



Universidad de La Laguna

CURSO 2016-2017

DOCTORADO EN CIENCIAS DE LA SALUD

UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

**ASOCIACIÓN ENTRE EL ESTRÉS OXIDATIVO PRE-
TRASPLANTE Y EL PRONÓSTICO DE LOS PACIENTES
CON CARCINOMA HEPATOCELULAR SOMETIDOS A
TRASPLANTE HEPÁTICO**

Sergio Tomás Rodríguez Ramos

Director:

Dr. Pedro Abreu-González

Codirector:

Dr. Leonardo Lorente Ramos

Santa Cruz de Tenerife, 29 de enero de 2019.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

Otium sine litteris mors est et hominis vivi sepultura

Seneca

3

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

I. DEDICATORIA

Primero que nada, quiero dedicarle esta Tesis a mi querida esposa... Nora: Siempre estás ahí, a mi lado, en lo bueno y en lo malo; gracias por aguantarme y dejarme ser.

En segundo lugar, a mis padres, por su amor y por inculcarme los valores que me han hecho crecer como un hombre de bien.

Y por último, y no por eso menos importante, a mis dos tesoros: Carolina y Beatriz, lo más grande que Dios me ha dado. Sus energías y sus sonrisas, me mantienen al cien por cien cada día.

4

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42



Milagro de San Cosme y San Damián (1514). Fernando del Rincón.

5

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

II. AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer a los Dres. Pedro Abreu y Leonardo Lorente, por haber creído en mí y apoyarme con la realización de esta tesis doctoral, sin sus sabios consejos esto no saldría adelante.

A Doña Purificación Cerro y Don Antonio Carlos Santos, mi maravilloso equipo de la Coordinación de Trasplantes, quienes me ayudaron en el proceso de recolección de las muestras y consentimientos informados.

Al equipo de Trasplante Hepático del HUNSC, en especial al Dr. Manuel Barrera, por haber apostado por esta línea de investigación y seguir confiando en ella. Igualmente a todos los participantes en la misma: Dr. Pablo Sanz, Dra. Dácil Díaz, Dra. Antonia Moreno, Dra. Elisa Borja y Dra. María M. Martín.

A Don Alejandro Jiménez, por su encomiable trabajo estadístico.

A los Dres. Ismael Molina, Felipe Belmonte y Carmen Rosa Fraga, por sus sabios consejos y estímulos para seguir adelante.

A Don Aurelio Manso, por el esfuerzo de leer todo el manuscrito y por las correcciones que propuso.

Gracias a todos,

Sergio.

6

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

III. INDICE

I. DEDICATORIA..... 4

II. AGRADECIMIENTOS 6

III. INDICE 7

LISTADO DE FIGURAS Y CUADROS 11

TABLAS 11

Tabla 1. Distribución geográfica de los principales factores de riesgo para el CHC en todo el mundo.....11

Tabla 2. Categorías de las lesiones en LI-RADS.....11

Tabla 3. Escala de Child-Pugh.....11

Tabla 4. Escala de West Haven para la Encefalopatía Hepática.....11

Tabla 5. Escala Funcional ECOG.....11

Tabla 6. Índice de Karnofsky.....11

Tabla 7. Clasificación del tumor primario.....11

Tabla 8. Clasificación de adenopatías.....11

Tabla 9. Clasificación de la metástasis.....11

Tabla 10. Clasificación de la fibrosis.....11

Tabla 11. Estadaje tumoral. Clasificación TNM.....11

Tabla 12. Características demográficas de los pacientes con Carcinoma Hepatocelular y Trasplante Hepático y de los sujetos controles.....11

Tabla 13. Características demográficas y clínicas de los pacientes supervivientes y fallecidos a un año del Trasplante Hepático por Carcinoma Hepatocelular.....11

Tabla 14. Análisis exacto de regresión logística como predictor de mortalidad a un año después del Trasplante hepático por Carcinoma Hepatocelular.....11

FIGURAS 11

Figura 1. Distribución Geográfica según la Edad e incidencia de CHC. Número de casos por 100.000 habitantes.....11

Figura 2. Etiopatogenia del Carcinoma Hepatocelular.....11

Figura 3. Algoritmo para el diagnóstico de un nódulo hepático detectado mediante ecografía abdominal.....11

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJl0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

Figura 4. Flujograma de las recomendaciones para el tratamiento del Carcinoma Hepatocelular por la Barcelona Clinic Cáncer Tumor (BCLC).....11

Figura 5. Evaluación multiparamétrica del riesgo de descompensación hepática posterior a la cirugía de resección en pacientes cirróticos y CHC.....12

Figura 6. Pasos principales en la formación del MDA. MDA: Malondialdehido; ROS: Especies reactivas de oxígeno.PLA2: Fosfolipasa A2.....12

Figura 7. Estrés Oxidativo y patogénesis del CHC.....12

Figura 8. Valores séricos de Malondialdehido (MDA) en los sujetos controles, y en los pacientes vivos y fallecidos al año del Trasplante Hepático por Carcinoma Hepatocelular.12

Figura 9. Análisis de la curva operativa del receptor usando los niveles séricos de MDA como predictor de mortalidad al año del Trasplante Hepático por Carcinoma Hepatocelular.....12

Figura 10. Curvas de supervivencias al año de los pacientes Trasplantados Hepáticos por Carcinoma Hepatocelular usando los valores séricos de MDA mayores o menores de 3.37 nmol/mL.....12

IV. RESUMEN..... 14

RESUMEN15

Objetivo15

Método.....15

Resultados.....15

Conclusiones16

ABSTRACT 17

Objective17

Methods.....17

Results.....17

Conclusions.....18

V. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS 20

JUSTIFICACIÓN20

HIPÓTESIS.....20

OBJETIVOS21

OBJETIVO PRIMARIO21

OBJETIVOS SECUNDARIOS21

VI. REVISIÓN Y ANTECEDENTES 23

ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO.....23

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

1. Infección Crónica por el VHB.....	25
2. Infección Crónica por el VHC.....	26
3. Enfermedad hepática Alcohólica.....	27
4. Enfermedad grasa hepática no alcohólica (EGHNA).....	27
5. Aflatoxinas.....	28
6. Historia Familiar y Factores Genéticos.....	29
7. Otros.....	30
DIAGNÓSTICO.....	33
TRATAMIENTO.....	36
ESTADIOS INICIALES.....	44
<i>BCLC (0)</i>	44
<i>BCLC (A)</i>	45
ESTADIOS INTERMEDIOS.....	46
<i>BCLC (B)</i>	46
ESTADIOS AVANZADOS.....	46
<i>BCLC (C)</i>	46
<i>BCLC (D)</i>	46
RESECCIÓN QUIRÚRGICA.....	47
INDICACIONES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO Y PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR.....	50
TERAPIAS DE ABLACIÓN LOCAL.....	52
Inyección Percutánea de Etanol.....	52
Radiofrecuencia.....	52
Otras Terapias de Ablación.....	53
<i>La ablación con láser y la crioablación</i>	53
Quimioembolización Transarterial.....	54
Radioembolización Transarterial (TARE).....	54
TRATAMIENTO SISTÉMICO.....	55
ACTIVIDAD DE DONACIÓN Y TRASPLANTE HEPÁTICO EN ESPAÑA. DATOS LOCALES.....	57
ESTRÉS OXIDATIVO Y MDA.....	60
VII. MATERIAL Y MÉTODOS.....	70
Diseño.....	70
Localización.....	70
Número de pacientes.....	70
Variables.....	70

