. Indicador: Definición y Métricas

El **indicador** buscado se ha considerado al valor de la neurona de la capa de salida que predice que sí va a ocurrir el evento (pérdida del injerto). Como la red descrita trabaja con la función softmax en la capa de salida, este valor puede ser interpretado fácilmente como una probabilidad de pérdida del injerto: *así un valor 0.085 indica que la probabilidad de pérdida del injerto será del 8.5%*.

La **potencia del indicador** obtenido se ha evaluado mediante **Métricas de Rendimiento** (*sensibilidad, especificidad, precisión, valores predictivos, razones de probabilidad*) y el cálculo del área bajo la curva en un **Análisis de ROC**, en la que un valor de 1 representa una discriminación perfecta mientras que un valor de 0.5 representa una discriminación no superior al azar.

Mediante un análisis de sensibilidad de las variables incluidas en la red, se ha determinado el parámetro **importancia de la variable** en relación a la predicción del evento. Su valor de forma normalizada se ha considerado: Inferior al 5%, variable no predictiva; del 15 al 20% algo predictiva; mayor del 20%, altamente predictiva.

3.3. Programas Informáticos

3.3.1. Análisis Estadístico

Para el tratamiento de datos se utilizará: el paquete estadístico IBM® SPSS® Statistics versión 26.0. (©Copyright IBM Corporation 1989 to 2013, Chicago, IL, USA).

3.3.2. Red Neuronal

Para el diseño y validación de la Red Neuronal Artificial se usará el programa IBM® Neural Network versión 25.0.



4. RESULTADOS.

4.1. Descripción General.

La descripción general de nuestra serie se muestra en la **tabla 3**. A destacar, la mayoría de ellos son varones (75.5%), la edad media del proceso (54.8 ± 9.6 años). La causa más frecuente que motiva el trasplante es la cirrosis (86.7%). El 67.4% de los pacientes tenía alguna comorbilidad asociada.

Tabla 3. Descripción de la población global

Población Global N = 596					
Sexo:					
Mujer	146 (24.5%)				
Hombre	450 (75.5%)				
Edad:					
Media \pm SD/ P ₂₅ P ₅₀ P ₇₅	54.8 \pm 9.6		56 (50 - 62)		
Diagnóstico Primario:					
Colestasis	19 (3.2%)				
Fallo Hepático	25 (4.2%)				
Cirrosis	517 (86.7%)				
Cáncer (<i>sin cirrosis</i>)	7 (1.2%)				
Metabólicas	9 (1.5%)				
Otras	19 (3.2%)				
Child-Pugh (n = 549)					
A	102 (18.6%)				
B	205 (37.3%)				
C	242 (44.1%)				
MELD					
Media \pm SD/P ₂₅ P ₅₀ P ₇₅	15.6 \pm 5.5		15 (12 - 19)		
UNOS (n = 569)					
UCI	35 (6.2%)				
Hospital	79 (13.9%)				
Cuidados Continuos	261 (45.9%)				
En casa	194 (34.1%)				
Compatibilidad ABO:					
Isogrupo	577 (96.8%)				
Compatible	15 (2.5%)				
Incompatible	4 (0.7%)				
Código Trasplante:					
Urgencia O	26 (4.4%)				
Urgencia Zona	9 (1.5%)				
Electivo	561 (94.1%)				
Tiempo en Lista Espera:	<i>Global</i>	<i>O</i> (n=249)	<i>A</i> (n=287)	<i>AB</i> (n=13)	<i>B</i> (n=47)
Media \pm SD	89.8 \pm 106.5	97 \pm 123.2	88.4 \pm 96.3	48.3 \pm 55.9	70.7 \pm 71.6
Comorbilidades:					
Sin Comorbilidades	194 (32.6%)				
Con Comorbilidades	402 (67.4%)				
	Análisis Cualitativo			Análisis Cuantitativo	
	FRCV	92 (15.4%)			
	Sistémicas	81 (13.6%)	1	223 (37.4%)	
	Infecciosas	207 (34.7%)			
	Cardio-Pulmonar	48 (8.1%)	2	117 (19.6)	
	Vascular	49 (8.2%)			
	Quirúrgica	22 (3.7%)			
	Oncológica	158 (26.5%)	3 o mas	62 (10.4)	

SD: Desviación estándar; UNOS: United Network for Organ Sharing; P: Percentil



4.2. Descripción por grupos: Evento

La pérdida del injerto por retrasplante o exitus con disfunción se produjo en el 14% de los casos. En la **tabla 4** se describen las variables que el RETH demostró como estadísticamente significativas para ambos grupos de nuestra serie. En dicha tabla se añaden las Razones de Riesgo con su Intervalo de Confianza del 95% que proporciona el RETH. **(Anexo 1)**

En nuestra serie, solo la edad del donante (52.8 v. 57, $p < 0,05$) y la hepatopatía por Virus C (30.7 vs 46.4; $p < 0,05$) mostraban diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 4. Descripción del Evento según variables del RETH

	Total N = 596	Evento (Pérdida del Injerto < 1 año)			RETH (N = 28.609) RR (IC 95%)
		NO n = 512	P value	Si n = 84	
Características del Donante					RR (IC 95%)
Edad:					
<i>Cuantitativa</i>					
Media \pm SD	53.4 \pm 17.5	52.8 \pm 17.5	0.0407	57.0 \pm 17.1	
Mediana (IQR)	56 (41 - 67)	55 (40 - 67)		60 (46 - 71)	
<i>Cualitativa</i>					
\leq 49 años	228 (38.3%)	203 (39.6%)		25 (29.8%)	1
50 - 74	306 (51.3%)	260 (50.8%)	0.1061	46 (54.7%)	1.40 (1.31 - 1.50)
\geq 75	62 (10.4%)	49 (9.6%)		13 (15.5%)	1.66 (1.45 - 1.91)
Causa de la Muerte:					
TCE	140 (23.5%)	119 (23.2%)		21 (25.0%)	1
ACVA	392 (65.8%)	339 (66.2%)	0.9550	53 (63.1%)	1.16 (1.10 - 1.30)
Encef. Post-anóxica	51 (8.6%)	43 (8.4%)		8 (9.5%)	1.23 (1.10 - 1.40)
Otras	13 (2.9%)	11 (2.1%)		2 (2.4%)	1.30 (1.14 - 1.70)
Características del Receptor					
Virus C:					
NO	400 (67.1%)	355 (69.3%)	0.0044	45 (53.6%)	1
SI	196 (32.9%)	157 (30.7%)		39 (46.4%)	1.26 (1.17 - 1.35)
Edad del Receptor:					
<i>Cuantitativa</i>					
Media \pm SD	54.8 \pm 9.6	55.1 \pm 9.6	0.1808	53.5 \pm 9.8	
Mediana (IQR)	56 (50 - 62)	56 (50 - 62)		54 (47 - 61)	
<i>Cualitativa</i>					
< 60	383 (64.3%)	324 (63.3%)	0.2175	59 (70.2%)	1
\geq 60	213 (35.7%)	188 (36.7%)		25 (29.8%)	1.96 (1.56 - 2.47)
Enfermedad de Base:					
Colestasis	19 (3.2%)	19 (3.7%)		0	1
Fallo Hepático	25 (4.2%)	20 (3.9%)		5 (20.0%)	1.23 (1.10 - 1.25)
Cirrosis	517 (86.7%)	440 (85.9%)	0.2351	77 (91.7%)	1.26 (1.10 - 1.45)
Cáncer (sin cirrosis)	7 (1.2%)	6 (1.2%)		1 (1.2%)	1.43 (1.23 - 1.67)
Metabólicas	9 (1.5%)	9 (1.8%)		0	1.07 (0.86 - 1.35)
Otras	19 (3.2%)	18 (3.5%)		1 (1.2%)	1.56 (1.27 - 1.92)
Características Técnicas					
Fecha del Trasplante:					
\geq 2014	175 (29.4%)	151 (29.5%)		24 (28.6%)	1
2005 - 2013	247 (41.4%)	217 (42.4%)	0.3298	30 (35.7%)	1.91 (1.63 - 2.25)
1984 - 2004	174 (29.2%)	144 (28.1%)		30 (35.7%)	1.50 (1.29 - 1.80)

