



UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA



Departamento de Especialidades Médico-Quirúrgicas

**UTILIDAD DE LAS REDES
NEURONALES ARTIFICIALES EN LA
ASIGNACIÓN DONANTE-RECEPTOR
EN TRASPLANTE HEPÁTICO**

Doctorando: Rafael José Orti Rodríguez

**Directores: Dr. D. Francisco Javier Briceño Delgado/ Dr. D. Manuel de la Mata
García**

Septiembre de 2012

TITULO: *UTILIDAD DE LAS REDES NEURONALES ARTIFICIALES EN LA ASIGNACION DONANTE-RECEPTOR EN TRASPLANTE HEPÁTICO*

AUTOR: *RAFAEL JOSÉ ORTI RODRÍGUEZ*

© Edita: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Córdoba.
Campus de Rabanales
Ctra. Nacional IV, Km. 396 A
14071 Córdoba

www.uco.es/publicaciones
publicaciones@uco.es



UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

D. Francisco Javier Briceño Delgado, médico especialista del Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo del Hospital Universitario Reina Sofía y Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad de Córdoba

Y

D. Manuel de la Mata García, médico especialista del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Reina Sofía y Doctor en Medicina Y Cirugía por la Universidad de Córdoba

Certifican:

Que la Tesis Doctoral titulada **“Utilidad de las redes neuronales artificiales en la asignación donante-receptor en trasplante hepático”** ha sido realizada por **D. Rafael José Orti Rodríguez** bajo nuestra supervisión y dirección.

Para que así conste a todos los efectos, se expide el presente certificado en Córdoba, a 19 de Febrero de dos mil trece.

Dr. D. Francisco Javier Briceño Delgado

Dr. D. Manuel de la Mata Gracia

ÍNDICE

	Pág.
1.- PRÓLOGO	21
2.- ANTECEDENTES	27
.- Breve introducción al trasplante hepático	29
i.- Historia del trasplante hepático	29
ii.- Situación actual del trasplante hepático: carencia de órganos	37
.- Sistemas de asignación de órganos	43
i.- Era pre-MELD	43
ii.- Era MELD	47
a.- Resultados estadísticos con el baremo MELD	48
iii.- Ventajas y limitaciones del score MELD	49
iv.- Mejoras del modelo MELD. Otros modelos	54
a.- Δ MELD	54
b.- MELD-Na	55
c.- UKELD	57
d.- iMELD	57
e.- MELD-XI	58
f.- MELD modificado por género	58
g.- UPDATED MELD	59

.- Donantes con criterios expandidos	61
i.- Introducción a los donantes con criterios expandidos	61
ii.- Factores propios de los ECD y resultados	63
a.- La edad	63
b.- Isquemia prolongada	65
c.- Donantes en asistolia	66
d.- Donantes con virología positiva	68
e.- Donantes con historia de malignidad	70
f.- Injertos Split	72
g.- Trasplante hepático con donante vivo	74
h.- Esteatosis hepática	76
iii.- Donantes supermarginales	78
iv.- Modelo de Feng: Donor Risk Index	80
.- SCORES donante-receptor	83
i.- Modelo de launnou	84
ii.- Modelo de Rana: SOFT SCORE	85
iii.- Modelo de Halldorson: D-MELD	86
iv.- Modelo de Dutkowski: Balance of Risk	87
v.- Survival Benefit	87
.- Redes neuronales	91
i.- Definición y características	91
ii.- Creación de una red neuronal	101

iii.- Aplicaciones actuales en medicina	103
3.- OBJETIVOS	109
4.- PACIENTES Y MÉTODO	113
i.- Diseño del estudio	115
ii.- Criterios de inclusión y exclusión	115
iii.- Índice de variables analizadas	116
iv.- Definiciones peritrasplante	118
v.- Análisis matemático	119
vi.- Diseño experimental.	132
5.- RESULTADOS	145
i.- Descripción estadística	147
ii.- Modelos de redes neuronales	152
iii.- Sistema de reglas	157
6.- DISCUSIÓN	161
7.- EJEMPLOS	175
.- Ejemplo 1: Donantes sin criterios expandidos.	177

.- Ejemplo 2: Donantes con criterios expandidos.	181
8.- CONCLUSIONES	185
9.- BIBLIOGRAFÍA	189

ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

<u>ILUSTRACIÓN 1</u> .- SANTA ÁGATA DE CATANIA. MUTILADA POR RESISTIRSE A LAS INTENCIONES LIBIDINOSAS DEL PROCÓNSUL ROMANO QUINIZANO EN EL AÑO 238 D.C.....	28
<u>ILUSTRACIÓN 2</u> .- SAN PEDRO CURANDO A SANTA ÁGATA. GIOVANNI LANFRANCO. MUSEO DE LA GALERÍA NACIONAL DE PARMA, ITALIA.	29
<u>ILUSTRACIÓN 3</u> .- LA CURACIÓN DE JUSTINIANO POR LOS SANTOS COSME Y DAMIÁN. FRA ANGELICO.....	30
<u>ILUSTRACIÓN 4</u> .- THOMAS E. STARZL.	31
<u>ILUSTRACIÓN 5</u> .- SIR ROY YORKE CALNE POR NICK SINCLAIR EN EL ADDENBROOKE´S HOSPITAL DE CAMBRIDGE EN 1995.	31
<u>ILUSTRACIÓN 6</u> .- ALEXIS CARREL (1873-1944).	32
<u>ILUSTRACIÓN 7</u> .- ALEXIS CARREL REALIZANDO UNA DEMOSTRACIÓN ANTE UN GRUPO DE CIRUJANOS EN EL ROCKEFELLER INSTITUTE WAR DEMONSTRATION HOSPITAL EN NUEVA YORK DURANTE LA PRIMERA GUERRA MUNDIAL. POR GRANGER.	33
<u>ILUSTRACIÓN 8</u> .- SIR PETER BRIAN MEDAWAR (1915-1987).....	34
<u>ILUSTRACIÓN 9</u> .- THOMAS STARZL CON ADRIAN CASAVILLA Y ANDREAS TZAKIS EN EL UNIVERSITY OF PITTSBURGH MEDICAL CENTER, 1989.	34
<u>ILUSTRACIÓN 10</u> .- PRIMER TRASPLANTE DE ÓRGANOS HUMANOS CON ÉXITO (RIÑÓN). 23 DE DICIEMBRE DE 1954. PETER BENT BRIGHAM HOSPITAL, BOSTON. CIRUJANO: JOSEPH E. MURRAY.....	35
<u>ILUSTRACIÓN 11</u> .- ACTIVIDAD DE TRASPLANTE HEPÁTICO EN ESPAÑA. FUENTE ONT.....	36
<u>ILUSTRACIÓN 12</u> .- TASAS DE TRASPLANTE POR MILLÓN DE HABITANTES EN EUROPA. FUENTE ONT.....	37
<u>ILUSTRACIÓN 13</u> .- EVOLUCIÓN DE LA LISTA DE ESPERA GLOBAL EN TRASPLANTE HEPATICO EN ESPAÑA. FUENTE ONT.....	38
<u>ILUSTRACIÓN 14</u> .- EVOLUCIÓN DE LA PERMANENCIA EN LISTA DE ESPERA PARA TRASPLANTE HEPÁTICO EN ESPAÑA. FUENTE ONT.....	39
<u>ILUSTRACIÓN 15</u> .- EVOLUCIÓN DE LAS CAUSAS DE MUERTE DE LOS DONANTES DE HÍGADO EN ESPAÑA. FUENTE ONT.....	39
<u>ILUSTRACIÓN 16</u> .- EVOLUCIÓN DE LA EDAD MEDIA DE LOS DONANTES DE HÍGADO EN ESPAÑA. FUENTE ONT.	40
<u>ILUSTRACIÓN 17</u> .- TRASPLANTE HEPÁTICO DE DONANTE NO CONVENCIONAL EN ESPAÑA EN 2011. FUENTE ONT.	40
<u>ILUSTRACIÓN 18</u> .- ESTRUCTURA DE UNA NEURONA.	91
<u>ILUSTRACIÓN 19</u> .- ESQUEMA GENERAL DE LAS REDES NEURONALES.	93
<u>ILUSTRACIÓN 20</u> .- ARQUITECTURA DE UNA RED NEURONAL DE FUNCIÓN DE BASE RADIAL.	96
<u>ILUSTRACIÓN 21</u> .- EJEMPLO DEL EFECTO DE MODELADO PRODUCIDO POR DISTINTAS NEURONAS RBF DE TIPO GAUSSIANO.	98
<u>ILUSTRACIÓN 22</u> .- REGIÓN FACTIBLE EN EL ESPACIO BIDIMENSIONAL (MS,C) PARA UN PROBLEMA DE CLASIFICACIÓN... 130	
<u>ILUSTRACIÓN 23</u> .- OBTENCIÓN DE LOS RESULTADOS ETADÍSTICOS.	137

<u>ILUSTRACIÓN 24.</u> - COMPARACIÓN ENTRE NUESTRO MODELO DE ACEPTACIÓN Y DISTINTOS SCORES MEDIANTE CURVAS ROC Y AUC.	156
<u>ILUSTRACIÓN 25.</u> - COMPARACIÓN ENTRE NUESTRO MODELO DE RECHAZO Y DISTINTOS SCORES MEDIANTE CURVAS ROC Y AUC.....	157

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1.- PARÁMETROS Y PUNTOS ASIGNADOS PARA LA CLASIFICACIÓN CHILD-TURCOTTE-PUGH.	44
TABLA 2.- CLASIFICACIÓN CHILD-TURCOTTE-PUGH.....	45
TABLA 3.- CARACTERÍSTICAS DE LA BASE DE DATOS.	133
TABLA 4.- VARIABLES DE LOS RECEPTORES.	151
TABLA 5.- VARIABLES DE LOS DONANTES.	152
TABLA 6.- VARIABLES PERIOPERATORIAS.	153
TABLA 7.- RESULTADOS ESTADÍSTICOS PARA DIFERENTES MODELOS EN GENERALIZACIÓN (1).....	155
TABLA 8.- RESULTADOS ESTADÍSTICOS PARA DIFERENTES MODELOS EN GENERALIZACIÓN (2).....	155
TABLA 9.- PROBABILIDAD DE ACEPTACIÓN SEGÚN EL MODELO DE ACEPTACIÓN (LA MAYOR PROBABILIDAD EN AZUL Y LAS PROBABILIDADES SIN DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS EN ROJO).....	179
TABLA 10.- PROBABILIDAD DE PÉRDIDA DEL INJERTO SEGÚN EL MODELO DE RECHAZO (LA MAYOR PROBABILIDAD EN AZUL Y LAS PROBABILIDADES SIN DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS EN ROJO).	179
TABLA 11.- RESULTADOS SEGÚN EL SISTEMA BASADO EN REGLAS.....	179

TABLA 12.- PROBABILIDAD DE ACEPTACIÓN SEGÚN EL MODELO DE ACEPTACIÓN PARA DONANTES CON CRITERIOS EXPANDIDOS (LA MAYOR PROBABILIDAD EN AZUL Y LAS PROBABILIDADES SIN DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS EN ROJO).	183
TABLA 13.- PROBABILIDAD DE PÉRDIDA DEL INJERTO SEGÚN EL MODELO DE RECHAZO (LA MAYOR PROBABILIDAD EN AZUL Y LAS PROBABILIDADES SIN DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS EN ROJO).	183
TABLA 14.- RESULTADOS SEGÚN EL SISTEMA BASADO EN REGLAS PARA DONANTES CON CRITERIOS EXPANDIDOS.	183

*“Now this is not the end.
It is not even the beginning of the end.
But it is, perhaps, the end of the beginning”*

Winston Churchill, 10 de Noviembre de 1942

1.- PRÓLOGO.

El desarrollo imparable tanto de la técnica médica como quirúrgica asociada al trasplante y la aparición de fármacos capaces de modular el sistema inmunitario, han conseguido día a día, mejorar la supervivencia de los pacientes sometidos a este procedimiento. La divulgación del conocimiento, la universalidad de la medicina en la sociedad y los buenos resultados que se están obteniendo, hacen que el trasplante, no sólo el hepático, sea casi una demanda social para aquellos incluso que no presentan los criterios necesarios para esperar un órgano. Todo este conglomerado de circunstancias, favorece el progresivo aumento de sus indicaciones, llevando aparejadas por necesidad, fatales consecuencias como el aumento en el tiempo de espera para recibir un órgano y el número de pacientes que fallecen sin poder conseguirlo.

Desde que Thomas Starzl realizara el primer trasplante hepático con éxito en 1967, hasta hoy, han acontecido numerosos hechos que han servido para redireccionar, cambiar y mejorar todas y cada una de las líneas que hacen avanzar a este interesante campo.

Para intentar dar solución a tan desfavorable situación, hace unos

años, comenzaron a utilizarse órganos que por distintas características se salían del concepto de lo que era un “injerto perfecto”. Es lo que se ha ido llamando donantes marginales, subóptimos o de alto riesgo, y que actualmente, para evitar el carácter peyorativo de esta nomenclatura, se ha consensado referirse a ellos como donantes con criterios expandidos o extendidos (“extended criteria donors, ECD”). Por definición, estos donantes tienen mayor riesgo de desarrollar una pobre función inicial (IPF), una no función primaria (PNF) del injerto e incluso pueden condicionar una pérdida tardía del mismo, precisando de un retrasplante.

La aceptación de un órgano se basa en parámetros clínicos del donante y la subjetiva opinión del cirujano durante la extracción, pero éstos no son los únicos factores que influyen en el potencial injerto y su función inicial y supervivencia. A éstos hay que sumarles factores propios

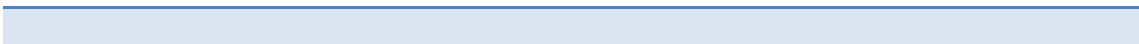
histológicos, de la extracción, de la preservación e incluso del transporte y el implante, datos por otra parte, que no son posibles de obtener a priori. Además, para obtener la probabilidad de disfunción del injerto hay que tener en cuenta también factores relativos al receptor como son la puntuación MELD (Model for End-stage Liver Disease: score según un modelo matemático basado en simples valores de laboratorio que mide la severidad de la enfermedad hepática crónica) y la etiología de la enfermedad hepática. Así, con toda esta información, podemos acercarnos en mayor medida a la predicción de la disfunción orgánica.

La asignación de órganos, ahora más que nunca, en vista del desbalance entre donación e implante, debe seguir un principio fundamental: el principio de justicia, y debe buscar a su vez, la utilización óptima del número limitado de injertos. Actualmente y desde 2001, la mayoría

de los equipos de trasplante asignan el órgano según el MELD del receptor, es decir, según la gravedad del paciente, pero, ¿se optimizan con este sistema los escasos órganos de que disponemos? ¿es el receptor elegido, el paciente que rentabilizará más el órgano ofertado, o podría esperar aún a otro injerto cuyas características disminuyan el riesgo de disfunción?

Para establecer el riesgo de disfunción y la evolución postoperatoria del par injerto-receptor, hemos utilizado redes neuronales artificiales, que de forma análoga al aprendizaje del sistema nervioso, identifican un patrón de asociación entre un conjunto de variables predictoras (entradas) y los estados que se consideran dependientes de dichos valores (salidas). Con esta predicción basada en datos múltiples del donante y del receptor, intentaremos diseñar un sistema de asignación que mejore la utilización de los órganos disponibles

sin entrar en conflicto con el actual modelo basado en el score MELD.



2.- ANTECEDENTES.

Así, en el *Sushruta Samhita* texto hindú semejante al *Corpus hipocrático* griego, considerado como el primer texto de cirugía (2500-3000 años a.c.), se describe detalladamente el uso de autoinjertos de piel de los glúteos para reconstruir narices mutiladas como castigo a ciertos crímenes(2).

BREVE INTRODUCCIÓN AL TRASPLANTE HEPÁTICO.

i.- HISTORIA DEL TRASPLANTE HEPÁTICO.

A lo largo de la historia de la medicina han acontecido hechos que ahora, y de forma retrospectiva, pueden ser catalogados como los más antiguos antepasados de lo que hoy conocemos como trasplante (1).



**Ilustración 1 .- Santa Ágata de Catania.
Mutilada por resistirse a las intenciones
libidinosas del procónsul romano Quinziano
en el año 238 d.C.**

En el Nuevo Testamento de la Biblia, también existen varias alusiones a lo que hoy podría denominarse autotrasplante:

.- Jesús de Nazaret le reimplanta la oreja a un siervo en el Huerto de los Olivos después de que San Pedro se la cortase con su espada (Lucas 22: 50-51).

.- San Pedro reimplantó a su vez el pecho a Santa Agata después de que la hubiesen torturado.

La tradición cristiana, otorga a los santos Cosme y Damián (junto con San Lucas, patronos de la Medicina, la Cirugía plástica y la Ortopedia) el milagro de “la pierna negra”. Se describe un alotrasplante del miembro inferior de un etíope cuya extremidad se utilizó para sustituir la pierna gangrenada de cristiano.

Los trasplantes de dientes de una persona a otra han sido descritos durante un largo periodo de tiempo,



Ilustración 2 .- San Pedro curando a Santa Ágata. Giovanni Lanfranco. Museo de la Galería Nacional de Parma, Italia.



Ilustración 3 .- La curación de Justiniano por los santos Cosme y Damián. Fra Angelico.

desde el antiguo Egipto, Grecia y Roma, el imperio Otomano y más recientemente en los siglos 16 a 18 en Francia, Escocia y otros países de Europa occidental. Un ejemplo es el del alemán Job van Meeneren quien consiguió implantar hueso del cráneo de un perro en un paciente humano para reparar un defecto en la calota.

Pero es de forma más contemporánea cuando se escribe la verdadera historia de los trasplantes.

Es a principios del siglo XX, cuando algunos trasplantes de tejido no visceral (como piel y córnea) se llevaron a cabo con éxito. El desarrollo más importante en este periodo incluyó la experimentación en el campo del trasplante de órganos con animales y los descubrimientos relacionados con los mecanismos de rechazo del injerto.

La primera vez que se habló de trasplante hepático en la literatura

universal fue durante una charla en Miami (1957), donde C. Stuart Welch de Albany, NY, habló del tratamiento de la hipertensión portal. Hizo referencia a una intervención que él había realizado en 1955 por la que revascularizaba un hígado auxiliar a partir del influjo venoso de la vena cava inferior en un perro (3).

Posteriormente, J.A. Canon, Thomas E. Starlz, D. Moore continuaron con trasplante ortotópico en perros y establecieron las bases para el trasplante en humanos, hasta que en 1963, Starlz intentó el primer trasplante en humanos en Denver, Colorado. Desgraciadamente el paciente falleció intraoperatoriamente debido a un sangrado incontrolable (4). Igual le ocurrió a Moore en Boston, Massachusetts, quien tampoco obtuvo un resultado favorable. En Europa (Cambridge, Inglaterra), Sir Roy Calne fue el primero que consiguió realizar el primer THO. En ese momento, la



Ilustración 4 .- Thomas E. Starzl.



Ilustración 5 .- Sir Roy Yorke Calne por Nick Sinclair en el Addenbrooke's Hospital de Cambridge en 1995.

mayoría de los pacientes fallecían tras pocas semanas o meses después del trasplante.

Entre 1963 y 1967, hubo nuevos intentos en distintas ciudades de todo el mundo (Colorado, Boston, Paris...), obteniendo en todos ellos fatales resultados tanto de forma intraoperatoria como en el postoperatorio más inmediato.



Ilustración 6 .- Alexis Carrel (1873-1944).

Las causas de unos resultados tan desastrosos no fueron otras que la combinación de dificultades técnicas y falta de medicamentos que previniesen el rechazo.

Uno de los hechos más importantes en cuanto a la técnica quirúrgica vino de la mano del cirujano francés Alexis Carrel, con sus novedosos métodos de sutura y reconstrucción vascular además de la preservación fría previa al trasplante, reconocida como una etapa crítica dentro del complejo proceso que supone un trasplante, y lo que le valió el Premio Nobel de Medicina en 1912. Sus investigaciones en el campo del trasplante fueron el primer detonante para determinar que la respuesta inmune del receptor era el mayor impedimento para lograr el éxito en este tipo de cirugía :



Ilustración 7.- Alexis Carrel realizando una demostración ante un grupo de cirujanos en el Rockefeller Institute War Demonstration Hospital en Nueva York durante la Primera Guerra Mundial. Por Granger.

“Should an organ, extirpated from an animal and replanted into its owner by a certain technique, continue to functionate normally, and should it cease to functionate normally when transplanted into another animal by the same technique, the physiologic disturbance could not be considered as brought about by the organ but would be due to the influence of the host.”
(5).

Nuevos avances en el conocimiento más profundo y la experimentación en el trasplante fueron llevados a cabo durante la primera Guerra Mundial y la Gran Depresión, en vista de la necesidad de injertos de piel para quemaduras y heridas de guerra de muy diversos tipos. Durante este periodo, un

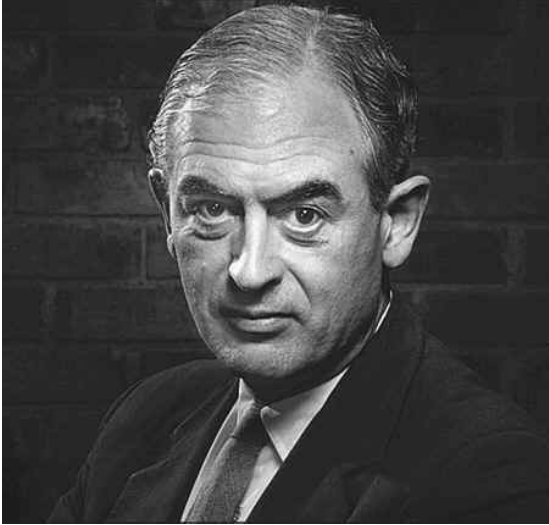


Ilustración 8 .- Sir Peter Brian Medawar (1915-1987).

cirujano inglés llamado Peter Medawar, encontró la tolerancia inmunológica existente en injertos de piel entre gemelos monocigóticos.

Este descubrimiento fue el comienzo del concepto de que el rechazo del injerto se basa en un fenómeno inmunológico con las clásicas propiedades de sensibilización, memoria y tolerancia, lo que motivó la hipótesis de que el proceso de rechazo podía ser modificado mediante la administración de corticoesteroides.

Así la solución a tan desastrosos resultados llegó de la mano de la ciclosporina A (CyA), descubierta por Hartmann F. Stähelin y Jean-Francois Borel en Basel, Suiza (1972) y usada por Calne en THO por primera vez.



Ilustración 9 .- Thomas Starzl con Adrian Casavilla y Andreas Tzakis en el University of Pittsburgh Medical Center, 1989.

Los resultados, publicados siete años más tarde, fueron enormemente esperanzadores, mejorando las tasas de supervivencia a 5 años desde menos del 20% al 60% o más.

A finales de los años 80, Starlz introdujo el FK-506 (tacrolimus) como un nuevo y prometedor inmunosupresor. A partir de entonces, el imparable progreso en el campo de

la inmunosupresión ofreció múltiples alternativas en el manejo de los pacientes tras un trasplante.

Mientras tanto, la técnica operatoria iba modelándose, gracias sobre todo a los avances en el trasplante de riñón. Nombres como Voronoy, Kuss, Hume, Murray y Merrill fueron describiendo uno a uno los duros comienzos de lo que hoy es todo un hecho (6)(7).



Ilustración 10 .- Primer trasplante de órganos humanos con éxito (riñón). 23 de Diciembre de 1954. Peter Bent Brigham Hospital, Boston. Cirujano: Joseph E. Murray.

ii.- SITUACIÓN ACTUAL DEL TRASPLANTE HEPÁTICO: CARENCIA DE ÓRGANOS.

Hoy en día, el trasplante hepático es uno de los principales tipos de trasplante que se realizan. Según datos del Registro Mundial de Trasplante, cada año se realizan más de 21000 trasplantes hepáticos, suponiendo la actividad en centros

españoles, un 4.6% de este total. En España en concreto, se ha pasado de algo menos de 500 trasplantes anuales en 1993, a más de 1100 (cifra alcanzada en los años 2007, 2008 y 2011).

En la actualidad son múltiples las indicaciones del trasplante hepático como solución a las enfermedades terminales hepáticas.

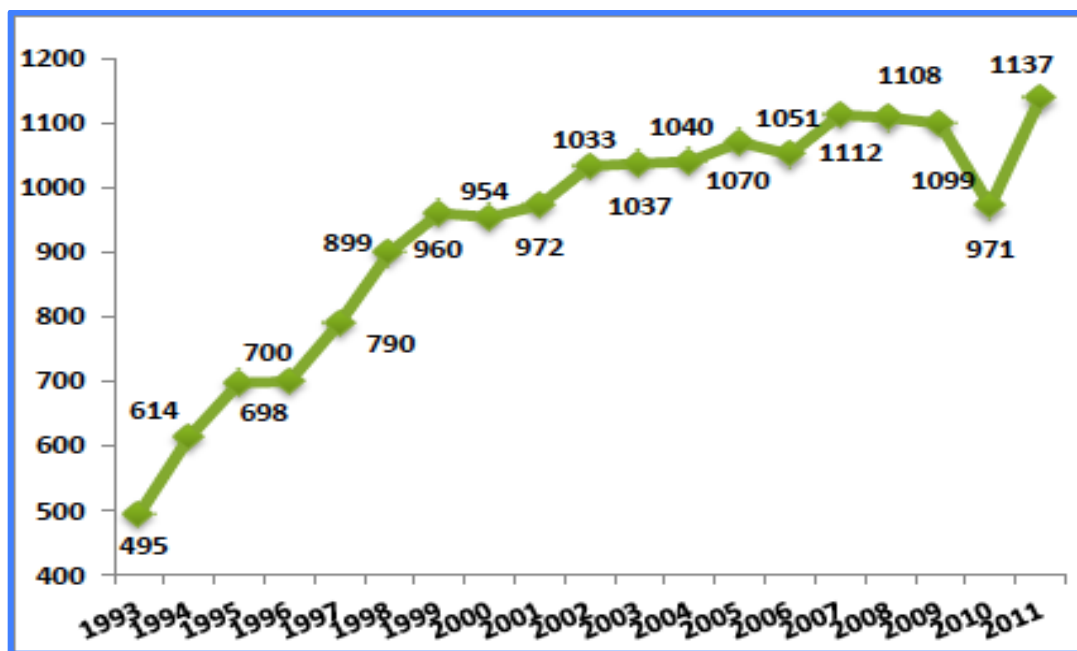


Ilustración 11 .- Actividad de trasplante hepático en España. Fuente ONT.

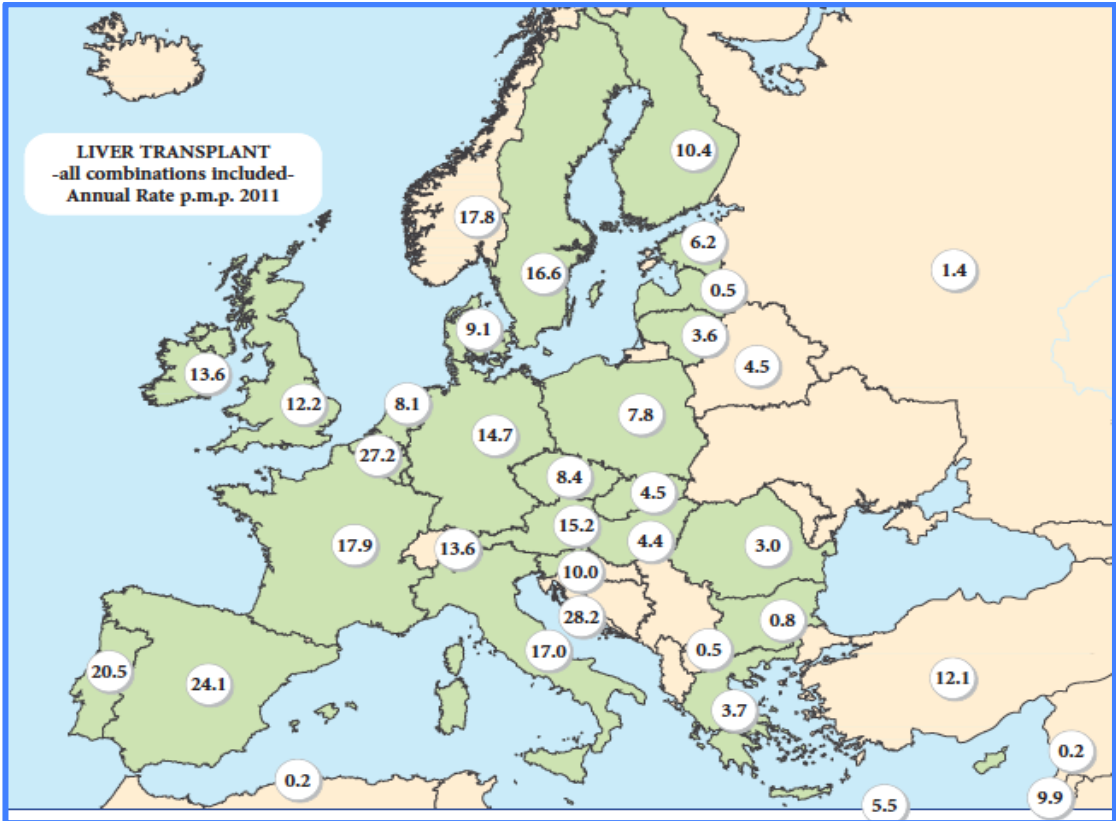


Ilustración 12 .- Tasas de trasplante por millón de habitantes en Europa. Fuente ONT.

Dichas indicaciones se encuentran en constante revisión, apareciendo grupos de trasplante que, mediante diferentes estudios y mediante la aprobación de las distintas comisiones éticas, amplían y favorecen el progreso constante del trasplante hepático mundial.

A pesar de que la tasa de trasplantes por millón de habitantes

en España (24,1), es una de las más altas registradas a nivel internacional, y que somos el país con mayor tasa de donación, el desbalance existente entre el número de donantes y el de pacientes en lista de espera, es alto incluso en nuestro país. El número de indicaciones e inclusiones en lista de espera crece cada año, pero el número de trasplantes anuales ha

presentado un estancamiento desde 2002, por lo que de forma paulatina, la lista de espera va creciendo poco a poco. Esto ha llevado inevitablemente a que la probabilidad de trasplante o

porcentaje de pacientes en lista de espera que se terminan trasplantando vaya en clara disminución (66,6% en 1993; 52,3% en 2011).

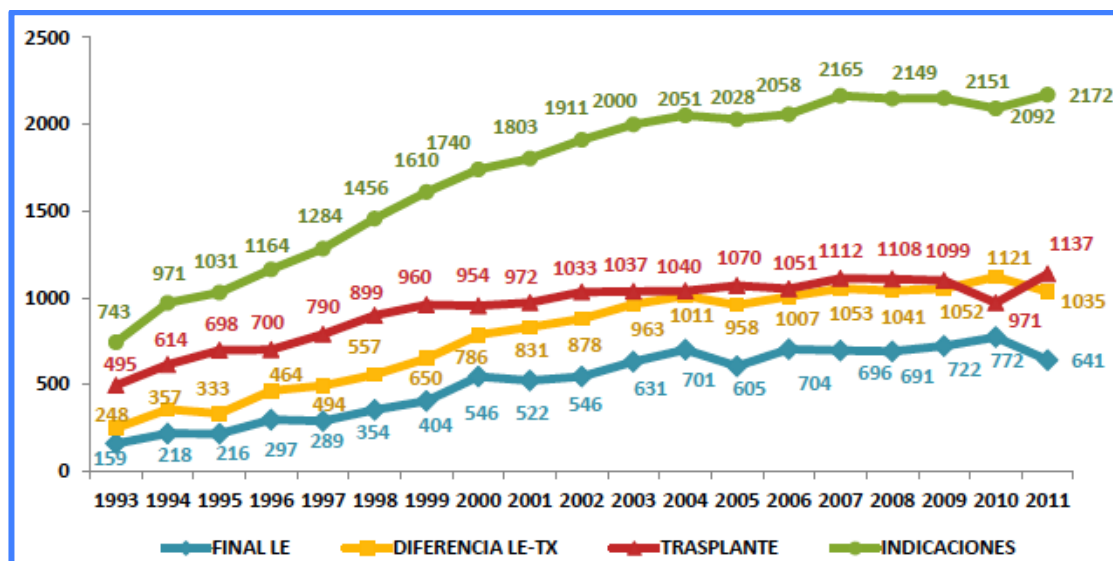


Ilustración 13 .- Evolución de la lista de espera global en trasplante hepático en España. Fuente ONT.

Una de las consecuencias de esta situación, es la calidad de los donantes. En 1993, las causas más

frecuentes de muerte fueron los traumatismos craneoencefálicos y las hemorragias cerebrales en la misma proporción (40%). Con el paso de los años, ahora en 2011, la causa más frecuente de muerte es la hemorragia



Ilustración 14 .- Evolución de la permanencia en lista de espera para trasplante hepático en España. Fuente ONT.

cerebral con una proporción de casi el doble que los primeros años (71,6%). Esta condición lleva asociada un aumento en la edad media de los donantes adultos, situándose ésta en

61 años (DE=15,6), lo que a su vez conlleva peores características del donante y un aumento subsiguiente del número y del porcentaje de hígados desechados.