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

Variable principal de resultado.....	73
Análisis de las muestras sanguíneas y niveles de MDA.....	73
Análisis estadístico	75
VIII. RESULTADOS	77
IX. DISCUSIÓN.....	85
X. LIMITACIONES.....	95
XI. CONCLUSIONES.....	98
XII. BIBLIOGRAFÍA	100
XIII. ACRÓNIMOS	120
XIV. ANEXOS	124
Documento de Priorización en Lista de Espera de Trasplante Hepático del HUNSC.....	125
Informe Dictamen Protocolo Favorable del Comité de Ética Asistencial del HUNSC.....	129
Consentimiento Informado para Participar en el Estudio.	131
Artículo de Publicación “Association between Pre-Transplant Serum Malondialdehyde Levels and Survival One Year after Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma” .	134

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

LISTADO DE TABLAS Y FIGURAS

TABLAS

Tabla 1. Distribución geográfica de los principales factores de riesgo para el CHC en todo el mundo.

Tabla 2. Categorías de las lesiones en LI-RADS.

Tabla 3. Escala de Child-Pugh.

Tabla 4. Escala de West Haven para la Encefalopatía Hepática.

Tabla 5. Escala Funcional ECOG.

Tabla 6. Índice de Karnofsky.

Tabla 7. Clasificación del tumor primario.

Tabla 8. Clasificación de adenopatías.

Tabla 9. Clasificación de la metástasis.

Tabla 10. Clasificación de la fibrosis.

Tabla 11. Estadaje tumoral. Clasificación TNM.

Tabla 12. Características demográficas de los pacientes con Carcinoma Hepatocelular y Trasplante Hepático y de los sujetos controles.

Tabla 13. Características demográficas y clínicas de los pacientes supervivientes y fallecidos a un año del Trasplante Hepático por Carcinoma Hepatocelular.

Tabla 14. Análisis exacto de regresión logística como predictor de mortalidad a un año después del Trasplante hepático por Carcinoma Hepatocelular.

FIGURAS

Figura 1. Distribución Geográfica según la Edad e incidencia de CHC. Número de casos por 100.000 habitantes.

Figura 2. Etiopatogenia del Carcinoma Hepatocelular.

Figura 3. Algoritmo para el diagnóstico de un nódulo hepático detectado mediante ecografía abdominal.

Figura 4. Flujograma de las recomendaciones para el tratamiento del Carcinoma Hepatocelular por la Barcelona Clinic Cáncer Tumor (BCLC).

11

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

Figura 5. Evaluación multiparamétrica del riesgo de descompensación hepática posterior a la cirugía de resección en pacientes cirróticos y CHC.

Figura 6. Pasos principales en la formación del MDA. MDA: Malondialdehído; ROS: Especies reactivas de oxígeno. PLA2: Fosfolipasa A2.

Figura 7. Estrés Oxidativo y patogénesis del CHC.

Figura 8. Valores séricos de Malondialdehído (MDA) en los sujetos controles, y en los pacientes vivos y fallecidos al año del Trasplante Hepático por Carcinoma Hepatocelular.

Figura 9. Análisis de la curva operativa del receptor usando los niveles séricos de MDA como predictor de mortalidad al año del Trasplante Hepático por Carcinoma Hepatocelular..

Figura 10. Curvas de supervivencias al año de los pacientes Trasplantados Hepáticos por Carcinoma Hepatocelular usando los valores séricos de MDA mayores o menores de 3.37 nmol/mL.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

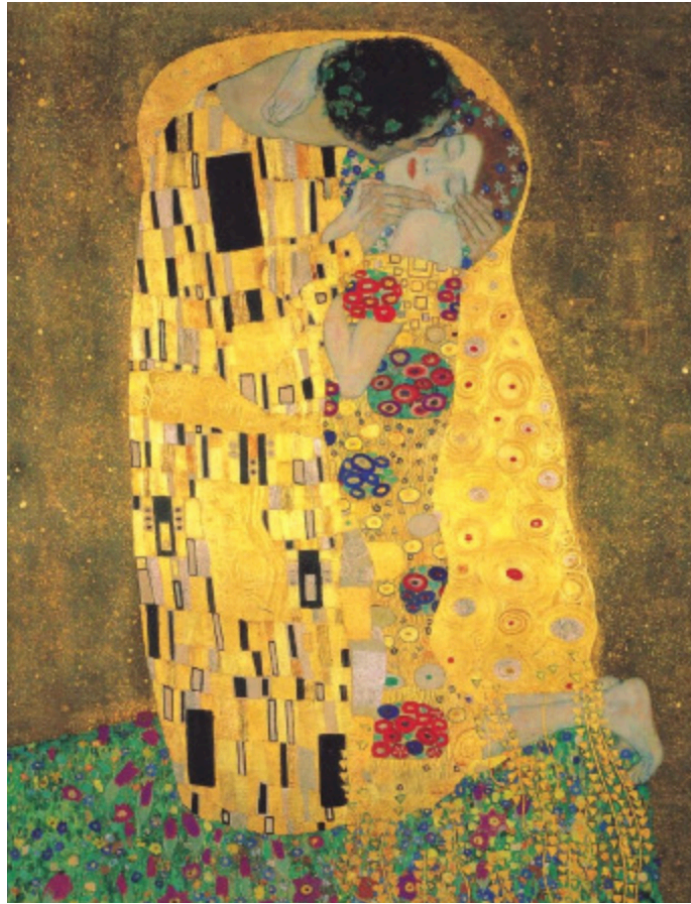
Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42



El Beso (1908). Gustav Klimt.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

IV. RESUMEN

14

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

RESUMEN

Objetivo

Se ha sugerido el papel del estado oxidativo como factor implicado en el desarrollo del carcinoma hepatocelular (CHC). Estudios previos han encontrado niveles mayores de malondialdehído sérico (MDA), como biomarcador de la peroxidación lipídica, en pacientes con CHC que en controles sanos y concentraciones más altas de MDA en el tejido tumoral de pacientes con CHC que en los tejidos no afectados de tumor. Sin embargo, no se han relacionado los niveles séricos de MDA y la supervivencia al año de los pacientes con CHC sometidos a trasplante hepático (TH). El objetivo principal de este estudio es determinar si existe una asociación entre los niveles séricos de MDA y la supervivencia al año en pacientes con CHC sometidos a TH.