SD: Desviación estándar; IQR: Rango Intercuartílico; TCE: Traumatismo craneo encefálico; ACVA: Accidente Cerebrovascular Agudo

4.3. Evento y Comorbilidades



En la **Tabla 5** se muestra una descripción de los dos grupos en relación al evento respecto de todas las comorbilidades analizadas. De todas las comorbilidades estudiadas presentaron significación estadística respecto a la aparición del evento: La toma de antiagregantes y/o anticoagulantes (4.5 vs 11.9%), la coinfección por Virus C (17.1 vs 41.7%) y, finalmente, la trombosis portal (3.3 vs 9.5%), todas ellas con una $p < 0.01$.

Tabla 5. Descripción de Comorbilidades: Global y por grupos

	Población Global N = 596	Evento (Perdida del Injerto < 1 año)		
		NO n = 512	P value	Si n = 84
FRCV		79 (15.4%)	0.5256	13 (15.5%)
Hipertensión Arterial	14 (2.3%)	11 (2.1%)	NS	3 (3.6%)
Diabetes Insulinodependiente	15 (2.5%)	15 (2.9%)	NS	0
Dislipemia	5 (0.8%)	5 (1.0%)	NS	0
Tabaco	11 (1.8%)	9 (1.8%)	NS	2 (2.4%)
Obesidad Mórbida	3 (0.5%)	3 (0.6%)	NS	0
Varias	44 (7.4%)	36 (7.0%)	NS	8 (9.5%)
Ninguna	504 (84.5%)	433 (84.6%)	NS	71 (84.5%)
Comorbilidades Sistémicas:		67 (4.9%)	0.0661	14 (16.7%)
AG y/o ACO	33 (5.5%)	23 (4.5%)	0.0059	10 (11.9%)
IRC/SHR	26 (4.4%)	25 (4.9%)	NS	1 (1.2%)
Desnutrición	5 (0.8%)	4 (0.8%)	NS	1 (1.2%)
Inmunosupresión	13 (2.4%)	11 (2.1%)	NS	2 (2.4%)
Varias	4 (0.7%)	4 (0.8%)	NS	0
Ninguna	515 (86.4%)	445 (86.9%)	NS	70 (83.3%)
Comorbilidades Cardio-Pulm:		41 (7.9%)	0.4198	7 (16.7%)
EPOC	9 (1.5%)	7 (1.4%)	NS	2 (2.4%)
Hipertensión pulmonar	10 (1.7%)	9 (1.8%)	NS	1 (1.2%)
Síndrome Hepato-Pulmonar	12 (2.0%)	10 (1.9%)	NS	2 (2.4%)
Valvulopatías	5 (0.7%)	3 (0.6%)	NS	2 (2.4%)
Cardiopatía isquémica	9 (1.5%)	9 (1.8%)	NS	0
Varias	3 (0.5%)	3 (0.6%)	NS	0
Ninguna	548 (91.9%)	471 (92.0%)	NS	77 (91.7%)
Comorbilidades Infecciosas		166 (32.4%)	0.0349	41 (48.9%)
Virus Hepatitis C	174 (29.2%)	139 (27.1%)	0.0043	35 (41.7%)
Virus Hepatitis B	4 (0.7%)	4 (0.8%)	NS	0
Tuberculosis	7 (1.2%)	5 (0.9%)	NS	2 (2.4%)
Varias*	22 (3.7%)	18 (3.5%)	NS	4 (4.8%)
Ninguna	389 (65.3%)	346 (67.6%)	NS	43 (51.2%)
Comorbilidades Vasculares		39 (7.6%)	0.0485	10 (11.9%)
Trombosis Portal	25 (4.2%)	17 (3.3%)	0.0086	8 (9.5%)
TIPS	18 (3.0%)	17 (3.3%)	NS	1 (1.2%)
Derivación Espleno-Portal	6 (1.0%)	5 (1.0%)	NS	1 (1.2%)
Ninguna	547 (91.8%)	473 (92.4%)	NS	74 (88.1%)
Comorbilidades Quirúrgicas		20 (3.9%)	0.4850	2 (2.4%)
Cirugía GI	12 (2.0%)	11 (2.1%)	NS	1 (1.2%)
Doble Trasplante	10 (1.7%)	9 (1.8%)	NS	1 (1.2%)
Ninguna	574 (96.3%)	492 (96.1%)	NS	82 (97.6%)
Comorbilidades Oncológicas		135 (26.4%)	0.4850	23 (27.4%)
Hepatocarcinoma	147 (24.7%)	126 (24.6%)	NS	21 (25.0%)
Otros	11 (1.8%)	9 (1.8%)	NS	2 (2.4%)
Ninguna	438 (73.5%)	377 (73.6%)	NS	61 (72.6%)

*Varias: VHC + (VHB y/o HIV y/o TBC)

AG: Antiagregantes; ACO: Anticoagulantes; IR: Insuficiencia Renal SHP: Síndrome Hepato-Renal

4.4. Red Neuronal Artificial: Indicador



A partir de las cinco variables consideradas como predictoras independientes en la supervivencia del injerto en el RETH, y las tres comorbilidades de nuestra serie relacionadas con ello; se diseñó una red neuronal en base a los **596 casos de TOH** cuyos resultados se exponen en la **Tabla 6**. (Nota: Dicha tabla ha sido dividida en partes, remarcándose debajo de cada una de ellas un pequeño comentario que facilite su comprensión).