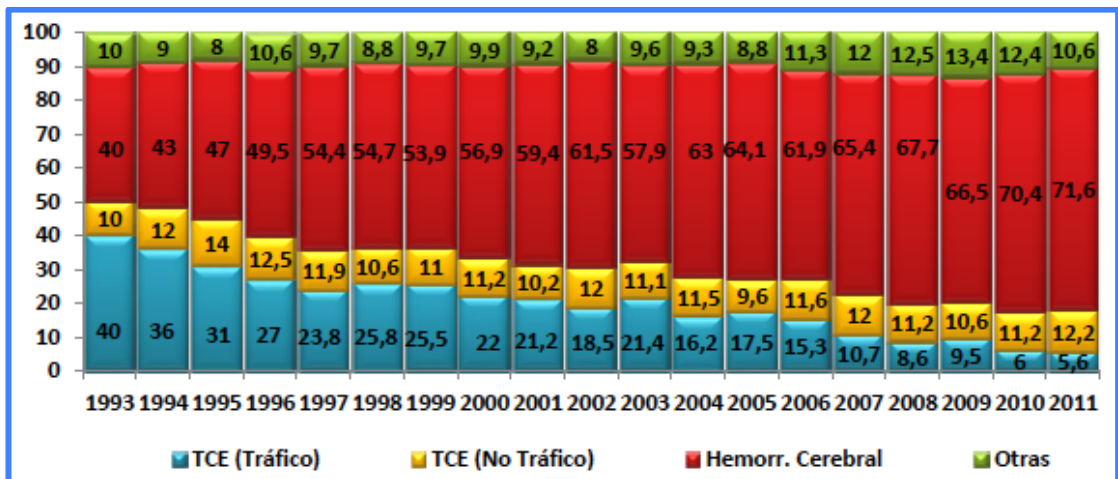


Ilustración 15 .- Evolución de las causas de muerte de los donantes de hígado en España. Fuente ONT.

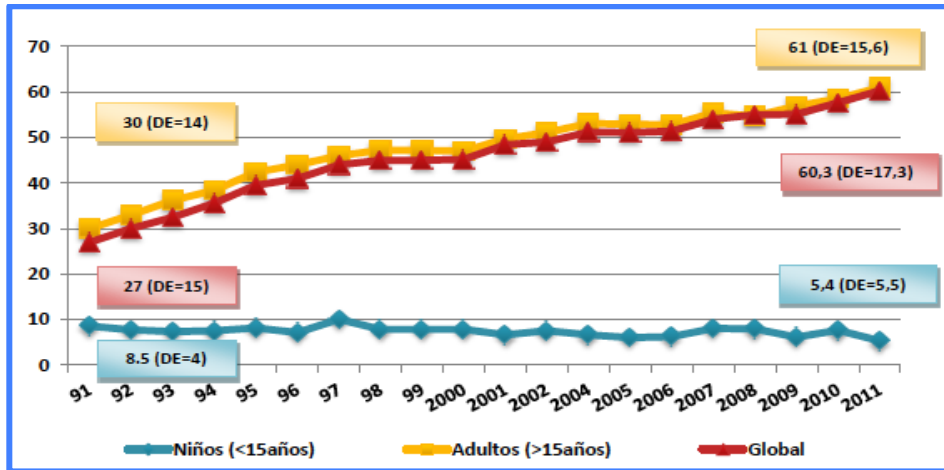


Ilustración 16 .- Evolución de la edad media de los donantes de hígado en España. Fuente ONT.

En definitiva, nos encontramos desde hace ya algunos años ante una escasez de donantes que repercute negativamente en la permanencia y mortalidad en lista de espera. A pesar de los esfuerzos por intentar aumentar el pool de donantes con

donantes no convencionales (entre los que se encuentran los donantes en asistolia, los donantes divididos- Split-, los derivados de donante vivo...) el número global de éstos sigue siendo insuficiente para satisfacer las necesidades de la lista de espera.

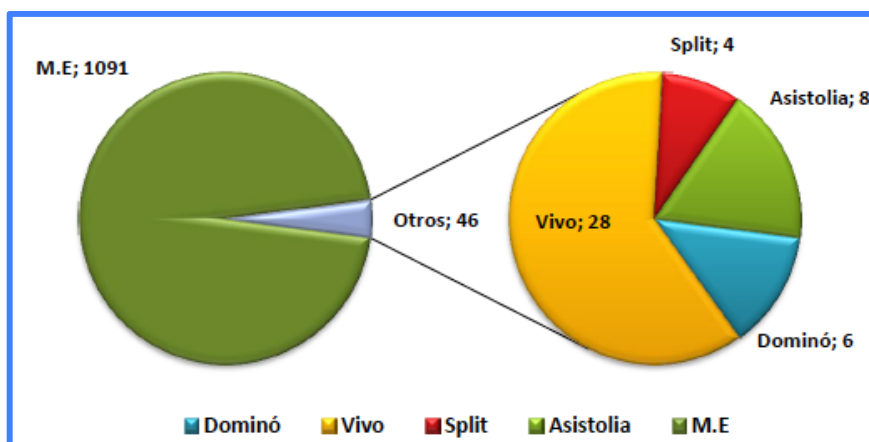
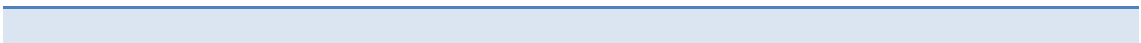


Ilustración 17 .- Trasplante hepático de donante no convencional en España en 2011. Fuente ONT.



SISTEMA DE ASIGNACIÓN DE ÓRGANOS.

La asignación de órganos es uno de los temas más candentes que envuelven y ha preocupado siempre a la comunidad trasplantadora. La relativa escasez de donantes hace que el emparejamiento adecuado entre donante y receptor sea una necesidad universal prioritaria. Desde los inicios del trasplante y debido al considerable aumento del número de pacientes en lista de espera, muchos han sido los sistemas de asignación propuestos.

i.- ERA PRE-MELD

Antes de 1997, los pacientes en espera de un órgano eran estratificados en base a su estado hospitalario y al tiempo en lista de espera. A los pacientes que requerían hospitalización en una unidad de cuidados intensivos (UCI) se les daba la mayor prioridad, seguidos de los que precisaban hospitalización en planta y finalmente los pacientes ambulatorios. Con tantos pacientes en cada una de esas tres categorías, claramente tenía que haber otra medida que priorizase a unos enfermos de otros. Esa medida, durante muchos años, fue el tiempo acumulado en lista de espera. Para intentar solventar este escollo, muchos pacientes con hepatopatías crónicas eran incluidos en lista de una forma temprana, mientras todavía presentaban una enfermedad compensada, con el objetivo de acumular antigüedad (8).

EN 1998 la UNOS (United Network of Organ Sharing) modificó sus criterios, y los pacientes empezaron a ser priorizados de acuerdo a una categoría asignada por su puntuación según el score de Child-Turcotte-Pugh (CTP). La clasificación de Child y Turcotte (9) y la posterior modificación de Pugh et al. (10) fue usada para predecir inicialmente la supervivencia de los pacientes cirróticos sometidos a cirugía de la hipertensión portal. Más tarde, esta misma clasificación se utilizó para determinar la supervivencia de los pacientes que recibían tratamiento endoscópico de las varices o TIPS. La capacidad de CTP para proporcionar información pronóstica en relación con la presencia o ausencia de ciertas complicaciones propias de la cirrosis ha sido confirmada por muchos estudios (11)(12)(13)(14). Además, el score CTP es una herramienta muy útil para evaluar el riesgo de muerte que presentan los pacientes con

hepatopatía avanzada (15). Esta clasificación combinaba un número de parámetros clínicos y bioquímicos dividiendo a los pacientes en tres categorías según su puntuación: A, B y C (Tabla 2). Basándose en el estado hospitalario del paciente, su puntuación según el baremo CTP y la presencia de secuelas por hepatopatía crónica, los candidatos a un órgano, eran estratificados en tres grupos distintos (2A, 2B y 3). El grado 1 se reservaba para pacientes con un riesgo inminente de muerte si no recibían un hígado de forma urgente.

A pesar de la mejora, el sistema no era del todo perfecto. Aunque supuestamente y según la severidad de la enfermedad hepática existía una progresión dentro de la lista desde el grupo 3 al 2A, en vista de la subjetividad de algunos parámetros, no existían garantías de que los pacientes en las categorías más altas, necesitaran realmente con más urgencias un órgano. Además, el

tiempo en lista de espera, se convertía otra vez, en el mayor determinante

para decidir quién recibiría un órgano en cada uno de los grupos (16).

PARÁMETROS/PUNTOS	1	2	3
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Bilirrubina (mg/dL)	≤ 2	2-3	>3
<u>Tiempo de Protrombina</u> Segundos sobre el control	1-3	4-6	>6
INR	<1.8	1.8-2.3	>2.3
Encefalopatía	No	Grado 1-2	Grado 3-4

Tabla 1.- Parámetros y puntos asignados para la clasificación Child-Turcotte-Pugh.

Como el resto de los sistemas de puntuación, el score CTP presenta una serie de limitaciones. Primero, no es un score continuo y no puede discriminar entre pacientes con cifras de laboratorio similares, llamado efecto “ceiling-floor”, por el que corresponde una misma puntuación a un valor de bilirrubina de 4 mg/dL que a un valor de 30 mg/dL . Además, existen parámetros clínicos como la ascitis y la encefalopatía que son

puntuados tras el examen físico, por lo que el resultado final puede estar gravemente influenciada por el examinador (15). Segundo, el tiempo en lista de espera no puede ser considerado un índice fidedigno para definir la mortalidad de los candidatos. Es lógico pensar que los pacientes que sobreviven más tiempo en la lista de espera tuvieron un menor grado de disfunción hepática en su primera evaluación y que el

tiempo de espera por si mismo, no es predictivo de la supervivencia, sino que ésta depende estrictamente de la severidad de la hepatopatía (17). Por tanto, esta política afectaba negativamente a los pacientes que presentaban un alto riesgo de mortalidad, pero que eran incluidos de una forma tardía y no habían acumulado suficiente tiempo de espera. Dado el número limitado de donantes, era completamente necesario, un nuevo sistema de asignación, más eficaz para incrementar la supervivencia del injerto y del paciente (18).

También, presentaba la desventaja de disponer sólo de 3

categorías, por tanto demasiado amplias para abarcar los diferentes estados y tipos de patología hepática.

Como conclusión, el índice CTP es un buen predictor de severidad de hepatopatía en fase de cirrosis, muy usado por su fácil manejo, pero con la carencia de variables objetivas, que no ha sido validado en distintos subtipos de pacientes con enfermedad hepática crónica, y que no distingue como un continuum la severidad de la enfermedad, manteniendo tres categorías inamovibles.

GRADO	PUNTOS	Supervivencia al año (%)	Supervivencia a los dos años (%)
A: Enfermedad bien compensada	5-6	100	85
B: Compromiso funcional significativo	7-9	80	60
C: Enfermedad descompensada	10-15	45	35

Tabla 2.- Clasificación Child-Turcotte-Pugh.

ii.- ERA MELD.

Aunque el score MELD se creó en un principio para predecir la supervivencia en pacientes con complicaciones de la hipertensión portal que habían recibido un TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt) (19), ha terminado validándose en un periodo de tiempo relativamente corto, como una medida común a través de la cual se puede medir con exactitud la severidad de la enfermedad hepática (20)(21)(22).

En 1998, el Departamento de Salud de EEUU encomendó a la UNOS la búsqueda de un sistema objetivo de priorización de los pacientes en lista de espera de trasplante hepático que se basara en variables objetivas

restándole protagonismo al tiempo de espera. Esto le permitió al baremo MELD, desbancar al sistema CTP (23)(24). En su aplicación, la UNOS realizó algunos cambios, suprimiendo la etiología de la enfermedad. Es importante hacer notar que aunque las modificaciones creadas por la UNOS son razonadas, fueron completamente empíricas. Por ejemplo, el valor más alto que puede tomar la creatinina es de 4 mg/dl, permitiendo incluir a pacientes con fallo renal. Así, en la era MELD, ha habido un índice de trasplantes combinados hígado-riñón mayor que antes (25). La ecuación exacta quedó así:

$$[(0.957 \times \ln(\text{creatinina sérica}) + 0.378 \times \ln(\text{bilirrubina sérica}) + 1.120 \times \ln(\text{INR}) + 0.643] \times 10].$$

El resultado es un número con un rango entre 6 (mejor pronóstico) y 40 (peor pronóstico). La función resultante es una curva pronóstica con

un incremento casi lineal del riesgo de mortalidad a 3 meses cuando el MELD se encuentra entre los valores 15 y 30 aproximadamente.

a.- RESULTADOS ESTADÍSTICOS CON EL BAREMO MELD.

Los primeros resultados sobre el uso del baremo MELD no tardaron en aparecer y se obtuvieron a partir del análisis de la mortalidad en lista de espera de la UNOS entre un año antes (n=11376) y un año después de su implantación (n=10056). La puesta en práctica de este modelo, permitió por primera vez en la historia del trasplante hepático, una reducción inmediata de la lista de espera (en 2002 descendió un 12%) (18). Este descenso se atribuye en gran parte a la pérdida de efecto del tiempo de espera en lista. El número de muertes en lista de espera se había ido incrementando año tras año hasta 2001. Desde la entrada en vigor del sistema MELD en 2002, el número de muertes presentó un descenso sustancial (de 2046 en 2001 a 1364 en 2005). La estimación con cierta

exactitud del riesgo de muerte a corto plazo en la mayoría de los candidatos (26), permitió una reducción de casi el 15% en la mortalidad en lista de espera (24). Aunque esta reducción de la mortalidad es en parte atribuible a un modesto aumento de los órganos disponibles, existe una opinión generalizada dentro de la comunidad trasplantadora en la que se le atribuye a este sistema gran parte de estos buenos resultados (27)(28). Por último, la puesta en marcha del sistema de asignación basado en el score MELD no se asoció a un empeoramiento de la supervivencia global postrasplante (29)(30). Avalado por estos resultados, el sistema MELD fue adoptado posteriormente por muchos otros países además de Estados Unidos. Eurotransplant, Organ Sharing Organization que incluye siete países europeos (Austria, Croacia, Alemania, Luxemburgo, Eslovenia, Holanda y Bélgica) lo han tomado como sistema de asignación (31)(32).

Italia y España no tienen una única política de asignación general, pero el baremo MELD se usa actualmente en muchos centros trasplantadores con similares resultados (32).

iii.- VENTAJAS Y LIMITACIONES DEL SCORE MELD.

En muchos sentidos, el modelo MELD, es un predictor ideal de la supervivencia en comparación con otros modelos usados en pacientes con enfermedades hepáticas. Su fortaleza radica en la robustez de su fundamento estadístico y en el desarrollo que ha sufrido, siendo validado en un largo y variado número de grupos de pacientes. El modelo está basado solamente en variables objetivas que se obtienen de una forma rápida y sencilla. A pesar de que el uso de CTP ha sido alabado por clínicos durante décadas, no tiene una base estadística potente en su desarrollo ni fue rigurosamente

validado como el MELD. Además, incluye variables subjetivas como la evaluación de ascitis y la encefalopatía. La inclusión de la creatinina incorpora una medición de la función renal, un predictor reconocido de la supervivencia en pacientes con hepatopatía (33)(34).

Antes de la introducción de la política de asignación basada en el sistema MELD, los candidatos quedaban divididos en categorías. El principal cambio con el sistema MELD fue la aplicación de un sistema mucho más continuo para clasificar la severidad de la enfermedad. Este cambio fue de gran utilidad por el amplio rango clasificatorio de los candidatos.

El uso de un sistema de priorización continuo permite a este modelo ser calibrado por otras características diferentes. El score MELD predice la mortalidad a tres meses en pacientes que tienen

enfermedades hepáticas crónicas no malignas. El riesgo de mortalidad es medido de forma precisa para estos pacientes, pero no queda definido de una forma adecuada la necesidad de trasplante por otras causas. Uno de los ejemplos más gráficos es el carcinoma hepatocelular (CHC). En el CHC, la necesidad de un nuevo órgano se define como el riesgo de ser excluido de la lista de espera por una progresión tal de la enfermedad que no permita resultados favorables con el trasplante. Sólo aquellos pacientes que por número y tamaño de las lesiones hepáticas satisfagan los criterios de Milán (una lesión menor o igual de 5 cm de diámetro o un máximo de 3 lesiones siendo la mayor menor o igual de 3cm) son subsidiarios de un injerto (35). Es tema de debate la asignación o no a este tipo de pacientes de una puntuación suplementaria que les acorte el tiempo en lista y que reduzca el número de exclusiones por

progresión de la enfermedad. La mayoría de los centros estadounidenses y europeos utilizan esta puntuación adicional utilizándose hoy más del 25% de los hígados donados en este tipo de candidatos (36). En 2002, para mantener la prioridad que el sistema CTP ofrecía a estos pacientes, los enfermos con estadio T1 (nódulo <2cm) y T2 (más de 2 nódulos o un nódulo >2cm) recibían 24 y 29 puntos respectivamente. Bajo este sistema de puntuación completamente arbitrario, la tasa de trasplante en CHC se incrementó considerablemente, y más del 87% de los pacientes con CHC fueron trasplantados en los tres primeros meses desde su inclusión en lista. Este incremento tan importante, priorizaba excesivamente a este tipo de candidatos frente al resto, por lo que en Febrero de 2003, la UNOS disminuyó la puntuación adicional asignada a 20 y 24 respectivamente (37).

Algunos autores señalan que aún no se ha probado que el MELD sea superior al score de CTP en pacientes que esperan un órgano (38). Probablemente, si no existiese variabilidad entre los observadores que asignan la puntuación en cuanto a la ascitis y la encefalopatía se refiere, el score de CTP sería tan exacto y reproducible como el MELD. Sin embargo, una de las flaquezas que se le achacan al sistema CTP es la alta variabilidad y subjetividad frente al MELD. Para terminar de avivar la polémica, un estudio reciente presenta una revisión en la que de 11 estudios, sólo 4 (4512 pacientes) demostraban una superioridad estadísticamente significativa del MELD frente al score CTP, mientras que 7 de esos 11 estudios (8020 pacientes) no encontraban diferencias estadísticas. Sin embargo, ningún estudio presentaba una inferioridad del MELD ante CTP (24). En todo caso, una de las mayores ventajas del

sistema MELD sobre los demás sistemas de priorización es, como he mencionado anteriormente, su objetividad y reproducibilidad.

Otra de sus ventajas es la presencia de un rango mucho más amplio de puntuación dentro de las distintas variables, lo que le confiere una mayor precisión para diferenciar entre pacientes y sus distintos riesgos de mortalidad. Además, y de acuerdo incluso con los mayores escépticos del MELD, la creatinina contribuye de una forma muy importante en la predicción de la mortalidad dentro de las enfermedades hepáticas debido a su relación directa con la función renal. Es curioso mencionar, que en un modelo desarrollado por Giannini et al, en el que el score CTP se completaba con la creatinina sérica como nueva variable, no conseguía probar una mayor exactitud que el sistema MELD (39).

Existen ciertas precauciones que se deben considerar a la hora de aplicar el baremo MELD. Primero, se debe recordar que el MELD fue creado y validado en una cohorte de pacientes seleccionados cuidadosamente y que cumplían ciertos criterios entre los que se incluían la ausencia de complicaciones como infecciones bacterianas o azoemia asociada a la deshidratación. Así, en los pacientes en espera de un órgano, la puntuación MELD debe ser calculada, en principio, sólo después de que los procesos agudos y reversibles hayan sido tratados adecuadamente. Algunas complicaciones típicas de la cirrosis como la encefalopatía, el sangrado por varices esofágicas y la peritonitis bacteriana espontánea, no están incluidos adecuadamente en este modelo a pesar de ser pacientes con un riesgo mayor de mortalidad (40)(41). Segundo, el principal role atribuído al MELD fue el de clasificar a

los pacientes de acuerdo al riesgo de muerte en una población relativamente homogénea. Así, y dependiendo de la población a la que se le aplique, la mortalidad predicha en pacientes con una determinada puntuación MELD, puede no ser necesariamente la misma. Igual ocurre en un paciente cirrótico y hospitalizado que no sea candidato a trasplante, que puede tener una mortalidad mayor que un posible receptor más joven y sin comorbilidades. De esta forma, se entiende, que no es posible ofrecer una predicción de supervivencia universalmente aplicable con el MELD. Tercero, aunque la objetividad de las variables incluidas en el MELD lo hace superior a modelos previos, éstas dependen de cómo sean medidas. La creatinina sérica se mide normalmente mediante el método de Jaffe, que puede ser menos exacto que la medición realizada mediante método enzimático en situaciones de

concentraciones elevadas (42)(43) . Igual ocurre con la bilirrubina, en la que también se recomienda la medida a través del método enzimático. En cuanto a la bilirrubina, hasta el momento y en ausencia de estudios que esclarezcan esta cuestión, el total de bilirrubina sérica se prefiere a la fracción directa para determinar la función total del hígado. El tiempo de protrombina también está sujeto a subjetividades. No toda la tromboplastina tiene la misma sensibilidad (International Sensitivity Index con un rango entre 1 y 3). El tiempo de protrombina es más prolongado conforme más sensible sea la tromboplastina utilizada en su medición. Para solucionar este problema, se determinó el INR (International Normalized Ratio) que disminuye dicha variabilidad. Sin embargo, la precisión del INR para determinar el estado coagulativo del paciente puede verse disminuida en hepatópatas, ya que la coagulopatía

en los cirróticos afecta a diferentes niveles de la cascada de la coagulación (44). Es posible que existan otros métodos que expresen mejor y de una forma más exacta la función hepática, pero deben ser validados como tal. A pesar de eso, la predicción de supervivencia que presenta el MELD en este tipo de pacientes, está sobradamente demostrada.

Existen además, otras enfermedades y comorbilidades relacionadas o no con la enfermedad hepática, que determinan la necesidad de trasplante pero que no pueden evaluarse mediante las fórmulas clásicas de medición pronóstica; son las llamadas excepciones al MELD. Al determinar estas excepciones se ha intentado evitar la desventaja que sufrían los pacientes cuya probabilidad de muerte a tres meses o cuyo riesgo de un resultado distinto a la muerte, era mayor que la que indicaba el score MELD. Esta asignación empírica de prioridad

podría, no obstante, ser mayor que la adecuada a su estado de salud, y poner en clara desventaja a otros pacientes (45). Dependiendo de la excepción, los criterios de priorización son distintos según el diagnóstico establecido y la mortalidad que comporta. Entre estas excepciones encontramos el hepatocarcinoma, la ascitis y el síndrome hepatorenal, el síndrome hepatopulmonar, la hipertensión portopulmonar, la colangitis, la fibrosis quística, tumores poco frecuentes como hemangioendoteliomas primarios de hígado y tumores neuroendocrinos, la polineuropatía amiloidótica familiar, síndrome small-for-size, la enfermedad poliquística hepática, el colangiocarcinoma, el síndrome de Budd-Chiari, etc (46).

iv.- MEJORAS DEL MODELO MELD. OTROS MODELOS

El MELD puede mejorarse con más y mejores indicadores de la función hepática y quizás de la función renal. Sus propias limitaciones han dado lugar a la búsqueda de fórmulas que nos lleven a una mejor capacidad predictiva.

a.- ΔMELD

Siempre se ha pensado que los pacientes con un incremento de la puntuación MELD, tienen mayor riesgo de mortalidad que aquellos con un descenso de la misma, incluso si sus puntuaciones finales son las mismas. Así, se propuso que el cambio en el MELD (Δ MELD, definido aquí como la diferencia entre el MELD actual y el menor MELD medido 30 días antes), podía añadir información pronóstica. Intuitivamente, un paciente cuyo MELD aumentase rápidamente, parece que va a presentar peor pronóstico que

aqueellos con un MELD estable. De esta manera, Δ MELD debe ser capaz de medir el cambio dinámico que sufre la función hepática a través del tiempo. Así, Merion et al. (47) señaló que la magnitud y dirección del cambio en un periodo de 30 días era un predictor independiente significativo. En este estudio, los pacientes con un Δ MELD mayor de 5 puntos presentaban una mortalidad en lista de espera mayor que aquellos cuya puntuación MELD aumentaba gradualmente. En el otro sentido, Bambha et al. (28) diseñó un estudio retrospectivo analizando las diferencias pronósticas existentes en 861 pacientes entre el MELD actual y el Δ MELD de cada paciente. Éste análisis nos demostró que el MELD real del paciente en cada momento es el mejor predictor de supervivencia sin importar cómo lo ha alcanzado.

b.- MELD- Na.

La aparición de hiponatremia dilucional ($\text{Na} < 130 \text{ mEq/l}$) en la

cirrosis hepática descompensada a menudo se asocia a ascitis refractaria, disfunción neurológica y elevado riesgo de desarrollar síndrome hepatorenal acarreado un incremento significativo de la mortalidad (48)(49)(50). Así, algunos estudios han señalado que añadiendo el sodio sérico se puede mejorar el poder predictivo del score MELD (51)(52)(53)(54). Fue Ruf et al. (54) el primero que presentó que la hiponatremia (menor o igual de 130 mEq/L) era un excelente predictor del pronóstico en pacientes cirróticos en espera de un hígado. Heuman et al. (52) añadían en su trabajo que la presencia concomitante de ascitis e hiponatremia ($< 135 \text{ mEq/L}$) predecía la supervivencia incluso mejor que el propio MELD solo. En un análisis multicéntrico más reciente, no hubo mejoras significativas en la predicción de la mortalidad añadiéndole al score MELD el nivel de sodio sérico aunque se encontró un incremento linear en

el riesgo de muerte cuando el Na descendía entre 135 y 120 mEq/l (53).

Así, con estas consideraciones previas, Biggins et al (53) y posteriormente Kim et al (55) propusieron un nuevo baremo, MELD-Na, basado en el que ya existía, añadiéndole al antiguo MELD el sodio sérico. La fórmula queda de esta manera:

$$[\text{MELD-Na} = \text{MELD} + 1.59 (135 - \text{Na})]$$

Recientemente, Kim et al. (56) presentó otra ecuación para calcular el MELD Na:

$$[\text{MELDNa} - (0.025) \times \text{MELD} \times (140 - \text{Na}) + 140]$$

Sugieren que esta nueva fórmula podría predecir de forma más exacta, además de la supervivencia a 6 meses conseguida con la fórmula anterior, una mejor predicción de la

mortalidad a corto plazo. En este estudio, y con datos de la OPTN (Organ Procurement and Transplantation Network), se vio que las concentraciones de Na estaban asociadas a una mayor mortalidad independientemente de la puntuación MELD (1.05 por cada unidad que descendía el sodio sérico para valores entre 125 y 140 mmol/l; $P < 0.001$). Este efecto se vio que era mayor en pacientes con una puntuación MELD baja. De acuerdo con el análisis, hubo 477 muertes en 3 meses en la lista de espera en 2006. Para 110 pacientes (23%), la diferencia entre el MELD Na y la puntuación MELD original era lo suficientemente grande para que hubiese habido un cambio en la asignación de órganos. Se estima que alrededor del 7% de las muertes en la lista de espera se podrían haber evitado usando el MELD Na en vez del MELD original.

Una limitación común de todos estos estudios es que los nuevos scores fueron validados de forma retrospectiva en pacientes que previamente habían sido clasificados de acuerdo al sistema CTP y/o al sistema MELD.

c.- UKELD

La importancia del Na en la estimación de la mortalidad en lista de espera ha sido reconocido por distintos países. Desde 1966, la lista de espera del Reino Unido se basaba en los siguientes principios: la selección de los pacientes se hace si la esperanza de vida sin el trasplante es de un año o menos, o la hepatopatía tiene asociada una calidad de vida inaceptable. Sin embargo, la subjetividad innata en la determinación del beneficio a largo plazo y el uso del score CTP, sujeto también a manipulación por parte del explorador, hicieron que se

reconsiderara la política de asignación. En 2008, se incorporó a nivel nacional, el nuevo modelo: The United Kingdom MELD (UKELD). Se desarrolló a partir de un análisis de 1103 pacientes y se validó en un estudio prospectivo de 452. Incluye dentro de sus variables el sodio sérico, la bilirrubina, creatinina e INR. Ahora sólo se incluyen en lista los pacientes que sin trasplante tengan un riesgo de mortalidad mayor del 9% en un año.

d.- iMELD

Luca et al. (57) propuso este nuevo score considerando la edad, el sodio sérico y el MELD. De acuerdo con los datos aportados, el iMELD es mejor que el MELD en la predicción de la supervivencia a 3, 6 y 12 meses. Este nuevo score fue probado primero en 310 pacientes consecutivos a los que se les realizó TIPS, y posteriormente en una cohorte de 451 nuevos pacientes que se encontraban en lista de espera. Una

limitación importante del estudio de Luca et al. es que incluyó pacientes con CHC. Existe evidencia suficiente que indica que la supervivencia en pacientes con CHC es peor que en aquellos que aún teniendo el mismo MELD, no presentan enfermedad maligna (36). También, su diseño retrospectivo limita el estudio, habiendo sido una validación prospectiva lo apropiado.

e.- MELD-XI

Como ya he comentado anteriormente, el score MELD debería adaptarse a ciertas situaciones. A los pacientes con el síndrome de Budd-Chairi u otras enfermedades trombofílicas frecuentemente se les administra para su tratamiento warfarina u otras heparinas de bajo peso molecular. La warfarina interviene en la gamma-carboxidación de los factores de coagulación vitamina K-dependientes,

aumentando el INR y por lo tanto incrementando la puntuación MELD final. Para atajar este problema Heuman et al (58) propuso un score alternativo omitiendo el INR de la ecuación inicial. Así, el cálculo se obtenía con este algoritmo: $[MELD_{XI} = 5.11 \ln(B) + 11.76 \ln(Cr) + 9.44]$. Sin embargo, y a pesar de lo razonado de sus motivos, la validez de esta ecuación es cuestionable.

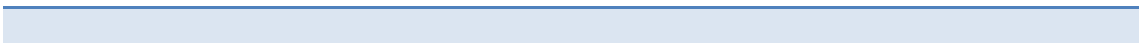
f.- MELD MODIFICADO POR EL GÉNERO.

Las mujeres con cirrosis normalmente tienen una tasa de filtración glomerular menor que los varones a iguales valores de creatinina sérica. Un estudio, propuso un nuevo baremo a partir de la corrección de los niveles de creatinina en función del sexo que podría equiparar la prioridad de las mujeres en la lista de espera frente a los hombres, aunque es más fiable para la supervivencia a medio plazo (9 y 12 meses) (59).

g.- UPDATED MELD

Recientemente Sharma et al (60) describieron un nuevo score a partir de un estudio con una cohorte de 38899 pacientes. Determinó mediante un largo análisis que reajustando el peso de los distintos componentes de la fórmula del MELD, podía predecir mejor la mortalidad en lista de espera. Demostraron que los pacientes con una función renal alterada pero una hepática conservada podían tener menor tasa de mortalidad que aquellos con peor función hepática y buena función renal. En base a esto, los autores proponían una modificación de la fórmula inicial del MELD, adjudicándole un menor peso a la creatinina y al INR y uno mayor a la bilirrubina. Estos mismos autores, sugieren que el nuevo score es un mejor predictor que el MELD a corto, medio y largo plazo.

Es notable que todos los sistemas de puntuación descritos anteriormente han sido diseñados para predecir la mortalidad en lista de espera sin ser capaces de estimar la supervivencia post-trasplante. A pesar de que es bien sabido que la supervivencia post-trasplante depende principalmente de las condiciones médicas preoperatorias y de la calidad del donante (61)(62), estos factores no se tienen en cuenta en los modelos analizados.



DONANTES CON CRITERIOS EXPANDIDOS.

i.- INTRODUCCIÓN A LOS DONANTES CON CRITERIOS EXPANDIDOS.

Los resultados del trasplante hepático han mejorado sustancialmente desde aquellos primeros intentos en 1963 gracias al desarrollo de la técnica, los inmunosupresores y el manejo del paciente. A pesar de que el número de trasplantes crece año tras año, la espera para recibir un órgano, cada vez más larga, llega a ser fatal. Además de la escasez de órganos, otra de las causas que han propiciado la prolongación del tiempo en lista activa ha sido la asignación de los mismos mediante el sistema MELD, el cual no

tiene en cuenta el tiempo en lista de espera, sino la gravedad del candidato.

A lo largo de los años, se han usado diferentes estrategias para lograr aumentar el pool de donantes: mejor coordinación, campañas de información, uso de donantes vivos, donantes en asistolia, splits, ...A pesar de todos esos esfuerzos, mejoras y avances, la escasez de órganos persiste, así que para dar solución a tan desagradable problema, poco a poco, se han ido modificando los criterios que definían un donante óptimo, y se han utilizado injertos de donantes que se apartan de lo que en un principio se consideró válido para implantar.

A pesar de que el uso de injertos con criterios expandidos fue difundido por primera vez en 1987 (63) y que desde entonces se han utilizado por todos los equipos de trasplante para paliar los comentados

problemas de la escasez de donantes, todavía no está clara ni aceptada de forma consensuada la definición de dichos donantes. Recientemente, se ha considerado que un donante con criterios extendidos sería aquel en el que la probabilidad de disfunción primaria del injerto está aumentada, entendiendo por disfunción primaria la suma de una pobre función inicial y/o un fallo primario del injerto (que precisa de un retrasplante urgente el primer mes post-trasplante), aunque también habría que incluir aquellos que pueden condicionar una pérdida tardía del mismo (64)(65). No hay consenso sin embargo sobre los factores que definen un injerto marginal o qué factores o combinación de los mismos harían rechazar el órgano debido a un inaceptable riesgo para el receptor. Así la decisión de trasplantar un órgano específico, recae directamente en los cirujanos, que deben considerar

específicamente las características del receptor.