Método

Estudio unicéntrico observacional en pacientes con CHC sometidos a TH de donantes fallecidos por muerte cerebral. Los niveles séricos de MDA se midieron en un total de 127 pacientes antes del TH (112 supervivientes y 15 fallecidos al año) y en 80 controles sanos. La variable principal de resultado fue la supervivencia al año del TH.

Resultados

Los niveles séricos de MDA fueron más elevados en los pacientes con CHC sometidos a TH que en controles sanos ($p < 0,001$). Se encontraron niveles séricos de MDA más altos en los pacientes fallecidos que en los pacientes supervivientes ($p = 0,02$). El análisis de regresión logística binaria exacta mostró que los niveles séricos de MDA superiores a 3,37 nmol/ml se asociaron con la mayor probabilidad de muerte al año del TH (OR = 5,38; intervalo de confianza (IC) del 95% = 1,580-infinito; $p = 0,007$) ajustado por la edad del donante. En el análisis de la curva característica operativa del receptor (ROC) el área bajo la curva de los niveles de MDA en suero para predecir la muerte al año fue de 0,69 (IC del 95% = 0,601-0,769; $p = 0,005$). El análisis de supervivencia de Kaplan-Meier mostró que los pacientes con niveles séricos de

15

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJl0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

MDA superiores a 3.37 nmol/ml tenían una mayor probabilidad de muerte al año (log-rank = 8.7; OR: = 5.4 (IC 95% = 1.95-15.13); $p = 0.003$) que los pacientes con niveles más bajos.

Conclusiones

Los hallazgos más relevantes de este estudio fueron que los pacientes supervivientes al año del TH por CHC presentaron niveles séricos de MDA más bajos antes del mismo que los pacientes fallecidos. Se encontró una asociación entre los niveles séricos de MDA antes del TH y la supervivencia al año del mismo.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

ABSTRACT

Objective

Over the years it has been suggested the role of oxidative state in the development of hepatocellular carcinoma (HCC). Previously it has been found higher serum malondialdehyde (MDA) levels (as biomarker of lipid peroxidation) in patients with HCC compared to healthy controls, and higher MDA concentrations in tumoral tissue of patients with HCC than in non-tumoral tissue. However, it has not been yet reported serum MDA levels according to survival of patients with HCC underwent to liver transplantation (LT). Thus, the objective of this study was to determine whether there is an association between serum MDA levels and the survival of patients with HCC that underwent LT.

Methods

This was an unicenter observational study with HCC patients who underwent an orthotopic LT from brain-dead donors. Serum levels of MDA were measured in a total of 127 patients before LT (112 survivors at 1 year and 15 non-survivors) and 80 healthy controls. The end-point of the study was 1 year survival after liver LT.

Results

Serum levels of MDA were higher in patients with HCC who underwent LT than in the healthy controls ($p < 0.001$). We found higher serum MDA levels in 1-year non-surviving patients compared with the ones in survivors ($p = 0.02$). The exact binary logistic regression analysis showed that serum MDA levels higher than 3.37 nmol/mL were associated with death after 1 year (OR: =5.38; 95% confidence interval=1.580-infinite; $p = 0.007$) controlling for age of LT deceased donor. The analysis of the receiver operating characteristic showed that the area under curve of serum MDA levels to predict death after 1 year was 0.69 (95% CI = 0.601-0.769; $p = 0.005$). Also, the Kaplan-Meier survival analysis showed that patients with serum MDA levels higher

17

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJl0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

than 3.37 nmol/mL had a higher probability of death after 1 year (log-rank= 8.7; OR: = 5.4 (95% CI= 1.95-15.13); $p = 0.003$) in contrast to patients with lower levels.

Conclusions

The most relevant findings of this study were that 1 year surviving patients after LT for HCC showed lower serum MDA levels before LT than non-surviving patients, and that there was an association between serum MDA levels before LT and 1 year survival after LT for HCC.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

V. JUSTIFICACIÓN, HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

JUSTIFICACIÓN

El CHC es la neoplasia primaria más frecuente en el hígado y la segunda causa de muerte relacionada con el cáncer en el mundo. El TH puede ser en muchos casos el tratamiento de elección ya que tratamos tanto la insuficiencia hepática como la erradicación del tumor ⁽¹⁻¹⁰⁾.

Diferentes investigaciones han sugerido el papel que desempeña el estado oxidativo en el desarrollo del mismo, con mecanismos similares a los descritos en otras enfermedades hepáticas como las esteato hepatitis no alcohólica (EHNA), cirrosis hepática, etc, ⁽¹¹⁻¹⁴⁾ y patologías como la sepsis, traumatismos craneoencefálicos, hemorragias subaracnoideas, entre otras. De igual manera se han encontrado niveles mayores de MDA, como biomarcador de la peroxidación lipídica, en pacientes con CHC que en controles sanos ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾, y concentraciones más altas de MDA en el tejido tumoral de pacientes con CHC que en los tejidos no afectados de tumor ⁽¹⁸⁾.

HIPÓTESIS

Nos planteamos la hipótesis que los pacientes sometidos a TH por CHC con niveles séricos elevados pre-trasplante de MDA pueden tener una menor supervivencia por presentar mayor grado de estrés oxidativo.