Tabla 6. Resultados de la Red Neuronal Artificial

Partición y sumario de Casos Procesados		
Usados	596	
Training / Entrenamiento	427	71,6 %
Testing / Validación	169	28,4 %
Validos	596	
Excluidos	0	

427 casos (71,6%) se usaron para el entrenamiento de la RNA y 169 (28,4%) casos para su Validación.

Tabla 6 (Continuación). Resultados de la Red Neuronal Artificial

Arquitectura:		Información de la Red																																																																																																																																																																																																								
<p>Capa Entrada : Capas Ocultas : Capa Salida (8:7:2)</p> <p>Diagrama</p> <p>Función de activación de capa oculta: Tangente hiperbólica Función de activación de capa de salida: Softmax</p>		<p>Pesos y sesgos</p> <p>Estimaciones de parámetro</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Predictor</th> <th colspan="7">Ponostariado</th> <th colspan="2">Caso de salida</th> </tr> <tr> <th colspan="7">Capa oculta I</th> <th>RVAOVAR1 (Evento=0)</th> <th>RVAOVAR2 (Evento=1)</th> </tr> <tr> <th></th> <th>H(1.1)</th> <th>H(1.2)</th> <th>H(1.3)</th> <th>H(1.4)</th> <th>H(1.5)</th> <th>H(1.6)</th> <th>H(1.7)</th> <th></th> <th></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Caso de entrada (Sesgo)</td> <td>.394</td> <td>.082</td> <td>-.593</td> <td>-.334</td> <td>-.177</td> <td>.285</td> <td>-.521</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>RVAOVAR11EDADdona</td> <td>-.443</td> <td>.456</td> <td>-.283</td> <td>.438</td> <td>.284</td> <td>-.523</td> <td>.046</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>RVAOVAR15CAUSAHE</td> <td>.675</td> <td>.149</td> <td>-.317</td> <td>-.184</td> <td>-.268</td> <td>-.343</td> <td>-.012</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>RVAOVAR16CIVICRNI</td> <td>.592</td> <td>-.052</td> <td>-.377</td> <td>-.189</td> <td>-.723</td> <td>-.399</td> <td>-.475</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>RVAOVAR17EDADPRe</td> <td>.728</td> <td>.288</td> <td>-.105</td> <td>-.006</td> <td>-.881</td> <td>-.292</td> <td>.356</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>RVAOVAR18CAUSAKI</td> <td>.121</td> <td>.428</td> <td>-.253</td> <td>-.537</td> <td>.885</td> <td>-.119</td> <td>.072</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>RVAOVAR19FESHAIX</td> <td>-.445</td> <td>-.262</td> <td>.342</td> <td>-.181</td> <td>-.444</td> <td>.031</td> <td>.282</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>RVAOVAR21IADACOR</td> <td>-.821</td> <td>.488</td> <td>-.285</td> <td>.019</td> <td>-.873</td> <td>.057</td> <td>-.229</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>RVAOVAR24CIVIPort</td> <td>-.443</td> <td>-.417</td> <td>-.190</td> <td>-.405</td> <td>-.277</td> <td>.060</td> <td>-.168</td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Caso oculta I (Sesgo)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>.918</td> <td>-.780</td> </tr> <tr> <td>H(1.1)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>.267</td> <td>-1.048</td> </tr> <tr> <td>H(1.2)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>-.586</td> <td>.022</td> </tr> <tr> <td>H(1.3)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>-.266</td> <td>-.031</td> </tr> <tr> <td>H(1.4)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>.251</td> <td>-.318</td> </tr> <tr> <td>H(1.5)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>.302</td> <td>-.492</td> </tr> <tr> <td>H(1.6)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>.382</td> <td>-.519</td> </tr> <tr> <td>H(1.7)</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td>.335</td> <td>.100</td> </tr> </tbody> </table>		Predictor	Ponostariado							Caso de salida		Capa oculta I							RVAOVAR1 (Evento=0)	RVAOVAR2 (Evento=1)		H(1.1)	H(1.2)	H(1.3)	H(1.4)	H(1.5)	H(1.6)	H(1.7)			Caso de entrada (Sesgo)	.394	.082	-.593	-.334	-.177	.285	-.521			RVAOVAR11EDADdona	-.443	.456	-.283	.438	.284	-.523	.046			RVAOVAR15CAUSAHE	.675	.149	-.317	-.184	-.268	-.343	-.012			RVAOVAR16CIVICRNI	.592	-.052	-.377	-.189	-.723	-.399	-.475			RVAOVAR17EDADPRe	.728	.288	-.105	-.006	-.881	-.292	.356			RVAOVAR18CAUSAKI	.121	.428	-.253	-.537	.885	-.119	.072			RVAOVAR19FESHAIX	-.445	-.262	.342	-.181	-.444	.031	.282			RVAOVAR21IADACOR	-.821	.488	-.285	.019	-.873	.057	-.229			RVAOVAR24CIVIPort	-.443	-.417	-.190	-.405	-.277	.060	-.168			Caso oculta I (Sesgo)								.918	-.780	H(1.1)								.267	-1.048	H(1.2)								-.586	.022	H(1.3)								-.266	-.031	H(1.4)								.251	-.318	H(1.5)								.302	-.492	H(1.6)								.382	-.519	H(1.7)								.335	.100
Predictor	Ponostariado							Caso de salida																																																																																																																																																																																																		
	Capa oculta I							RVAOVAR1 (Evento=0)	RVAOVAR2 (Evento=1)																																																																																																																																																																																																	
	H(1.1)	H(1.2)	H(1.3)	H(1.4)	H(1.5)	H(1.6)	H(1.7)																																																																																																																																																																																																			
Caso de entrada (Sesgo)	.394	.082	-.593	-.334	-.177	.285	-.521																																																																																																																																																																																																			
RVAOVAR11EDADdona	-.443	.456	-.283	.438	.284	-.523	.046																																																																																																																																																																																																			
RVAOVAR15CAUSAHE	.675	.149	-.317	-.184	-.268	-.343	-.012																																																																																																																																																																																																			
RVAOVAR16CIVICRNI	.592	-.052	-.377	-.189	-.723	-.399	-.475																																																																																																																																																																																																			
RVAOVAR17EDADPRe	.728	.288	-.105	-.006	-.881	-.292	.356																																																																																																																																																																																																			
RVAOVAR18CAUSAKI	.121	.428	-.253	-.537	.885	-.119	.072																																																																																																																																																																																																			
RVAOVAR19FESHAIX	-.445	-.262	.342	-.181	-.444	.031	.282																																																																																																																																																																																																			
RVAOVAR21IADACOR	-.821	.488	-.285	.019	-.873	.057	-.229																																																																																																																																																																																																			
RVAOVAR24CIVIPort	-.443	-.417	-.190	-.405	-.277	.060	-.168																																																																																																																																																																																																			
Caso oculta I (Sesgo)								.918	-.780																																																																																																																																																																																																	
H(1.1)								.267	-1.048																																																																																																																																																																																																	
H(1.2)								-.586	.022																																																																																																																																																																																																	
H(1.3)								-.266	-.031																																																																																																																																																																																																	
H(1.4)								.251	-.318																																																																																																																																																																																																	
H(1.5)								.302	-.492																																																																																																																																																																																																	
H(1.6)								.382	-.519																																																																																																																																																																																																	
H(1.7)								.335	.100																																																																																																																																																																																																	