La severidad de la disfunción hepática resultante está también determinada en parte por el grado de daño hepático que ocurre como consecuencia de los cambios locales y sistémicos hemodinámicos en respuesta a la muerte cerebral, la extracción del órgano y el implante. Estos factores influyen de manera crucial en la viabilidad del injerto antes del proceso de rechazo (66).

Algunos injertos con criterios expandidos tienen una peor tolerancia a la hipoxia y una mayor susceptibilidad a la lesión de reperfusión (67). La lesión de isquemia-reperfusión es el proceso multifactorial que subyace bajo la disfunción de todo órgano trasplantado. Este tipo de daño es un fenómeno de acentuación del daño celular en un órgano isquémico después del restablecimiento del flujo

de oxígeno. Cuando el hígado soporta un tiempo de isquemia prolongada ocurren ciertos cambios funcionales que inducen un estado proinflamatorio que aumenta la vulnerabilidad del tejido durante la reperfusión.

El daño hepático involucra dos fases: la fase temprana (desde la reperfusión hasta la tercera o cuarta hora) asociada a la activación de las células de Kupffer con producción de EROS, la activación del complemento y el reclutamiento y activación de linfocitos; y la fase tardía (desde la sexta hora hasta las 24 horas posteriores) dependiente de la llegada, infiltración y activación de polimorfonucleares.

Las consecuencias funcionales resultantes tienen varios grados, el más severo de los cuales es el estado irreversible de no-función primaria (PNF), con formas menos severas de disfunción reversible del injerto,

conocidas como pobre función inicial (IPF). Más a largo plazo, las estenosis biliares no anastomóticas y una mayor incidencia de rechazo agudo y crónico han sido atribuidos a las consecuencias de la lesión IR.

ii.- FACTORES PROPIOS DE LOS ECD Y RESULTADOS.

La función de un injerto con criterios expandidos está claramente influenciada por factores del donante y del procedimiento. A pesar de que no existe consenso, muchos han sido los factores del donante que se han asociado con alteración de la función del injerto. Entre los más destacados se encuentran:

a.- **LA EDAD:** al contrario que otros órganos, el hígado puede ser más inmune a la senectud, sobre todo en personas sanas. Posiblemente sea debido a su reserva funcional, su capacidad de regeneración y al doble

aporte sanguíneo que excede sus propias necesidades. A pesar de estas características, con la edad aparecen ciertos cambios que ahora se sabe, afectan al hígado añoso. El peso, el volumen y el flujo sanguíneo se ven reducidos (68). De acuerdo con los datos de la UNOS se puede ver un incremento en la utilización de donantes mayores de 50 años que pasó de un 2 a un 17% durante los años comprendidos entre 1987 y 1992 (69), existiendo ya publicaciones de la época que concluían que los donantes con una edad mayor a 50 años podían ser trasplantados con el mismo éxito que los donantes jóvenes (70).

Actualmente un número muy significativo de donantes son mayores de 60 años y la edad del donante se ha incrementado desde los 50 a los 80 años, existiendo en la literatura casos de donantes mayores de 80 años con buenos resultados (71)(72).

Es sabido también que los hígados añosos son más propensos a dañarse en función de la isquemia fría, lo que conllevaría un descenso de su capacidad de regeneración y de su capacidad de síntesis. Sin embargo, manteniendo una isquemia fría menor de 8 horas y sin otros factores asociados que pudiesen incrementar la incidencia de disfunción del órgano, la función hepática del injerto es equivalente en mayores y menores de 50 años (73).

Así, Montalti et al (74), tras un análisis retrospectivo, concluyen que los donantes mayores de 70 años pueden ser utilizados para trasplante de forma segura. Añaden además, que la clave de su casuística se puede deber a su estricto protocolo que siguen ante donantes añosos: isquemia fría menor de 10 horas, biopsia hepática rutinaria y una anastomosis arterial en el lugar adecuado para evitar las placas de aterosclerosis.

La selección del receptor también es importante, si bien discutida; así, algunos autores defienden la idea de que los receptores en situación de gravedad no se benefician de estos injertos con criterios expandidos, y que una selección cuidadosa es obligatoria en estos pacientes para optimizar los resultados (75).

Finalmente, los donantes añosos tiene una prevalencia mayor de enfermedades asociadas como la hipertensión, diabetes mellitus e hipercolesterolemia que, si bien no han mostrado afectar hasta el momento el pronóstico del trasplante hepático, podrían suponer, de nuevo, un sumatorio de patologías añadidas a un injerto con criterios expandidos (76).

b.- ISQUEMIA PROLONGADA: la lesión provocada por la isquemia es uno de los principales factores que determinan la disfunción temprana

del injerto, y hay evidencia clara de que los tiempos de preservación afectan a la incidencia de PNF en el trasplante hepático, así como a su pronóstico global. El tiempo de isquemia fría prolongado incrementa el riesgo de PNF y es un factor de riesgo independiente de lesión de isquemia–reperfusión (77). La isquemia prolongada es también un factor de riesgo para la estenosis biliar intrahepática (78). Además, Wiesner y cols. describieron que los hígados con tiempos de preservación mayores a 15 horas presentaban una mayor tasa de rechazo precoz (79). Más aún, la muerte cerebral del donante puede provocar per se daño en el órgano que altera el status inmunológico e inflamatorio del órgano, conduciendo a una sensibilidad aumentada a la lesión de IR y a una subsiguiente mayor tasa de PNF y rechazo agudo (80).

La vulnerabilidad de los injertos al tiempo de isquemia fría, sin

embargo, varía de forma individual. Los tiempos de isquemia total menores de 12-16 horas son bien tolerados por lo hígados sin otros factores de riesgo, pero no por los hígados con criterios expandidos. En la era moderna de la preservación con solución de la Universidad de Wisconsin (81), la incidencia de lesión IR y de PNF es bastante baja si los receptores son trasplantados con injertos sin criterios expandidos. En los injertos de donantes marginales, sin embargo, es esencial que el tiempo de isquemia fría se minimice lo máximo posible.

c.- DONANTES EN ASISTOLIA:

En los últimos años se ha observado un interés renovado en los donantes en asistolia (Non Heart Beating Donor-NHBD) o en los donantes tras parada cardiaca como potenciales donantes para incrementar el pool de órganos disponibles. La extracción de órganos NHBD puede ser controlada o no controlada de acuerdo a la

clasificación de Maastricht. Los órganos procedentes de NHBD controlados sufren un menor daño y tienen una mayor posibilidad de recuperación que los procedentes de NHBD no-controlados (82).

Numerosos estudios ha demostrado que los NHBD controlados son seguros y que su pronóstico a largo plazo no es diferente de los donantes de muerte cerebral. En un estudio reciente, 33 hígados fueron trasplantados con supervivencias globales de paciente e injerto de un 87% y 84% respectivamente, con una mediana de seguimiento de 15 meses. En este estudio, se describió un caso de PNF y un 9.4% de complicaciones biliares con escasas complicaciones vasculares (83).

En otro estudio, la supervivencia de paciente e injerto a 2 años no fue diferente de los donantes con corazón funcionante. En este

estudio, la tasa de PNF fue un 10%. Sin embargo, la incidencia de colestasis postoperatoria y de rechazo celular agudo fue algo superior y la tasa de complicaciones vasculares en esta serie fue de un 15.6%, una circunstancia que es tres veces superior de lo que se espera tras el trasplante con donante cadavérico (84).

El tiempo de isquemia ha mostrado ser extremadamente importante con los NHBD (85). Si el tiempo de isquemia caliente, definido como el tiempo desde la hipotensión <50mmHg a la perfusión aórtica, se limita a 30 minutos, y el tiempo de isquemia fría es menor de 10 horas, la tasa de supervivencia del injerto en el grupo de NHBD a 1y 3 años es de 81% y 67%, respectivamente, lo cual no difiere de forma significativa respecto de los donantes en muerte encefálica (86). Los resultados de los NHBD no-controlados fueron peores y la supervivencia actuarial del injerto a 2

años fue de un 55%. El uso de hígados NHBD no-controlados se asoció también con una incidencia significativamente superior de PNF, IPF y de complicaciones biliares comparado con hígados de cadáveres con corazón funcionando (84). Se recomienda una duración máxima de 130 minutos de isquemia caliente durante la resucitación o el soporte cardiopulmonar para aceptarse como punto de corte máximo para el trasplante. Los hígados de NHBD también se han usado en el trasplante hepático infantil con resultados similares (83).

En resumen, los HBD controlados pueden ser una fuente importante y significativa de injertos para el trasplante. Sin embargo, existen ciertos criterios que deberían cumplirse para obtener supervivencias de pacientes e injerto adecuadas. Así, el posible donante debería mantener unas condiciones de ventilación de al menos 3 horas tras el cese del

tratamiento con el mantenimiento de una presión sistólica >50mmHg. La extracción debe ser rápida y la perfusión debería empezar en no más de 15 minutos tras la parada cardiaca con sección inmediata de la vena cava para evitar la congestión del órgano. El tiempo de isquemia fría debería mantenerse en el mínimo posible. Cualquier otro factor de riesgo adicional como la edad del donante debería ser cuidadosamente evaluado antes de tomar la decisión de usar este tipo de órganos.

d.- DONANTES CON VIROLOGÍA POSITIVA: los donantes potenciales con serología positiva no deberían ser completamente excluidos del pool potencial de donantes. La seropositividad de VHB o VHC ha sido considerada tradicionalmente como contraindicación al trasplante hepático. En un estudio reciente, investigadores de Pittsburgh describieron que receptores VHB-

naive que recibían injertos de donantes anti-HBsAb+ exclusivamente, no desarrollaban infección por VHB en el postrasplante, mientras que el 72% de los receptores VHB-naive que recibían un injerto hepático de un donante anti-HBcAb+ desarrollaban infección por VHB. Por el contrario, en receptores anti-HBsAb+, esta incidencia disminuía hasta el 13% (87). En dicho artículo, los receptores no recibían profilaxis, que es rutinariamente administrada hoy día para prevenir la infección por VHB tras el trasplante hepático. Prieto y cols. (88) también describieron que la infección por VHB postrasplante se desarrolló en 15 de 30 receptores de hígados de donantes anti-HBcAb+ comparado con 3 de 181 (2%) hígados de donantes anti-HBc+ ($P<0.001$). Los receptores de hígados de donantes anti-HBc+ tienen un riesgo elevado de adquirir infección por VHB, mientras que los receptores de hígados de donantes anti-HBs+ tienen un riesgo

mucho menor de desarrollar esta infección.

La profilaxis combinada con inmunoglobulina de hepatitis B y lamivudina se ha mostrado efectiva, no sólo contra la recurrencia de VHB, sino también contra la infección de novo por VHB o la transmisión en receptores de hígados anti-HBcAb+. Nery y cols. describieron que de 62 receptores de hígados anti-HBc+, 60 se encontraban serológicamente libres de infección por VHB bajo terapia combinada o con lamivudina en monoterapia en un tiempo de seguimiento medio de 23.5 meses (89).

Parece bastante razonable que los órganos anti-HBcAb+ sean otorgados a pacientes con enfermedades relacionadas con VHB, porque estos órganos no afectan a la supervivencia de paciente o injerto en receptores por cirrosis VHB. Saab y cols. (90) describieron que la

supervivencia a 5 años de paciente e injerto tras el trasplante era similar entre injertos anti-HBcAb+ (73% y 71%, respectivamente) y anti-HBcAb- (81% y 75%). Por otro lado, muchos programas de trasplante han aceptado donantes anti-HBc+ para receptores VHB-naive debido a la escasez de órganos (91).

El efecto de los injertos VHC+ también ha sido bien estudiado. En receptores VHC+, no se ha observado efecto alguno en las supervivencias de paciente o injerto. En un interesante estudio de Marroquin y cols. (92), los datos de la UNOS muestran que la supervivencia del paciente a 2 años es significativamente superior en receptores VHC+ de injertos VHC+ (n=96) que en receptores VHC+ de injertos VHC- (n=2827) (90% vs 77%; P=0.01). En otro estudio, con una larga serie de pacientes con enfermedad hepática VHC, no existían diferencias significativas entre los 59 pacientes

que recibieron injertos VHC+ y los 419 con injertos VHC- (93).

Khapra y cols. evaluaron el pronóstico y el impacto de las características histológicas de los receptores VHC+ de hígados VHC+ y no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia entre receptores de hígados virales (n=39) y no virales (n=580). Es importante destacar que, sin embargo, los receptores de hígados VHC+ de donantes añosos (edad >50 años) tenían tasas superiores de fallo del injerto (hazard ratio 2.74) y de mortalidad (hazard ratio 2.63) respecto de los receptores de injertos VHC- del mismo grupo de edad. Más aún, los receptores de injertos VHC+ tenían una fibrosis más severa tras el trasplante hepático que los receptores de injertos VHC- (P=0.008). La fibrosis más avanzada podía observarse en injertos VHC+ de donantes añosos comparado con

injertos VHC+ de donantes jóvenes (P=0.012) (94).

e.- DONANTES CON HISTORIA DE MALIGNIDAD.- Como se ha descrito en los apartados previos, el uso de donantes añosos se ha incrementado progresivamente en los últimos años. Debido a que la incidencia de malignidad incrementa con la edad, la probabilidad de un tumor incidental es mayor en estos donantes.

De acuerdo a los datos de la UNOS, un 2.7% de los donantes tienen historia de cáncer. Entre el año 2000 y 2005, los injertos de los donantes con historia de malignidad fueron usados en 891 trasplantes de hígado. El más común de los cánceres fue el melanoma (n=306), seguido de tumores malignos del SNC (n=179) y carcinoma de cérvix uterino (n=108) (95). Presumiblemente, ninguno de los donantes tenían evidencia de

enfermedad maligna activa, con excepción de los tumores de piel no melanómicos, como el carcinoma basaloide, el carcinoma escamoso de piel y los tumores del SNC. Durante el periodo de estudio, únicamente 2 donantes transmitieron la enfermedad maligna al receptor. Uno tenía un glioblastoma multiforme activo en el momento de la donación (hígado, riñones, pulmón) y el otro había sido tratado de melanoma 32 años atrás. Debido a la evidencia reciente de transmisión fatal de la enfermedad en donantes con glioblastoma, los órganos de estos donantes no deben ser usados (96). Más aún, los hígados de pacientes con historia de melanoma no deberían ser usados, aunque hubieran sido tratados previamente. Previamente, Penn describió un caso de transmisión fatal de un melanoma de un donante tratado 10 años atrás (89). En el donante tratado 32 años atrás, los pulmones, hígado, corazón y los dos

riñones fueron usados. A los 24 meses de seguimiento, el pulmón del receptor desarrolló melanoma (95).

Los receptores de órganos con cánceres accidentales son también otro punto de debate. Serralta y cols. (97) documentaron 6 hígados (edad media 65 años) con carcinoma genitourinario incidental (4 renales, 2 de próstata). Todos los tumores eran de estadio precoz y todos habían sido detectados cuando los hígados habían sido implantados. Tras una media de seguimiento de 51 meses, no hubo evidencia de transmisión del tumor en ninguno de los seis receptores. En los receptores de donantes hepáticos con carcinoma genitourinario precoz, no está documentada la necesidad de trasplante o de tratamientos especiales.

f.- INJERTOS SPLIT.- El trasplante Split (SLT), en el cual se

crean dos aloinjertos de un hígado único, es una técnica bien establecida para paliar la escasez de donantes, si bien debido a las dificultades técnicas y logísticas tanto en donante como en receptor, conforma únicamente un 4% del total de TH (98). Mientras que el Split fue originariamente realizado ex vivo, el Split in situ fue introducido para reducir el tiempo de isquemia fría y prevenir las pérdidas de sangre tras la reperusión (99). Se ha temido que el tiempo quirúrgico prolongado y las pérdidas de sangre asociadas con el Split in situ pudieran afectar negativamente la función de otros órganos sólidos extraídos del mismo donante, pero en realidad, en donantes estables, el Split in situ puede llevarse a cabo sin efecto negativo sobre otros órganos (100). Si un donante se vuelve inestable, el Split debe abortarse y procederse al cross-clamping (101).

Los injertos de segmento lateral izquierdo (LLS) o los injertos izquierdos han sido principalmente trasplantados en niños (102), mientras que los injertos derechos y los injertos trisegmentales (RTS) han sido trasplantados en adultos con excelentes resultados. Yersiz y cols. (103) de la Universidad de California documentaron 100 hígados que fueron partidos in situ, obteniéndose 190 injertos para trasplante. Los injertos LLS fueron trasplantados a receptores pediátricos y los injertos RTS fueron trasplantados a niños algo mayores y adultos. Las supervivencias de paciente e injerto fueron iguales a los 1086 trasplantados de injerto completo durante el mismo periodo de tiempo. Wilms y cols. (104) compararon los resultados de 70 injertos RTS y 70 injertos completos en adultos. A los 24 meses, las supervivencias de paciente e injerto fueron similares entre SLT e injertos completos (86.3% y 78.4% del

paciente y 77.3% y 71.9% de supervivencia del injerto). La única observación notable fue un nivel aumentado de transaminasas durante los siete primeros días postoperatorios en el grupo Split. No hubo, sin embargo, mayor incidencia de "small for size syndrome", debido a que los injertos RTS contenían aproximadamente un 80% del volumen hepático standard.

El SLT entre dos adultos también ha presentado resultados satisfactorios. Humar y cols. (105) observaron un buen pronóstico, sin PNF en 10 de 12 receptores de Split in situ adulto. Azoulay y cols. (106) también describieron resultados aceptables en 34 receptores de injerto Split tanto ex situ (n=30) como in situ (n=4). Existieron 3 casos de PNF en 17 injertos izquierdos, pero ningún caso en injertos derechos. La supervivencia del injerto izquierdo a 2 años fue inferior que con los injertos completos

(43% vs 85%; P=0.003) y se vio afectada de forma negativa por la esteatosis, y la ratio de peso injerto/receptor inferior al 1%. En dicho estudio, el SLT para dos adultos aumentó el número de receptores en un 62% comparado con el trasplante de injerto completo.

Recientemente, la Sociedad Americana de Cirujanos de Trasplante revió 83 programas de trasplante en los Estados Unidos y Canadá para obtener datos preliminares de la aplicación y resultados del SLT. Los centros encuestados proporcionaron datos de 387 SLT (207 LLS, 152 RTS, 15 injertos de lóbulo izquierdo y 13 de lóbulo derecho). En un 46% de los donantes, el Split fue ex vivo. Las complicaciones biliares fueron más frecuentes entre los injertos Split in situ (17% vs 5%). Mientras que la mayoría de los RTS fueron usados en receptores no urgentes, la morbilidad y la mortalidad se concentraron entre

los receptores urgentes. La mortalidad entre receptores de RTS fue de un 15%, con más de un 50% de muertes atribuibles a complicaciones relacionadas con el injerto. La incidencia global de PNF fue un 4% (107). Un estudio multicéntrico de Italia describió los resultados de 323 injertos Split con una mediana de seguimiento de 22 meses. El estudio multivariante reveló que la edad del donante mayor de 60 años, el uso de injertos RTS, el bajo volumen de trasplantes anuales (<50), el trasplante urgente (UNOS status I y IIA), el tiempo de isquemia fría prolongado (>7 horas) y el retrasplante fueron factores predictores independientes de fallo del injerto y pobre supervivencia del paciente. El SLT disminuyó la tasa de “dropout” del 27% al 16% (108).

g.- TRASPLANTE HEPÁTICO CON DONANTE VIVO (LIVING DONOR LIVER TRASPLANTATION –LDLT-) El LDLT, mientras que es un tratamiento establecido para la enfermedad hepática terminal, se encuentra incluido dentro del grupo de injertos con criterios expandidos debido al mayor riesgo de complicaciones del receptor (109). El LDLT presenta algunas ventajas documentadas, incluyendo el uso de un injerto sano con un tiempo de isquemia mínimo, la posibilidad de programar una cirugía electiva, un riesgo reducido de muerte del receptor durante la lista de espera y permitir la estabilización médica del receptor (110). No obstante, también presenta una serie de desventajas: una tasa mayor de complicaciones quirúrgicas para receptor y donante y un riesgo potencial mayor de síndrome small-for-size. Más aún, el LDLT conlleva riesgos inherentes para el donante sano (111). Así, la selección apropiada del donante y del receptor

es crucial para minimizar los riesgos y complicaciones y para obtener resultados aceptables en el LDLT.

Los candidatos favorables para el LDLT incluyen los pacientes con cirrosis biliar primaria con prurito severo, colangitis esclerosante primaria con crisis recurrentes de colangitis, enfermedades metabólicas hepáticas con función hepática normal, fallo hepático agudo con status 1 de la UNOS y carcinoma hepatocelular irreseccable más allá de los criterios de Milán (110). Así, a pesar de que estos pacientes presentes una necesidad preferente de un trasplante, tienen habitualmente bajos *scores* MELD. En general, los pacientes que se someten a LDLT tienen menores puntuaciones MELD que aquellos que se someten a trasplante de donante fallecido (media de score MELD 15.6 vs 22) (112).

La cohorte de estudio de trasplante de donante vivo entre dos adultos (Adult-to-Adult Living Donor Liver Trans-plantation.- A2ALL) es un consorcio de las unidades de trasplante norteamericanas cuyo objetivo es comparar los resultados del programa de LDLT entre adultos versus el trasplante cadavérico. En su primer informe detallado de 385 casos, las supervivencias del injerto a 90 días y 1 año fueron 87% y 81%, respectivamente. Dichos resultados se caracterizaron por una tasa frecuente de complicaciones biliares (30% precoces, 11% tardías) y un 13% de fallo del injerto debido a complicaciones vasculares, PNF y sepsis. Foster y cols. (113) compararon los resultados del LDLT entre adultos con el trasplante cadavérico usando bases de datos de todo el mundo. Así, las tasas de supervivencia del paciente a 1 y 3 años fueron similares a las del trasplante cadavérico (89.1% y 80.3% vs 85.7% y 77.7%, respectivamente).

Las tasas de supervivencia del injerto a 1 y 3 años también fueron similares (79.3% y 70.1% vs 80.7% y 71.1%, respectivamente). Sin embargo, la severidad de la enfermedad era considerablemente inferior en los receptores de LDLT que en los cadavéricos.

Se ha sugerido que la replicación del VHC puede verse incrementada en los injertos reducidos del LDLT, pero los datos no son claros. Schmeding y cols. (114) describieron que la progresión de la fibrosis y la carga viral eran similares en LDLT que en los cadavéricos y concluyeron que la intensidad de la recurrencia del VHC no se encontraba incrementada en el grupo de LDLT. Recientemente, el grupo de estudio A2ALL analizó de forma retrospectiva los resultados de los pacientes infectados por VHC trasplantados por LDLT (n=181) o cadavérico (n=94). La supervivencia del injerto a 3 años era

inferior en los receptores de LDLT a la de los cadavéricos (68% vs 80%; $P=0.02$), pero la supervivencia del paciente no era significativamente diferente (74% vs 82%). El estudio de A2ALL subrayó la importancia de la experiencia quirúrgica con el LDLT en los resultados: las supervivencias de paciente e injerto en los 20 primeros LDLT era inferior a la de los últimos LDLT y los cadavéricos, mientras que la de los últimos LDLT no era significativamente diferente de la de los receptores cadavéricos (115).

h.- ESTEATOSIS HEPATICA:

cada vez es más frecuente y cada vez lo será más en vista a la epidemia mundial de obesidad que vive actualmente nuestra sociedad. Se estima que en aproximadamente el 20% de los potenciales donantes vivos presentan esteatosis moderada a severa. Dado el continuo aumento en la edad media de los donantes cadáveres y el incremento global de la

obesidad ya comentado anteriormente, se espera un importante aumento en la prevalencia de esteatosis en todo tipo de donantes (116)(117). La grasa en el hepatocito se acumula en el citoplasma y puede ocasionar una disfunción del hepatocito. Existen dos tipos de esteatosis diferenciadas histológicamente. Macroesteatosis, en la que la grasa ocupa la mayoría del citoplasma y desplaza el núcleo periféricamente. Este tipo de esteatosis está más comúnmente asociada con la ingesta excesiva de alcohol, la obesidad y la diabetes. Esteatosis microvesicular, en la que las vacuolas son más pequeñas y tienen una distribución central. En este caso se asocia a condiciones patológicas como el daño mitocondrial que encontramos en la enfermedad viral, la metabólica o incluso en la sepsis (118). Tras varios estudios que lo demuestran, el pool de donantes se ha visto aumentado nuevamente con

los órganos que presentan microesteatosis ya que el riesgo de disfunción es aceptablemente baja con respecto a los que presentan macroesteatosis (119). Los hígados con más del 30% de grasa tienen un riesgo de un 25% más de desarrollar PNF (120).

El cálculo de la esteatosis macroscópicamente es muy subjetivo y es enormemente variable entre distintos observadores aún con gran experiencia demostrada.. La evaluación microscópica es la prueba considerada 'gold standard' a pesar de ser también subjetiva y observador-dependiente. La severidad de la esteatosis se gradúa tradicionalmente como leve <30%, moderada 30-60% y severa >60% (121).

A pesar de tan numerosos estudios retrospectivos, el impacto real de cada variable en la función del injerto y en la supervivencia del paciente es desconocido y muchas

veces contradictorio según cuales sean nuestras fuentes. Lo que parece estar claramente correlacionado, es la calidad del injerto y el resultado del trasplante.

Al principio, la mayoría de los injertos con criterios expandidos eran asignados a pacientes más estables con una puntuación MELD baja. A los pacientes con un MELD alto, se les consideraba demasiado enfermos para tolerar una pobre función inicial o incluso un retrasplante. Actualmente, se ha demostrado que los pacientes con MELD alto, a causa de la severidad de su enfermedad son los enfermos que menos oportunidad tienen de vivir sin un nuevo órgano y de aquí deriva la precocidad del trasplante. Se conoce también que los pacientes con un MELD <12 presentan mejor supervivencia sin trasplantarse (122). Además, en los enfermos cuya puntuación MELD es >12, la mínima ganancia de supervivencia tras el trasplante, podría poner en duda el

uso de donantes marginales debido al riesgo asociado que presentan este tipo de injertos. Así, Amin et al (123) demostraron que los pacientes con un MELD>20 incrementaban en un año su supervivencia si presentaban un trasplante precoz gracias al uso de hígados marginales, en comparación a aquellos que eran trasplantados de una forma más tardía debido a la espera de un órgano estándar u óptimo. Incluso, Maluf et al (124) analizando el resultado de casi 3000 trasplantados con órganos subóptimos sugería que el riesgo relativo del uso de injertos con criterios expandidos no se correlacionaba con la puntuación MELD del receptor.

iii.-DONANTES SUPERMARGINALES.

Actualmente el porcentaje total de donantes marginales se ha incrementado sustancialmente dentro

de la comunidad trasplantadora. Desafortunadamente, un donante con criterios expandidos suele presentar más de un factor de riesgo, y la decisión de aceptarlo puede ser un dilema de difícil solución si no se definen límites homogéneos y objetivos. En este sentido, estudios como el de Pokorny et al (125) concluyen que el uso de injertos supermarginales, con más de tres criterios para considerarlos subóptimos, presentan un efecto deletéreo en la función inicial del injerto.

Se han identificado tanto factores técnicos como propios del donante que pueden llegar a afectar la supervivencia del injerto. Sin embargo, no existe un acuerdo en el impacto ni el peso que ejerce cada uno de esos factores, de forma independiente, en el resultado final del trasplante. En un análisis unicéntrico con ECD, Cameron y cols. (75) identificaron cuatro factores de

riesgo que afectaban de forma significativa al injerto y a la supervivencia del paciente: la edad del donante > 55 años, estancia en una unidad de cuidados intensivos >5 días, tiempo de isquemia caliente >40 minutos y un tiempo de isquemia fría > 10 horas. En esta publicación, la suma de varios factores tenía un impacto progresivo tanto en el fallo del injerto como en las tasas de mortalidad a un año; sobre todo cuando se encontraban presentes tres o cuatro factores. Este estudio además señalaba que la edad avanzada y el estado del receptor empeoraban el resultado final del trasplante.

En un estudio realizado con el registro español de trasplante hepático (n=5150), se encontraron otros factores del donante relacionados con la supervivencia del injerto: edad del donante >55 años, índice de masa corporal >25, uso de inotropos, estancia en UCI >6 días,

niveles de bicarbonato $<18\text{mEq/L}$, aumento de las enzimas hepáticas, historia de hipertensión arterial tratada durante más de 3 años (126).

Es digno de mención, como resalta Pokorny en su estudio (125), que la supervivencia del paciente no está relacionada con las características marginales, lo que puede explicarse por el rápido y exitoso retrasplante en los pacientes con PNF. Esto, les lleva a plantearse si deberíamos aceptar cualquier órgano, y retrasplantar de forma temprana, a todos aquellos que presenten disfunción del injerto. Lo que ha quedado claro con la experiencia acumulada hasta ahora, es que hasta que haya suficientes donantes para cubrir las necesidades de la lista de espera, los donantes con criterios expandidos son una opción más que viable para aumentar el pool de donantes.

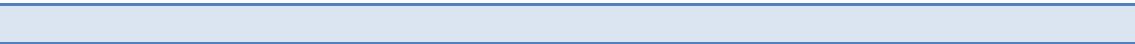
iv.- MODELO DE FENG (127)

Uno de los mayores avances en la definición de los ECD ha sido la introducción de un índice de riesgo (Donor Risk Index). Este modelo resulta de la obtención de varias características del donante con capacidad de predicción de la pérdida del injerto post-trasplante. Las variables incluyen 3 factores socio-demográficos (edad, peso, raza), la causa de la muerte (cerebrovascular o trauma), el tipo de muerte (muerte encefálica vs muerte tras paro cardíaco) y el uso de injertos tipo Split. Se trata de un análisis retrospectivo de más de 20.000 trasplantados hepáticos entre los años 1998-2002. Como criterios de exclusión, no considera los trasplantes en menores de 18 años y los trasplantes combinados. Se basa en un modelo de regresión de Cox que tiene como end-point el tiempo hasta el fallo del

injerto sobre un total de 28 variables del donante detectables en el momento de la oferta del donante. Siete variables alcanzan significación estadística y, a partir de ellas, se crea el DRI que permite establecer la calidad del órgano en función de las mismas. Es una medición continua, obtenida a partir del sumatorio de los riesgos de cada ítem, con un límite inferior de 0 puntos. La puntuación normalmente va de 0.5 a 3.0. La tasa de supervivencia del injerto a 3 años del 81% para órganos con un DRI de menos de 1.0 y del 60% para órganos con un DRI mayor de 2.0. Sin embargo, este índice es complejo y no es fácil de aplicar en la práctica clínica diaria.

Este modelo ha sido recientemente validado por Maluf y cols. (124), que estudiaron el efecto de los ECD, definidos como un DRI mayor o igual a 1.7, en tres grupos diferentes de receptores de acuerdo a su puntuación MELD. Mostraron que dentro de cada grupo MELD, los receptores de un injerto

con criterios expandidos, presentaban una supervivencia a un año menor en comparación con receptores de hígados estándar, y las diferencias, eran parecidas para cada grupo de receptores.



SCORES

DONANTE-RECEPTOR.

Por el comentado problema de la escasez de órganos, cada cuatro horas, un paciente en lista de espera para recibir un hígado, muere (128). A esta afirmación hay que sumarle el hecho de que año tras año la calidad de los donantes es peor. Es en este contexto donde los profesionales del trasplante tienen que hacer frente a una, cada vez más, difícil decisión: aceptar un determinado injerto o rechazarlo, en espera de una oferta

mejor y, arriesgándose a que el candidato en espera fallezca o se agrave de tal forma que aun trasplantándolo no se recupere.

El resultado de un trasplante hepático es un complejo proceso en el que intervienen, de una forma simplista, dos grandes factores – las características del donante y las propias del receptor. Por esta razón, cuando evaluamos los factores de riesgo antes de un trasplante, no podemos autolimitarnos considerando sólo las características del donante o las del receptor.

A pesar de la mejora del sistema de asignación con el modelo MELD, todavía es necesario perfeccionarlo, en especial en relación al grupo de los ECD donde los resultados muestran que ciertas características como la edad, pueden tener una influencia negativa en la supervivencia del injerto y del paciente (129). Así, los factores

asociados a la calidad del injerto, juegan un papel importante en el momento en el que se acepta o se rechaza un órgano.

Como ya se ha comentado anteriormente, el sistema MELD debido a que no tienen en cuenta las características del donante, es un débil predictor de la mortalidad tras trasplante hepático. Aunque se han desarrollado varios modelos basados en las características del donante y del receptor, la mayoría de los estudios publicados son retrospectivos y univariantes sobre factores seleccionados del donante, del receptor y/o del trasplante. Sin embargo, pocos estudios han intentado desarrollar modelos comprensivos capaces de predecir la supervivencia postrasplante (130)(131)(132). Estos estudios están basados en experiencias unicéntricas, que carecen de número suficientemente grande de casos para establecer modelos con variables

pormenorizadas, y con resultados difíciles de validar fuera de los centros donde se llevaron a cabo. Además, algunos de ellos se han realizado sobre series relativamente antiguas, y cuya extrapolación al modelo actual del trasplante es difícil.