20

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

OBJETIVOS

OBJETIVO PRIMARIO

El objetivo primario fue determinar si existe en los pacientes con TH por CHC una asociación entre los valores séricos elevados de MDA y la mortalidad durante el primer año del trasplante.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Comparar las concentraciones séricas de MDA en pacientes sometidos a TH por CHC con sujetos controles sanos.
2. Conocer las variables demográficas de los pacientes sometidos a TH por CHC en el Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria (HUNSC) de Santa Cruz de Tenerife.
3. Determinar la supervivencia al año de los pacientes TH por CHC en el HUNSC de Santa Cruz de Tenerife.
4. Relacionar las diferentes variables descritas en la literatura como “variables asociadas a mal pronóstico”, en nuestra serie, con la supervivencia al año.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42



Vacunación de los niños (1900). Vicente Borrás.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

VI. REVISIÓN Y ANTECEDENTES

El CHC es la neoplasia primaria más frecuente en el hígado y una de las neoplasias malignas más comunes, además de ser la segunda causa de muerte relacionada con el cáncer en el mundo. Aproximadamente se suceden 600.000 nuevos casos diagnosticados de CHC cada año y originan unas 750.000 muertes en todo el mundo, representando el 11% de las muertes relacionadas con el cáncer ^(1, 2, 19). En el sexo masculino se puede duplicar y hasta cuadruplicar su incidencia, siendo más frecuente en países en vías de desarrollo. Sin embargo, en los países desarrollados y occidentales, debido a las altas tasas de infección por el virus de la hepatitis C (VHC), se ha observado un aumento del número de casos (Norte América con 9.3 casos por 100.000 habitantes y el sur de Europa con 9.5 casos por 100.000 habitantes) ^(3-10, 20). Igualmente, se espera en las próximas décadas, un cambio en la incidencia del CHC en el mundo occidental por la instauración del tratamiento del VHC; la mejoría de las tasas de vacunación para el virus de la hepatitis B (VHB), pero con un posible aumento de casos por EHNA, debido a los malos hábitos dietéticos y altos índices de obesidad en el mundo occidental ⁽¹⁰⁾. Otros aspectos que pueden incidir en estas cifras es el mejor control de la cirrosis hepática, con mayor supervivencia de los enfermos, dando mayores posibilidades de desarrollar un CHC, además de la aplicación de técnicas diagnósticas precoces, con avances tecnológicos en el cribado y detección más tempranas ⁽⁴⁾.

ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO.

Por lo general, el CHC se asocia a un factor de riesgo conocido en más del 90% de los casos, como se puede apreciar en la tabla nº 1. La distribución geográfica y la edad se muestran en la figura nº 1.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJl0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

Tabla 1. Distribución geográfica de los principales factores de riesgo para el CHC en todo el mundo. Fuente: Referencia (10).

DISTRIBUCIÓN GEOGRÁFICA DE LOS PRINCIPALES FACTORES DE RIESGO PARA EL CHC EN TODO EL MUNDO.					
Área Geográfica	TIAE/M-F	VHC %	VHB %	Alcohol %	Otros %
Europa	6,7/2,3	60-70	10-15	20	10
Sur	10,5/3,3				
Norte	4,1/1,8				
Norte América	6,8/2,3	50-60	20	20	10 (EHNA)
Asia - África		20	70	10	10 (Aflatoxinas)
Asia	21,6/8,2				
China	23/9,6				
Japón	20,5/7,8	70	10-20	10	10
África	1,6/5,3				
Mundo	16/6	31	54	15	

TIAE: Tasa de incidencia ajustada para la edad. M/F: Masculino/Femenino.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

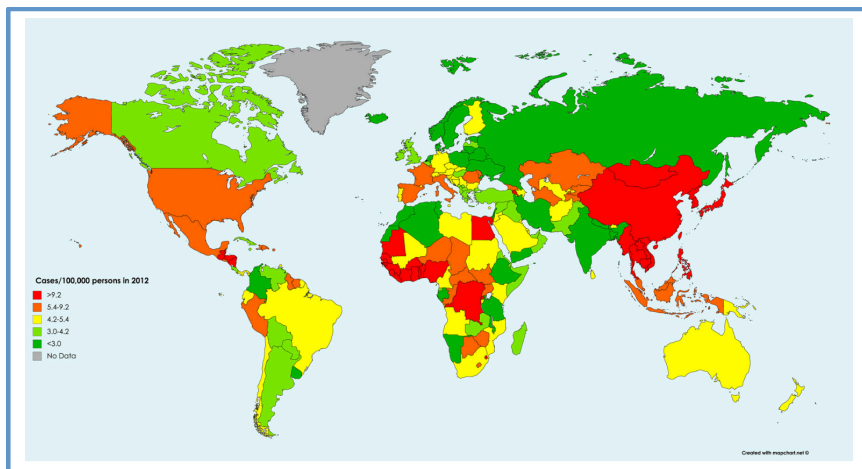


Figura 1. Distribución Geográfica según la Edad e incidencia de CHC. Número de casos por 100.000 habitantes. Fuente: Referencia (21).

El principal factor de riesgo relacionado al CHC es la cirrosis hepática estando presente entre el 85 al 95 % de los pacientes diagnosticados. Se ha observado una tasa de incidencia anual del 2 al 4 % en los pacientes afectados. Es por ello que los programas de detección temprana están dirigidos a los pacientes que presentan cirrosis hepática ⁽²²⁾. La gravedad clínica de la hepatopatía con plaquetas por debajo de $100 \times 10^3/\text{mm}^3$, presencia de varices esofágicas, la edad avanzada, el sexo masculino, la hipertensión portal (HTP) y el grado de fibrosis cuantificado mediante elastografía son variables relacionadas con desarrollo del CHC en los pacientes con cirrosis hepática ⁽¹⁰⁾. A continuación se mencionan los factores de riesgo relacionados con desarrollo del CHC con o sin cirrosis hepática (un pequeño porcentaje lo pueden presentar en ausencia de la misma):

1. Infección Crónica por el VHB.

En todo el mundo, la etiología más común es el VHB, que representa aproximadamente el 50% de todos los CHC primarios, a pesar de contar con diversas opciones terapéuticas disponibles para tratar y prevenir este virus.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/	
Identificador del documento: 1736292	Código de verificación: ztvZvJI0
Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	Fecha: 28/01/2019 19:32:04
LEONARDO LORENTE RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	28/01/2019 19:54:51
Pedro Abreu González UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA	29/01/2019 07:08:42

Los pacientes infectados presentan hasta un 25 % de probabilidades de desarrollarlo en el transcurso de su evolución, por ello las altas tasas de incidencia en el África Subsahariana y Asia Oriental (tabla 1, figura 1). La incidencia anual de CHC en pacientes infectados con el VHB sin cirrosis hepática es menor del 1 % y del 2 al 3 % en los cirróticos ⁽²³⁾. A diferencia con otras etiologías, se puede presentar hasta en un tercio de los casos sin cirrosis hepática.