La RNA diseñada tiene una capa de entrada con 8 neuronas, seguida de una capa oculta con otras 7 neuronas y una capa de salida con 2. También se especifican los pesos y los sesgos de cada neurona.



Tabla 6 (Continuación). Resultados de la Red Neuronal Artificial

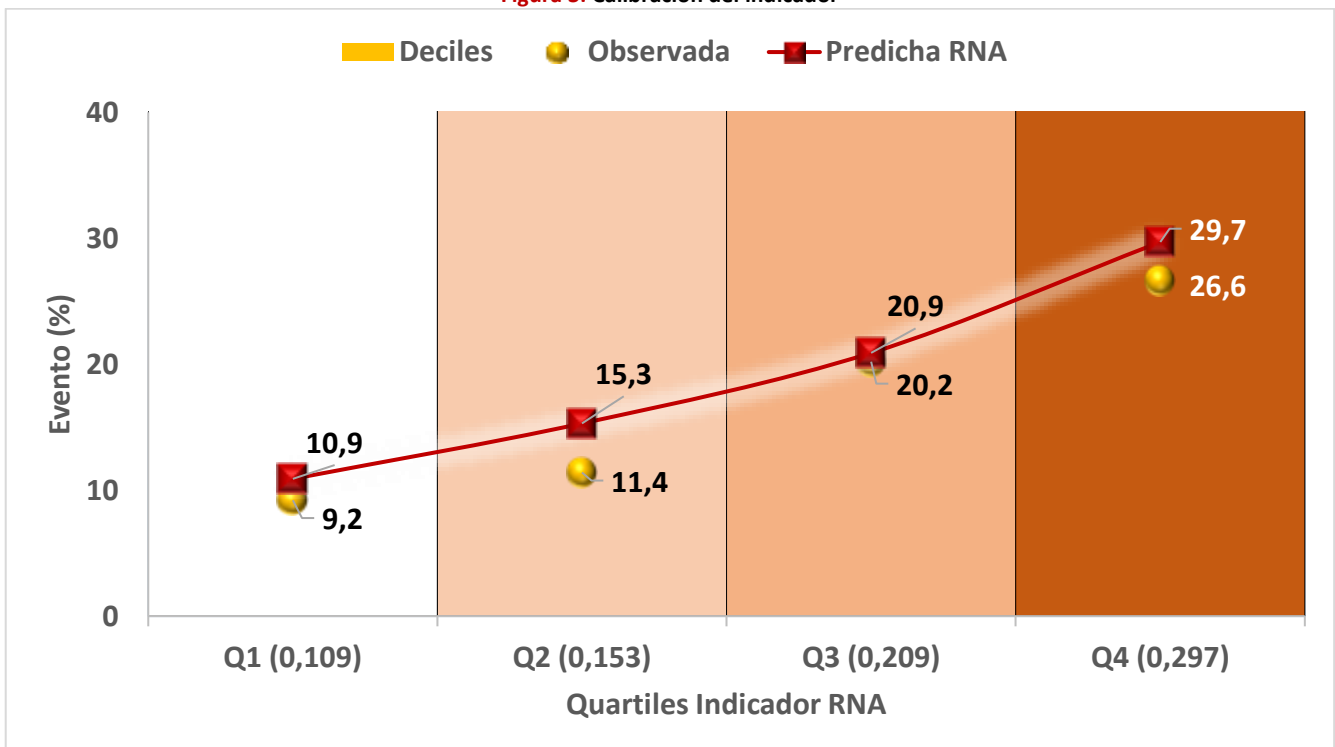
Sumario del Modelo		
Entrenamiento	Error de Entropía Cruzada	160,565
	Predicciones Incorrectas (%)	14,1%
	Regla de Parada	1 paso consecutivo sin disminuir error ²
	Tiempo de Entrenamiento	0:00:00,04
Validación	Error de Entropía Cruzada	62,481
	Predicciones Incorrectas (%)	13,0%

El Error (Entropía Cruzada) en el conjunto de Entrenamiento fue 160,565, y en el Conjunto de Validación 62,481.

NOTA: En términos generales, **la entropía es una medida de sorpresa**. Obtenemos baja sorpresa si la salida es lo que esperamos, y alto sorpresa si la salida es inesperada.

El valor del **Indicador** obtenido en el grupo que no ocurrió el evento fue de 0.160 (95% del Intervalo de Confianza de 0.154 - 0.165) frente a un valor en el grupo que sí ocurrió el evento 0.194 (95% de Intervalo de Confianza de 0.178 – 0.210), con diferencias estadísticamente significativas $p < 0.001$. En la **Figura 3** se realiza una calibración por cuartiles de la serie, mostrando la pérdida del injerto predicha por el indicador y la real observada.

Figura 3: Calibración del indicador





4.5. Rendimiento de la Red

En la **tabla 7** se muestra la matriz de clasificación de la red obtenida y una serie de parámetros de métricas de rendimiento obtenidos con un punto de corte del indicador \geq a 0.5.