Recientemente cuatro modelos de predicción de riesgo basados en variables del donante o del donante y del receptor han permitido obtener modelos más realistas que no adolecen de estos inconvenientes:

i.-MODELO DE IOANNOU (133)

Pretendiendo desarrollar un modelo que predijese la supervivencia tras el trasplante hepático, llevaron este estudio basándose en características tanto del donante como del receptor. Se basa en un estudio retrospectivo sobre 20.301

pacientes trasplantados en USA entre 1994-2003. Metodológicamente, se llevó a cabo un análisis de Cox con las variables que alcanzaron previamente significación en un análisis univariante. Cuatro variables del donante (edad, tiempo de isquemia fría, sexo y raza/etnia) y 9 variables del receptor (edad, BMI, MELD, priorización UNOS, sexo, raza/etnia, diabetes mellitus, etiología disfunción hepática y albúmina sérica) alcanzaron significación estadística. Se realiza una estratificación en bajo, intermedio y alto riesgo. Además, dentro del mismo estudio y en base a unos resultados preliminares que mostraban importantes diferencias derivada de la infección por VHC, se establecen dos modelos diferentes en función de la etiología del receptor: VHC+ y VHC-. El presente modelo determina que un porcentaje importante de las muertes postrasplante están determinadas antes de que el trasplante se lleve a cabo, por las características del

donante y del receptor, señalando qué características de ambos son las que presentan un mayor impacto en la supervivencia. Aunque todas las variables incluidas en dicho modelo son importantes, la edad del donante, el tiempo de isquemia fría, la puntuación MELD del receptor y la etiología de la disfunción hepática son las variables con mas peso.

ii.- MODELO DE RANA: SOFT SCORE (134)

Probablemente sea el modelo de predicción más completo hasta la fecha. Se basa en un estudio retrospectivo sobre 21.673 trasplantes entre 2002-2006. Su objetivo no es otro que desarrollar un sistema de puntuación que prediga la supervivencia a los 3 meses postrasplante para complementar la predicción de muerte en lista de espera que aporta el baremo MELD y

así poder tomar una decisión a tiempo real con respecto a un determinado injerto. Según estos autores, el donor risk index de Feng es incapaz de predecir la supervivencia postrasplante al utilizar sólo variables del donante, con un estadístico $c=0.53$. Trece factores del receptor, 4 del donante y dos operatorios son las variables finalmente incluidas en este modelo. Desde el punto de vista metodológico se realiza un estudio de Kaplan-Meier de cada variable, y aquellas que son significativas son incluidas en un modelo de regresión multivariante, obteniendo un score según el RR de cada variable. A cada variable, y según su RR, se le adjudica una puntuación, cuya sumatoria total determina el score final (p.e. un RR=1.9 implica 9 puntos de score; un RR de 0.7 implica un score -3).

iii.- MODELO DE HALLDORSON: D-MELD (135)

Basado en la idea de que el score propuesto por Feng no es fácil de trasladar a la clínica diaria sin llevar a cabo generalizaciones y extrapolaciones, y que la edad del donante es el factor con mayor peso y que más fuertemente influye en el resto de variables, desarrollan un modelo, sencillo de aplicar, que resulta de multiplicar la edad del donante por la puntuación MELD. Además de aceptar la edad como la variable principal del riesgo del donante y el MELD como factor principal del receptor, excluyen variables que pudiesen generar potencialmente ciertas controversias éticas, como la raza, el género,... Así, plantean como hipótesis que este nuevo baremo será capaz de predecir tanto el riesgo de muerte postoperatoria como el de complicaciones, estimadas como

tiempo de estancia, según una estratificación del score resultante. Se trata, entonces, de un estudio retrospectivo sobre 17.942 pacientes trasplantados entre 2003-2006. Su metodología se basa en la estratificación de curvas Kaplan-Meier y agrupando de 400 en 400 puntos.

iv.- MODELO DE DUTKOWSKY: BALANCE OF RISK (136).

Tras haber probado con múltiples modelos, estos autores deciden crear un sistema de puntuación fácilmente aplicable basado en la combinación de factores independientes tanto del donante como del receptor que prediga la supervivencia postrasplante y que optimice utilidad y justicia. Incluyen a 37.235 pacientes procedentes de distintos centros norte-americanos y de un centro suizo. Las variables incluidas, excepto la isquemia fría que puede ser estimada, son conocidas en el momento de la oferta del órgano lo

que podría ayudar en la decisión de si un paciente de alto riesgo debería o no ser trasplantado en ese determinado momento.

v.- SURVIVAL BENEFIT (122,137).

Uno de los conceptos que más se están utilizando actualmente es el del beneficio del trasplante con el que el último objetivo a alcanzar es la asignación perfecta, adjudicando un determinado órgano al candidato con el que se logre el mejor resultado. Dada, entonces, la conocida importancia del donante en cualquier trasplante, y más en el de hígado, es razonable e incluso ético, considerar el resultado final a la hora de decidir a quién se trasplanta. Esto, por supuesto, involucra tanto al donante como al receptor (138). Así, en un sistema según el beneficio de supervivencia, se considera tanto los resultados en lista de espera como los propios tras el trasplante. Schaubel y

cols. desarrollaron un sistema de asignación basado en el beneficio de supervivencia utilizando la diferencia entre la supervivencia a 5 años del paciente una vez trasplantado y la supervivencia a 5 años del mismo paciente en lista de espera. Cuanto mayor es el resultado de esa diferencia, mayor es el beneficio. Como se puede entender, este sistema es dependiente tanto del receptor como del donante. Así, para un donante específico, los pacientes de la lista de espera se ordenan en orden decreciente según su beneficio de supervivencia y no según la necesidad de mayor o menor urgencia de trasplante hepático. Esto provocaría substanciales cambios en el orden de la lista de espera. De esta manera, este sistema sustituiría al score MELD como criterio central de priorización.

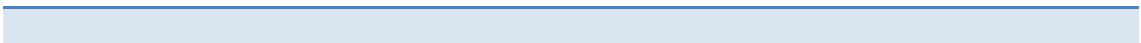
Un sistema de asignación de órganos perfecto, en teoría, debe lograr los siguientes objetivos: 1.-

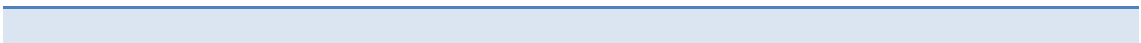
minimizar la mortalidad y las exclusiones mientras los pacientes están en la lista de espera. 2.- maximizar la supervivencia postrasplante.

El actual sistema basado en el score MELD, enfatiza sólo el objetivo número 1. Sin embargo, a pesar de disminuir la mortalidad y las exclusiones de la lista de espera, el objetivo número 2 prácticamente no se trata. De hecho, debido a que una alta puntuación MELD es predictora de una peor supervivencia postrasplante, uno debería esperar que al introducir este sistema de priorización se redujera la supervivencia postrasplante.

De acuerdo con Burra y cols, (139) "Allocation policies must serve the patients most in need as well as achieve the best post-transplant results. The correct approach is a balance between individual justice

(serving individuals in need) and population utility (getting the best results for the entire population at risk)".





REDES NEURONALES.

i.- DEFINICIÓN Y CARACTERÍSTICAS.

Las Redes Neuronales Artificiales (RNA) constituyen una de las líneas de investigación que más se han desarrollado en los últimos años en Inteligencia Artificial (IA). La IA tiene como objetivo primario la construcción de máquinas inteligentes (Grimson y Patil, 1987) que puedan emular, describir y descubrir aspectos de la inteligencia humana.

Las redes neuronales (RN) hoy día, están establecidas como buenas y útiles herramientas predictivas, de clasificación e incluso de reconocimiento. A lo largo y amplio de todos los campos de la ciencia, se han ido desarrollando exitosas aplicaciones de las mismas, y por supuesto, uno de esos campos ha sido la medicina clínica. Un ejemplo típico de que este método de inteligencia artificial ha penetrado en nuestra vida cotidiana, son las cámaras fotográficas compactas con la función de auto enfoque.

Una RN es un algoritmo de cálculo que se basa en una analogía del sistema nervioso. La idea general consiste en emular la capacidad de aprendizaje del sistema nervioso, de manera que la RN aprenda a identificar un patrón de asociación entre los valores de un conjunto de variables predictoras (entradas) y los

estados que se consideran dependientes de dichos valores (salidas). Así, una RN se define como un modelo no lineal, diseñado para resolver cierto tipo de problemas intentando emular la forma en la que el cerebro humano puede resolverlos. Basándonos en este concepto se puede deducir que la forma de trabajar de las distintas RN, es similar a la activación de las neuronas cerebrales.

El cerebro humano tiene distintos tipos de neuronas que se desarrollaron a partir de una neurona básica mediante la especialización.

A diferencia de las RN, la función y la estructura de la neurona básica es relativamente bien conocida. Está formada por: el soma (el cuerpo celular con el núcleo), las dendritas (canaliza los impulsos hacia el soma) y el axón (canaliza los impulsos desde el soma). La conexión entre las neuronas se realiza a través de las sinapsis. Las neuronas reciben las señales eléctricas desde las dendritas, éstas pasan a través del soma, que lleva a cabo algún tipo de acción que manda al axón. El axón, así, distribuye la señal a las dendritas donde ésta se transfiere.

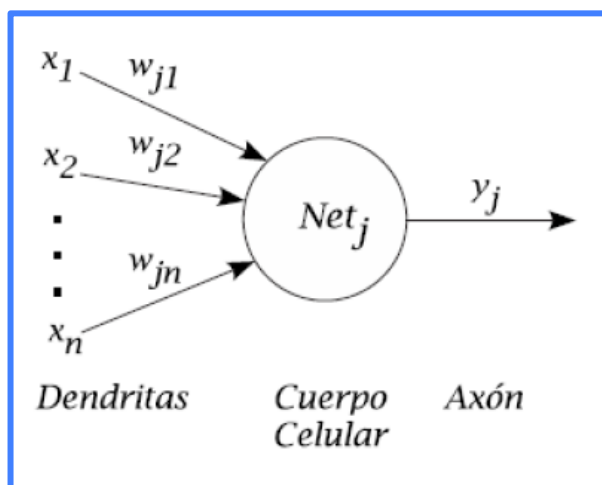


Ilustración 18.- Estructura de una neurona.

La forma general de una RN es la de un modelo de caja negra en el sentido de que la interpretabilidad de las relaciones causa-efecto no se obtiene fácilmente. Las neuronas se modelan mediante unidades de proceso o nodos de modelo. Cada una de estas unidades se compone de un conjunto de conexiones de entrada, una función de activación (encargada de computar la entrada total combinada de todas las conexiones), un núcleo central de proceso (encargado de aplicar la función de activación) y una salida o función de transferencia (por donde se transmite el valor de activación a otras unidades). De esta forma, los elementos que caracterizan un nodo de una RN son:

.- Conexiones ponderadas: hacen el papel de las conexiones sinápticas. La existencia de conexiones determina si es posible que un nodo influya sobre otro, mientras que el

valor de los pesos y el signo de los mismos definen el tipo (excitatorio/inhibitorio) y la intensidad de la influencia.

.- Función de activación: calcula el valor de base o entrada total al nodo, generalmente como simple suma ponderada de todas las entradas recibidas, es decir, de las entradas multiplicadas por el peso o valor de las conexiones.

.- Función de salida o de transferencia: calcula la salida del nodo en función de la activación de la misma.

La arquitectura de una RN es la manera en que se disponen sus nodos. Los nodos según su situación dentro de la red pueden ser de tres tipos: nodos de entrada, que reciben las señales de entrada de la red (es decir, los valores de las variables independientes del modelo) y forman la capa de entrada; nodos de salida, que envían las señales de salida

al exterior (es decir, los valores de las variables dependientes del modelo) y forman la capa de salida; y nodos ocultos, que son el resto de nodos y se agrupan en una o más capas dependiendo entre otras cosas de la complejidad del problema a resolver. Como en el caso del sistema nervioso, el poder computacional de una RN deriva no de la complejidad de cada unidad de proceso sino de la densidad y complejidad de sus interconexiones.

Así, formalmente, la arquitectura general de las redes neuronales se refleja en la Ilustración 19, donde k es el numero de variables de entrada del problema, m es el numero de neuronas de la capa oculta y l es el numero de salidas del problema. Dependiendo de la función de transferencia asociada a la capa salida, podemos obtener diferentes tipos de redes neuronales.

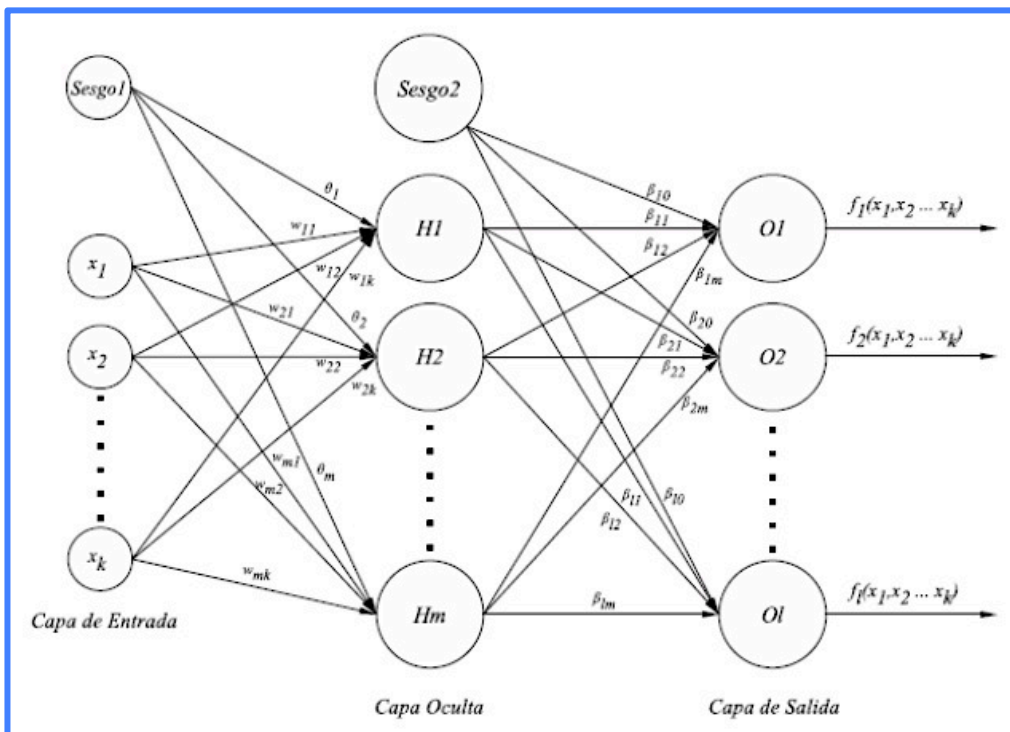


Ilustración 19.- Esquema general de las Redes Neuronales.

Redes Neuronales de Unidades

Sigmoide (US)

Son aquellas formadas por neuronas de tipo sigmoide en su capa

oculta, las cuales siguen el modelo aditivo con la siguiente función de salida:

$$H_j(x_1, x_2, \dots, x_k) = \frac{1}{1 + e^{-Net_j}}$$

$$Net_j = \theta_j + w_{j1} \cdot x_1 + w_{j2} \cdot x_2 + \dots + w_{jk} \cdot x_k$$

O lo que es equivalente:

$$H_j(x_1, x_2, \dots, x_k) = \frac{1}{1 + e^{-(\sum_{i=1}^k w_{ji} \cdot x_i + \theta_j)}}$$

Estas redes poseen una importante propiedad: la familia de funciones reales que representan pueden aproximar cualquier función continua con suficiente precisión, con tal de que el número de neuronas de la capa oculta no esté acotado. Esta propiedad proporciona una sólida base de carácter teórico que ha sido

esencial para el desarrollo del estudio y de las aplicaciones de estas redes.

Además, estas redes SU poseen otras importantes propiedades:

- Son aproximadores universales.

- .- Son fáciles de entrenar, aunque se obtienen con frecuencia óptimos locales.
- .- Se obtienen modelos eficientes en entornos aislados.
- .- Son funciones acotadas.

Redes Neuronales de Unidades Producto (UP)

Son aquellas que están formadas por neuronas de tipo unidad de producto en su capa oculta, las cuales siguen el modelo multiplicativo con la siguiente función de salida:

$$H_j(x_1, x_2, \dots, x_k) = x_1^{w_{j1}} \cdot x_2^{w_{j2}} \cdot \dots \cdot x_k^{w_{jk}} = \prod_{i=1}^k x_i^{w_{ji}}$$

La estructura de este tipo de redes les concede una mayor versatilidad en el modelado de funciones de grado superior, manteniendo la propiedad de ser aproximadores universales y utilizando además un número de neuronas relativamente pequeño. Como contrapartida, al trabajar sobre un espacio de soluciones exponenciales, estas redes resultan más difíciles de entrenar, debido a que pequeños cambios en los

exponentes provocan grandes variaciones en sus salidas. En este sentido, la elección del Algoritmo Evolutivo a utilizar y el correcto ajuste de todos sus parámetros adquiere una especial importancia.

Redes Neuronales de Funciones de Base Radial (RBF).

Las unidades o neuronas ocultas de las Redes neuronales RBF siguen un modelo distinto a las

aditivas y multiplicativas. Cada una de las neuronas RBF realiza una aproximación local independiente del espacio de búsqueda, normalmente mediante una función Gaussiana. La capa de salida de tipo lineal compondría el efecto independiente de cada neurona, sumando cada valor obtenido.

la capa anterior, ya que el vector de pesos sinápticos corresponde con el centro en el que situaremos dicha neurona y no tendría sentido obviar ninguna de las coordenadas. La idea es que cada neurona esté situada en un punto del espacio de búsqueda formado por las variables de entrada, y además posea un radio determinado.

Las neuronas RBF deben estar siempre completamente conectadas a

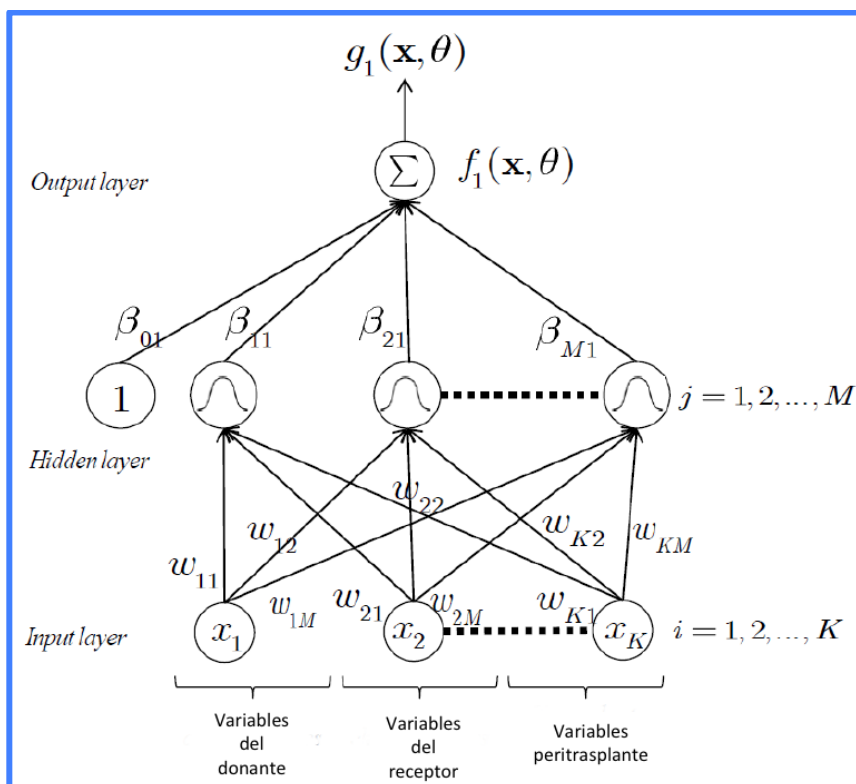


Ilustración 20.- Arquitectura de una Red Neuronal de Función de Base Radial.

El proceso de aprendizaje de la red neuronal consistiría en ir moviendo dichas neuronas a lo largo del espacio de búsqueda, modificando los centros y los radios de las mismas, para ajustarlas de la mejor manera a los datos de entrenamiento.

Tradicionalmente las neuronas RBF suelen ser entrenadas mediante un algoritmo de aprendizaje híbrido (supervisado y no supervisado). La parte supervisada se encarga de buscar los centros o medios óptimos de las funciones con algoritmos de clustering para luego calcular los radios con la distancia al vecino(s) más cercano(s), mientras que la parte no

supervisada se encarga de calcular los pesos de salida.

Siguiendo el esquema arquitectural de una red neuronal cualquiera según la Ilustración 20, y siendo los nodos de la capa de entrada, de la capa oculta y de la capa de salida K, M y J respectivamente, se dice formalmente que para cualquier muestra $\chi = [\chi_1, \chi_2, \dots, \chi_K]$, el resultado de una red neuronal de función de base radial es $f(\chi) = [f_1(\chi), f_2(\chi), \dots, f_J(\chi)]$, (en nuestro caso al haber solo dos clases, $f(\chi) = [(f_1(\chi), f_2(\chi))]$). Así el modelo de una red neuronal RBF puede ser descrita mediante la siguiente ecuación:

$$f_1(\mathbf{x}) = \beta_{01} + \sum_{i=1}^M \beta_{i1} \cdot \phi_i(\mathbf{x}, \mathbf{w}_i) \text{ and } f_2(\mathbf{x}) = 0$$

donde $\phi(\chi, \mathbf{w}_i)$ es un mapa de función de base radial no lineal desde la capa de entrada a la capa

oculta, $\beta_1 = [\beta_{11}, \beta_{21}, \dots, \beta_{M1}]$ es el peso de la conexión entre la capa oculta y la capa de salida, y β_{01} es el valor del sesgo para la clase uno.

Redes Neuronales de Unidades Híbridas

Este tipo de Redes Neuronales poseen neuronas de distinto tipo en la

capa oculta. En concreto se hibridan los tres tipos de neuronas expuestos anteriormente,

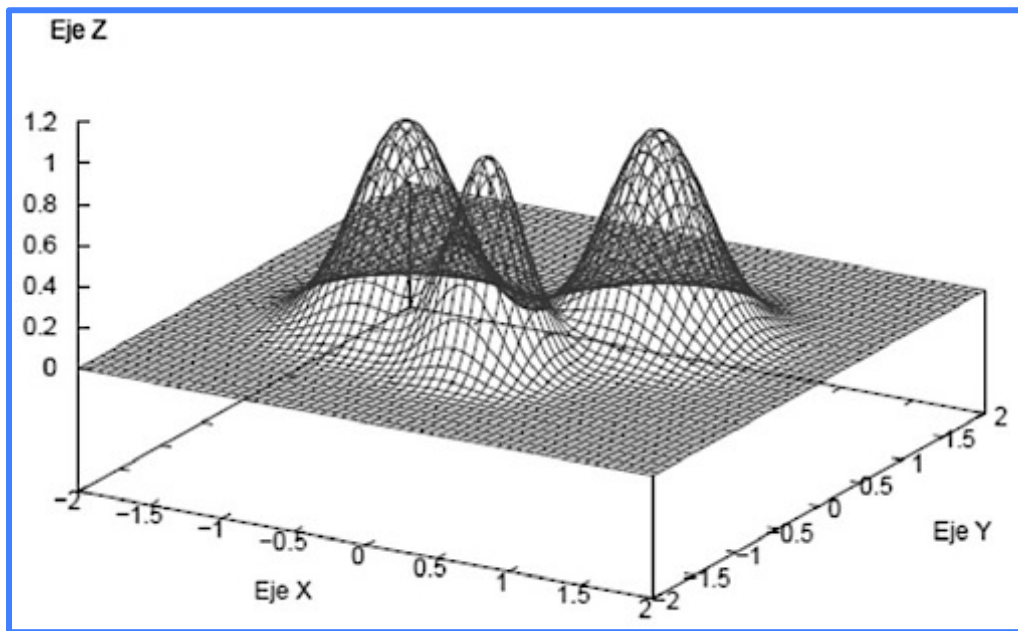


Ilustración 21.- Ejemplo del efecto de modelado producido por distintas neuronas RBF de tipo Gaussiano.

de forma que cada uno de los tipos tendrá asociado un porcentaje que determinará el número de neuronas de este tipo en la capa oculta.

El aprendizaje de las redes neuronales, es el proceso de presentar los patrones de entrenamiento, a la

red y el cambio de los pesos de las conexiones sinápticas usando una regla de aprendizaje.

El aprendizaje se basa en el entrenamiento de la red con patrones, que usualmente son llamados patrones de muestra o

entrenamiento. El proceso usual del algoritmo es que la red ejecuta los patrones iterativamente, cambiando los pesos de las sinapsis por ejemplo mediante técnicas de minimización del error, hasta que convergen a un conjunto de pesos óptimos que representan a los patrones lo suficientemente bien, entonces mostrará una respuesta satisfactoria para esos patrones. Esto es, sus pesos sinápticos se ajustan para dar respuestas correctas al conjunto de patrones de entrenamiento que le hemos mostrado. De una forma más simple, el entrenamiento consiste en la presentación repetida de un conjunto suficientemente amplio de datos de entrenamiento (training set), formado por las entradas y los valores correspondientes de las variables a predecir, hasta conseguir que los pesos internos (interacciones entre nodos) conduzcan a resultados óptimos en la capa de salida,

acercándose lo más posible a los resultados esperados.

En un contexto médico, el entrenamiento consistiría en presentar a la red, de forma iterativa, los valores de distintas variables clínicas (en forma de valores de la capa de entrada) de cada paciente y conseguir que la red sea capaz de predecir el estado final observado en cada paciente (indicados por el estado de las capas de salida de la red) de la manera más precisa posible.

Una vez entendido el concepto de una RN, es evidente que hay muchos valores (pesos y sesgos) que tienen que ser determinados. Existen muchos algoritmos para este propósito que se clasifican en varios grupos básicos basados en el tipo de aprendizaje – supervisado, no supervisado y reforzado.

Los algoritmos supervisados requieren conocer el resultado

deseado. El resultado obtenido (la salida), se compara con el deseado o real y los pesos y los sesgos son ajustados por el algoritmo. Este ciclo se repite hasta que la diferencia entre lo obtenido y lo deseado sea aceptable.

Mientras los algoritmos que aprenden de forma supervisada requieren saber los valores de la/s salida/s, los no supervisados, no lo necesitan. Éstos producen sus propios resultados, los cuales, necesitan de una valoración posterior.

Existe otro tipo de aprendizaje, que usa una fórmula híbrida, el supervisor no enseña patrones objetivos si no que solo le dice si acierta o falla en su respuesta ante un patrón de entrada. Es el aprendizaje reforzado.

ii.- CREACIÓN DE UNA RED NEURONAL.

Para elaborar una red que sea eficaz es conveniente dividir los datos en 3 conjuntos, atendiendo a que cada uno de ellos mantenga la representatividad de la población origen: a) el conjunto de entrenamiento (training set); b) el conjunto de generalización (test set), y c) un conjunto de validación (validation set). El conjunto de entrenamiento se usa para ajustar los pesos, mientras que el conjunto de generalización se utiliza para decidir cuándo parar el proceso de entrenamiento. Como criterio general, el entrenamiento debe pararse cuando el error del conjunto de generalización sea mínimo. De esta manera, nos aseguramos que la red es capaz de predecir correctamente los resultados de un conjunto de datos que no forman parte de los ejemplos de entrenamiento. Esta técnica se

denomina validación cruzada (crossvalidation). Si continuamos el entrenamiento más allá de este punto, la red empieza a aprender de memoria los datos del conjunto de entrenamiento, siendo cada vez más precisa con este grupo de datos, pero perdiendo capacidad de generalización. La búsqueda de una generalización óptima, que es la capacidad de la red de proporcionar una respuesta correcta ante patrones que no han sido empleados en su entrenamiento, requiere que se cumplan tres condiciones:

a) que la información recogida en las variables sea suficiente —es decir, una selección apropiada de las variables y una buena calidad en la recogida de datos.

b) que la función que aprenda la red sea suave —pequeños cambios en las variables de entrada produzcan pequeños cambios en las variables de salida.

c) que el tamaño de la base de datos sea suficiente. De esta manera aseguramos que el conjunto de entrenamiento sea representativo de la población a estudio.

Excepto la segunda condición, el resto de los requisitos son comunes a cualquier técnica multivariante que se emplee. Una vez finalizado el entrenamiento, la red (entrenada) evalúa el conjunto de generalización y produce las correspondientes predicciones con datos que no se han utilizado en el entrenamiento ni en la validación cruzada. Esta prueba final nos aporta un resultado independiente acerca de la capacidad de generalización de la red.

El desarrollo de una RN necesita planificarse adecuadamente para conseguir una red convenientemente entrenada que alcance una precisión óptima.

Los pasos para desarrollar una RN son:

- Paso 1: base de datos adecuada.
- Paso 2: conjuntos de entrenamiento, generalización y validación.
- Paso 3: construcción y entrenamiento de la red.
- Paso 4: validación de la red.
- Paso 5: evaluación de los resultados (precisión de la red).
- Paso 6: comparación de los resultados entre redes neuronales artificiales y regresión logística

iii.- APLICACIONES ACTUALES EN MEDICINA.

Las RN son una alternativa a la estadística clásica. Son modelos de predicción de resultados a partir de las correspondientes variables de entrada. Mediante el entrenamiento desarrollan la capacidad de predicción de la variable resultado a partir de un

grupo de casos suficientemente amplio. Una vez entrenada correctamente la RN adquiere la capacidad de generalización, siendo capaz de enfrentarse a casos nuevos dando resultados conforme a lo esperado (140). Según la literatura, las RN son más precisas (5%-10%) que la estadística habitual, ya que entre otras cosas son capaces de incorporar automáticamente las relaciones entre las variables predictoras e incluso detectan relaciones no lineales. Aunque éstas no están exentas de desventajas como la necesidad de mayores recursos computacionales y la dificultad de interpretación al ser modelos de caja negra(141).

En medicina la toma de decisiones sobretodo en el proceso terapéutico es uno de los puntos clave. La decisión debe estar sustentada en pilares tan sólidos como la evidencia y/o la experiencia. Estos pilares se construyen a partir del

procesamiento y confrontación de toda la información disponible. Esta información se concreta en distintos tipos de variables, a partir de las cuales es necesario aplicar criterios que extraigan una conclusión adecuada. Según la complejidad del problema, la evaluación de la información debe hacerse o no desde una perspectiva multivariante, obteniendo una generalización adecuada y una clasificación apropiada de los nuevos casos.

Es por esto, por lo que las redes neuronales artificiales son un elemento matemático que cada vez más se está desarrollando en este amplio campo.

El score APACHE II fue desarrollado en 1985 para predecir la mortalidad en pacientes críticos en una unidad de cuidados intensivos. Durante su implementación, se encontraron ciertas mejoras que se solventaron con el APACHE III, pero su

comercialización hizo que no fuese ampliamente aceptado. Así, Wong y Young encontraron en las redes neuronales un modelo predictivo que igualaba de forma general al score previo e incluso lo mejoraba en ciertos aspectos como el continuo entrenamiento que sufre este nuevo modelo, permitiendo ajustes repetidos y la búsqueda de interconexiones desconocidas entre las distintas variables (142).

La aplicación de este tipo de modelos predictivos en UCI ha sido también utilizado en España. Para reajustar el índice de gravedad Mortality Probability Model II que mostraba una mala calibración en la unidad de cuidados intensivos del hospital universitario Arnau de Vilanova de Lleida, se diseñó un estudio que comparaba éste score (regresión lineal) con otro basado en RN en el que se reajustaban los diferentes coeficientes de las

variables. La fiabilidad de un modelo de predicción se mide determinando su habilidad de discriminación y el grado de calibración que presenta. En este caso, a pesar de que la RN mejoraba en calibración manteniendo una más que aceptable discriminación, esta diferencia no lograba alcanzar significación(143).

Además de como herramienta predictiva, las redes neuronales han sido utilizadas como modelos de ayuda diagnóstica. Así, se desarrolló un esquema diagnóstico asistido mediante RN, para ayudar a los radiólogos en la diferenciación entre nódulos pulmonares benignos o malignos, mejorando la discriminación de este tipo de hallazgos en las radiografías de tórax (144).

Para poder prevenir los brotes de tuberculosis y su transmisión, es necesario descubrir los casos índices de tuberculosis activa. En este

contexto, se desarrolló una red neuronal que utilizando tanto información clínica como radiológica, conseguía diagnosticar la TBC activa pulmonar de una forma superior al simple diagnóstico del médico (145).

También, este tipo de modelos matemáticos, han sido utilizados en otras parcelas de la medicina como es el caso de la cardiología. Ellenius et al (146) diseñaron una RN que les facilitaba el diagnóstico temprano de un infarto agudo de miocardio (IAM), la predicción del tamaño aproximado del mismo y la estimación del tiempo de evolución. Esta RN consiguió detectar IAM y determinar su tamaño más rápido y de una forma más precisa que los propios facultativos, aunque no se llegó a encontrar significación en términos de especificidad, sensibilidad y valores predictivos en cuanto al tiempo de evolución. A pesar de eso, lo autores terminan concluyendo que esta RN

podría ser una herramienta útil en el diagnóstico inicial del IAM.