Se ha descrito una proteína oncogénica del VHB que se integra al genoma del hepatocito con la activación de oncogenes e inhibición de los genes que suprimen el tumor ⁽²⁴⁾. Se evidencia una relación directa con los portadores crónicos del HbeAg positivo, la viremia elevada (más de 10.000 copias/mL), el genotipo C, la elevación de transaminasas, el consumo de aflatoxinas en la dieta, la coinfección con el virus de la hepatitis D (VHD) o el VHC, la edad avanzada, el consumo de alcohol, tabaquismo, la historia familiar y el sexo masculino ^(2,25). Esto último puede ser explicado por el efecto protector de los estrógenos que actúan sobre el factor nuclear 4 α y IL-6 ⁽²⁶⁾. En los casos de coinfección VHB-VHD el riesgo puede aumentar hasta 3.2 veces, además de presentar mayores probabilidades de progresar a cirrosis hepática en comparación con los casos de mono infección ⁽²³⁾.

2. Infección Crónica por el VHC.

Es la principal causa en los países occidentales, pero como fue mencionado previamente, con el acceso a las nuevas terapias contra el virus, esta tendencia declinará con el transcurso de los años. Se le atribuye en torno al 30 % de los casos globalmente y se relaciona principalmente al genotipo 3 y el 1b ^(10,23).

La cirrosis hepática subyacente o la fibrosis avanzada suelen estar presentes, siendo el CHC, la causa de muerte más frecuente y la principal complicación.

En estos pacientes se observa un riesgo aumentado de carcinogénesis por las alteraciones cromosómicas que suelen ocurrir en el tejido fibrótico asociado en la formación del tumor, con acortamiento de los telómeros de los hepatocitos, desacoplamiento cromosómico y daño del ADN ⁽²³⁾. El proceso de carcinogénesis se inicia cuando el VHC estimula las células estrelladas hepáticas con la subsecuente aparición de fibrosis. El *core* del virus tiene la capacidad de modular la transcripción de genes, la proliferación y la muerte celular asociados al desarrollo de CHC ⁽²³⁾.

26

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

Al igual que con el VHB, la infección por VHC y CHC se han relacionado con el consumo de alcohol, tabaquismo, infección por VHB y virus de inmunodeficiencia humana (VIH), obesidad, diabetes y edad avanzada.

3. Enfermedad hepática Alcohólica.

El alcohol es la principal causa de cirrosis hepática en todo el mundo, por lo que es un factor de riesgo importante para el desarrollo de CHC. El abanico de trastornos que implica la enfermedad hepática alcohólica comprenden desde el hígado graso simple a formas graves como hepatitis alcohólica, la cirrosis hepática y el CHC.

El consumo de 80 g/día o más durante más de diez años se asocia con un aumento de cinco veces en el desarrollo de CHC. Como se mencionó previamente, en los pacientes con cirrosis hepática por VHC, el consumo de alcohol casi duplica la incidencia de CHC en comparación con aquellos que no son consumidores. En los bebedores de alcohol moderados (menos de 40 gramos/día) el riesgo relativo fue de 0.91 (95% CI 0.81-1.02); mientras que el de los bebedores acentuados (más de 60 gramos/día) fue de 1.16 (95% CI 1.01-1.34) ⁽²¹⁾.

Aproximadamente sólo el 30-35 % de los bebedores crónicos desarrollan formas graves de enfermedad hepática alcohólica avanzada, por lo que también se encuentran implicados otros factores de riesgo como el sexo, la obesidad, patrones de bebida, la dieta, factores genéticos y el tabaquismo.

El alcohol puede aumentar el estrés oxidativo debido al metabolismo del etanol (producción de un acetaldehído que es un carcinógeno con propiedades mutagénicas) y la inflamación que produce, conduciendo primero a la cirrosis hepática y posteriormente a CHC. Igualmente induce a la CYP2E1, un citocromo P450, que genera radicales de oxígeno con consecuencias cancerígenas ^(27, 28). Los niveles elevados de lipopolisacáridos (LPS) en la enfermedad hepática alcohólica son consonantes con la infección del VHC para favorecer la carcinogénesis regulando las células de tronco cancerosas ^(21, 29).

4. Enfermedad grasa hepática no alcohólica (EGHNA).

27

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

Se define como una acumulación excesiva de grasa en el hígado, asociado a una resistencia a la insulina y a la presencia de esteatosis en más del 5 % de los hepatocitos (diagnóstico histológico) o una fracción de grasa con *densidad protónica* mayor del 5,6 % (diagnóstico mediante espectroscopia de resonancia magnética protónica).

Comprende un grupo de entidades clínicas que van desde la esteatosis simple, hasta la esteatohepatitis caracterizada por inflamación del parénquima hepático y la EHNA con fibrosis y posteriormente cirrosis hepática. Este proceso inflamatorio puede ser el desencadenante para desarrollar el CHC de manera aislada o concomitante al síndrome metabólico y/o obesidad ⁽³⁰⁾.

Es una patología prevalente en los países occidentales con afectación del 20-30 % de la población adulta, el 70 % de los diabéticos tipo 2 y el 90 % de los obesos. La forma grave o avanzada de EHNA suele afectar hasta un 2,7 % de los adultos en el mundo occidental ⁽²¹⁾. Para el diagnóstico, igualmente, hay que descartar causas secundarias como el consumo de alcohol (más de 30 gramos en varones y 20 gramos en mujeres) ⁽³¹⁾.

La EHNA aumenta hasta en un 12.8% las probabilidades de desarrollar un CHC durante los tres primeros años. El mecanismo de carcinogénesis de la EHNA se produce por el desequilibrio oxidativo, resistencia a la insulina, hiperplasia y trastornos de adipocitoquinas. Citoquinas como la interleucina-6 y el factor de necrosis tumoral también se incrementan y conducen a la activación del transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT3), que se ha demostrado ser un factor que favorece la transcripción oncogénica ^(32, 33).

5. Aflatoxinas.

Las aflatoxinas son una familia de carcinógenos producidas por hongos. Aunque estadísticamente menos frecuente, el CHC se ha asociado con una mayor exposición a aflatoxinas como *Aspergillus flavus*, *Aspergillus parasiticus* y *Aspergillus nonius*. Más comúnmente observadas en África Sub-Sahariana y Asia, por contaminación del maíz, nueces, soja y legumbres. Igualmente, el riesgo aumenta si presentan infección por el VHB. En un estudio realizado en China, relacionando el riesgo de desarrollar un CHC y la exposición a aflatoxinas, se encontró un riesgo

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJl0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

relativo de 6.2 (95% CI 1.8-21.5) en los pacientes que presentaban niveles urinarios elevados, pero cuando coexistían con el VHB fue de 59.4 (95% CI 16.6-212.0) ^(21, 34). Ciertas especies de *Aspergillus* pueden producir la aflatoxina B1, que induce mutaciones en el ADN (gen supresor p53), con resultado de una disminución de la regulación del p53 en el 30 al 60 % de los casos de CHC ⁽¹⁾.