Tabla 7 Matriz de clasificación y métricas de rendimiento

Matriz de Clasificación					
Validación	Matriz		Predicho por RNA		
	Observado	No	No	Si	
		Si	510 _{VN}	2 _{FP}	512 _{CN}
		80 _{FN}	4 _{VP}	84 _{CP}	
Métricas de Rendimiento					
Símbolo Abreviatura	Concepto	Formula	Valores		
			Valor	95% IC inferior	95%IC superior
Prev	Prevalencia del evento	$Prev = \frac{CP}{Total}$	14.09%	11.45%	17.21%
S (VPR)	SENSIBILIDAD Razón de Verdaderos Positivos (True Positive Rate) (Sensitivity)	$S = \frac{VP}{VP + FN}$	4.76%	1.54%	12.41%
E (SPC)	ESPECIFICIDAD Razón de Verdaderos Negativos (True Negative Rate) (Specificity)	$E = \frac{VN}{VN + FP}$	99.61%	98.44%	99.93%
Ex (ACC)	EXACTITUD (Accuracy) (Diagnostic Accuracy)	$Ex = \frac{VP + VN}{Total}$	86,24%	83.15%	88.85%
VP - (NPV)	Valor Predictivo Negativo (Negative Predictive Value)	$VP- = \frac{VN}{VN + FN}$	86.44%	83.35%	89.05%
VP+ (PPV)	Valor Predictivo Positivo ó Precisión (Precision)	$VP+ = \frac{VP}{VP + FP}$	66.67%	24.11%	94.00%
CPN -LR	Cociente (Razón) de Probabilidad Negativo (Negative Likelihood Ratio)	$-LR = \frac{1 - S}{E}$	0.96	0.91	1.00
CPP +LR	Cociente (Razón) de Probabilidad Positivo (Positive Likelihood Ratio)	$+LR = \frac{S}{1 - E}$	12.21	2.27	65.52

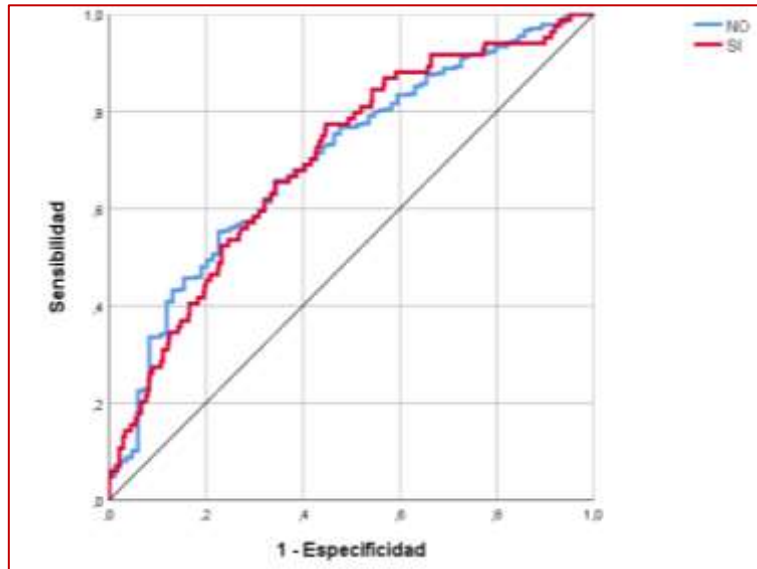
VN: Verdaderos Negativos, VP: Verdaderos Positivos; FN Falsos Negativos, FP: Falsos positivos
CN: Casos Negativos, CP: Casos Positivos

Con el punto de corte del indicador ≥ 0.05 la red mostró: Una **exactitud (Diagnostic Accuracy) de la RNA** (casos correctamente diagnosticados) fue del 86.24% y una **especificidad** del 99.6%.



En la **Figura 4** se muestra el Área ROC a partir de los valores de la neurona de la capa de salida predictora de “no” al evento y “sí” al evento. Ambas mostraban un área ROC de 0.701 con diferencias estadísticamente significativas respecto de la diagonal.

Figura 4: Área ROC



El parámetro **Importancia de la Variable** en relación a la predicción del evento se muestra en la **Tabla 8**.

Tabla 8 Importancia de las variables
Importancia Normalizada de las Variables

	Importancia de la Variable (IV)	Importancia Normalizada (*)
Edad Donante	0.194	100%
Causa Muerte	0.073	37.6%
VHC	0.091	46.8%
Edad Receptor	0.144	74.3%
Causa Inclusión	0.148	76.3%
Fecha Trasplante	0.118	61.1%
Toma AG/ACO	0.063	32.4%
Trombosis portal	0.170	87.9%

EDAD DONANTE	0,19
TROMBOSIS PORTAL	0,170
CAUSA INCLUSIÓN	0,15
EDAD RECEPTOR	0,14
FECHA TX	0,12
VHC	0,09
CAUSA ME	0,07
AG/ACO	0,063

AG: Antiagregante; ACO: Anticoagulante; VHC: Virus Hepatitis C

Los factores predictores más importantes de pérdida del injerto serían: *edad del donante, trombosis portal, causa de inclusión y edad del recepto*



5. DISCUSIÓN

Como hemos indicado en la introducción, se han descrito diversos indicadores intentando predecir la supervivencia, tanto del injerto como del receptor. Existen diversos estudios dirigidos a validar estos índices.

En un reciente metaanálisis publicado por Lozanowski et al en 2021³³ en Alemania, se hace una revisión conjunta de la capacidad de predicción de *DRI*, *ET-DRI* y *BAR* englobando la literatura de 12 artículos diferentes. En él, además, se especifican los puntos de corte “*cut-offs*” con mayor rentabilidad predictiva. En el estudio las curvas ROC eran bajas, con escasa capacidad predictiva; algo muy similar a lo que ha ocurrido con nuestro indicador. Los autores inciden en la necesidad de disponer de estos indicadores para emparejar el injerto con el receptor más adecuado, pero siempre esta asignación deberá abordarse con precaución clínica por parte del equipo de trasplantes.

Con el mismo objetivo, también en 2021, se estudió a una cohorte retrospectiva de 177 pacientes en Brasil³⁴. En este caso, se evaluaron los índices *SOFT*, *BAR* y *DRI* y se llegaron a las siguientes conclusiones: El indicador *SOFT* (*Survival Outcomes Following Liver Transplantation*), que incluía también datos del receptor entre sus variables, fue la única capaz de ofrecer un área bajo la curva > 0.7 , seguida del índice *BAR*; los scores que tenían datos tanto del receptor como del donante (*SOFT* y *BAR*) fueron más precisos en la predicción que las que únicamente incluían variables del donante (*DRI*). Esta valoración creemos que es acorde al planteamiento de nuestro estudio, en el que se pretende diseñar un indicador con todos los factores, no únicamente los del donante.

Creemos que son múltiples las causas que pueden justificar que la validación de los indicadores analizados no arrojen resultados óptimos: Diferencias poblacionales de donantes y receptores en los diferentes países, diferencias geográficas, ordenamiento jurídico-legal y, además, prácticamente ninguno incluye en su diseño las comorbilidades.