Otras aplicaciones de la redes neuronales en medicina:

Scores

.- APACHE III (147)

.- TRISS-ISS (148)

Análisis de imágenes

.- RMN (149)

.- SPECT (150)

Diagnóstico

.- IAM (151)

.- Hipomagnesemia (153)

.- Alteración psiquiátrica (152)

.- Niveles aminoglucósidos (154)

Tratamiento

.- Trasplante hepático (155)

.- Neumonía (156)

Predicción de resultados/Pronósticos

.- Sepsis (157)

.- Cirugía cardíaca (163)

.- SIRS-Shock (158)

.- Bypass Ao-Cor (164)

.- Hemorragia cerebral (159)

.- Neoplasia de colon (165)

.- TCE (160)

.- Neoplasia de páncreas (166)

.- Cirrosis (161)

.- Trasplante de páncreas (167)

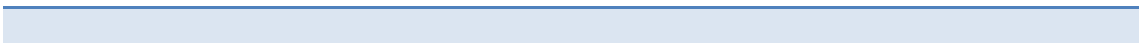
.- Post RCP (162)

En el momento actual, y a pesar del esfuerzo invertido por la comunidad científica, la mayoría de los sistemas de asignación están basados en el riesgo de muerte del paciente en lista de espera y no tienen en cuenta los diferentes tipos de donantes y receptores. Así, y teniendo además en cuenta, que por diversos motivos, la proporción de donantes subóptimos se ha incrementado, el emparejamiento entre donantes y

receptores puede ser el sistema de asignación que estábamos esperando. Dadas las características de las redes neuronales y evitando caer en los errores de scores previos, hemos utilizado, con el fin descrito previamente, un algoritmo evolutivo multiobjetivo para obtener y entrenar redes neuronales de función de base radial, que sirva de entrada a un sistema de reglas que maximice la probabilidad de éxito del trasplante de hígado y facilite la comprensión y el manejo de los modelos matemáticos.

Además de que este sistema de asignación nos ofrecería la predicción de los resultados a tiempo real, asignando un determinado donante a un determinado receptor, y disminuiría las diferencias existentes, observadas incluso de forma local, en la aceptación de los injertos, los resultados y la eficacia del uso de los escasos injertos podrían también verse mejorados.





3.- OBJETIVOS.

Los Objetivos del presente estudio fueron:

- **OBJETIVO PRINCIPAL.**

Desarrollar un sistema de asignación donante-receptor para trasplante hepático basado en redes neuronales artificiales.

- **OBJETIVO SECUNDARIO.**

Dar a conocer de forma preliminar la aplicación de las redes neuronales artificiales en el emparejamiento donante-receptor en trasplante hepático en una base de datos española multicéntrica.

Realizar una comparación entre los diferentes modelos (DRI, MELD, SOFT,...) de asignación y el nuevo modelo basado en redes neuronales artificiales.

4.- PACIENTES Y MÉTODO.

ii. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Se incluyeron en el estudio todos los trasplantes hepáticos realizados durante el periodo comprendido entre el 1 de Enero de 2007 y el 30 de Junio de 2009, constituyendo el periodo global del estudio, un espacio temporal de 30 meses.

Fueron excluidos del presente estudio todos aquellos pacientes menores de 18 años.

Además, debido al insuficiente numero de casos, también se excluyeron los trasplantes tipo Split, los realizados con injerto de donante en asistolia y los pacientes en los que se llevó a cabo trasplantes combinados o multiviscerales.

i. DISEÑO DEL ESTUDIO

Para la consecución de los objetivos marcados en este trabajo, se diseñó un análisis multicéntrico retrospectivo en el que participaron once unidades de trasplante hepático en España homogéneamente distribuidas por toda la geografía nacional

Por la particularidad de los casos fueron también excluidos los retrasplantes.

En cuanto a la etiología de la enfermedad, la presencia de carcinoma hepatocelular como indicación principal del trasplante, no fue considerada como excluyente para el estudio, por la nula influencia que presenta dicha enfermedad en la supervivencia postrasplante a tan corto espacio de tiempo (3 meses), utilizándose en dichos casos la puntuación MELD real que presentaba el paciente en el momento de la inclusión en lista y en el del trasplante.

Todos los pacientes fueron seguidos desde la fecha del trasplante hasta el momento de su fallecimiento, la pérdida del injerto o los tres primeros meses de vida.

iii. ÍNDICE DE VARIABLES ANALIZADAS

Dado que la decisión y asignación de un donante a un receptor se realiza en un momento previo a la extracción y no puede ser randomizada, es preciso incluir aquellas variables que pueden obtenerse en el momento de la oferta de la donación. No obstante, existen factores suficientemente contrastados que influyen enormemente en la supervivencia del injerto (y en algunos estudios, del receptor) y que no pueden obviarse. Así, para el presente estudio se analizaron variables tanto del donante, como del receptor y de la técnica operatoria. La revisión fue retrospectiva mediante la utilización de la historia clínica y bases de datos tanto para el receptor como para el donante y sus procesos quirúrgicos.

Las variables finalmente incluidas fueron:

VARIABLES DEL RECEPTOR

- Edad en tx
- Sexo
- BMI
- Diabetes Mellitus pretx
- Hipertensión arterial
- Diálisis pretrasplante
- Etiología principal
(Cirrosis/Hepatocarcinoma/
Fallo Hepát Fulminante/Otras)
- Indicación de tx (Alcohol/
Alcohol+VHC/VHB/Colestasis/
Otras)
- Hepatocarcinoma
- Trombosis portal
(No/Parcial/Completa)
- MELD inclusión
- MELD tx
- Tiempo en lista de espera
- TIPS
- Cirugía abdominal previa
- Síndrome hepatorenal

VARIABLES DEL DONANTE

- Edad
- Sexo
- BMI
- Causa de muerte
(TCE/ACVA/Fallo
cardíaco/Otros)
- Diabetes Mellitus
- Hipertensión arterial
conocida
- Anti HBc
- Hepatitis C
- Inotropos
- Hipotensión
- Dias UCI
- Creatinina
- AST
- ALT
- Bilirrubina total
- Sodio

VARIABLES PERIOPERATORIAS

- Extracción multiorgánica
- Compatibilidad ABO
- Tiempo de isquemia fría (<6h/6-12h/>12h)

END-POINT

- Supervivencia injerto 3 meses

Un total de 1031 pares de donante-receptor fueron incluidos inicialmente. Finalmente, se excluyeron 28 casos por falta de datos en relación con la supervivencia del injerto. Todos los casos perdidos estaban bien distribuidos entre los distintos centros participantes.

En aquellos casos en los que no todos los datos estaban completos, éstos fueron hallados mediante técnicas de regresión lineal.

iv. DEFINICIONES PERITRASPLANTE.

Debido al carácter multicéntrico del estudio, la recogida

de datos tuvo que ser lo más homogénea posible para evitar posibles diferencias en las mediciones o criterios diagnósticos. Por ello, fue necesario definir una serie de conceptos previamente.

El tiempo de isquemia fría se definió como el tiempo medido en minutos desde la infusión del líquido de preservación hasta la retirada del injerto del medio frío para su posterior implante.

Se consideró como presencia de diabetes mellitus pretrasplante a aquellos pacientes en tratamiento con hipoglucemiantes orales y/o requerimientos de insulina.

v. ANÁLISIS MATEMÁTICO

Para poder determinar el patrón que siguen los pares donante-receptor con una supervivencia del injerto a 3 meses, es necesario obtener un modelo matemático, en este caso una RNA, que consiga clasificar correctamente, tanto los pares D-R que obtengan 3 meses de supervivencia como aquellos que no lo consiguen. Esto, de una forma simplista lo podemos definir como un problema de clasificación, es decir, para poder predecir el comportamiento de un par D-R tras un trasplante de hígado, necesitamos clasificar los pares D-R de nuestra base de datos multicéntrica en aquellos que han evolucionado bien y en aquellos que no, para que la red neuronal aprenda el patrón que existe según las distintas variables incluidas en el estudio y pueda clasificarnos los posibles pares D-R que podríamos tener de forma previa a la asignación del órgano, determinando las

probabilidades que ese *matching* tiene, de aceptación o rechazo del injerto.

Durante la exposición del análisis matemático, se irán explicando ciertas nociones y características de las redes neuronales para su mejor comprensión.

El uso de redes neuronales en clasificación tiene las siguientes ventajas sobre otro tipo de clasificadores:

.- Las redes neuronales son conducidas mediante métodos autoadaptativos que se ajustan a sí mismos a una serie de datos de entrada sin ninguna especificación explícita de forma funcional para el modelo.

.- Son aproximadores universales, con lo cual pueden aproximar cualquier función con precisión.

.- Son modelos no lineales, lo cual las hace flexibles en el modelado de problemas del mundo real.

.- Las redes neuronales son capaces de estimar probabilidades posteriores, lo cual proporciona la base para establecer reglas de clasificación y realizar análisis estadísticos.

Es bien conocido que los humanos somos capaces de aprender. Aprendizaje significa que aquellos problemas que inicialmente no pueden resolverse, pueden ser resueltos después de obtener más información acerca del problema. Así, las RNAs constan de unidades de procesamiento que intercambian datos o información, se utilizan para reconocer patrones, incluyendo imágenes, manuscritos y secuencias de tiempo, y tienen capacidad de aprender y mejorar su funcionamiento.

En el objetivo de lograr el aprendizaje de las RNAs, antes de enfrentarlas a un problema real, se requiere un proceso previo de entrenamiento que nos asegure que van a tener una buena capacidad de predicción para todos los casos, es decir, que el modelado sea eficaz. Para llevar a cabo este entrenamiento, se suele hacer uso de distintos métodos de búsqueda local y/o global de los modelos, tanto en relación a los pesos (valor de las conexiones) como a la estructura de dichas redes (número de capas, número de nodos, número de conexiones). Los algoritmos de búsqueda local presentan ciertos problemas como la lentitud en obtener la convergencia hacia el óptimo. Para evitar esto aparecen los Algoritmos Evolutivos.

Los Algoritmos Evolutivos (AEs)(168) son métodos de búsqueda global basados en poblaciones de soluciones y una de las principales alternativas a los algoritmos de

búsqueda local para el entrenamiento de redes neuronales. Este tipo de algoritmos incorpora la semántica de la evolución natural a los procesos de optimización (optimizar = encontrar una solución tal que proporcione valores para todos los objetivos que resulten aceptables para el decisor), convirtiéndose en métodos de búsqueda de soluciones cuasi-óptimas. Para trabajar mantienen una población de individuos, en nuestro caso, un conjunto de RNAs (soluciones al problema). Éstas son sometidas a una serie de transformaciones para obtener nuevas soluciones y a un proceso de selección orientado a favorecer a los mejores modelos. De esta forma, las RNAs irán evolucionando para ir mejorando y llegar a obtener una buena solución al problema. Por lo tanto, los Algoritmos Evolutivos son susceptibles de ser utilizados para la optimización de RNAs y es a lo que se denomina Redes Neuronales Artificiales Evolutivas.

Los AEs son suficientemente eficientes explorando el espacio de búsqueda en un problema de optimización, sin embargo está probada su ineficiencia para encontrar el óptimo global dentro de la región del espacio en la que el algoritmo converge. Así, ha sido demostrado, que son una herramienta adecuada para la búsqueda global, ya que son capaces de hallar rápidamente regiones del espacio de búsqueda en las que se encuentran los óptimos locales del problema o bien la solución global, mientras que la convergencia hacia el óptimo correspondiente es con frecuencia muy lenta (169). Por otro lado, los algoritmos de búsqueda local pueden quedar atrapados en un óptimo local, aunque en ocasiones pueden encontrar el óptimo global cuando la búsqueda se lleva a cabo en pequeñas regiones del espacio. De esta forma, en combinación con EAs, los algoritmos de búsqueda local pueden proporcionar un método para

obtener de manera rápida y eficiente buenas soluciones a un problema (170).

El primer paso para resolver un problema de optimización es determinar si existe un algoritmo diseñado específicamente para el problema en cuestión. Desafortunadamente, los algoritmos clásicos son insuficientes cuando la función objetivo posee características como no linealidad, alta dimensionalidad, existencia de múltiples óptimos locales, no diferenciabilidad o ruido.

Dentro de los Algoritmos Evolutivos, y en base a la combinación de sus tres paradigmas principales (programación evolutiva, estrategias evolutivas y algoritmos genéticos) y a la incorporación de mecanismos de otros campos de estudio (aprendizaje automático, algoritmos de búsqueda, estructura de datos,...) obtenemos diferentes tipos entre los que

encontramos la Evolución Diferencial. Así, la Evolución Diferencial es un tipo de técnica de optimización global que usa un novedoso esquema simple de mutación auto-adaptada, selección y cruce, como sus operadores primarios para la optimización de problemas sobre dominios continuos.

Dentro de las características fundamentales de la ED se encuentran:

- La capacidad de manejar funciones objetivo no lineales, no diferenciables y multimodales.

- La paralelización, puesto que el algoritmo es fácilmente paralelizable y resulta útil cuando la evaluación de la función objetivo es computacionalmente costosa.

- La falta de predefinición de las distribuciones de probabilidad, como en el caso de las estrategias evolutivas.

.- El uso de una codificación real y de una precisión determinada por el formato de punto flotante empleado.

.- La convergencia a un valor óptimo de manera consistente a lo largo de una secuencia de ejecuciones independientes.

.- La escasa utilización de parámetros de control, puesto que el algoritmo emplea únicamente tres parámetros de control además de un criterio de terminación.

Así mismo, la ED posee una amplia gama de aplicaciones, de entre las que se encuentran el entrenamiento de redes neuronales, el diseño de filtros digitales, la optimización de procesos químicos...

El referente principal de este tipo de aplicaciones usando una variación del algoritmo de ED, está en Hussein A. Abbass, creador de Pareto Differential Evolution o PDE

(adaptación del algoritmo de ED para el diseño de RNAs multiobjetivo)(172–174). A partir de la aparición del algoritmo PDE su autor expone una serie de trabajos basados en la evolución diferencial y que tienen como algoritmo principal el llamado MPANN (Memetic Pareto Evolutionary Approach to Artificial Neural Networks) para tratar de minimizar el error producido por una red (MSE) y el número de neuronas en capa oculta. MPANN se basa en el algoritmo PDE más un procedimiento de retropropagación del error con una serie de mejoras. Se evolucionan conjuntamente la arquitectura y los pesos de la red y se utiliza cruce y mutación para la obtención de los hijos, codificando cada red neuronal en un cromosoma que representa la estructura y el valor de los pesos.

Frecuentemente un número de objetivos contrapuestos (ejemplo: maximizar beneficios y minimizar costes de un producto) tienen que ser

tratados para obtener una solución viable a un problema, a menudo sin ningún conocimiento a priori de cómo los objetivos interactúan entre sí. A estos problemas se les llama problemas de optimización multiobjetivo. Una forma de resolver este tipo de situaciones es por medio de Algoritmos Evolutivos Multi-Objetivo (168), que junto con las RNAs denominan lo que se conoce como RNAs Evolutivas Multi-Objetivo(175). Esta metodología ha sido ampliamente utilizada durante los últimos años en diferentes aplicaciones(176–178). La elección de estos dos objetivos no siempre es la adecuada cuando queremos obtener un nivel aceptable de buena clasificación en todas las clases. De esta forma surgen nuevas aproximaciones para la obtención de multi-clasificadores basados en modelos de redes neuronales donde se optimice tanto la precisión global

como el nivel de buena clasificación en todas las clases (179)(180).

La optimización con múltiples objetivos puede definirse como el problema de encontrar un vector de variables de decisión que satisfaga y optimice una función vectorial cuyos elementos representen las funciones objetivo. Estas funciones forman una descripción matemática de los criterios de desempeño que usualmente están en conflicto entre sí. De esta forma, podemos definir el problema de la siguiente manera:

$$\chi^* = (\chi^*_1, \chi^*_2, \dots, \chi^*_n)^T$$

que satisfaga las m restricciones de desigualdad:

$$g_i(\chi) \leq 0, \quad i = 1, 2, \dots, m$$

las p restricciones de igualdad:

$$h_i(\chi) = 0, \quad i = 1, 2, \dots, p$$

y que optimice la función vectorial:

$$f(\chi) = (f_1(\chi), f_2(\chi), \dots, f_k(\chi))^T$$

donde χ^* es el vector de variables de decisión.

Las restricciones dadas, definen la región factible F y cualquier punto χ en F constituye una solución factible. La función vectorial $f(\chi)$ transforma el conjunto F en el conjunto χ , que representa todos los valores posibles de las funciones objetivo. Los k componentes del vector χ representan los criterios no conmensurables que se considerarán. Las restricciones representan las limitaciones impuestas sobre las variables de decisión. El vector χ^* sirve para denotar las soluciones óptimas (normalmente habrá más de una).

El problema es que el significado de la palabra óptimo no está bien definido en este contexto, y desgraciadamente, casi nunca obtenemos una solución deseable en las que todas las $f_i(\chi)$ tengan un

mínimo en F localizado en un punto común χ^* .

La curva (para dos objetivos) o superficie (para más de dos objetivos) que describe la compensación óptima entre los objetivos es conocida como Frente de Pareto, de tal manera que, una solución factible del frente no puede mejorar un objetivo sin degradar al menos uno de los restantes. La eficiencia de Pareto, también conocida como óptimo de Pareto, es un concepto de la economía que tiene aplicaciones en ingeniería y diferentes ciencias sociales. El término recibe su nombre a partir del economista italiano Vilfredo Pareto, quien utilizó este concepto en sus estudios sobre eficiencia económica y distribución de la renta. Dada una asignación inicial de bienes entre un conjunto de individuos, un cambio hacia una nueva asignación que al menos mejora la situación de un individuo sin hacer que empeore la situación de los

demás se denomina mejora de Pareto. Una asignación se define como “Pareto eficiente” o “Pareto óptima” cuando no pueden lograrse nuevas mejoras de Pareto. Desafortunadamente, el óptimo de Pareto casi siempre produce no una, sino un conjunto de soluciones a las que se les llama no inferiores o no dominadas. Al conjunto de alternativas óptimas que satisfacen la condición de no poder satisfacer mejor uno de los objetivos sin empeorar algún otro se le denomina “conjunto de Pareto”, “Frontera de Pareto” o “Frente de Pareto”. Así, el propósito de los algoritmos multi-objetivo es localizar el Frente de Pareto formado por los individuos no dominados por alguno de los objetivos que se buscan.

Decimos que un punto $\chi^* \in F$ es un óptimo de Pareto si

$$\forall \chi \in F \exists i \in I / (f_i(\chi) = f_i(\chi^*))$$

o hay al menos una $i \in I$ (siendo I el conjunto de funciones objetivo del problema) tal que $f_i(\chi) > f_i(\chi^*)$.

Esta definición afirma que χ^* es un óptimo de Pareto si no existe un vector factible χ que decremente algún criterio sin causar un incremento simultáneo en al menos uno de ellos.

Los algoritmos que utilizan el concepto de óptimo de Pareto para obtener un conjunto de soluciones, que representan un compromiso entre los distintos objetivos a optimizar, pueden dividirse, de forma general, en métodos no elitistas y elitistas, o en métodos de primera generación y de segunda generación respectivamente. Se entiende por método elitista aquel que utiliza de una manera u otra al mejor o mejores individuos de una población para avanzar en el proceso de evolución, mientras que los métodos no elitistas no suelen retener las mejores

soluciones de una generación a otra, o formar conjuntos externos de mejores soluciones que sustituyan a individuos de la población en determinados momentos de la evolución.

De entre las técnicas más populares que podemos encontrar en la literatura:

.- **Métodos No Elitistas:** Son fáciles de entender y sencillos de implementar, y algunos de ellos convergen bien y encuentran un conjunto de soluciones de Pareto bien distribuidas y diversas.

- Multiobjective Genetic Algorithm, MOGA (1993).
- Niche Pareto Genetic Algorithm, NPGA (1994).
- Nondominated Sorting Genetic Algorithm, NSGA (1994).

.- **Métodos Elitistas:** Por norma general obtienen mejores soluciones que los algoritmos de primera generación, ya que la probabilidad de

que la población de hijos mejore de una generación a otra mediante operadores de selección, cruce y mutación adecuados es mayor.

- Pareto Archived Evolution Strategy, PAES (1999).
- Strength Pareto Evolutionary Algorithm, SPEA (1999), SPEA2 (2001).
- Pareto Envelope-based Selection Algorithm, PESA (2000), PESA (2001).
- Nondominated Sorting Genetic Algorithm II, NSGA2 (2002).
- Micro Genetic Algorithm, μ GA (2001), μ GA2 (2003).
- Pareto Differential Evolution, PDE (2001)
- Memetic Pareto Evolutionary Approach to ANNs, MPANN (2001).

Un buen modelo clasificador es aquel que presenta un alto nivel de precisión o patrones correctamente clasificados (Correctly Classified Ratio,

CCR o C). Sin embargo, esta forma de presentar sólo el nivel de clasificación global ha sido criticado por diferentes autores, sobre todo en problemas multiclase y/o no balanceados donde hay una o más clases con un número pequeño de sujetos en comparación con otra de las clases(181,182). Esta crítica se basa en que la medida de la precisión no puede capturar los diferentes aspectos de un clasificador.

Suponiendo que el coste de una mala clasificación es igual y que no tenemos preferencia en la clasificación de una determinada clase, entenderemos que un buen clasificador es aquel que presenta un alto nivel de precisión a la vez que un considerable nivel de buena clasificación para cada una de las clases. El problema real es que estos dos objetivos están en conflicto, puesto que para alcanzar un alto nivel de precisión por lo general es necesario sacrificar el nivel de precisión de una o varias clases, sobre

todo en problemas, como he mencionado anteriormente, no balanceados o con múltiples clases (183).

Para un problema de clasificación con Q clases y N patrones de entrenamiento o generalización, podemos definir el clasificador g mediante una matriz $Q \times Q$ de contingencia o de confusión $M(g)$, de la forma:

$$M(g) = \left\{ n_{ij}; \sum_{i,j=1}^Q n_{ij} = N \right\}$$

donde n_{ij} representa el número de patrones clasificados por el modelo de red g en la clase j cuando en realidad pertenecen a la clase i . La diagonal de la matriz se corresponde con los patrones correctamente clasificados y los elementos de fuera de la diagonal principal con los errores de clasificación. Si denotamos el número total de patrones de la clase i por:

$$f_i = \sum_{j=1}^Q n_{ij}, i = 1, \dots, Q$$

podemos, en función de la matriz $M(g)$ definir dos medidas escalares para poder considerar los elementos de la matriz de confusión desde diferentes puntos de vista.

Sea $S_i = n_{ii} / f_i$ el número de patrones correctamente predichos en la clase i con respecto al número total de patrones de dicha clase (lo que se define como sensibilidad de la clase i). Así la sensibilidad para la clase i es un estimador de la probabilidad de predecir correctamente la clasificación de un patrón de dicha clase.

A partir de las sensibilidades de todas las clases, definimos la mínima sensibilidad (MS) del clasificador como el mínimo de las sensibilidades de cada una de las clases:

$$MS_i = \min (S_i ; i = 1, \dots, Q)$$

Por otra parte, el porcentaje de patrones correctamente clasificados (C) por el clasificador g , se define como:

$$C = (1/N) \sum_{j=1}^Q n_{jj}$$

De esta manera, consideraremos la medida bidimensional (MS,C) asociada con el clasificador g para evaluar estas dos características, el rendimiento global (C) y el rendimiento en la clase peor clasificada (MS).

La selección de MS como una medida complementaria a C se justifica si consideramos que C es una medida ponderada de las sensibilidades de las clases, esto es:

$$C = \sum_{j=1}^Q \frac{f_j}{N} S_j$$

con pesos que dependen de la base de datos, de forma tal que ambas medidas nos proporcionen una visión computacional e intuitiva de las sensibilidades de cada una de las Q clases.

Es fácil probar que estas dos medidas verifican las inecuaciones:

$$MS \leq C \leq 1 - (1 - MS) p^*$$

siendo p^* el mínimo de las probabilidades estimadas a priori, lo que confiere a este valor una gran importancia en las relaciones entre ambas medidas.

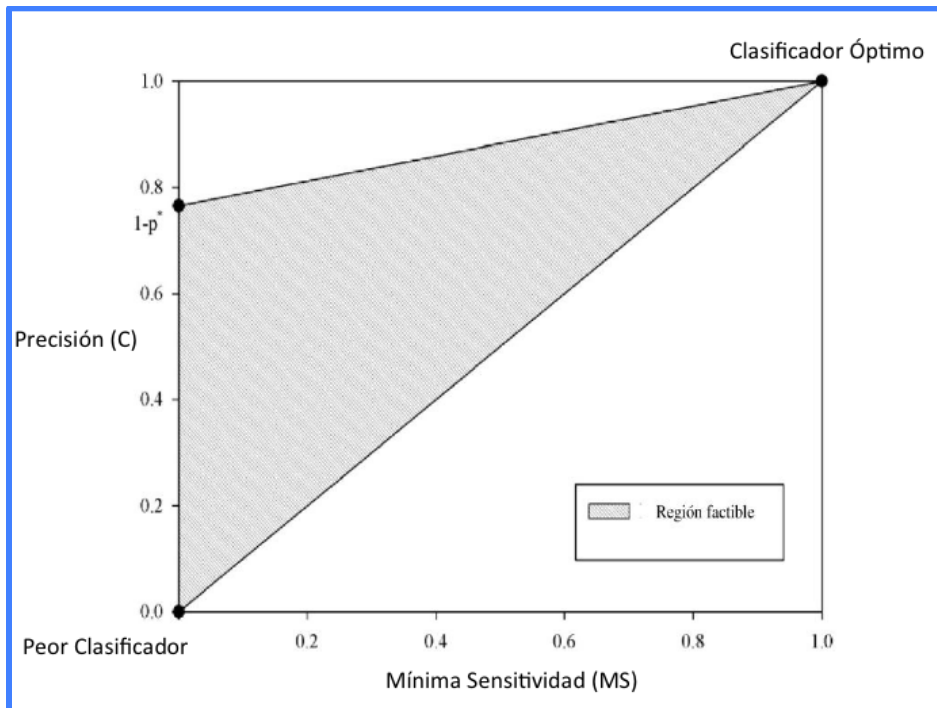


Ilustración 22.- Región factible en el espacio bidimensional (MS,C) para un problema de clasificación.

Por tanto, cada clasificador se puede representar como un punto en la región gris de la Ilustración 22 donde podemos visualizar los resultados obtenidos independientemente del número de clases del problema. Un clasificador (un punto en el espacio (MS,C)) domina a otro si está por encima y a la derecha, esto es, si tiene mayor C y mejor MS.

A priori, podemos pensar que las medidas MS y C están correlacionadas positivamente. Esto puede ser cierto para valores pequeños, pero en general no ocurre lo mismo cuando los valores de MS y C se acercan al punto (1,1), donde los objetivos entran en conflicto. Este hecho, justifica el uso de MOEA en este estudio.

Otras medidas utilizadas:


El uso de las curvas ROC (Receiver-operating-characteristics o Característica Operativa del Receptor)

es una técnica común cuando se quieren comparar el rendimiento de dos clasificadores binarios, especialmente usado para toma de decisiones médicas (184). A menudo se utiliza para comprobar que un clasificador es mejor o peor que otro en términos de la case minoritaria y siempre de forma gráfica, para obtener una comparación visual. El área bajo la curva (AUC) es usada para la comparación numérica (y por supuesto, para llevar a cabo una análisis probabilístico).

Otra medida utilizada para evaluar las redes neuronales entrenadas es el error cuadrático medio (MSE; Mean Squared Error), cuya ecuación es:

$$MSE = \frac{\sum_{i=1}^n (y_i - \hat{y}_i)^2}{n}$$

siendo n el número de patrones, y_i el valor de salida del patrón número i e

 el valor de salida predicho por la red neuronal para el patrón $i(185)$. Así es una buena medida de la precisión de predicción de la respuesta del modelo.

Hasta ahora, y de forma resumida, podemos decir que nuestro particular problema de clasificación (pertenencia a la clase “supervivencia del injerto a 3 meses” o a la clase “no supervivencia del injerto a 3 meses”) lo vamos a intentar resolver mediante la utilización de un algoritmo evolutivo multi-objetivo que entrene redes neuronales de función de base radial, donde la precisión y la mínima sensibilidad, entre otras, son las medidas que hemos considerado para evaluar el rendimiento del modelo. Los modelos obtenidos y entrenados mediante el algoritmo MPENSGA2 darán lugar al desarrollo de un sistema de reglas, el cual facilitará la interpretación y aplicación de los resultados obtenidos con las

mencionadas redes neuronales.

VI. DISEÑO EXPERIMENTAL.

Para determinar qué modelos obtenidos mediante el Algoritmo Evolutivo son eficientes, los modelos de red neuronal RBF fueron entrenados a partir de los datos recogidos en los distintos centros de trasplante españoles involucrados en el estudio. El diseño experimental seguido es un proceso de validación cruzada (holdout) con 30 ejecuciones, donde aproximadamente el 75% de los patrones ($n=773$) son seleccionados aleatoriamente para formar el conjunto de entrenamiento. Durante la creación de los dos conjuntos, se ha procurado mantener, en la medida de lo posible, la proporción de 75-25% para los patrones de entrenamiento-generalización de cada uno de los hospitales y para cada una de las clases, con el fin de que los conjuntos

de entrenamiento y generalización sean lo más semejantes posibles.

En la Tabla 3 podemos ver las características de los datos. El número total de casos o patrones, al igual que el número de casos en entrenamiento

Patrones	Entrenamiento	Generalización	VARIABLES DE ENTRADA	Clases	Patrones por Clase	p^*
1003	751	252	64	2	890,113	0,1126

Tabla 3.- Características de la Base de Datos.

Para ello utilizamos el algoritmo MPENSGA 2 (al que nos referiremos como M2 a partir de ahora). Este algoritmo comienza con la generación aleatoria de N individuos (redes neuronales). Los pesos de los enlaces son establecidos de forma aleatoria dentro de un intervalo $[-2, 2]$ para los pesos entre la capa de entrada y la oculta, y $[-10,10]$ para los pesos entre la capa oculta y de salida.

y generalización, el número de las variables de entrada, el número de casos por clase y el valor p^* .

El rango de estos intervalos ha sido

establecido experimentalmente).

Para establecer la bondad de los modelos de redes neuronales entrenados, consideraremos dos medidas como funciones objetivo para medir la bondad del sistema: la entropía cruzada (E) y la mínima sensibilidad: A_1 y A_2 .

La entropía cruzada es una

función de error basada en las probabilidades de pertenencia de cada uno de los patrones de un

conjunto de datos a cada una de las clases que componen un determinado problema:

$$E(\mathbf{g}, \boldsymbol{\theta}) = -\frac{1}{N} \sum_{n=1}^N [y_n \log g(\mathbf{x}_n, \boldsymbol{\theta}) + (1 - y_n) \log (1 - g(\mathbf{x}_n, \boldsymbol{\theta}))]$$

La razón por la que empleamos la entropía cruzada como función de aptitud en lugar del porcentaje de patrones bien clasificados sobre el conjunto de entrenamiento, C , es porque C es una función discontinua, sobre todo en problemas con un número pequeño de patrones, lo cual hace más difícil la convergencia durante el proceso de optimización. En cambio, como E es una función

continua, pequeños cambios en los pesos de la red producen pequeños cambios en el valor de la métrica E , lo cual hace que la convergencia sea más robusta.

Así que como primera función objetivo a maximizar, usaremos una transformación estricta decreciente de $E(\mathbf{g}, \boldsymbol{\theta})$, definida como:

$$A_1(\mathbf{g}, \boldsymbol{\theta}) = \frac{1}{1 + E(\mathbf{g}, \boldsymbol{\theta})}, 0 < A_1(\mathbf{g}, \boldsymbol{\theta}) \leq 1$$

donde \mathbf{g} es la función multievaluada:

$$g(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}) = (g_1(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}_1), g_2(\mathbf{x}, \boldsymbol{\theta}_2))$$

La segunda función objetivo a maximizar es la mínima sensibilidad del clasificador. Esto es, maximizar la menor de las sensibilidades del clasificador sobre el conjunto de entrenamiento, y quedaría definida como:

$$A_2(\mathbf{g}) = MS(\mathbf{g})$$

Una vez que los individuos (modelos de redes neuronales) han sido evaluados, la población se elige según el concepto de la dominancia de Pareto (186). Los individuos no dominados serán los diferentes padres seleccionados para formar un nuevo hijo. De estos individuos no dominados, uno es seleccionado mediante competición binaria (dos individuos elegidos al azar son comparados entre sí y el mejor es el elegido). Uno de estos padres es elegido como padre principal y cada alelo en el padre principal se cambia al azar, donde al menos una variable

debe ser cambiada. Esto se lleva a cabo añadiendo al valor de las variables un radio de la diferencia entre los dos valores de esta variable en los otros padres. Esto representa el operador de cruce en la ED. Si el vector resultante es mejor que el escogido para reemplazar, se reemplaza, en caso contrario el vector escogido permanece en la población.

Formalmente, dados tres individuos v_{r1} , v_{r2} y v_{r3} elegidos aleatoriamente de la población, y donde $r1, r2, r3 \in \{1, 2, \dots, N\}$ son números aleatorios diferentes entre sí, y N es el tamaño de la población, un nuevo individuo mutado ω_i se genera mediante la siguiente expresión:

$$\omega_i \leftarrow v_{r1} + \mu \cdot (v_{r2} - v_{r3})$$

La constante de mutación $\mu > 0$ establece el rango de diferenciación entre los individuos v_{r2} y v_{r3} con el objetivo de evitar el estancamiento en el proceso de búsqueda.

Entonces, para crear un nuevo hijo, los operadores de mutación son aplicados a los padres. Existen cinco operadores de mutación: cuatro mutaciones estructurales y una mutación paramétrica y la probabilidad de elegir un tipo de mutador y de aplicarlo a un individuo es 1/5. Las mutaciones paramétricas añaden ruido Gaussiano a los pesos de la red y las mutaciones estructurales modifican el número de nodos ocultos y el número de conexiones entre los nodos de la capa oculta y los nodos de las capas de entrada y salida, afectando de esta forma a la topología de la red y permitiendo explorar nuevas regiones del espacio de búsqueda. De forma específica, los operadores utilizados son “añadir/borrar neuronas” y “añadir/borrar enlaces”. Los hijos creados son añadidos a la nueva prole. Este proceso es repetido hasta que la nueva población tenga un tamaño de N . Luego la prole es evaluada en

ambos objetivos y es combinada con la población padre. La población resultante de este proceso es elegida nuevamente según la dominancia de Pareto, y los N mejores individuos son seleccionados como padres para la siguiente generación.