6. Historia Familiar y Factores Genéticos.

Los mecanismos moleculares implicados en el desarrollo del CHC consisten en alteraciones genéticas y epigenéticas. Entre las primeras se incluyen la inestabilidad del genoma, polimorfismos de nucleótidos y mutaciones somáticas. La inestabilidad genómica es definida como una elevada frecuencia de mutaciones dentro del genoma, con cambios en la secuencia de los ácidos nucleicos, reordenamiento de los cromosomas o aneuploidía, aunque aún persiste la duda a nivel científico si esto es una causa o consecuencia de la tumorigénesis.

Los polimorfismos de nucleótidos están frecuentemente implicados en el desarrollo de la carcinogénesis debido a los múltiples factores de confusión que aparecen en relación a diferentes estudios (tamaño muestral, grupo étnico, etc.) y ninguno puede ser designado de manera evidente como marcador implicado en el mismo ⁽³⁵⁾.

Anteriormente, se comentó que la mutación p53 puede explicar la oncogénesis. Las alteraciones somáticas de la proteína p53, la catenina beta 1, son mutaciones genéticas relacionadas con la remodelación de la cromatina y están implicadas en dicho proceso ⁽³⁵⁾.

Se han identificado cambios epigenéticos únicos en diferentes genes y en diferentes tipos de tumores, con perfiles específicos de metilación. En la hepatocarcinogénesis, la metilación aberrante de genes relacionados con tumores hace que no sólo sean evidenciados en estadios avanzados del tumor, sino también en los iniciales o tempranos. Se ha demostrado la metilación de diferentes tipos de genes supresores de tumores en condiciones pre-malignas, tales como hepatitis crónica o cirrosis hepática. Por lo tanto, los cambios epigenéticos en lesiones pre-neoplásicas o etapas neoplásicas tempranas pueden servir como un indicador o biomarcador para el cribado de pacientes con mayor riesgo de CHC ⁽³⁶⁾.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

7. Otros

Además de todos los factores mencionados, también se ha encontrado una relación directa entre el diagnóstico de CHC y hemocromatosis, tirosinemia tipo I, deficiencia de alfa-1-antitripsina, diabetes mellitus tipo 2 y con la forma crónica de la enfermedad de Wilson ⁽³⁷⁾.

La prevalencia de hemocromatosis hereditaria homocigótica se estima entre el 0.26% y 1.89%. Los pacientes con hemocromatosis hereditaria con cirrosis hepática conocida tienen un riesgo casi 20 veces mayor de desarrollar un CHC. La detección temprana y el tratamiento de la hemocromatosis reducirán significativamente la morbilidad y la mortalidad ⁽³⁸⁾.

La tirosinemia hereditaria tipo I es causada por un defecto enzimático en la vía de degradación de la tirosina. Se produce por un defecto genético en la enzima fumarilacetoacetato hidrolasa, por lo que su sustrato fumarilacetoacetato no se puede metabolizar a fumarato y acetoacetato. De esta manera, la acumulación de estos productos tóxicos causa especialmente disfunción hepática grave, provocando una disminución secundaria en varios sistemas enzimáticos, lo que conduce a altas concentraciones en la sangre de fenilalanina, tirosina y metionina. Los productos tóxicos acumulados en el hígado desencadenan el proceso de estrés oxidativo al reaccionar con el glutatión y grupos sulfidrilos de proteínas, causando inestabilidad cromosómica con un elevado potencial mutagénico, así como detención del ciclo celular y la apoptosis, lo que lleva inicialmente a la cirrosis hepática y posteriormente a la formación de CHC ⁽³⁹⁾.

La enfermedad de Wilson es un trastorno metabólico poco frecuente, autosómico recesivo, con una incidencia estimada de 1 en 40.000 habitantes. El daño hepático producido por la enfermedad y la consiguiente progresión a CHC está bien establecida, donde la sobrecarga de cobre juega un papel clave en la lesión hepática y el desarrollo de la cirrosis, pero aún no se ha determinado si existe una conexión directa con el proceso oncogénico. La prevención del CHC depende del diagnóstico y de la instauración de tratamientos tempranos para prevenir el daño hepático a largo plazo ⁽⁴⁰⁾.

La deficiencia de alfa 1-antitripsina puede conducir en casos avanzados al desarrollo de cirrosis hepática. Se produce por una acumulación de esta proteína en el retículo endoplasmático de los hepatocitos. De igual manera, en los pacientes con déficit de la

30

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJl0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

misma, pueden tener una mayor incidencia de CHC, aún en ausencia de cirrosis hepática ⁽⁴⁰⁾.

Con respecto a la diabetes mellitus tipo 2, diferentes estudios han relacionado la resistencia a la insulina que presentan este tipo de pacientes con la sobreproducción del factor del crecimiento similar a la insulina, con estimulación de la proliferación celular, aumento de citoquinas y desarrollo de células cancerosas ⁽²¹⁾.

Se ha relacionado el tabaquismo con un aumento del riesgo de desarrollar CHC en pacientes con VHC, VHB, así como con el consumo de alcohol. Asimismo, se ha establecido que el fumar es un factor de riesgo independiente para desarrollarlo. Lo que aún no está del todo aclarado es el papel potencial del tabaquismo como factor de riesgo independiente de mortalidad después del diagnóstico. Además, se ha observado que el abandono del hábito tabáquico mejora el pronóstico de los pacientes ya diagnosticados. Varias hipótesis han sido formuladas para explicar la carcinogénesis hepática inducida por el tabaco, entre las que se incluyen: la observación de altos contenidos de aductos de ADN en el tejido hepático de fumadores en comparación con los no fumadores y la producción de ERO que conducen a daños del ADN ^(41, 42). Además, se ha relacionado con la presencia de agentes carcinogénicos conocidos, tales como N-nitrosodimetilamina, 4-amino-bifenilo, arsénico y compuestos relacionados con el cloruro de vinilo ⁽²¹⁾.