Respecto a la importancia de las comorbilidades, en un artículo de la Universidad de Pensilvania publicado en 2020³⁵ se llevó a cabo una revisión sobre los criterios de selección del receptor en el trasplante hepático. En él se expone la importancia de que esta selección no incluya únicamente la causa principal de morbilidad hepática sino que algunas contraindicaciones que antes eran absolutas ahora son relativas y deberían tenerse en cuenta. Entre estas patologías destaca la trombosis venosa portal, el VIH, la obesidad mórbida... y otras que también han sido analizadas en nuestro estudio.



En concreto, respecto a la trombosis portal, al igual que ocurre en nuestro estudio, se convierte en un factor predictivo muy importante influyendo, no solo en las posibilidades de supervivencia del injerto, sino también en la mortalidad del paciente. Los autores concluyen que, especialmente en algunos pacientes candidatos a trasplante mayores de 65 años, debería tenerse muy en cuenta que tengan un “perfil de comorbilidad favorable”.

Recientemente ha sido publicado el proyecto DACOLT (*Danish Comorbidity Liver Transplant Recipient*), un programa prospectivo iniciado en Dinamarca en 2021³⁶. En este estudio también se contemplan muchas de las comorbilidades incluidas en el nuestro, sin embargo, pretende analizar la supervivencia del paciente y no del injerto. Uno de los objetivos que plantea es determinar el potencial que tienen todos estos factores de comorbilidad y hasta qué punto pueden usarse para desarrollar pautas de detección, seguimiento y tratamiento en el trasplante hepático.

Por otra parte, hoy en día también se analizan factores socioeconómicos y políticas de acceso, demostrando que la supervivencia del trasplantado es plenamente multicausal y en ella influyen variables que todavía quizá ni siquiera hemos sido capaces de plantear.³⁷

El presente TFG presenta las siguientes **limitaciones**. No hay que olvidar que se trata de un estudio unicéntrico de una muestra poblacional pequeña (n=596), lo cual podría hacernos caer en sesgos.

Además, en el estudio, se reducen situaciones complejas a variables concretas que nosotros podamos manejar y reproducir. Por otro lado, las variables son agrupadas de forma artificiosa en función del RETH.

Así, también puede estar influido por un determinante geográfico que lo haga difícilmente extrapolable a otras poblaciones: Por ejemplo, en Aragón contamos con una población notablemente más envejecida.



6. CONCLUSIONES

A la vista de la presentación del proyecto y sus resultados, podríamos extraer las siguientes **conclusiones**:

- **Primera:** Es posible crear un nuevo indicador de supervivencia del injerto en el Trasplante Hepático utilizando un modelo supervisado de Redes Neuronales Artificiales, cuyo rendimiento podría mejorarse si se creara a partir de una base de datos multicéntrica amplia.
- **Segunda:** Las comorbilidades son muy frecuentes entre los receptores de Trasplante Hepático y algunas de ellas podrían ser un factor predictivo muy importante en la supervivencia del injerto.
- **Tercera:** El nuevo indicador propuesto podría servir como score asistencial clínico, como referencia en estudios de calidad asistencial o para diseñar nuevas investigaciones.



7. CONFLICTO de INTERESES, CONSIDERACIONES Y AUTORIZACIONES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés en relación con el contenido del presente proyecto.

Los autores declaran no han recibido ningún soporte económico para la realización de este proyecto.

El trabajo ha sido tutorizado por la Dra. Begoña Zalba Etayo, Jefa de Sección del servicio de Medicina Intensiva del Hospital Clínico Universitario "Lozano Blesa" y Profesora Asociada de la Facultad de Medicina de la Universidad de Zaragoza.

El trabajo ha contado con la asesoría directa del Dr. Juan José Araiz Burdío, Investigador del GIE de Críticos (GIIS-075) del Instituto de Investigación Sanitaria Aragón.

Este trabajo cuenta con la **Aprobación del Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad Autónoma de Aragón (CEICA)**. La solicitud se envió el 7/12/2021 y finalmente se resolvió en la reunión del 12/01/2022.

(Anexo 2)



8. AGRADECIMIENTOS.

Me gustaría mostrar mi agradecimiento hacia:

A la Dra. *Begoña Zalba*, por permitirme la oportunidad de finalizar la carrera con este proyecto, además de la paciencia y la comprensión en un mundo tan novedoso y estimulante para mí.

A quienes han hecho de la medicina un hueco en mi vida: *A mis profesoras de carrera, médicas, enfermeras, compañeras, residentes...* que me han guiado y animado durante toda mi formación.

Al *equipo de trasplante del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa y a toda la gente que hay detrás del RETH*. Gracias por toda la dedicación a un mundo tan importante como es el trasplante de órganos.

A *mi familia y amigos*. Pues son quienes me guían, me apoyan y hacen fácil el camino pese a cualquier contexto.

Y, por supuesto, *a todos los pacientes que se ven inmersos en un proceso tan complejo y a los que están por venir*. Al fin y al cabo son ellos los que aportan el sentido.