Cuando se combinan padres e hijos, se aplica una búsqueda local, concretamente el algoritmo de búsqueda local *iRprop⁺*, que selecciona los individuos del primer frente de Pareto. Este algoritmo es una mejora del algoritmo Rprop (Resilient Back Propagation), el cual es una de las mejores técnicas conocidas en términos de velocidad de convergencia, precisión y robustez con respecto a sus parámetros (187). *iRprop⁺* es un procedimiento basado en gradiente, difiriendo de las técnicas clásicas de propagación hacia atrás del error en que, las derivadas parciales de la función error, solo son usadas para determinar el sentido en que deben ser corregidos los pesos de la

red, pero no las magnitudes de los ajustes (188). El algoritmo *iRprop+* se aplica al principio, a mitad de la evolución y al final del proceso, lo que reduce de forma considerable el coste computacional, ya que el procedimiento local no es aplicado a toda la población prole mutada.

Así, experimentalmente, el tamaño poblacional para M2 se estableció en $M = 100$ individuos. La probabilidad de mutación para cada operador es de $1/5$ (porque existen cinco tipos de operadores mutacionales diferentes).

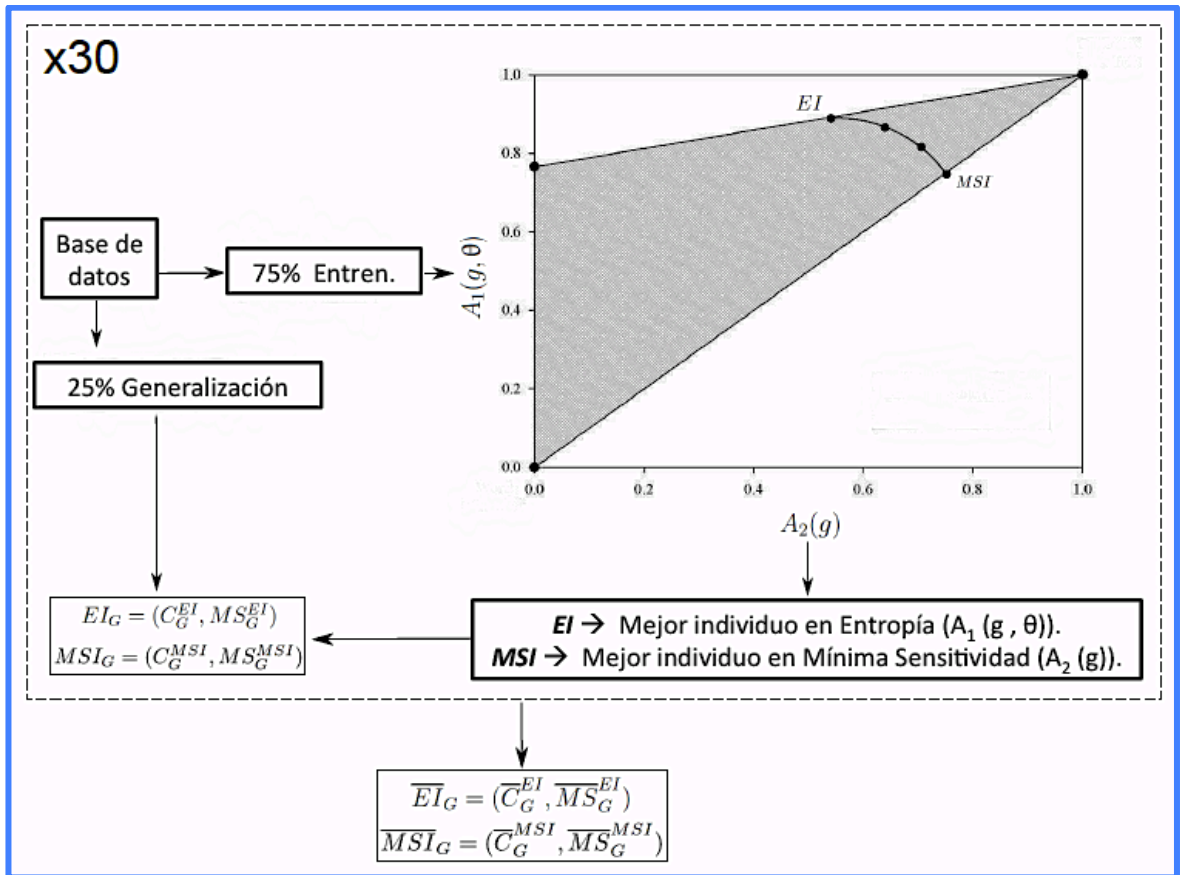


Ilustración 23.- Obtención de los Resultados Estadísticos.

Para empezar a procesar datos, como hemos dicho anteriormente, cada variable de entrada fue escalada en el rango $[-2, 2]$, para prevenir que algunas entradas hagan sombra a otras. Además, las variables categóricas han sido transformadas en variables binarias cuando ha sido posible.

Durante el experimento, los modelos de red neuronal RBF son entrenados usando como funciones de bondad $A_1(\mathbf{g}, \theta)$ (basada en E) y $A_2(\mathbf{g})$ (MS), pero cuando son validadas, usamos C y MS, porque C es una medida común para medir el rendimiento de un clasificador.

Una vez que el frente de Pareto está construido, dos métodos son considerados para obtener el mejor modelo de red neuronal del frente de Pareto. Este es llamado MethodName-E (M-E) y

MethodName-MS (M-MS). Estos métodos proporcionan modelos que pueden ser comparados con otros métodos de clasificación encontrados en la literatura. El proceso es el siguiente: una vez que el primer frente de Pareto es calculado usando patrones en entrenamiento, el mejor individuo perteneciente al frente de Pareto en la medida E (EI , E Individual), usando la función $A_1(\mathbf{g}, \theta)$, es elegido para M-E, y el mejor individuo en términos de MS (MSI , MS individual) es seleccionado por M-MS. Así, en generalización, obtenemos un individuo $EI_G = (C_G^{EI}, MS_G^{EI})$, y un individuo $MSI_G = (C_G^{MSI}, MS_G^{MSI})$. Este procedimiento es repetido 30 veces debido a que nuestro algoritmo de aprendizaje es estocástico. Las estimaciones se llevan a cabo usando el promedio y la desviación estándar obtenida de los siguientes individuos:

$$\overline{EI}_G = (\overline{C}_G^{EI}, \overline{MS}_G^{EI}) \quad \text{y} \quad \overline{MSI}_G = (\overline{C}_G^{MSI}, \overline{MS}_G^{MSI}).$$

La primera expresión es el promedio obtenido tomando E en cuenta como el primer objetivo, y la segunda es obtenida tomando MS en cuenta como el objetivo primario. Los extremos opuestos del frente de Pareto son tomadas para cada una de las ejecuciones.

Llamamos al modelo obtenido con el procedimiento M-E el modelo de aceptación (AM). El AM consiste en una red neuronal RBF que predice la probabilidad de supervivencia del injerto a tres meses tras un trasplante de hígado. Este modelo intenta maximizar la probabilidad de que una pareja D-R pertenezca a la clase de supervivencia. El modelo obtenido con el procedimiento M-MS lo llamamos el modelo de rechazo (RM) y consiste en una red neuronal RBF que nos da la probabilidad de no supervivencia del injerto a tres meses después de un trasplante de hígado. Este modelo intenta maximizar la probabilidad de que una pareja D-R pertenezca a la

clase de no supervivencia.

Estos modelos son contradictorios, no complementarios y son optimizados juntos mediante MOEA.

Entonces volvamos a resumir. Para el algoritmo MPENSGA 2 (M2) experimentalmente, el tamaño poblacional se estableció en $M = 100$ individuos (modelos de redes neuronales). La probabilidad de mutación para cada operador es de $1/5$ (porque existen cinco tipos de operadores mutacionales diferentes). Para empezar a procesar datos, como hemos dicho anteriormente, cada variable de entrada fue escalada en el rango $[-2, 2]$, para prevenir que algunas entradas hagan sombra a otras. Además, las variables categóricas han sido transformadas en variables binarias cuando ha sido posible. Durante el experimento, los modelos de red neuronal RBF son entrenados usando como funciones

de bondad $A_1(g, q)$ (basada en E) y $A_2(g)$ (MS), pero cuando son validadas, usamos C y MS, porque C es una medida común para medir el rendimiento de un clasificador. Para construir el frente de Pareto utilizamos el algoritmo de búsqueda local *iRprop⁺*, y del frente de Pareto ultimo, escogemos los dos mejores modelos, un modelo de aceptación (AM) que predice la probabilidad de supervivencia del injerto a tres meses tras un trasplante de hígado, y un modelo de rechazo (RM) que consiste en una red neuronal RBF que nos da la probabilidad de no supervivencia del injerto a tres meses después de un trasplante de hígado.

La salida de estos dos modelos, sirve de entrada a un sistema de reglas cuya función es determinar, cual de los cinco primeros receptores en lista de espera recibirá el órgano ofertado.

En nuestra vida cotidiana encontramos diferentes situaciones complejas gobernadas por reglas deterministas: transacciones bancarias, sistemas de seguridad,... Los sistemas basados en reglas (SBR) son uno de los modelos de representación del conocimiento más ampliamente utilizados, debido a que resultan muy apropiados en situaciones en las que el conocimiento que se desea representar surge de forma natural con estructura de reglas. Por regla se entiende una proposición lógica que relaciona dos o más objetos e incluye dos partes, la premisa y la conclusión:

SI (premisa) **ENTONCES** (conclusión)

Desde un punto de vista histórico, los SBR provienen de los sistemas expertos. El objetivo de estos sistemas es emular el razonamiento de un experto, utilizado por lo tanto como un sistema de apoyo a la toma de decisiones. Las reglas deterministas

constituyen la más sencilla de las metodologías utilizadas en sistemas expertos.

Así que con los dos mejores modelos obtenidos del frente de Pareto, y con la probabilidad de que una pareja D-R pertenezca tanto a una clase como a otra (clase supervivencia y clase no supervivencia), el sistema de reglas será una herramienta extremadamente útil que facilitará la decisión de asignar un determinado órgano a un determinado receptor sin perder los criterios de equidad y justicia. Esto es así debido a que se añade un valor adicional al sistema de reglas, y es la consideración del mayor valor MELD cuando no haya definida una situación de emparejamiento significativa.

Para probar que el algoritmo M2 con red neuronal RBF, era el apropiado para este problema de clasificación, se comparó con diferentes modelos de regresión

logística (MultiLogistic and SimpleLogistic), con métodos de inteligencia artificial y con el método M2 usando unidades sigmoides como funciones básicas de red neuronal o redes Perceptron Multicapa (MLP). Usamos WEKA Machine Learning Workbench (189) para obtener los resultados de esta regresión logística y de los métodos de inteligencia artificial. Para el método M2 con MLP, usamos el mismo marco empleado con RBF.

Las diferentes comparaciones se realizaron con:

.- **MultiLogistic (MLogistic):** es un algoritmo utilizado para la construcción de modelos de regresión logística multinomial con un estimador ridge para evitar el sobreentrenamiento penalizando grandes coeficientes. Un método de optimización local basado en el gradiente (Quasi-Newton) es usado para encontrar el vector (190).

.- **Simple Logistic (SLogistic):** está basado en la aplicación del algoritmo Logit-Boost con funciones de regresión simple y en la determinación de un número óptimo de repeticiones mediante un proceso de validación cruzada (x5) (191).

.- **C4.5:** el algoritmo C4.5 genera un árbol de decisión a partir de los datos mediante particiones realizadas recursivamente. Se basa en la utilización del criterio ratio de ganancia. De esta manera se consigue evitar que las variables con mayor número de posibles valores salgan beneficiadas en la selección. Además, incorpora una poda del árbol de clasificación una vez que éste ha sido inducido. La poda está basada en la aplicación de un test de hipótesis que trata de responder a la pregunta de si merece la pena expandir o no una determinada rama (192). El umbral de confianza es 0.25 y el número mínimo de ejemplos por hoja (conjuntos ya

clasificados de ejemplos y etiquetados con el nombre de una clase) es de 2.

.- **Logistic Model Tree (LMT):** es un algoritmo utilizado para resolver problemas de clasificación que usa una estructura de árbol y la combina con un modelo de regresión logística.

.- **Support Vector Machine (SVM):** SVM es un método de aprendizaje supervisado propiamente relacionados con problemas de clasificación y regresión. Dado un conjunto de ejemplos de entrenamiento podemos etiquetar las clases y entrenar una SVM para construir un modelo que prediga la clase de una nueva muestra. Formalmente, una SVM construye un hiperplano o conjunto de hiperplanos en un espacio de dimensionalidad muy alta, creando subconjuntos de datos pertenecientes a cada una de las clases posibles, y siendo capaz de predecir si un nuevo punto (cuya

categoría se desconoce) pertenece a una categoría o a la otra (193).

.- **M2 with MLP (M2MLP):** son las redes neuronales estándar de retropropagación Perceptron Multicapa o las redes neuronales con unidades sigmoideas como funciones

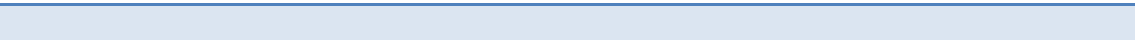
básicas más comúnmente utilizadas. MLP son aquellas redes neuronales que están formadas por nodos tipo Unidad Sigmoide en su capa oculta, los cuales siguen un modelo aditivo de proyección con la siguiente función de salida:

$$\phi_i(\mathbf{x}, \mathbf{w}_i) = \frac{1}{1 + e^{-(w_{i0} + \sum_{j=1}^n w_{ij} \cdot x_j)}}$$

Una vez obtenido nuestros modelos matemáticos (AM y RM) y probado que se basan en los algoritmos idóneos para este problema de clasificación, necesitamos comparar éste score con otros ya sobradamente conocidos como el MELD, D-MELD, DRI, SOFT y P-SOFT para decidir si son o no mejores en términos de clasificación y predicción de aceptación y rechazo del injerto. Para ello, y como se ha citado antes, utilizamos las curvas ROC y el área bajo esta curva para representar

de forma gráfica el rendimiento comparado de los clasificadores citados.

La construcción de las redes neuronales y la comparación con los modelos logísticos y otros modelos inteligentes fue desarrollada por dos expertos en Ingeniería de Redes Neuronales (Dr. Hervás-Martínez y Dr. Cruz-Ramírez).



5.- RESULTADOS.

los propios de los donantes y los referidos a las variables que intervienen en el acto operatorio.

La media de edad de los receptores fue de 52 años (18-73), siendo el 72% de ellos hombres con un BMI medio de 26. El diagnóstico principal fue la cirrosis por VHC con 329 pacientes (32.8%) seguido de la cirrosis alcohólica (298; 29.7%). Hubo 364 pacientes que fueron trasplantados debido a carcinoma hepatocelular. La media del tiempo en lista de espera fue de 183 días con un MELD de inclusión de 16 y una media en el MELD a la hora del trasplante de 17 puntos.

i. DESCRIPCIÓN ESTADÍSTICA.

Los datos obtenidos a partir de once unidades españolas dedicadas a trasplante hepático, incluyeron todos los trasplantes realizados de forma consecutiva entre el 1 de Enero de 2007 y el 30 de Junio de 2009 (n=1003). Para la descripción adecuada de los datos recogidos, es necesario dividirlos en varios grupos: los datos referidos a los receptores,

En cuanto a los donantes, su media de edad fue de 54 años (14-86) de los que el 58% de ellos eran hombres. La principal causa de muerte fueron los accidentes cerebro vasculares (67,5%; 677 donantes) seguido por el daño cerebral traumático (22.7%; 228 donantes). La

media de estancia en UCI fue de 3 días y algo más del 84% de ellos precisó inotropos. Los valores plasmáticos de sodio presentaron una media de 148 mmol/L y los de AST y ALT de 54 y 50 U/L respectivamente.

Para la preservación de los órganos la solución más empleada fue la de la Universidad de Wisconsin (711 órganos; 70.9%). Para la implantación del órgano, se utilizó un tiempo de isquemia fría menor de 6 horas en el

60% de los procedimientos (607 trasplantes), siendo mayor de 12 horas en tan solo 7 intervenciones (0.7%). En el 40% de los trasplantes realizados se encontró daño de lesión-reperusión, siendo leve en la mayoría de ellos (29.5% del total de trasplantes; 269 trasplantes).

De los 1003 pacientes trasplantados incluidos en el presente estudio, 113 presentaron una pérdida del injerto a los 3 meses (11.3%).

VARIABLES DE LOS RECEPTORES

	Media ± DS	Rango	N (Porcentaje)
EDAD	52.98±9.86	18-73	
SEXO (VARÓN)			724 (72.2%)
BMI	26.759±4.44	10.0-60.3	
HIPERTENSIÓN			134 (13.4%)

DIABETES MELLITUS INSULIN-DEPENDIENTE			199 (19.8%)
DIÁLISIS PRE- TRASPLANTE			25 (2.5%)
<u>DIAGNÓSTICO PRINCIPAL</u>			
VHC			329 (32.8%)
ALCOHOL			298 (29.7%)
VHB			98 (9.8%)
FALLO HEPÁTICO FULMINANTE			65 (6.5%)
CIRROSIS BILIAR RPIMARIA			15 (1.5%)
COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA			45 (4.5%)
OTROS			153 (15.3%)
CARCINOMA HEPATOCELULAR (CHC)			364 (36.3%)
<u>TROMBOSIS PORTAL EN EL TRASPLANTE</u>			
NO			872 (86.9%)
PARCIAL			102 (10.2%)
COMPLETA			29 (2.9%)
TIEMPO EN LISTA DE ESPERA	183.42±198.84	0-1978	
MELD (INCLUSION)	16.51±6.567	1-48	
MELD (EN EL TRASPLANTE)	17.35±7.01	2-57	
TIPS EN EL TRASPLANTE			47 (4.7%)

SÍNDROME HEPATORRENAL EN EL TRASPLANTE	78 (7.8%)
CIRUGÍA ABDOMINAL PREVIA AL TRASPLANTE	186 (18.5%)

Tabla 4.- Variables de los Receptores.

VARIABLES DE LOS DONANTES

	Media \pm DS	Rango	N (Porcentaje)
EDAD	54.09 \pm 17.28	14-86	
SEXO (VARÓN)			585 (58.3%)
BMI	26.425 \pm 4.02	17.2-49.2	
CAUSA DE LA MUERTE			
TRAUMATISMO CRANEO-ENCEFÁLICO			228 (22.7%)
ACCIDENTE CEREBRO-VASCULAR			677 (67.5%)
FALLO CARDIACO			6 (0.6%)
OTROS			92 (9.2%)
DIABETES MELLITUS			113 (11.3%)
HIPERTENSIÓN			372 (37.1%)
ESTANCIA EN UCI (DÍAS)	3.34 \pm 4.18	0-57	

HIPOTENSIÓN (< 60 MMHG, >1 HORA)			223 (22.2%)
USO DE INOTRÓPICOS			844 (84.1%)
CREATININA	0.946±0.52	0.1-5.9	
SODIO EN PLASMA	148.18±9.85	98-188	
AST	54.00±89.55	1-1228	
ALT	50.20±94.73	4-1400	
BILIRRUBINA TOTAL	0.754±0.47	0.1-4.2	
HEPATITIS B (CORE AB POSITIVO) /ANTIHB			124 (12.4%)
HEPATITIS C (SEROLOGIA POSITIVA)			16 (1.6%)

Tabla 5.- Variables de los Donantes.

VARIABLES PERIOPERATORIAS

	N (Porcentaje)
EXTRACCIÓN MULTIORGÁNICA	736 (73.4%)
<u>TIEMPO DE ISQUEMÍA FRÍA / CIT</u>	
<6H	607 (60.5%)
6-12H	383 (38.2%)
>12H	7 (0.7%)
TRASPLANTE CON INCOMPATIBILIDAD ABO	15 (1.5%)
PÉRDIDA DEL INJERTO (3 MESES)	113 (11.3%)

Tabla 6.- Variables Perioperatorias.

ii. MODELOS DE REDES NEURONALES.

Desde un punto de vista descriptivo, el método M2RBF-E rinde bien en precisión; 88.35% (SD=0.78%) en el grupo de generalización, pero el mejor modelo presenta un 90.08%. Estos resultados están un punto por encima de lo que obtiene el método

M2MLP-E. En comparación con los modelos de regresión logística (MLogistic y SLogistic) y otros modelos de inteligencia artificial (C4.5, LMT y SVM), el mejor modelo M2RBF-E presenta una pequeña aunque clara ventaja en la predicción de la pérdida del injerto: 27,59% el mejor modelo M2RBF-E frente 3.45% del mejor modelo M2MLP-E, 3.44% MLogistic y

0.00% para SLogistic, C4.5, LMT y SVM (estos es sin tener en cuenta el modelo MS). Sin embargo, desde un punto de vista clínico, el 27,59% del modelo M2RBF-E para predecir la pérdida del injerto, es bajo.

El modelo M2RBF-MS rinde pobremente en la predicción del porcentaje de patrones correctamente clasificados – 68.60% (sd= 1.98%) en el grupo de generalización y 70.63% para el mejor modelo – en comparación con M2RBF-E y otros modelos de aprendizaje computacional. Sin embargo, el método M2RBF-MS presenta una gran capacidad para la predicción de pérdida del injerto (50.23% de media; SD= 4.50%) con 58.62% para el mejor modelo M2RBF-MS (el modelo M2MLP-MS obtiene valores cercanos a éstos).

Las otras dos medidas, AUC y RMSE demuestran el buen rendimiento del método M2RBF. El mejor modelo M2RBF-MS puntúa

mejor en AUC (0.686) y el mejor modelo M2RBF-E obtiene el mejor resultado en RMSE (0.314) tras SLogistic (0.310). Además, la comparación de la capacidad de predicción con los modelos MELD, DRI, D-MELD y SOFT también se llevó a cabo. En el modelo de aceptación, NN-CCR tenía una AUROC de 0.8060, que era significativamente mayor que la obtenida con otros baremos ($p=0,001$). En el modelo de rechazo, NN-MS obtuvo también un valor de AUROC mayor (0.8215), lo que mejoraría significativamente los resultados obtenidos hasta ahora con los scores ya conocidos ($p=0,001$). Es interesante remarcar, que en ambos modelos de predicción, tanto el de supervivencia como el de rechazo, el score MELD y el score D-MELD tienen mayor AUROCs que el resto de los modelos comparados que consideran solo variables del donante (como el DRI) o que no han sido validados por otros grupos (como el score SOFT).

MÉTODO	C_G (%)	MS_G (%)	AUC_G	$RMSE_G$
MLogistic	87.69	3.44	0.615	0.318
SLogistic	88.09	0.00	0.659	0.310
C4.5	88.09	0.00	0.472	0.328
LMT	88.49	0.00	0.527	0.354
SVM	87.30	0.00	0.493	0.356
Mejor Modelo M2MLP-E	88.10	3.54	0.633	0.318
Mejor Modelo M2MLP-MS	65.87	55.17	0.619	0.450
Mejor Modelo M2RBF-E	90.08	27.59	0.625	0.314
Mejor Modelo M2RBF-MS	70.63	58.62	0.686	0.437

Tabla 7.- Resultados estadísticos para diferentes modelos en generalización (1).

MÉTODO	C_G (%) Media +/- DS	MS_G (%) Media +/- DS	AUC_G Media +/- DS	$RMSE_G$ Media +/- DS
M2MLP-E	87.72 +/- 1.18	6.32 +/- 5.29	0.602 +/- 0.049	0.323 +/- 0.009
M2MLP-MS	61.01 +/- 3.71	53.56 +/- 8.21	0.603 +/- 0.053	0.467 +/- 0.046
M2RBF-E	88.35 +/- 0.78	5.86 +/- 5.37	0.625 +/- 0.023	0.316 +/- 0.005
M2RBF-MS	68.60 +/- 1.98	50.23 +/- 4.50	0.632 +/- 0.031	0.450 +/- 0.011

Tabla 8.- Resultados estadísticos para diferentes modelos en generalización (2).

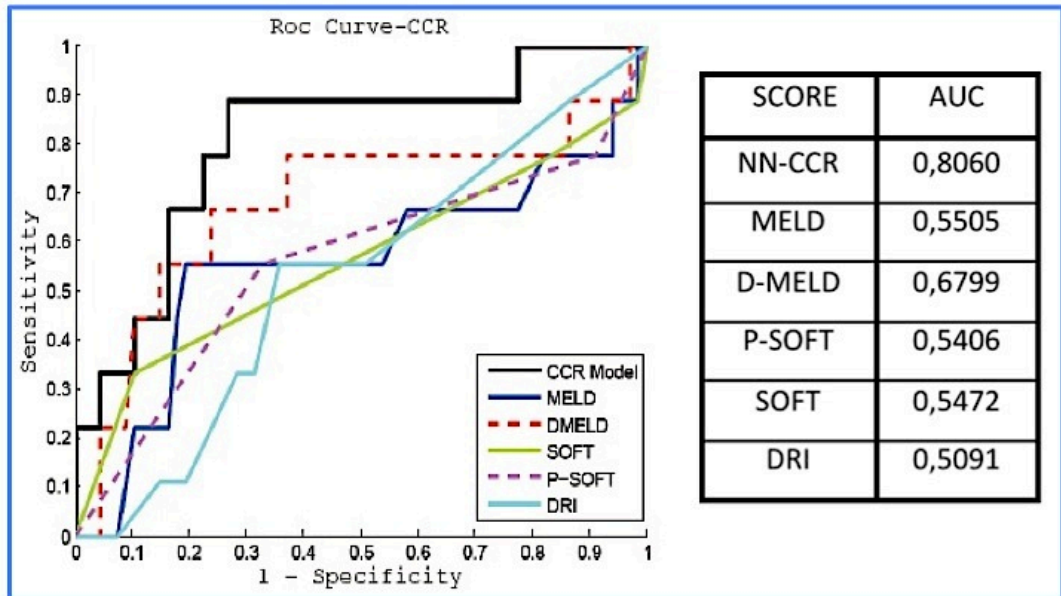


Ilustración 24.- Comparación entre nuestro modelo de aceptación y distintos scores mediante curvas ROC y AUC.

Así, usando lo mejor de cada uno de los modelos, el modelo M2RBF-E clasificará de manera correcta los patrones que presentan supervivencia del injerto a los tres meses, y el modelo M2RBF-MS, los pares de donante-receptor que presentan una pérdida del injerto también a los tres meses. Como la desviación estándar del modelo

M2RBF-E es de 2.86%, determinamos que la probabilidad de pertenencia a la clase de supervivencia del injerto no es significativa para diferencias menores de 3%.

Igualmente ocurre con la desviación estándar del modelo M2RBF-MS cuyo valor es de 5.56%, considerando por tanto que la probabilidad de

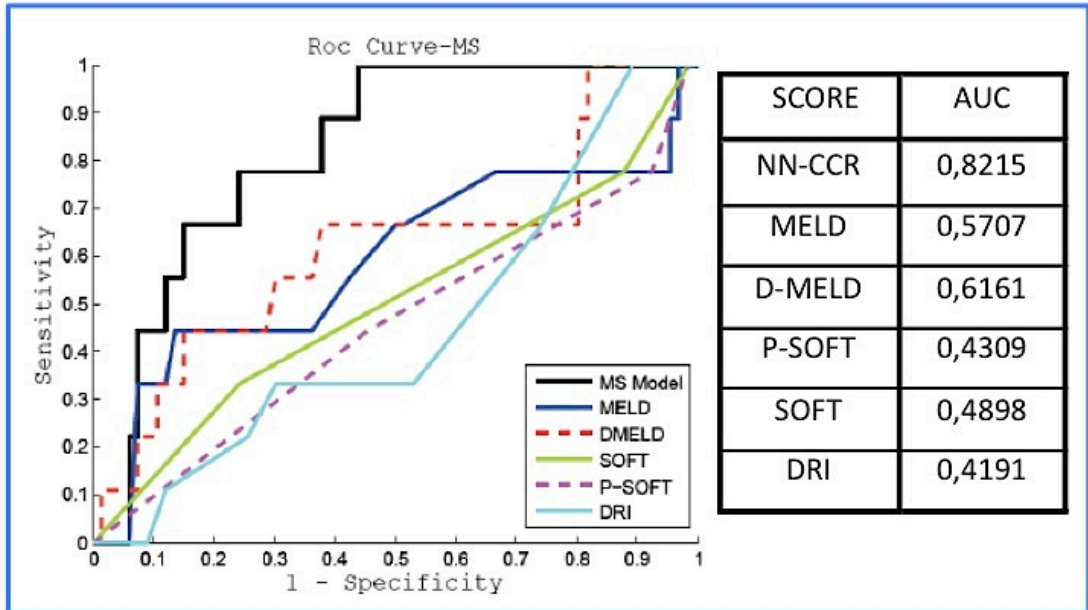


Ilustración 25.- Comparación entre nuestro modelo de rechazo y distintos scores mediante curvas ROC y AUC.

pertenencia a la clase de pérdida del injerto no es significativa para diferencias menores del 5%.

Estas diferencias entre distintos pares de donante-receptor, nos permitirán clasificar los distintos patrones, lo que nos sirve de entrada a un sistema de reglas cuya función es determinar, cual de los cinco primeros receptores en lista de espera recibirá el órgano ofertado.

iii. SISTEMA DE REGLAS.

El sistema de reglas esta formado por 5 reglas y dos condiciones previas. Las condiciones previas son usadas para determinar si existen diferencias significativas entre los diferentes valores obtenidos, calculada mediante la siguiente hipótesis:

$$H_0 : p = p_0$$

$$H_1 : p \neq p_0$$

El intervalo de confianza aproximado asociado con esta hipótesis es:

$$C_0 = \left(p_0 - z_{\alpha/2} \frac{\sqrt{p_0 q_0}}{\sqrt{n}} ; p_0 + z_{\alpha/2} \frac{\sqrt{p_0 q_0}}{\sqrt{n}} \right)$$

Si $p \in C_0 \rightarrow$ se acepta la hipótesis nula y por tanto se acepta que el valor de p es p_0 .

Considerando un valor de $\alpha = 0.05$ y $z_{\alpha/2} = 1.96$, y bajo la hipótesis de que $p_0 = 0.88$, el intervalo de confianza resultante para C es:

$$C_0 = (0.84, 0.92)$$

Donde:

$$z_{\alpha/2} \frac{\sqrt{p_0 q_0}}{\sqrt{n}} = 0.04$$

Para este intervalo de confianza, podemos deducir que las probabilidades entre dos pares D-R no son consideradas significativamente diferentes si la diferencia en las probabilidades entre ellos es 0.04 o menor.

El intervalo para MS, bajo la hipótesis de que $p^*_0 = 0.5$ (valor promedio de MS para M2RBF-MS) es:

$$C_0 = (0.44, 0.56)$$

Donde:

$$z_{\alpha/2} \frac{\sqrt{p_0^* q_0^*}}{\sqrt{n}} = 0.06$$

Del intervalo de MS, podemos deducir que las probabilidades entre dos pares D-R no son consideradas diferentes significativamente si la diferencia entre las probabilidades de ambos es de 0.06 o menos.

Con estos valores, las condiciones previas fueron definidas de esta manera:

- I. **SI** la diferencia en las probabilidades (diferencias significativas) de pertenecer a la clase "Supervivencia del injerto" de dos pares D-R con el modelo M2RBF-E es menor o igual a 4 (dado en %),

ENTONCES se considera que estos pares tienen la misma probabilidad de pertenecer a dicha clase.

- II. **SI** la diferencia en las probabilidades (diferencias significativas) de pertenecer a la clase "No Supervivencia del injerto" de dos pares Donante-Receptor con el modelo M2RBF-MS es menor o igual a 6 (dado en %),

ENTONCES se considera que estos pares tienen la misma probabilidad de pertenecer a dicha clase.

Una vez presentadas las condiciones previas que se deben tener en cuenta, se presenta el sistema de reglas:

1. **SI** un par Donante-Receptor tiene la probabilidad más alta de pertenecer a la clase "Supervivencia del injerto" con el modelo M2RBF-E y **SI** tiene la probabilidad menor de pertenecer a la

clase “No Supervivencia del injerto” con el modelo M2RBF-MS,

ENTONCES se selecciona este par.

2. **SI** un par Donante-Receptor tiene la probabilidad más alta de pertenecer a la clase “Supervivencia del injerto” con el modelo M2RBF-E y SI no existen diferencias significativas con la probabilidad menor de pertenecer a la clase “No Supervivencia del injerto” con el modelo M2RBF-MS,

ENTONCES se selecciona este par.

3. **SI** un par Donante-Receptor no tiene diferencias significativas con el par con la probabilidad más alta de pertenecer a la clase “Supervivencia del injerto” con el modelo M2RBF-E y SI tiene la probabilidad menor de pertenecer a la clase “No Supervivencia del injerto” con el modelo M2RBF-MS,

ENTONCES se selecciona este par.

4. **SI** un par Donante-Receptor no tiene diferencias significativas con el par con la probabilidad más alta de pertenecer a la clase “Supervivencia del injerto” con el modelo M2RBF-E y SI no existen diferencias significativas con la probabilidad menor de pertenecer a la clase “No supervivencia del injerto” con el modelo M2RBF-MS,

ENTONCES se selecciona el par cuyo receptor tenga el mayor valor de MELD.