El abuso de drogas esteroideas anabolizantes también ha sido atribuido como factor etiológico, ya que el hígado expresa receptores de estrógenos y andrógenos, ambos implicados en la estimulación y proliferación de hepatocitos. La hepatotoxicidad por abuso de esteroides se ha relacionado con una susceptibilidad individual y a factores genéticos. Se evidencia un aumento en la infiltración de linfocitos, neutrófilos y eosinófilos en el tejido hepático, tras la exposición repetida a los mismos. El tiempo estimado suele ser entre dos a cuatro años; sin embargo su uso en pacientes con otros factores de riesgo documentados como el VHC o VHB este periodo suele ser más corto. Se le ha atribuido al estrés oxidativo como factor causal de toxicidad hepática, por la activación del receptor de andrógenos en las células hepáticas originando un aumento en las especies reactivas de oxígeno (ERO) conduciendo a la degeneración mitocondrial ⁽⁴⁰⁾.

En la figura 2 se muestra la etiología del CHC.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

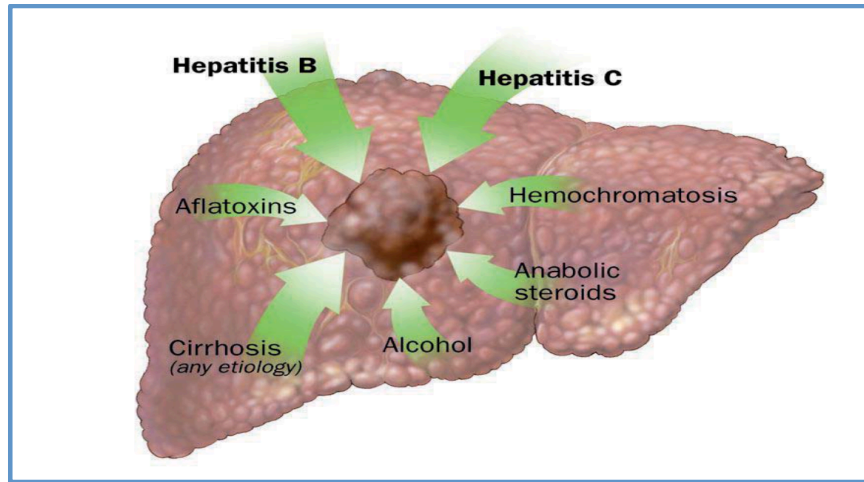


Figura 2. Etiopatogenia del Carcinoma Hepatocelular. Fuente: Referencia (43).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DEL CHC

El objetivo de los programas de supervivencia es detectar el cáncer en los estadios tempranos, con la finalidad de que los pacientes se puedan beneficiar de un tratamiento precoz y curativo, con la consecuente disminución de la mortalidad asociada, la mejoría del estado clínico funcional de los pacientes y mejoría en su calidad de vida.

Por ello, la Sociedad Americana para el estudio de las enfermedades hepáticas (AASLD), la Sociedad Europea para el Estudio del Hígado (EASL) y la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC), elaboraron las guías de práctica clínica por la que se rigen los principales Centros Europeos y Americanos.

Como ya se mencionó, más del 80 % de los pacientes con CHC presentan cirrosis hepática y la presencia de ésta aumenta aún más la mortalidad asociada a hepatopatías crónicas. Como método de cribado se recomienda la realización de una ecografía abdominal cada seis meses en estos pacientes. La sensibilidad de este método puede variar del 58 % al 89 % y la especificidad suele ser superior al 90% ⁽²⁾.

Cuando se detecta un nódulo por ecografía en pacientes cirróticos es muy alta la probabilidad que sea un CHC, sobre todo si es mayor de 10 mm. Como el CHC presenta una vascularización principalmente arterial (a diferencia del parénquima hepático que es mixta: arterial y portal), le da un patrón característico con una intensa captación de contraste en fase arterial seguido de un lavado rápido en fase venosa portal o tardía mediante una técnica de imagen dinámica: Resonancia Magnética Nuclear (RMN) ⁽⁴⁴⁾ o Tomografía axial computarizada (TAC) con contraste ⁽⁴⁵⁾. La sensibilidad de la TAC ha sido reportada del 81% comparada con la RMN que suele superar el 91%. La especificidad descrita en la literatura suele ser del 93% vs el 95% respectivamente ⁽²⁾.

Para la RMN, se emplea como medio de contraste radiológico el Gadolinio por su hepatoespecificidad, aunque recientemente han aparecido nuevos medios de contraste de hepatocitos mucho más específicos como el Gadoxeato disódico, que aunque en las guías clínicas no lo indican como método habitual de cribado, podría tener cierta utilidad para distinguir entre CHC menores de 1 cm y lesiones benignas hepáticas ⁽⁴⁶⁾.

Cuando a pesar de esto el patrón no es típico, estaría indicada la realización de una biopsia hepática. En nódulos menores de 1 cm se recomienda acortar el período de seguimiento a cada tres meses. Por el contrario, en pacientes no cirróticos es necesario la realización de la biopsia hepática para establecer el diagnóstico.

33

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJl0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

El Colegio Americano de Radiólogos, propone la clasificación LI-RADS (Liver Imaging Reporting and Data System)⁽⁴⁷⁾.

Tabla 2 . Categorías de las lesiones en LI-RADS. Fuente: Referencia (47).

CATEGORÍAS DE LAS LESIONES EN LI-RADS.	
LR-NC (No clasificado)	Lesión que no se puede categorizar debido a la degradación o la omisión de la imagen.
LR-1	Definitivamente benigno.
LR-2	Probablemente benigno.
LR-3	Probabilidad intermedia de CHC.
LR-4	Probablemente CHC.
LR-5	Definitivamente CHC
LR-TIV	Tumor en vena: realce inequívoco de partes blandas, independientemente de la visualización de una masa parenquimatosa.
LR-M	Masa redondeada o no, con uno o más de los siguientes: aspecto infiltrativo, restricción marcada de difusión, necrosis o severa isquemia, otra característica que a juicio del radiólogo sugiere una neoplasia maligna no CHC.
LR-TR	Algoritmo de respuesta al tratamiento con las siguientes categorías: LR-TR no evaluable, LR-TR no viable, LR-TR equívoco, LR-TR viable.

Al igual que en otros tumores, el diagnóstico anatomopatológico nos da la certeza de la presencia tumoral; sin embargo en tumores muy pequeños, donde la diferenciación entre un nódulo displásico o un CHC en fases precoces es complicada, y las dificultades para la punción que suelen tener estos pacientes (coagulopatía, ascitis, etc...), pueden existir hasta un 30 % de falsos positivos, siendo necesario una segunda punción⁽⁴⁸⁾.