9. ANEXOS

9.1. Anexo 1: Tabla de Supervivencia del Injerto del RETH

REGRESIÓN COX		UNIVARIANTE		MULTIVARIANTE		
LARGO PLAZO (>1 año)	n	RR (IC 95%)	p	n	RR (IC 95%)	P
CARACTERÍSTICAS DEL DONANTE						
Edad donante						
Niño y adulto <50 años	9876		0.00*	5000		
Entre 50 y 74 años	9630	1.4 (1.33-1.46)		4063	1.4 (1.31-1.5)	0.00*
75 o más años	2305	1.58 (1.46-1.71)		743	1.66 (1.45-1.91)	
Causa de muerte						
TCE	6599		0.00*	4822		0.00*
ACVA	12599	1.28 (1.2-1.4)		9616	1.16 (1.1-1.3)	
Encef. Post-anóxica	402	1.15 (1.08-1.3)		890	1.23 (1.1-1.4)	
Otras	1147	1.2 (1.14-1.4)		802	1.3 (1.14-1.7)	
CARACTERÍSTICAS DEL RECEPTOR						
Gravedad						
En casa	6923		0.00*	4151		0.07
UCI	1418	1.75 (1.096-1.24)		645	0.86 (0.67-1.11)	
Hospitalizado	2157	1.07 (1.02-1.12)		875	1.1 (0.97-1.26)	
Cuidados médicos	10497	0.9 (0.79-0.93)		4135	1.07 (0.99-1.15)	
Virus C						
No	13385		0.00*	6079		0.00*
Si	7413	1.41 (1.35-1.48)		3727	1.26 (1.17-1.35)	
Compatibilidad ABO						
Isogrupo	21199		0.16*	9280		0.30
Compatible	1136	0.92 (0.84-1.02)		479	1.14 (0.97-1.33)	
Incompatible	79	1.18 (0.87-1.61)		47	1.38 (0.92-2.07)	
Edad del receptor						
Adulto menor de 60	14900		0.00*	6539		0.00*
Infantil	1373	0.54 (0.48-0.61)		593	1.46 (1.17-1.82)	
Mayor o igual a 60	6317	1.35 (1.28-1.41)		2674	1.96 (1.56-2.47)	
Enfermedad de base						
Colestasis	1948		0.00*	900		0.00*
Fallo hepático	963	1.07 (0.93-1.24)		432	1.23 (1.1-1.2)	
Cirrosis	11185	1.65 (1.51-1.8)		5075	1.26 (1.1-1.45)	
Cáncer	6047	1.95 (1.78-2.15)		2645	1.43 (1.23-1.67)	
Metabólicas	737	1.11 (0.95-1.30)		379	1.07 (0.86-1.35)	
Otras	882	1.72 (1.5-1.96)		375	1.56 (1.27-1.92)	
CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS						
Nº del trasplante						
1º	20841		0.00*	9046		0.00*
2º	1597	1.5 (1.42-1.65)		695	1.8 (1.59-2.04)	
3º y sucesivos	175	2.37 (1.94-2.88)		65	2.18 (1.57-3.03)	
Tiempo de isquemia						
<6 horas	9579		0.01*	4215		>0.05
6-12 horas	10622	1.06 (1.01-1.11)		5279	1.05 (0.99-1.12)	
>12 horas o más	632	1.13 (1.01-1.27)		312	1.1 (0.94-1.3)	
Bypass						
Clásico	6396		0.43	5149		0.66
Extracorpóreo	494	0.98 (0.92-1.04)		393	1.02 (0.95-1.1)	
Piggy-back	4673	1.06 (0.93-1.21)		4264	1.07 (0.92-1.25)	
Fecha del trasplante						
2014-2019	9116		0.00*	4676		0.00*
2005-2013	8209	1.34 (1.23-1.46)		3157	1.91 (1.63-2.25)	
1984-2004	5288	1.22 (1.12-1.33)		1973	1.5 (1.29-1.8)	
Actividad media						
<de 50 Tx/año	10297		0.495	3631		0.00*
≥ de 50 Tx/año	12316	0.99 (0.94-1.03)		6195	1.1 (1.02-1.18)	
Tipo de injerto						
Full size	20140		0.00*	9366		>0.05
Resto	2473	0.89 (0.82-0.96)		440	1.2 (0.98-1.47)	
Urgenda						
Urgente	1378		0.00*	593		>0.05
Electivo	21234	0.79 (0.71-0.87)		9213	0.97 (0.74-1.27)	

* p < 0.05



9.2. Anexo 2: Resolución del CEICA



**Informe Dictamen Favorable
Trabajos académicos**

C.P. - C.I. PI21/489

12 de enero de 2022

Dña. María González Hinjos, Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Aragón (CEICA) en su reunión del día 12/01/2022, Acta Nº 01/2022 ha evaluado la propuesta del Trabajo:

Título: Predicción de supervivencia del injerto en el trasplante hepático: Un modelo predictivo supervisado con redes neuronales artificiales

Alumna: Lucía Marín Araiz

Tutora: Begoña Zalba Etayo

Versión protocolo: 07/01/2022 VERSIÓN 2.0

2º. Considera que

- El proyecto se plantea siguiendo los requisitos de la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación Biomédica y los principios éticos aplicables.
- El Tutor/Director garantiza la confidencialidad de la información, la obtención de los permisos necesarios para el uso de los datos, el adecuado tratamiento de los datos en cumplimiento de la legislación vigente y la correcta utilización de los recursos materiales necesarios para su realización.

3º. Por lo que este CEIC emite **DICTAMEN FAVORABLE a la realización del proyecto, siempre que a la alumna se le cedan los datos pseudonimizados.**

Lo que firmo en Zaragoza

**GONZALEZ
HINJOS MARIA -
DNI 03857456B**

Firmado digitalmente por
GONZALEZ HINJOS
MARIA - DNI 03857456B
Fecha: 2022.01.14
13:24:25 +01'00'

María González Hinjos
Secretaria del CEIC Aragón (CEICA)