5. **SI** un par Donante-Receptor tiene la probabilidad más alta de pertenecer a la clase “Supervivencia del injerto” con el modelo M2RBF-E y SI otro par distinto tiene la probabilidad menor de pertenecer a la clase “No Supervivencia del injerto” con el modelo M2RBF-MS,

ENTONCES se selecciona el par cuyo receptor tenga el mayor valor MELD.

6.- DISCUSIÓN.

De una forma general, el trasplante de hígado es aceptado como la mejor opción para las enfermedades hepáticas terminales. A lo largo de la historia del trasplante, el sistema de asignación de órganos, ha ido cambiando y evolucionando para adaptarse a las nuevas características de los donantes, mejorar los resultados en lista de espera y en

definitiva, alcanzar equidad, eficacia y justicia en este terreno tan complicado. Desde la asignación basado en el tiempo de espera hasta el score MELD actual, hemos pasado por diferentes épocas entre las que se incluye el modelo CTP. El MELD representa un paso más allá, pero las circunstancias actuales de escasez de donantes y el incremento de donantes subóptimos, justifica sobremanera la necesidad de buscar un nuevo sistema de asignación de órganos que dé solución a las circunstancias que estamos viviendo actualmente.

En este trabajo hemos usado redes neuronales multiobjetivo y un sistema de reglas para mejorar la asignación donante-receptor en función de la supervivencia del injerto, considerando equidad, eficacia y justicia. Es la primera vez en la literatura médica donde se utilizan las redes neuronales artificiales en esta parcela de la medicina posiblemente por su complejidad inherente, a pesar

de que, desde hace ya algo más de dos décadas, han sido utilizadas en modelos biomédicos de clasificación como el diagnóstico de cardiopatías, la detección de tumores cancerígenos, compresión de señales electrocardiográficas, etc (194)(195)(196)(197).

Actualmente el sistema MELD representa la piedra angular de la política de asignación, priorizando los pacientes más graves en lista de espera. Estando basado en parámetros objetivos, el score MELD evita la posibilidad de manipular el proceso de asignación de órganos, pero la ausencia de un sistema definitivo para la asignación del injerto hepático en el contexto de escasez de donantes y mortalidad en lista de espera, puede hacer que caigamos en una considerable subjetividad y ausencia de uniformidad en nuestra decisión. Así, en la búsqueda de un sistema más preciso de asignación, actualmente se están llevando a cabo

enormes esfuerzos para analizar a los donantes de riesgo, para priorizar la lista de espera, y determinar el beneficio de supervivencia como una función de severidad de la enfermedad y de calidad del donante (198).

Además de lo expuesto anteriormente, el score MELD es un mal predictor de la mortalidad postrasplante, con un estadístico c de sólo 0.54 (199). Intentando mejorar esta cifra se han desarrollado durante los últimos años varios modelos que comienzan a tomar en consideración las características del donante y en algunas ocasiones, combinan características tanto de donante como de receptor. De esta manera, Rana y cols (134) diseñaron un sistema de puntuación (SOFT), combinando características del receptor y del donante, y que alcanzaba un estadístico c de 0.70 como predictor de la supervivencia postrasplante a 3 meses, siendo parecido al sistema

propuesto por Feng (DRI) (127), pero siendo de poca utilidad en la asignación donante-receptor. Con el modelo de Rana se pretende complementar la predicción de muerte en lista de espera predicha por el baremo MELD, con la supervivencia a los 3 meses postrasplante. Con un estudio de Kaplan-Meier y un modelo de regresión multivariante, se obtiene un score según el RR de cada variable, pero la estratificación de ciertas variables como la edad, la creatinina, el BMI, ..., La asignación arbitraria de los puntos del score y que el modelo no se ajusta bien cuando hablamos de pacientes con puntuaciones MELD extremas, limitan el estudio en gran medida.

En cuanto al DRI, mediante una regresión de Cox, se identificaron siete variables propias del donante que permiten determinar la calidad del órgano ofertado. A pesar de ser una simple sumatoria de riesgos de cada variable, el estudio no está exento de

limitaciones. En primer lugar, el estudio es de naturaleza retrospectiva con sus consiguientes limitaciones. Por otra parte, no tiene en cuenta las variables del receptor, por lo que su utilización para el emparejamiento D-R es limitada. Existen ciertas variables no conocidas en el momento de la oferta, pero que han sido identificadas previamente como variables con un peso importante en la función del injerto como la esteatosis o el tiempo de isquemia fría y caliente, y que no están recogidas en dicho trabajo. Al igual que en el score SOFT, muchas variables continuas han sido estratificadas, por no hablar de la limitada aplicabilidad fuera de EEUU (la variable raza/etnia es poco extrapolable a Europa) o en determinados países (la variable split/trasplante parcial es poco aplicable en España). Por todo esto y por utilizar sólo variables del donante, los autores del score SOFT, critican este modelo y no creen que sea capaz

de predecir la supervivencia postrasplante con un estadístico c de 0.54.

Otro algoritmo parecido que combinaba parámetros del donante y del receptor fue publicado por Halldorson y cols., el score D-MELD (135), donde el producto de la edad del donante y el MELD preoperatorio, podrían predecir un incremento del riesgo de mortalidad posoperatoria, dividiendo a las parejas D-R en aquellas con peores y con mejores resultados. Sin embargo, lo simple del sistema, y la identificación de la edad del paciente como la variable con más influencia y mayor peso en el resultado postoperatorio, no parece ser muy robusto estadísticamente. Su construcción totalmente arbitraria y sin fundamento matemático basado en riesgos relativos es su primera y más importante limitación. Además, los grupos son muy amplios y se excluyen variables muy consolidadas que no tienen cabida en el modelo.

Ioannou y cols, también desarrollaron otro modelo para la predicción de la supervivencia postrasplante. En su análisis, 13 variables en total (4 del donante) resultaron significativas estadísticamente siendo la edad del donante, el tiempo de isquemia fría, la puntuación MELD del receptor y la etiología de la disfunción hepática las variables con más peso. Como los trabajos previos, éste adolece de ciertas limitaciones como la estratificación de variables continuas, la diferenciación según etiología VHC +/-, y la categorización en bajo, intermedio y alto riesgo sin asignar una puntuación exacta, sino según percentiles.

El beneficio de supervivencia considerado como una característica más de la severidad de la enfermedad y de la calidad del donante, es un concepto relativamente nuevo e interesante (200). El beneficio de supervivencia es una alternativa a la

asignación según la necesidad urgente del trasplante. Existen tres posibles políticas para la asignación donante-receptor: basada en urgencia médica; basada en la utilidad y basada en el beneficio del trasplante. Bajo un sistema basado en la urgencia del trasplante, se trasplantarán antes los pacientes con peores probabilidades de supervivencia dentro de la lista de espera. Un sistema basado en la utilidad asignará mayor prioridad según los resultados esperados postrasplante, siendo normalmente estos pacientes los que estarán mejor en ausencia de un trasplante. En cambio, un sistema según el beneficio de supervivencia, considera tanto los resultados en lista de espera como los propios tras el trasplante (137). Por ejemplo, la prioridad de un paciente para trasplantarse se basaría tanto en los resultados que el paciente obtendría si recibe el órgano como si no lo recibe, asignando el órgano al paciente con la mayor diferencia

existente entre los resultados que se obtendrían con y sin trasplante (201).

Schaubel y cols. desarrollaron un sistema de asignación basado en el beneficio de supervivencia utilizando la diferencia entre la supervivencia a 5 años del paciente una vez trasplantado y la supervivencia a 5 años del mismo paciente en lista de espera. Así, para un donante específico, los pacientes de la lista de espera se ordenan en orden decreciente según su beneficio de supervivencia y no según la necesidad de mayor o menor urgencia de trasplante hepático. La principal limitación de esta política de asignación viene dada por la consideración de que simplifica al MELD y al DRI como únicas variables que influyen sobre la supervivencia postrasplante. Muchas características propias del paciente no son tomadas en cuenta para el cálculo del MELD y han sido probadas como predictores significativos de la supervivencia en

lista de espera. Así, desafortunadamente, cuando se considera el beneficio de supervivencia, el MELD es un predictor poco preciso para determinar la supervivencia postrasplante.

Otra de las limitaciones de este sistema radica en las propias características de los estudios observacionales basados en datos y pares D-R antiguos y sus inherentes sesgos de selección.

Además, una tercera consideración debe tenerse en cuenta, y es que este sistema, dado un posible donante, puede diferenciar entre pacientes con distintas puntuaciones de MELD, pero no entre pacientes con mismo MELD.

A todo esto, hay que añadirle que el rango de correlación entre el sistema MELD y el sistema de asignación según el beneficio de supervivencia se estima en 0.67, el cual es muy bajo considerando que las

dos medidas intentan servir para lo mismo.

En este trabajo, a partir de dos probabilidades obtenidas a tiempo real para cada donante-receptor (la probabilidad de supervivencia del órgano, y la probabilidad de tener un órgano que no sobreviva) y sobre la base de un sistema de reglas, podemos seleccionar la mejor pareja donante-receptor que tendrá la probabilidad más alta de supervivencia y la probabilidad más baja de no supervivencia. Dado un donante, estos modelos de redes neuronales multiobjetivo pueden discriminar entre candidatos con diferentes puntuaciones MELD y también entre aquellos que presenten la misma puntuación, obteniendo tanto la puntuación de aceptación como de rechazo. En este caso, además de variable del donante y del receptor, incluimos y utilizamos variables propias del procedimiento

quirúrgico y son tenidas en cuenta todas de una forma conjunta.

Desde la estadística, la supervivencia del receptor y/o del injerto puede considerarse como un problema de clasificación de un sistema no balanceado con dos posibles resultados: “supervivencia”, siendo ésta la clase más frecuente; “no supervivencia”, de menor frecuencia. Los sistemas basados en regresión logística pueden clasificar adecuadamente la clase mayoritaria, pero su capacidad de predicción de la clase menos frecuente es muy pobre. CTP, DRI, MELD y SOFT están todos basados en sistemas de regresión logística y aceptan la “linealidad” entre los factores del donante, los del injerto, los del receptor y la función de supervivencia. Desafortunadamente, como muchos otros sistemas para la toma de decisiones, muchos fenómenos biológicos siguen un patrón no lineal y éste tipo de análisis logístico no es otra cosa que una

aproximación artificial y simplista para su total entendimiento. Así, los modelos de redes neuronales tienen la capacidad de detectar cualquier relación compleja no lineal entre variables dependientes e independientes, ajustando durante el proceso de entrenamiento de forma automática los pesos de las distintas conexiones de su estructura, reflejando por supuesto esta no linealidad (202). En cambio, los modelos de regresión logística, necesitan de una búsqueda explícita de las relaciones complejas no lineales en estudio y una compleja transformación de las variables implicadas (203). Además, los modelos basados en regresión logística como el DRI, MELD, D-MELD y el score SOFT, pueden clasificar de forma adecuada las clases mayoritarias (en este caso la clase de aceptación), pero la predicción de la clase minoritaria es muy pobre.

Estos modelos de regresión logística han sido desarrollados para estimar el riesgo de muerte una vez considerada la enfermedad subyacente y la urgencia del paciente, asumiendo que todos los donantes presentan el mismo riesgo de fallo o rechazo. Sin embargo, esta afirmación no es del todo cierta: se ha demostrado en los últimos años que el riesgo de fallo del injerto e incluso la muerte del paciente después de un trasplante es diferente entre los distintos receptores. Mientras algunos pacientes pueden tolerar y sobrellevar una pobre función inicial de un órgano comprometido (por ejemplo, un órgano de un donante subóptimo), otros no. Tomando mayor conciencia de la diversidad de calidad de los donantes, junto con la conocida escasez de éstos, se ha estimulado el debate del emparejamiento específico D-R para evitar grandes diferencias, tanto personales como institucionales, en la aceptación de órganos y por

tanto promover una mejor utilización de los órganos disponibles.

A pesar de que los modelos matemáticos con redes neuronales se hacen más complejos conforme mayor es el número de variables incluidas, las redes neuronales tiene la capacidad para detectar todas las posibles interacciones entre las variables de entrada. Esta habilidad viene dada por la capa oculta existente en estos modelos. Sin embargo, este modelo de caja negra nos dificulta en gran medida la determinación de las variables con mayor peso y que contribuyen en mayor medida a un determinado resultado. Es posible, por tanto, que nuestros modelos contengan variables predictoras poco importantes sin haberlo apreciado (204). En cambio, en la regresión logística, el diseñador del modelo es capaz de determinar qué variables son las que predicen en mayor medida el resultado según la magnitud del coeficiente beta y de las odds ratios

asociadas. De esta manera, la regresión logística es útil de forma clara cuando el objetivo principal sea la búsqueda de posibles relaciones causales entre variables independientes y variables dependientes, y el investigador desee entender fácilmente el efecto provocado por la variable predictora en el resultado. Actualmente éste no es nuestro caso y nuestro objetivo principal es la predicción de resultados y de la búsqueda de interacciones o relaciones no lineares existentes entre las distintas variables incluidas, por lo que el uso de redes neuronales se ve justificado. Es posible que más adelante, con un estudio más profundo y/o con alguna forma híbrida que incorpore lo mejor de cada una de estas técnicas podamos obtener un modelo mejor de predicción con un fácil entendimiento de las relaciones existentes (205).

En este trabajo, el mejor modelo para predecir la probabilidad

de supervivencia para cada par D-R (M2RBF-E, a partir de este momento, modelo de aceptación: AM), alcanza un CCR en generalización del 88.9%, ligeramente superior a los análisis logísticos y otros modelos de inteligencia artificial. El modelo complementario (M2RBF-MS, a partir de este momento, modelo de rechazo, RM) alcanza un CCR del 61.77% al predecir la probabilidad de pérdida del injerto, muy superior por supuesto al 24% de AM, que aun siendo bastante más efectivo que los modelos anteriormente publicados, era del todo inapropiado desde un punto de vista clínico. La combinación de los dos modelos (AM y RM) consigue obtener de forma conjunta la mejor probabilidad para predecir la supervivencia del injerto y la probabilidad más alta de predecir su pérdida. Para poder utilizar estos resultados, es necesaria la implementación de un sistema de reglas, que programado de forma

automática, elige la pareja D-R más adecuada en cada momento.

La precisión y AUC son dos medidas usadas a menudo que representan medidas de rendimiento y de probabilidad respectivamente. En este trabajo, se han utilizado tres medidas para un problema de clasificación binaria, ya que hemos definido una nueva medida, la mínima sensibilidad. Ésta representa también una medida de rendimiento, considerando ésta de una forma que maximiza la pertenencia a la clase minoritaria, en nuestro caso “no supervivencia”.

La maximización conjunta de los valores de las medidas C y MS en los modelos de red neuronal nos permite encontrar mejores modelos. Esto da lugar a la posterior creación de un sistema de reglas usando la información generada por los dos modelos. Este emparejamiento entre el donante y el receptor combina lo

mejor del sistema MELD y lo mejor del sistema basado en el beneficio del trasplante, y da lugar a una aproximación más exacta, real y objetiva de los términos de justicia, utilidad y eficiencia.

Además, para darle mayor robustez al estudio, comparamos los scores conocidos con nuestros modelos de aceptación y rechazo mediante curvas ROC y el área bajo dichas curvas. Como se comentó anteriormente, todos estos modelos son bastante ineficientes a la hora de clasificar la pareja D-R en la clase “no supervivencia”. MELD y D-MELD consiguen las mejores curvas posiblemente porque han sido validados y consideran el estado del receptor, sin embargo DRI y SOFT no son buenos predictores, entre otras cosas por utilizar variables que no pueden ser extrapoladas a todas las poblaciones como en el DRI o por una cantidad excesiva e innecesaria de

variables como ocurre en el score SOFT.

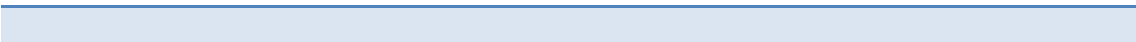
En el futuro sería interesante la validación externa del sistema para saber si la red neuronal es capaz de predecir el resultado del trasplante en una población distinta a la española. Probablemente habrá que iniciar esta validación con datos parecidos a los recogidos en este trabajo y poco a poco ir mejorando las redes neuronales para poder incorporar datos relativos a la raza, a otros tipos de trasplantes como los parciales y split, y una mayor prevalencia de enfermedades subyacentes o etiologías diferentes como puede ser el caso de intoxicación por paracetamol o enfermedades autoinmunes, etiologías comunes por ejemplo en Inglaterra. En esta línea, se ha iniciado un trabajo con datos del King's College Hospital de Londres que además tiene como uno de sus objetivos, entre otros, determinar la

viabilidad del modelo a 6 meses postrasplante.

Por supuesto, la complejidad de los modelos de redes neuronales debería reducirse, mediante la disminución del número de variables de entrada, para facilitar su interpretación y poder determinar de una forma más concreta las variables que realmente están involucradas en la evolución postrasplante y su peso específico.

Para facilitar el acceso al modelo, y sobretodo para acelerar la interpretación de los resultados y mejorar los posibles problemas que puedan impedir su implementación en la práctica clínica, se ha planificado como otro objetivo futuro, la creación de un programa informático a través del cual, mediante la introducción de una serie de variables (donante, receptores y procedimientos), podamos obtener el receptor específico en el que la probabilidad de

aceptación sea mayor y la probabilidad de rechazo sea menor.



7.- EJEMPLOS.

Dependiendo de la probabilidad obtenida con cada uno de esos dos modelos, usamos el sistema de reglas para tomar la decisión de asignar un determinado donante a un determinado receptor (puede verse el receptor más apropiado en la última fila de la tabla).

a. EJEMPLO 1: Donantes sin criterios expandidos.

Para hacer la asignación apropiada, seleccionamos 10 donantes sin criterios expandidos y obtenemos la probabilidad de pertenencia a la clase de supervivencia del injerto (AM) y a la clase de no supervivencia (RM) de cada uno de esos donantes respecto a cinco receptores determinados.

7.- EJEMPLOS

	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10
R1	92.62	49.00	92.62	92.60	49.00	49.00	92.62	92.62	92.62	92.60
R2	92.62	50.03	92.62	92.62	49.00	49.00	92.62	92.62	92.62	92.62
R3	92.62	50.17	92.62	92.62	49.00	49.00	92.62	92.62	92.62	92.62
R4	92.62	49.00	49.01	49.00	49.00	49.00	49.00	92.62	92.62	49.00
R5	92.62	92.62	92.62	92.62	49.00	92.62	92.62	92.62	92.62	92.62

Tabla 9.- Probabilidad de aceptación según el modelo de aceptación (la mayor probabilidad en azul y las probabilidades sin diferencias significativas en rojo).

	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10
R1	83.90	83.90	83.90	83.90	83.90	83.90	83.90	83.90	83.90	83.90
R2	81.90	83.90	83.90	83.90	83.90	83.90	83.90	8.21	8.32	83.90
R3	83.90	83.90	83.90	83.90	83.90	83.90	83.90	83.90	83.90	83.90
R4	8.21	83.90	20.39	8.21	83.90	83.90	8.28	8.21	8.21	8.21
R5	8.21	83.89	8.59	8.21	83.90	83.90	8.21	8.21	8.21	8.21

Tabla 10.- Probabilidad de pérdida del injerto según el modelo de rechazo (la mayor probabilidad en azul y las probabilidades sin diferencias significativas en rojo).

D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	D8	D9	D10
R4	R5	R5	R5	R1	R5	R5	R2	R2	R5

Tabla 11.- Resultados según el sistema basado en reglas.

Así por ejemplo, una vez ofertado el donante número 1, y con cinco posibles receptores ordenados de forma decreciente según su puntuación MELD, todos y cada uno de los receptores presentan la misma probabilidad de aceptación si ese órgano les fuese trasplantado (Tabla 9). En cambio, cuando aplicamos el modelo de rechazo, nos damos cuenta que los receptores 1, 2 y 3, presentan alta probabilidad de perder el injerto, cosa que no ocurre con los receptores 4 y 5, cuya probabilidad de pérdida es muy baja (Tabla 10). Así, siguiendo el sistema de reglas, elegiríamos el receptor 4 como el idóneo para dicho donante ya que de los receptores que presentan alta probabilidad de aceptación y baja probabilidad de pérdida es aquel con mayor puntuación MELD.

Otro ejemplo posible es el que nos ofrece la oferta del donante número 9. El matching de este donante con los cinco receptores propuestos conlleva una probabilidad de aceptación del 92% para cada pareja D-R (Tabla 9). Con el modelo de rechazo (Tabla 10), los receptores que obtienen una menor probabilidad de perder el injerto son los receptores número 2, 4 y 5, con una probabilidades del 8.32% para el primero y del 8.21% para los dos siguientes. Aunque el receptor 4 presenta menor probabilidad de pérdida que el receptor número 2, esta diferencia es menor de 6 puntos por lo que se consideran probabilidades iguales según la condición número II, escogiendo el receptor de mayor puntuación MELD (receptor 2):



b. EJEMPLO 2: Donantes con criterios expandidos.

En un segundo ejemplo, seleccionamos de la base de datos otros 10 donantes con criterios expandidos. Usamos otra vez nuestros modelos matemáticos AM y RM basados en el sistema de reglas para decidir la asignación del órgano al receptor más idóneo.

7.- EJEMPLOS

	D11	D12	D13	D14	D15	D16	D17	D18	D19	D20
R1	92.52	92.62	92.62	92.62	92.62	92.62	92.62	92.62	92.62	49.34
R2	92.62	92.62	92.62	92.62	92.62	92.62	92.62	92.62	92.62	91.21
R3	92.62	92.62	92.62	92.62	92.62	92.62	92.62	92.62	92.62	91.39
R4	49.00	92.62	87.86	92.62	92.62	92.62	92.62	49.00	92.62	49.00
R5	92.62	92.62	92.62	92.62	92.62	92.62	92.62	92.62	92.62	92.62

Tabla 12.- Probabilidad de aceptación según el modelo de aceptación para donantes con criterios expandidos (la mayor probabilidad en azul y las probabilidades sin diferencias significativas en rojo).

	D11	D12	D13	D14	D15	D16	D17	D18	D19	D20
R1	49.98	8.21	83.90	70.12	83.90	83.87	83.90	83.90	83.90	83.90
R2	8.21	8.21	8.31	8.21	83.90	8.21	83.90	83.90	9.37	83.90
R3	83.90	8.29	83.90	83.90	83.90	83.90	83.90	83.90	83.90	83.90
R4	8.21	8.21	8.21	8.21	83.88	8.21	8.41	8.21	8.21	83.90
R5	8.21	8.21	8.21	8.21	83.33	8.21	8.22	8.21	8.21	83.90

Tabla 13.- Probabilidad de pérdida del injerto según el modelo de rechazo (la mayor probabilidad en azul y las probabilidades sin diferencias significativas en rojo).

D11	D12	D13	D14	D15	D16	D17	D18	D19	D20
R2	R1	R2	R2	R1	R2	R4	R5	R2	R2

Tabla 14.- Resultados según el sistema basado en reglas para donantes con criterios expandidos.

Una vez ofertado el donante número 11, las probabilidades de aceptación de los receptores 2, 3, y 5 es de 92.62%, y la del receptor número 1 de 92.52% (Tabla 12). Según la condición número 1, como la diferencia en las probabilidades según el modelo de aceptación es menor de 4 puntos (expresado en %), dichas probabilidades se consideran iguales. Con el modelo de rechazo las menores probabilidades son de los receptores 2, 4 y 5 presentando una probabilidad de 8.21% cada uno de ellos. De esta manera, el receptor número 2 es uno de los que presenta mayor probabilidad de aceptación, menor probabilidad de pérdida y dentro de éstos, cuya puntuación MELD es mayor.

Un nuevo ejemplo puede ser la oferta del donante número 18. Con el modelo de aceptación los receptores 1, 2, 3, y 5 presentan la misma

probabilidad (92.62%). Con el modelo de rechazo, las probabilidades menores son las de los receptores 4 y 5 (8.21% cada uno). Como el receptor 4, a pesar de tener mayor puntuación MELD, presenta menor probabilidad de aceptación que el receptor número 5 (49%), la pareja D-R elegida sería la formada por el donante número 18 y el receptor número 5.

Dependiendo de la decisión tomada, nos damos cuenta que al receptor 1, con un valor MELD de 26, se le asigna un órgano una vez en el primer ejemplo y en dos ocasiones en el segundo (1+2), al receptor número 2 (2+6), y así sucesivamente para el receptor 3(0+0), el receptor número 4 (1+1) y finalmente al receptor número 5 (6+1). Esto nos hace ver que los dos primeros receptores, con mayor número de MELD tienen una probabilidad de más del 50% de recibir un órgano. Es importante darse cuenta que el sistema de reglas respeta la asignación MELD cuando

existen probabilidades parecidas entre los distintos receptores, pero que puede seleccionar un candidato con MELD menor cuando estas probabilidades de pertenencia a una u otra clase son más favorables.



8.- CONCLUSIONES.



- 1) Una política de asignación en la que se añada el beneficio del trasplante como otra variable a tener en cuenta a la hora de asignar un órgano, puede ser la alternativa eficaz ante la actual escasez de órganos y la subsiguiente necesidad de utilizar injertos con donantes expandidos.
 - 2) Las redes neuronales artificiales como herramienta que determinen el emparejamiento de un determinado donante con un determinado receptor, pueden ayudarnos a maximizar la eficacia, utilidad, eficiencia y equidad del trasplante como terapia frente a enfermedades hepáticas terminales y evitar subjetividad y arbitrariedad.
 - 3) Los sistemas basados en reglas y un programa informático que los contemple, pueden ayudar al profesional implicado en la aceptación y/o asignación de un determinado donante o injerto facilitando y agilizando la comprensión del modelo matemático.
-

8.- CONCLUSIONES

4) Es necesaria una validación tanto interna como externa, además de una validación prospectiva en el contexto de un ensayo clínico multicéntrico, para que los modelos aprendan de situaciones y características peritrasplante diferentes a las que podemos encontrar en el territorio nacional español, y conseguir así poder llegar a modelos más robustos que puedan ser utilizados en cualquier programa de trasplante hepático del mundo.

5) La combinación de técnicas híbridas entre la regresión logística y las redes neuronales pueden llegar a esclarecer la base científica y el peso existente entre las distintas

relaciones no lineales encontradas para las variables estudiadas.



9.- BIBLIOGRAFÍA.

1. Lehmann K, Clavien P-A. History of hepatic surgery. *Surg. Clin. North Am.* 2010 ago;90(4):655–64.
 2. García Barreno P. Transplatariedad. *Rev R Acad Cienc Exact Fís Nat. (Esp)*, 2007; 101: 69-109.
 3. Wech CS. Anote on transplantation of the whole liver in dogs. *Transplant Bull* 1955;2:54-55.
 4. Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet.* 1963 dic;117:659–76.
 5. Alexis Carrel. La technique opératoire des anastomoses vasculaires et la transplantation des viscères. *Lyon Medicale.* 1902; 98: 859.
 6. Joseph E Murray, John P Merrill, Hartwell Harrinson, R. E. Wilson & Gustave J. Dammin. Prolonged survival of human-kidney homografts by immunosuppressive drug therapy. *The New England Journal of Medicine.* 1963; 268: 1315-23.
 7. David M. Hume, John P. Merrill, Benjamin F. Miller & George W. Thorn. Experiences with renal homotransplantations in the human: report of nine cases. *Journal of Clinical Investigation.* 1955; 34: 327-82.
 8. Everson GT. MELD: the answer or just more questions? *Gastroenterology.* 2003;124:251–4.
 9. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. *Major Probl Clin Surg.* 1964;1:1–85.
 10. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973;60:646–9.
 11. Merkel C, Bolognesi M, Sacerdoti D, Bombonato G, Bellini B, Bighin R, et al. The hemodynamic response to medical treatment of portal hypertension as a predictor of clinical effectiveness in the primary prophylaxis of variceal bleeding in
-

cirrhosis. *Hepatology*. 2000;32:930–4.

12. Hartmann IJ, Groeneweg M, Quero JC, Beijeman SJ, de Man RA, Hop WC, et al. The prognostic significance of subclinical hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol*. 2000;95:2029–34.

13. Glud C, Henriksen JH, Nielsen G. Prognostic indicators in alcoholic cirrhotic men. *Hepatology*. 1988;8:222–7.

14. Shetty K, Rybicki L, Carey WD. The Child-Pugh classification as a prognostic indicator for survival in primary sclerosing cholangitis. *Hepatology*. 1997;25:1049–53.

15. Huo TI, Lin HC, Lee SD. Model for end-stage liver disease and organ allocation in liver transplantation: where are we and where should we go? *J Chin Med Assoc*. 2006;69:193–8.

16. Coombes JM, Trotter JF. Development of the allocation system for deceased donor liver transplantation. *Clin Med Res*. 2005;3:87–92.

17. Freeman RB, Edwards EB. Liver transplant waiting time does not correlate with waiting list mortality: implications for liver allocation policy. *Liver Transpl*. 2000;6:543–52.

18. Freeman RB. Model for end-stage liver disease (MELD) for liver allocation: a 5-year score card. *Hepatology*. 2008;47:1052–7.

19. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology*. 2000;31:864–71.

20. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology*. 2001;33:464–70.

21. Brandsaeter B, Broome U, Isoniemi H, Friman S, Hansen B, Schruppf E, et al. Liver transplantation for primary sclerosing cholangitis in the Nordic countries: outcome after acceptance to the waiting list. *Liver Transpl*. 2003;9:961–9.

22. Said A, Williams J, Holden J, Remington P, Gangnon R, Musat A, et al. Model for end stage liver disease score predicts mortality across a broad spectrum of liver disease. *J Hepatol.* 2004;40:897–903.
 23. Freeman RB. MELD: the holy grail of organ allocation? *J Hepatol.* 2005;42:16–20.
 24. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology.* 2003;124:91–6.
 25. Gonwa TA, McBride MA, Anderson K, Mai ML, Wadei H, Ahsan N. Continued influence of preoperative renal function on outcome of orthotopic liver transplant (OLT) in the US: where will MELD lead us? *Am J Transplant.* 2006;6:2651–9.
 26. Biggins SW, Bambha K. MELD-based liver allocation: who is underserved? *Semin Liver Dis.* 2006;26:211–20.
 27. Brown RS, Lake JR. The survival impact of liver transplantation in the MELD era, and the future for organ allocation and distribution. *Am J Transplant.* 2005;5:203–4.
 28. Bambha K, Kim WR, Kremers WK, Therneau TM, Kamath PS, Wiesner R, et al. Predicting survival among patients listed for liver transplantation: an assessment of serial MELD measurements. *Am J Transplant.* 2004;4:1798–804.
 29. Kanwal F, Dulai GS, Spiegel BMR, Yee HF, Gralnek IM. A comparison of liver transplantation outcomes in the pre- vs. post-MELD eras. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005 ene 15;21(2):169–77.
 30. Freeman RB, Wiesner RH, Edwards E, Harper A, Merion R, Wolfe R. Results of the first year of the new liver allocation plan. *Liver Transpl.* 2004 ene;10(1):7–15.
 31. Desschans B, Van Gelder F, Van Hees D, de Rocy J, Monbaliu D, Aerts R, et al. Evolution in allocation rules for renal, hepatic, pancreatic and intestinal grafts. *Acta Chir Belg.* 2008;108:31–4.
 32. Briceno J, Sanchez-Hidalgo JM, Naranjo A, Ciria R, Pozo JC, Luque A, et al.
-

Model for end-stage liver disease can predict very early outcome after liver transplantation. *Transplant Proc.* 2008;40:2952–4.

33. Gines A, Escorsell A, Gines P, Salo J, Jimenez W, Inglada L, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology.* 1993;105:229–36.

34. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology.* 1996;23:164–76.

35. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996;334:693–9.

36. Ioannou GN, Perkins JD, Carithers RL. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: impact of the MELD allocation system and predictors of survival. *Gastroenterology.* 2008;134:1342–51.

37. Sharma P, Balan V, Hernandez JL, Harper AM, Edwards EB, Rodriguez-Luna H, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: the MELD impact. *Liver Transpl.* 2004;10:36–41.

38. Cholongitas E, Senzolo M, Patch D, Kwong K, Nikolopoulou V, Leandro G, et al. Risk factors, sequential organ failure assessment and model for end-stage liver disease scores for predicting short term mortality in cirrhotic patients admitted to intensive care unit. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:883–93.

39. Giannini E, Botta F, Fumagalli A, Malfatti F, Testa E, Chiarbonello B, et al. Can inclusion of serum creatinine values improve the Child-Turcotte-Pugh score and challenge the prognostic yield of the model for end-stage liver disease score in the short-term prognostic assessment of cirrhotic patients? *Liver Int.* 2004;24:465–70.

40. Huo TI, Wu JC, Lee SD. MELD in liver transplantation: the da Vinci code for the Holy Grail? *J Hepatol.* 2005;42:477–8; author reply 478–9.