10. BIBLIOGRAFÍA

- 1 Knight M, Barber K, Gimson A, Collett D, Neuberger J. Implications of changing the minimal survival benefit in liver transplantation. *Liver Transpl*. 2012;18:549-557.
- 2 Brown RS, Kumar KS, Russo MW, Kinkhabwala M, Rudow DL, Harren et al. Model for End-Stage Liver Disease and Child-Turcotte-Pugh Score as Predictors of Pretransplantation Disease Severity, Posttransplantation Outcome, and Resource Utilization in United Network for Organ Sharing Status 2A Patients. *Liver Transpl* 2002;8:278-284.
- 3 Desai NM, Mange KC, Crawford MD, Abt PL, Frank AM, Markmann JW et al. Predicting outcome after liver transplantation: utility of the Model for End-stage Liver Disease and a newly derived discrimination function. *Transplantation* 2004;77:99-106.
- 4 Ioannou GN. Development and Validation of a Model Predicting Graft Survival After Liver Transplantation. *Liver Transpl* 2006;12:1594-1606.
- 5 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 Transplant* 2006;6:783-790.
- 6 Rana A, Hardy MA, Halazun KJ, Woodland DC, Ratner LE, Samstein B, et al. Survival Outcomes Following Liver Transplantation (SOFT) score: a novel method to predict patient survival following liver transplantation. *Am J Transpl* 2008;8:2537-2546.
- 7 Halldorson JB, Bakthavatsalam R, Fix O, Reyes JD, Perkins JD. D-MELD, a simple predictor of post liver transplant mortality for optimization of donor/recipient Matching. *Am J Transpl* 2009;9:318-326.
- 8 Dutkowski P, Oberkofler CE, Slankamenac K, Puhan MA, Schadde E, et al. There Better Guidelines for Allocation in Liver Transplantation?. A Novel Score Targeting Justice and Utility in the Model for End-Stage Liver Disease Era. *Ann Surg* 2011;254:745-753.
- 9 Braat AE, Blok JJ, Putter H, Adam R, Burroughs AK, Rahmel AO et al; for the European Liver and Intestine Transplant Association (ELITA) and Eurotransplant Liver Intestine Advisory Committee (ELIAC). The Eurotransplant Donor Risk Index in Liver Transplantation: ET-DRI. *Am J Transpl* 2012;12:2789-2796.
- 10 Lawrence L, Kankanige Y, Rubinstein B, Jones R, Christophi C, Muralidharan V et al. Machine-Learning algorithms predict graft failure after liver transplantation. *Transplantation* 2017;101:e125-e132.
- 11 Collett D, Friend PJ, Watson CJE. Factors associated with short- and long-term liver graft survival in the United Kingdom: development of a UK Donor Liver Index. *Transplantation* 2017;101:786-792.
- 12 Araiz JJ, Serrano MT, García A, Pascual A, Lue A, Lorente S et al. Supervivencia del injerto tras trasplante hepático: Aproximación a un nuevo índice de riesgo español. *Rev Esp Enfer Dig* 2018;110(12):782-793.
- 13 Registro Español de Trasplante Hepático. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Paginas/RegistroHepatico.aspx> Última entrada: 15/05/2022
- 14 Araiz JJ, Ocabo P, Lacruz E, Diaz MC, Rodríguez A, Pascual A et al. Graft Risk Index After Liver Transplant: Internal and External Validation of a New Spanish Indicator Experimental and Clinical Transplantation 2019;6:784-791.
- 15 Briceño J, Cruz-Ramírez M, Prieto M, et al. Use of artificial intelligence as an innovative donor-recipient matching model for liver transplantation: Results from a multicenter Spanish study. *J Hepatology* 2014;61:1020-1028.
- 16 Bernabeu-Wittel M, Alonso-Coello P, Rico-Blázquez M, Rotaecche del Campo R, Sánchez Gómez S, Casariego et al. Development of clinical practice guidelines for patients with comorbidity and multiple diseases. *Aten Primaria* 2014;46(7):385-392.
- 17 Ravaioli M, Grande G, Gioia P, Cucchetti A, Cescon M, Ercolani G et al. Risk Avoidance and Liver Transplantation: A Single-center Experience in a National Network. *Ann Surg* 2016;264:778-786.
- 18 D'Avola D, Cuervas-Mons V, Martí J, Ortiz de Urbina J, Yadó L, Jiménez C et al. Cardiovascular morbidity and mortality after liver transplantation: The protective role of mycophenolate mofetil. *Liver Transpl* 2017;23:498-509.
- 19 Snipelisky DF, McRee C, Seeger k, Levy M, Saphiro BP. Coronary Interventions before Liver Transplantation Might Not Avert Postoperative Cardiovascular Events. *Tex Heart Inst J* 2015;42:438-442.



- 20 Skaro AI, Gallon LG, Lyuksemburg V, Jay CI, Zhao L, Ladner BP et al. The impact of coronary artery disease on outcomes after liver transplantation. *J Cardiovasc Med*. 2016;17:875-885.
- 21 Nair S, Verma S, Tuluvath PJ. Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 2002;35:1179-1185.
- 22 Kuo HT, Lum E, Martin P, Bunnapradist S. Effect of diabetes and acute rejection on liver transplant outcomes: An analysis of transplantation network/united network for organ sharing database. *Liver Transpl* 2016;22:796-804.
- 23 Brattström C, Granath F, Edgren G, Smedby KE, Wilczek HE. Overall and causespecific mortality in transplant recipients with a pretransplantation cancer history. *Transplantation* 2013;96:297-305.
- 24 Charlson ME, Charlson RE, Paterson JC, Marinopoulos SS, Briggs WM, Hollenberg JP. The Charlson comorbidity index is adapted to predict costs of chronic disease in primary care patients. *J Clin Epidemiol* 2008;61(12):1234-1240.
- 25 Volk ML, Hernández JC, Lock AS, Marrero JA. Modified Charlson comorbidity index for predicting survival after liver transplantation. *Liver Transpl* 2007;13:1515-1520.
- 26 Cardoso FS, Bagshaw SM, Abraldes JG, Kneteman NM, Meeberg G, Fidalgo P. Comorbidities have a limited impact on post-transplant survival in carefully selected cirrhotic patients: a population-based cohort study. *Ann Hepatol* 2015;14:505-514.
- 27 Tovikkai C, Charman SC, Paseedom RK, Gimson AE, Van der Meulen. Time-varying impact of comorbidities on mortality after liver transplantation: a national cohort study using linked clinical and administrative data. *BMJ Open* 2015;5:e006971.
- 28 Egea JM. Redes neuronales: concepto, fundamentos y aplicaciones en el laboratorio clínico. *Quim Clin* 1994;13(5):221-228.
- 29 Mayo CS, Matuszak MM, Schipper MJ, Jolly S, Hayman JA, TenHaken RK. Big Data in designing clinical trials: Opportunities and challenges. *Front Oncol* 2017;7:187.
- 30 Traeger MEA, Geldner G, Morin AM, Putzke C, Wulf H, Eberhart LH. Artificial neural networks. Theory and applications in anesthesia, intensive care and emergency medicine. *Anaesthesist*. 2003;52(11):1055–1061.
- 31 Gholipour K, Asghari-Jafarabadi M, Lezadi S, Jannati A, Keshavarz S. Modelling the prevalence of diabetes mellitus risk factors based on artificial neural network and multiple regression. *East Mediterr Health J* 2018;24(8):770-777.
- 32 Núñez A, Armengol MA, Sánchez M. Big Data Analysis y Machine Learning en medicina intensiva. *Med Intensiva* 2019;43(7):416-426.
- 33 Lozanovski VJ, Probst P, Arefidoust A, Ramouz A, Aminizadeh E, Nikdad M et al. Prognostic role of the Donor Risk Index, the Eurotransplant Donor Risk Index, and the Balance of Risk score on graft loss after liver transplantation. *Transpl Int* 2021;34(5):778-800.
- 34 Torterolli F, Watanabe RK, Tabushi FI, Peixoto IL, Nassif PAN, Tefilli NL et al. BAR, SOFT and DRI post-hepatic transplantation: what is the best for survival analysis?. *Arq Bras Cir Dig* 2021;34(1):e1576.
- 35 Mahmud N. Selection for Liver Transplantation: Indications and Evaluation. *Curr Hepatol Rep*. 2020;19(3):203-212.
- 36 Thomsen MT, Høgh J, Knudsen AD, Jensen AMR, Gelpi M, Villadsen GE et al. The Danish comorbidity in liver transplant recipients study (DACOLT): a non-interventional prospective observational cohort study. *BMC Gastroenterol* 2021;21(1):145.
- 37 Huang DC, Fricker ZP, Alqahtani S, Tamim H, Saberi B, Bonder A. The influence of equitable access policies and socioeconomic factors on post-liver transplant survival. *EClinicalMedicine* 2021;41:101137.