41. Huo TI, Lin HC, Lee FY, Hou MC, Lee PC, Wu JC, et al. Occurrence of cirrhosis-related complications is a time-dependent prognostic predictor independent of

- baseline model for end-stage liver disease score. *Liver Int.* 2006;26:55–61.
42. Cholongitas E, Marelli L, Kerry A, Senzolo M, Goodier DW, Nair D, et al. Different methods of creatinine measurement significantly affect MELD scores. *Liver Transpl.* 2007 abr;13(4):523–9.
43. Ravaioli M, Masetti M, Ridolfi L, Capelli M, Grazi GL, Venturoli N, et al. Laboratory test variability and model for end-stage liver disease score calculation: effect on liver allocation and proposal for adjustment. *Transplantation.* 2007 abr 15;83(7):919–24.
44. Kamath PS, Kim WR. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology.* 2007;45:797–805.
45. [Consensus document of the Spanish Society of Liver Transplantation. Waiting lists, liver transplantation and quality indicators]. *Gastroenterol Hepatol.* 2009 dic;32(10):702–16.
46. Massie AB, Caffo B, Gentry SE, Hall EC, Axelrod DA, Lentine KL, et al. MELD Exceptions and Rates of Waiting List Outcomes. *Am. J. Transplant.* 2011 nov;11(11):2362–71.
47. Merion RM, Wolfe RA, Dykstra DM, Leichtman AB, Gillespie B, Held PJ. Longitudinal assessment of mortality risk among candidates for liver transplantation. *Liver Transpl.* 2003;9:12–8.
48. Porcel A, Diaz F, Rendon P, Macias M, Martin-Herrera L, Giron-Gonzalez JA. Dilutional hyponatremia in patients with cirrhosis and ascites. *Arch Intern Med.* 2002;162:323–8.
49. Arroyo V, Colmenero J. Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiological basis of therapy and current management. *J Hepatol.* 2003;38 Suppl 1:S69–89.
50. Borroni G, Maggi A, Sangiovanni A, Cazzaniga M, Salerno F. Clinical relevance of hyponatraemia for the hospital outcome of cirrhotic patients. *Dig Liver Dis.* 2000;32:605–10.
-

51. Biggins SW, Rodriguez HJ, Bacchetti P, Bass NM, Roberts JP, Terrault NA. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Hepatology*. 2005;41:32–9.
52. Heuman DM, Abou-Assi SG, Habib A, Williams LM, Stravitz RT, Sanyal AJ, et al. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. *Hepatology*. 2004;40:802–10.
53. Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, Saab S, Balan V, Schiano T, et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology*. 2006;130:1652–60.
54. Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, Descalzi VI, Podesta LG, Villamil FG. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transpl*. 2005;11:336–43.
55. Kim SY, Yim HJ, Lee J, Lee BJ, Kim DI, Jung SW, et al. [Comparison of CTP, MELD, and MELD-Na scores for predicting short term mortality in patients with liver cirrhosis]. *Korean J Gastroenterol*. 2007;50:92–100.
56. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med*. 2008;359:1018–26.
57. Luca A, Angermayr B, Bertolini G, Koenig F, Vizzini G, Ploner M, et al. An integrated MELD model including serum sodium and age improves the prediction of early mortality in patients with cirrhosis. *Liver Transpl*. 2007;13:1174–80.
58. Heuman DM, Mihas AA, Habib A, Gilles HS, Stravitz RT, Sanyal AJ, et al. MELD-XI: a rational approach to «sickest first» liver transplantation in cirrhotic patients requiring anticoagulant therapy. *Liver Transpl*. 2007;13:30–7.
59. Huo SC, Huo TI, Lin HC, Chi CW, Lee PC, Tseng FW, et al. Is the corrected-creatinine model for end-stage liver disease a feasible strategy to adjust gender difference in organ allocation for liver transplantation? *Transplantation*. 2007;84:1406–12.
60. Sharma P, Schaubel DE, Sima CS, Merion RM, Lok AS. Re-weighting the model

- for end-stage liver disease score components. *Gastroenterology*. 2008;135:1575–81.
61. Amin MG, Wolf MP, TenBrook JA, Freeman RB, Cheng SJ, Pratt DS, et al. Expanded criteria donor grafts for deceased donor liver transplantation under the MELD system: a decision analysis. *Liver Transpl*. 2004;10:1468–75.
62. Rull R, Vidal O, Momblan D, Gonzalez FX, Lopez-Boado MA, Fuster J, et al. Evaluation of potential liver donors: limits imposed by donor variables in liver transplantation. *Liver Transpl*. 2003;9:389–93.
63. Makowka L, Gordon RD, Todo S, Ohkohchi N, Marsh JW, Tzakis AG, et al. Analysis of donor criteria for the prediction of outcome in clinical liver transplantation. *Transplant Proc*. 1987;19:2378–82.
64. Busuttil RW, Tanaka K. The utility of marginal donors in liver transplantation. *Liver Transpl*. 2003;9:651–63.
65. Silberhumer GR, Pokorny H, Hetz H, Herkner H, Rasoul-Rockenschaub S, Soliman T, et al. Combination of extended donor criteria and changes in the Model for End-Stage Liver Disease score predict patient survival and primary dysfunction in liver transplantation: a retrospective analysis. *Transplantation*. 2007;83:588–92.
66. Schemmer P, Mehrabi A, Kraus T, Sauer P, Gutt C, Uhl W, et al. New aspects on reperfusion injury to liver--impact of organ harvest. *Nephrol Dial Transplant*. 2004;19 Suppl 4:iv26–35.
67. Selzner N, Rudiger H, Graf R, Clavien PA. Protective strategies against ischemic injury of the liver. *Gastroenterology*. 2003;125:917–36.
68. Wynne HA, Cope LH, Mutch E, Rawlins MD, Woodhouse KW, James OF. The effect of age upon liver volume and apparent liver blood flow in healthy man. *Hepatology*. 1989;9:297–301.
69. Detre KM, Lombardero M, Belle S, Beringer K, Breen T, Daily OP, et al. Influence of donor age on graft survival after liver transplantation--United Network for Organ Sharing Registry. *Liver Transpl Surg*. 1995;1:311–9.
70. Wall WJ, Mimeault R, Grant DR, Bloch M. The use of older donor livers for

hepatic transplantation. *Transplantation*. 1990;49:377–81.

71. Borchert DH, Glanemann M, Mogl M, Langrehr J, Neuhaus P. Adult liver transplantation using liver grafts from donors over 70 years of age. *Transplant Proc*. 2005;37:1186–7.
72. Zapletal C, Faust D, Wullstein C, Woeste G, Caspary WF, Golling M, et al. Does the liver ever age? Results of liver transplantation with donors above 80 years of age. *Transplant Proc*. 2005;37:1182–5.
73. Yersiz H, Shaked A, Olthoff K, Imagawa D, Shackleton C, Martin P, et al. Correlation between donor age and the pattern of liver graft recovery after transplantation. *Transplantation*. 1995;60:790–4.
74. Montalti R, Nardo B, Bertelli R, Beltempo P, Puviani L, Vivarelli M, et al. Donor pool expansion in liver transplantation. *Transplant Proc*. 2004;36:520–2.
75. Cameron AM, Ghobrial RM, Yersiz H, Farmer DG, Lipshutz GS, Gordon SA, et al. Optimal utilization of donor grafts with extended criteria: a single-center experience in over 1000 liver transplants. *Ann Surg*. 2006;243:748–53; discussion 753–5.
76. Lopez-Navidad A, Caballero F. Extended criteria for organ acceptance. Strategies for achieving organ safety and for increasing organ pool. *Clin Transplant*. 2003;17:308–24.
77. Briceno J, Marchal T, Padillo J, Solorzano G, Pera C. Influence of marginal donors on liver preservation injury. *Transplantation*. 2002;74:522–6.
78. Guichelaar MM, Benson JT, Malinchoc M, Krom RA, Wiesner RH, Charlton MR. Risk factors for and clinical course of non-anastomotic biliary strictures after liver transplantation. *Am J Transplant*. 2003;3:885–90.
79. Wiesner RH, Demetris AJ, Belle SH, Seaberg EC, Lake JR, Zetterman RK, et al. Acute hepatic allograft rejection: incidence, risk factors, and impact on outcome. *Hepatology*. 1998;28:638–45.
80. Weiss S, Kotsch K, Francuski M, Reutzel-Selke A, Mantouvalou L, Klemz R,

et al. Brain death activates donor organs and is associated with a worse I/R injury after liver transplantation. *Am J Transplant.* 2007;7:1584–93.

81. Belzer FO, D'Alessandro AM, Hoffmann RM, Knechtle SJ, Reed A, Pirsch JD, et al. The use of UW solution in clinical transplantation. A 4-year experience. *Ann Surg.* 1992;215:579–83; discussion 584–5.

82. Reich DJ, Munoz SJ, Rothstein KD, Nathan HM, Edwards JM, Hasz RD, et al. Controlled non-heart-beating donor liver transplantation: a successful single center experience, with topic update. *Transplantation.* 2000;70:1159–66.

83. Muiesan P, Girlanda R, Jassem W, Melendez HV, O'Grady J, Bowles M, et al. Single-center experience with liver transplantation from controlled non-heartbeating donors: a viable source of grafts. *Ann Surg.* 2005;242:732–8.

84. Otero A, Gomez-Gutierrez M, Suarez F, Arnal F, Fernandez-Garcia A, Aguirrezabalaga J, et al. Liver transplantation from Maastricht category 2 non-heart-beating donors. *Transplantation.* 2003;76:1068–73.

85. Manekeller S, Dobberahn V, Hirner A, Minor T. Liver integrity after warm ischemia in situ and brief preservation ex vivo: the value of aerobic post-conditioning. *Cryobiology.* 2007;55:249–54.

86. Mateo R, Cho Y, Singh G, Stapfer M, Donovan J, Kahn J, et al. Risk factors for graft survival after liver transplantation from donation after cardiac death donors: an analysis of OPTN/UNOS data. *Am J Transplant.* 2006;6:791–6.

87. Dodson SF, Issa S, Araya V, Gayowski T, Pinna A, Eghtesad B, et al. Infectivity of hepatic allografts with antibodies to hepatitis B virus. *Transplantation.* 1997;64:1582–4.

88. Prieto M, Gomez MD, Berenguer M, Cordoba J, Rayon JM, Pastor M, et al. De novo hepatitis B after liver transplantation from hepatitis B core antibody-positive donors in an area with high prevalence of anti-HBc positivity in the donor population. *Liver Transpl.* 2001;7:51–8.

89. Nery JR, Nery-Avila C, Reddy KR, Cirocco R, Weppler D, Levi DM, et al. Use of liver grafts from donors positive for antihepatitis B-core antibody (anti-HBc) in the

era of prophylaxis with hepatitis-B immunoglobulin and lamivudine. *Transplantation*. 2003;75:1179–86.

90. Saab S, Chang AJ, Comulada S, Geevarghese SK, Anselmo RD, Durazo F, et al. Outcomes of hepatitis C- and hepatitis B core antibody-positive grafts in orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl*. 2003;9:1053–61.

91. Burton JR, Shaw-Stiffel TA. Use of hepatitis B core antibody-positive donors in recipients without evidence of hepatitis B infection: a survey of current practice in the United States. *Liver Transpl*. 2003;9:837–42.

92. Marroquin CE, Marino G, Kuo PC, Plotkin JS, Rustgi VK, Lu AD, et al. Transplantation of hepatitis C-positive livers in hepatitis C-positive patients is equivalent to transplanting hepatitis C-negative livers. *Liver Transpl*. 2001;7:762–8.

93. Ghobrial RM, Steadman R, Gornbein J, Lassman C, Holt CD, Chen P, et al. A 10-year experience of liver transplantation for hepatitis C: analysis of factors determining outcome in over 500 patients. *Ann Surg*. 2001;234:384–93; discussion 393–4.

94. Khapra AP, Agarwal K, Fiel MI, Kontorinis N, Hossain S, Emre S, et al. Impact of donor age on survival and fibrosis progression in patients with hepatitis C undergoing liver transplantation using HCV+ allografts. *Liver Transpl*. 2006;12:1496–503.

95. Kauffman HM, Cherikh WS, McBride MA, Cheng Y, Hanto DW. Deceased donors with a past history of malignancy: an organ procurement and transplantation network/united network for organ sharing update. *Transplantation*. 2007;84:272–4.

96. Jonas S, Bechstein WO, Lemmens HP, Neuhaus R, Thalmann U, Neuhaus P. Liver graft-transmitted glioblastoma multiforme. A case report and experience with 13 multiorgan donors suffering from primary cerebral neoplasia. *Transpl Int*. 1996;9:426–9.

97. Serralta AS, Orbis FC, Sanjuan FR, Moya AH, Lopez-Andujar R, Pareja EI, et al. If the donor had an early-stage genitourinary carcinoma and the liver has already been implanted, should we perform the transplantectomy? *Liver Transpl*.

2003;9:1281–5.

98. Burroughs AK, Sabin CA, Rolles K, Delvart V, Karam V, Buckels J, et al. 3-month and 12-month mortality after first liver transplant in adults in Europe: predictive models for outcome. *Lancet*. 2006;367:225–32.
 99. Rogiers X, Malago M, Habib N, Knoefel WT, Pothmann W, Burdelski M, et al. In situ splitting of the liver in the heart-beating cadaveric organ donor for transplantation in two recipients. *Transplantation*. 1995;59:1081–3.
 100. Ramcharan T, Glessing B, Lake JR, Payne WD, Humar A. Outcome of other organs recovered during in situ split-liver procurements. *Liver Transpl*. 2001;7:853–7.
 101. Yersiz H, Renz JF, Hisatake G, Reichert PR, Feduska NJ, Lerner S, et al. Technical and logistical considerations of in situ split-liver transplantation for two adults: Part I. Creation of left segment II, III, IV and right segment I, V-VIII grafts. *Liver Transpl*. 2001;7:1077–80.
 102. Kim JS, Groteluschen R, Mueller T, Ganschow R, Bcak T, Wilms C, et al. Pediatric transplantation: the Hamburg experience. *Transplantation*. 2005;79:1206–9.
 103. Yersiz H, Renz JF, Farmer DG, Hisatake GM, McDiarmid SV, Busuttil RW. One hundred in situ split-liver transplantations: a single-center experience. *Ann Surg*. 2003;238:496–505; discussion 506–7.
 104. Wilms C, Walter J, Kaptein M, Mueller L, Lenk C, Sterneck M, et al. Long-term outcome of split liver transplantation using right extended grafts in adulthood: A matched pair analysis. *Ann Surg*. 2006;244:865–72; discussion 872–3.
 105. Humar A, Ramcharan T, Sielaff TD, Kandaswamy R, Gruessner RW, Lake JR, et al. Split liver transplantation for two adult recipients: an initial experience. *Am J Transplant*. 2001;1:366–72.
 106. Azoulay D, Castaing D, Adam R, Savier E, Delvart V, Karam V, et al. Split-liver transplantation for two adult recipients: feasibility and long-term outcomes. *Ann Surg*. 2001;233:565–74.
-

107. Renz JF, Emond JC, Yersiz H, Ascher NL, Busuttil RW. Split-liver transplantation in the United States: outcomes of a national survey. *Ann Surg.* 2004;239:172–81.
108. Cardillo M, De Fazio N, Pedotti P, De Feo T, Fassati LR, Mazzaferro V, et al. Split and whole liver transplantation outcomes: a comparative cohort study. *Liver Transpl.* 2006;12:402–10.
109. Renz JF, Kin C, Kinkhabwala M, Jan D, Varadarajan R, Goldstein M, et al. Utilization of extended donor criteria liver allografts maximizes donor use and patient access to liver transplantation. *Ann Surg.* 2005;242:556–63; discussion 563–5.
110. Schiano TD, Kim-Schluger L, Gondolessi G, Miller CM. Adult living donor liver transplantation: the hepatologist's perspective. *Hepatology.* 2001;33:3–9.
111. Patel S, Orloff M, Tsoulfas G, Kashyap R, Jain A, Bozorgzadeh A, et al. Living-donor liver transplantation in the United States: identifying donors at risk for perioperative complications. *Am J Transplant.* 2007;7:2344–9.
112. Olthoff KM, Merion RM, Ghobrial RM, Abecassis MM, Fair JH, Fisher RA, et al. Outcomes of 385 adult-to-adult living donor liver transplant recipients: a report from the A2ALL Consortium. *Ann Surg.* 2005;242:314–23, discussion 323–5.
113. Foster R, Zimmerman M, Trotter JF. Expanding donor options: marginal, living, and split donors. *Clin Liver Dis.* 2007;11:417–29.
114. Schmeding M, Neumann UP, Puhl G, Bahra M, Neuhaus R, Neuhaus P. Hepatitis C recurrence and fibrosis progression are not increased after living donor liver transplantation: a single-center study of 289 patients. *Liver Transpl.* 2007;13:687–92.
115. Terrault NA, Shiffman ML, Lok AS, Saab S, Tong L, Brown RS, et al. Outcomes in hepatitis C virus-infected recipients of living donor vs. deceased donor liver transplantation. *Liver Transpl.* 2007;13:122–9.
116. Monsour HP, Wood RP, Ozaki C, Katz S, Clark J, Dyer C, et al. Utility of preoperative liver biopsy in live-related donor patients for liver transplantation.

Transplant Proc. 1994;26:138–9.

117. Rinella ME, Alonso E, Rao S, Whittington P, Fryer J, Abecassis M, et al. Body mass index as a predictor of hepatic steatosis in living liver donors. *Liver Transpl.* 2001;7:409–14.

118. Angele MK, Rentsch M, Hartl WH, Wittmann B, Graeb C, Jauch KW, et al. Effect of graft steatosis on liver function and organ survival after liver transplantation. *Am J Surg.* 2008;195:214–20.

119. Fishbein TM, Fiel MI, Emre S, Cubukcu O, Guy SR, Schwartz ME, et al. Use of livers with microvesicular fat safely expands the donor pool. *Transplantation.* 1997;64:248–51.

120. D'Alessandro AM, Kalayoglu M, Sollinger HW, Hoffmann RM, Reed A, Knechtle SJ, et al. The predictive value of donor liver biopsies for the development of primary nonfunction after orthotopic liver transplantation. *Transplantation.* 1991;51:157–63.

121. Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, Tripodi MF, Utili R, Ruggiero G. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology.* 2001 jun;33(6):1358–64.

122. Schaubel DE, Sima CS, Goodrich NP, Feng S, Merion RM. The survival benefit of deceased donor liver transplantation as a function of candidate disease severity and donor quality. *Am J Transplant.* 2008;8:419–25.

123. Amin MG, Wolf MP, TenBrook JA, Freeman RB, Cheng SJ, Pratt DS, et al. Expanded criteria donor grafts for deceased donor liver transplantation under the MELD system: a decision analysis. *Liver Transpl.* 2004;10:1468–75.

124. Maluf DG, Edwards EB, Kauffman HM. Utilization of extended donor criteria liver allograft: Is the elevated risk of failure independent of the model for end-stage liver disease score of the recipient? *Transplantation.* 2006;82:1653–7.

125. Pokorny H, Langer F, Herkner H, Schernberger R, Plochl W, Soliman T, et al. Influence of cumulative number of marginal donor criteria on primary organ

dysfunction in liver recipients. *Clin Transplant*. 2005;19:532–6.

126. Cuende N, Miranda B, Cañón JF, Garrido G, Matesanz R. Donor characteristics associated with liver graft survival. *Transplantation*. 2005 may 27;79(10):1445–52.

127. 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 abr;6(4):783–90.

128. Merion RM. Doc, should I accept this offer or not? *Liver Transpl*. 2004 dic;10(12):1476–7.

129. De Carlis L, Colella G, Sansalone CV, Aseni P, Rondinara GF, Slim AO, et al. Marginal donors in liver transplantation: the role of donor age. *Transplant. Proc*. 1999 mar;31(1-2):397–400.

130. Roberts MS, Angus DC, Bryce CL, Valenta Z, Weissfeld L. Survival after liver transplantation in the United States: a disease-specific analysis of the UNOS database. *Liver Transpl*. 2004 jul;10(7):886–97.

131. Avolio AW, Chirico ASA, Agnes S, Sganga G, Gaspari R, Frongillo F, et al. Prediction of 6-month survival after liver transplantation using Cox regression. *Transplant. Proc*. 2004 abr;36(3):529–32.

132. Briceño J, Solórzano G, Pera C. A proposal for scoring marginal liver grafts. *Transpl. Int*. 2000;13 Suppl 1:S249–252.

133. Ioannou GN. Development and validation of a model predicting graft survival after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2006 nov;12(11):1594–606.

134. Rana A, Hardy MA, Halazun KJ, Woodland DC, Ratner LE, Samstein B, et al. Survival outcomes following liver transplantation (SOFT) score: a novel method to predict patient survival following liver transplantation. *Am. J. Transplant*. 2008 dic;8(12):2537–46.

135. 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. Transplant*. 2009 feb;9(2):318–26.

136. Dutkowski P, Oberkofler CE, Slankamenac K, Puhan MA, Schadde E, Müllhaupt B, et al. Are there better guidelines for allocation in liver transplantation? A novel score targeting justice and utility in the model for end-stage liver disease era. *Ann. Surg.* 2011 nov;254(5):745–753; discussion 753.
137. Schaubel DE, Guidinger MK, Biggins SW, Kalbfleisch JD, Pomfret EA, Sharma P, et al. Survival Benefit-Based Deceased-Donor Liver Allocation. *American Journal of Transplantation.* 2009 abr 1;9(4p2):970–81.
138. Burroughs AK, Marelli L, Cholongitas E, Manousou P, Rolles K, Karam V, et al. Towards a better liver transplant allocation system. *Liver Transpl.* 2007 jun;13(6):935–936; author reply 937.
139. Burra P, Porte RJ. Should donors and recipients be matched in liver transplantation? *J. Hepatol.* 2006 oct;45(4):488–94.
140. Trujillano J, March J, Sorribas A. [Methodological approach to the use of artificial neural networks for predicting results in medicine]. *Med Clin (Barc).* 2004;122 Suppl 1:59–67.
141. Levine RF. Conference concluding remarks. *Cancer* 2001; 91:1696-7.
142. Wong LS, Young JD. A comparison of ICU mortality prediction using the APACHE II scoring system and artificial neural networks. *Anaesthesia.* 1999 nov;54(11):1048–54.
143. Trujillano Cabello, J; Badía Castello, M; March Llanes, J; Rodríguez Pozo, A; Serviá Gixart, L; Sorribas Tello, A. Redes neuronales artificiales en Medicina Intensiva. Ejemplo de aplicación con las variables del MPMII. *Med Intensiva.* 2005; 29:13-20.
144. Nakamura K, Yoshida H, Engelmann R, MacMahon H, Katsuragawa S, Ishida T, et al. Computerized analysis of the likelihood of malignancy in solitary pulmonary nodules with use of artificial neural networks. *Radiology.* 2000 mar;214(3):823–30.
145. El-Solh AA, Hsiao CB, Goodnough S, Serghani J, Grant BJ. Predicting active pulmonary tuberculosis using an artificial neural network. *Chest.* 1999 oct;116(4):968–73.
-

146. Ellenius J, Groth T, Lindahl B, Wallentin L. Early assessment of patients with suspected acute myocardial infarction by biochemical monitoring and neural network analysis. *Clin. Chem.* 1997 oct;43(10):1919–25.
147. Clermont G, Angus DC, DiRusso SM, Griffin M, Linde-Zwirble WT. Predicting hospital mortality for patients in the intensive care unit: a comparison of artificial neural networks with logistic regression models. *Crit. Care Med.* 2001 feb;29(2):291–6.
148. DiRusso SM, Sullivan T, Holly C, Cuff SN, Savino J. An artificial neural network as a model for prediction of survival in trauma patients: validation for a regional trauma area. *J Trauma.* 2000 ago;49(2):212–220; discussion 220–223.
149. Hare BJ, Prestegard JH. Application of neural networks to automated assignment of NMR spectra of proteins. *J. Biomol. NMR.* 1994 ene;4(1):35–46.
150. Kippenhan JS, Barker WW, Nagel J, Grady C, Duara R. Neural-network classification of normal and Alzheimer's disease subjects using high-resolution and low-resolution PET cameras. *J. Nucl. Med.* 1994 ene;35(1):7–15.
151. Selker HP, Griffith JL, Patil S, Long WJ, D'Agostino RB. A comparison of performance of mathematical predictive methods for medical diagnosis: identifying acute cardiac ischemia among emergency department patients. *J. Investig. Med.* 1995 oct;43(5):468–76.
152. Somoza E, Somoza JR. A neural-network approach to predicting admission decisions in a psychiatric emergency room. *Med Decis Making.* 1993 dic;13(4):273–80.
153. Verive MJ, Irazuzta J, Steinhart CM, Orłowski JP, Jaimovich DG. Evaluating the frequency rate of hypomagnesemia in critically ill pediatric patients by using multiple regression analysis and a computer-based neural network. *Crit. Care Med.* 2000 oct;28(10):3534–9.
154. Yamamura S, Nishizawa K, Hirano M, Momose Y, Kimura A. Prediction of plasma levels of aminoglycoside antibiotic in patients with severe illness by means of an artificial neural network simulator. *J Pharm Pharm Sci.* 1998 dic;1(3):95–101.

155. Cucchetti A, Vivarelli M, Heaton ND, Phillips S, Piscaglia F, Bolondi L, et al. Artificial neural network is superior to MELD in predicting mortality of patients with end-stage liver disease. *Gut*. 2007 feb;56(2):253–8.
156. Pearl A, Bar-Or D. Decision support in trauma management: predicting potential cases of ventilator associated pneumonia. *Stud Health Technol Inform*. 2012;180:305–9.
157. Warner A, Bencosme A, Polycarpou MM, Healy D, Verme C, Conway JY, et al. Multiparameter models for the prediction of sepsis outcome. *Ann. Clin. Lab. Sci*. 1996 dic;26(6):471–9.
158. Dybowski R, Weller P, Chang R, Gant V. Prediction of outcome in critically ill patients using artificial neural network synthesised by genetic algorithm. *Lancet*. 1996 abr 27;347(9009):1146–50.
159. Edwards DF, Hollingsworth H, Zazulia AR, Diringer MN. Artificial neural networks improve the prediction of mortality in intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 1999 jul 22;53(2):351–7.
160. Lang EW, Pitts LH, Damron SL, Rutledge R. Outcome after severe head injury: an analysis of prediction based upon comparison of neural network versus logistic regression analysis. *Neurol. Res*. 1997 jun;19(3):274–80.
161. Lapuerta P, Rajan S, Bonacini M. Neural networks as predictors of outcomes in alcoholic patients with severe liver disease. *Hepatology*. 1997 feb 1;25(2):302–6.
162. Ebell MH. Artificial neural networks for predicting failure to survive following in-hospital cardiopulmonary resuscitation. *J Fam Pract*. 1993 mar;36(3):297–303.
163. Orr RK. Use of a probabilistic neural network to estimate the risk of mortality after cardiac surgery. *Med Decis Making*. 1997 jun;17(2):178–85.
164. Lippmann RP, Shahian DM. Coronary artery bypass risk prediction using neural networks. *Ann. Thorac. Surg*. 1997 jun;63(6):1635–43.
165. Snow PB, Kerr DJ, Brandt JM, Rodvold DM. Neural network and regression predictions of 5-year survival after colon carcinoma treatment. *Cancer*. 2001 abr
-

15;91(8 Suppl):1673–8.

166. Montie JE, Wei JT. Artificial neural networks for prostate carcinoma risk assessment. An overview. *Cancer*. 2001 abr 15;91(8 Suppl):1647–52.

167. Dorsey SG, Waltz CF, Brosch L, Connerney I, Schweitzer EJ, Bartlett ST. A neural network model for predicting pancreas transplant graft outcome. *Diabetes Care*. 1997 jul;20(7):1128–33.

168. Coello, C. A., Lamont, G. B. y Veldhuizen, D. A. V. *Evolutionary Algorithms for Solving Multi-Objective Problems*. Springer-Verilog, 2nd Edition. 2007;

169. Houck CR, Joines JA, Kay MG, Wilson JR. Empirical investigation of the benefits of partial Lamarckianism. *Evol Comput*. 1997;5(1):31–60.

170. Smith JE. Coevolving memetic algorithms: a review and progress report. *IEEE Trans Syst Man Cybern B Cybern*. 2007 feb;37(1):6–17.

171. R. Storn y K. Price. Differential evolution. a fast and efficient heuristic for g.

172. Abbass, H. A. AI2001, A Memetic Pareto Evolutionary Approach to Artificial Neural Networks. 2001;1–12.

173. Abbass, H. A. An Evolutionary Artificial Neural Networks Approach for Breast Cancer Diagnosis. 2001. págs. 1-30.

174. Abbass, H. A. Speeding up back-propagation using multiobjective evolutionary algorithms. 2001. págs. 1-49.

175. Y. Jin y B. Sendhoff. Pareto-based multiobjective machine learning: An overview and case studies. *IEEE Transactions on Systems, Man and Cybernetics Part C: Applications and Reviews*, 2008; 38(3):397-415.

176. Kondo T. Evolutionary design and behavior analysis of neuromodulatory neural networks for mobile robots control. *Appl Soft Comput* 2007;7:189-202.

177. Ramasubramanian P, Kannan A. A genetic algorithm based neural network short-term forecasting framework for database intrusion prediction system. *Soft Computing* 2006;10(8):699-714.

178. Gutierrez PA, Lopez-Granados F, Peña Barragan JM, Jurado-Exposito M, Hervas-Martínez C. Logistic regression product-unit neural networks for mapping *Ridol_a* segetum infestations in sunflower crop using multitemporal remotesensed data. *Computers and Electronics in Agriculture* 2008;62(2):293-306.
179. Fernández Caballero JC, Martínez FJ, Hervás C, Gutiérrez PA. Sensitivity versus accuracy in multiclass problems using memetic Pareto evolutionary neural networks. *IEEE Trans Neural Netw.* 2010 may;21(5):750–70.
180. J. C. Fernandez, C. Hervas, F. J. Martínez, P. A. Gutierrez y M Cruz. Memetic Pareto differential evolution for designing artificial neural networks in multiclassification problems using cross-entropy versus sensitivity. *En Hybrid Artificial Intelligence Systems*, volume 5572, pages 433-441. Springer Berlin / Heidelberg, 2009.
181. Asuncion, A y Newman, D.J. UCI Maching Learning Repository. Irvine : University of California, School of Information and Computer Science, 2007.
182. Provost, F. y Fawcett, T. Analysis and visualization of the classifier performace: comparison under imprecise class and cost distribution. *Proc. Proceedings of the Third International Conference on Knowlegde Discovery (KDD97) and Data Mining : AAAI Press, 1997. págs. 43-88.*
183. Provost, F. y Fawcett, T. Robust classification system for imprecise environments. *Proc. Proccedings of the Fithtennth National Conference on Artificial Intelligence, 1998. págs. 706-713.*
184. T. Fawcett,. An introduction to ROC analysis, *Pattern Recognition Letters* 27 (2006) 861-874.
185. C. M. Bishop. *Neural networks for pattern recognition*, Oxford University Press, Oxford, UK, 1996.
186. V. Pareto. *Cours D’Economie Politique*, Vol. 1 and 2, F. Rouge, Lausanne, 1886.
187. M. Riedmiller y H. Braun. A direct adaptive method for faster backpropagation learning: The RPROP Algorithm. *En Proceedings of the 1993 IEEE*
-

- International Conference on Neural Networks, pages 586-591, San Francisco, CA, 1993.
188. C. Igel y M. Häusken. Improving the rprop learning algorithm. Proc. Proceedings of the Second International ICSC Symposium on Neural Computation (NC 2000), ICSC Academic Press, pages 115-121, 2000.
189. I. H. Witten, E. Frank. Data Mining: Practical Machine Learning Tools and Techniques, 2nd Edition, Data Management Systems, Morgan Kaufmann (Elsevier), 2005.
190. S. le Cessie, J. van Houwelingen. Ridge estimators in logistic regression, Applied Statistics, 1992; 41 (1):191-201.
191. N. Landwehr, M. Hall, E. Frank. Logistic model trees, Machine Learning, 2005; 59 (1-2):161-205.
192. J. R. Quinlan. C4.5: Programs for Machine Learning, Morgan Kaufmann, 1993.
193. N. Cristianini, J. Shawe-Taylor. An Introduction to Support Vector Machines and Other Kernel-based Learning Methods, 1st Edition, Cambridge University Press, Cambridge, U.K., 2000.
194. Oztekin A, Delen D, Kong ZJ. Predicting the graft survival for heart-lung transplantation patients: an integrated data mining methodology. Int J Med Inform. 2009 dic;78(12):e84-96.
195. Baxt WG. Use of an artificial neural network for the diagnosis of myocardial infarction. Ann. Intern. Med. 1991 dic 1;115(11):843-8.
196. Sharpe PK, Solberg HE, Rootwelt K, Yearworth M. Artificial neural networks in diagnosis of thyroid function from in vitro laboratory tests. Clin. Chem. 1993 nov;39(11 Pt 1):2248-53.
197. Dvorchik I, Subotin M, Marsh W, McMichael J, Fung JJ. Performance of multi-layer feedforward neural networks to predict liver transplantation outcome. Methods Inf Med. 1996 mar;35(1):12-8.

198. Wiesner RH. Evidence-based evolution of the MELD/PELD liver allocation policy. *Liver Transpl.* 2005 mar;11(3):261–3.
199. 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 ene 15;77(1):99–106.
200. Schaubel DE, Sima CS, Goodrich NP, Feng S, Merion RM. The survival benefit of deceased donor liver transplantation as a function of candidate disease severity and donor quality. *Am J Transplant.* 2008;8:419–25.
201. Merion RM, Sharma P, Mathur AK, Schaubel DE. Evidence-based development of liver allocation: a review. *Transpl. Int.* 2011 oct;24(10):965–72.
202. Hinton GE. How neural networks learn from experience. *Sci. Am.* 1992 sep;267(3):144–51.
203. Durrleman S, Simon R. Flexible regression models with cubic splines. *Stat Med.* 1989 may;8(5):551–61.
204. Guerriere MR, Detsky AS. Neural networks: what are they? *Ann. Intern. Med.* 1991 dic 1;115(11):906–7.
205. Terrin N, Schmid CH, Griffith JL, D’Agostino RB, Selker HP. External validity of predictive models: a comparison of logistic regression, classification trees, and neural networks. *J Clin Epidemiol.* 2003 ago;56(8):721–9.
-