En la figura 3 se muestra el algoritmo para el diagnóstico de un nódulo hepático detectado mediante ecografía abdominal. Tomado de Forner A, et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH), Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), Sociedad Española de Radiología Médica (SERAM), Sociedad Española de Radiología Vasculat Intervencionista (SERVEI) y Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH). *Med Clin (49)*. 2016.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJl0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

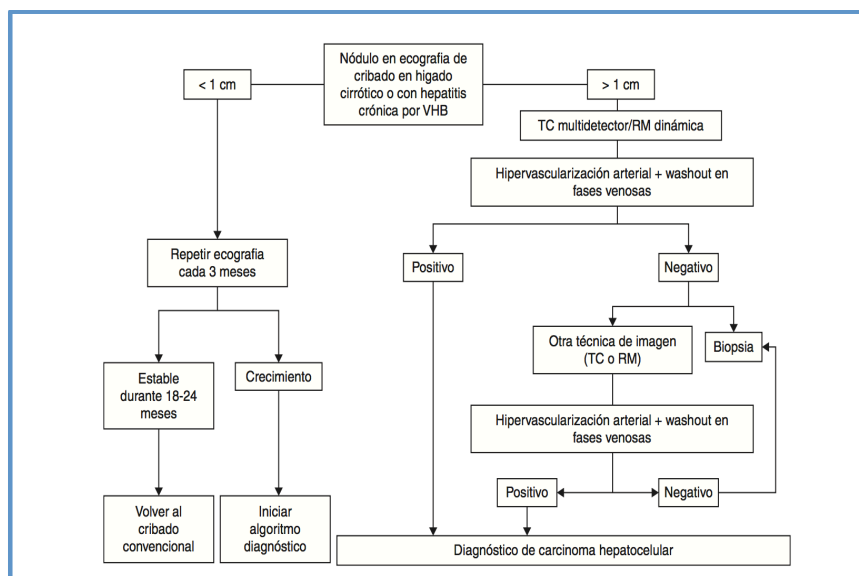


Figura 3. Algoritmo para el diagnóstico de un nódulo hepático detectado mediante ecografía abdominal. Fuente: Referencia (47).

El uso de la alfafetoproteína (AFP) exclusivamente para el diagnóstico suele tener un rendimiento bajo, ya que valores elevados se pueden encontrar también en el colangiocarcinoma y en las metástasis de tumores de la esfera gastrointestinal (47). La sensibilidad de la AFP ha sido estimada en diferentes estudios de un 25 % a un 65 % como herramienta única para el cribaje del CHC. También se ha propuesto su uso combinado con la ecografía, pero con resultados muy variables y poco contrastables (2). Se ha observado que hasta en un 40% de los casos el CHC no expresa valores elevados de alfafetoproteínas, pero que en las ocasiones cuyos resultados sean superiores a 400 ng/ml., podrían sugerir el diagnóstico, según algunas de las sociedades previamente citadas. Lo que sí está claramente demostrado es su utilidad en el seguimiento en los casos tratados, pero no sirve para predecir el grado de invasión tumoral vascular, el tamaño tumoral o la presencia de metástasis (50).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

TRATAMIENTO

Para poder realizar una correcta valoración pronóstica y terapéutica hay que valorar el grado de extensión tumoral y, como en la mayoría de los casos, está asociado a cirrosis hepática y con el grado de disfunción hepática.

El pronóstico va a depender del estadio en el momento del diagnóstico, definido por el **Barcelona Liver Clinic Cáncer (BLCC)** ⁽⁵¹⁾, basado en el estado funcional de la enfermedad hepática. Se distinguen 5 estadios: 0, A, B, C y D en relación al grado de disfunción de la enfermedad hepática. Para ello, contamos con diferentes escalas, algunas más objetivas que otras, que nos ayudan a clasificar el grado de severidad de la hepatopatía.

La Clasificación de Child-Pugh (tabla 3), incluye diferentes parámetros clínicos y bioquímicos: grado de ascitis, concentración plasmática de albúmina y bilirrubina, tiempo de protrombina y el grado de encefalopatía ⁽⁵²⁾.

Tabla 3. Escala de Child-Pugh. Fuente: Referencia (52).

ESCALA DE CHILD-PUGH			
Parámetro	1	2	3
Ascitis	Ausente	Leve	Moderada
Bilirrubina mg/dL	≤ 2	2-3	≥ 3
Albúmina g/L	> 3.5	2.8 a 3.5	< 2.8
Tiempo de Protrombina (sg 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

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

36

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJl0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

Con respecto a la encefalopatía hepática existen diferentes escalas para estratificarla según la gravedad de sus síntomas. La más utilizada es la de West Haven (tabla 4)⁽⁵³⁾, aunque muchos equipos por su universalidad y accesibilidad utilizan el Glasgow Coma Score (GCS). La repercusión cerebral en la medida que aumenta en grado de encefalopatía, será el edema cerebral con la consiguiente elevación de la presión intracraneal, alteración del metabolismo cerebral, disfunción de la microcirculación y de la autorregulación y alteraciones en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica.

En la patogenia de la misma intervienen múltiples factores como la hiperamonemia, el proceso inflamatorio sistémico, la hiperlactacidemia, el estrés oxidativo y el aumento de los ácidos biliares; con alteración de la barrera hematoencefálica, inflamación de los astrocitos y desequilibrio de la homeostasis de la glutamina en los astrocitos y la glutamato extracelular con disfunción de los sistemas neurotransmisores principalmente el glutamatérgico y el gabaérgico (GABA-ácido gamma-aminobutírico)⁽⁵⁴⁾.

Con respecto al estrés oxidativo en la patogenia de la encefalopatía hepática se han implicado a ERO como radicales libres, peróxidos y peroxidación lipídica, produciendo un desbalance entre las ERO que se encuentran elevadas y disminución de proteínas antioxidantes como la albúmina y el glutatión reducido (GSH). En estudios postmortem se han encontrado elevados marcadores de estrés oxidativo en la corteza cerebral de pacientes cirróticos con encefalopatía hepática⁽⁵⁵⁾.

Tabla 4. Escala de West Haven para la Encefalopatía Hepática. Fuente: Referencia (53).

ESCALA DE WEST HAVEN PARA LA ENCEFALOPATÍA HEPÁTICA	
Grado	Características
0	Sin anomalías detectadas.
1	Alteración del conocimiento (leve), euforia o ansiedad, reducción de la capacidad de atención, deterioro de la capacidad de cálculo, letargo o apatía.
2	Desorientación en tiempo, evidente cambio de personalidad, comportamiento inapropiado.
3	Somnolencia o estupor, sensibilidad a los estímulos, confusión, desorientación grosera, comportamiento extraño.
4	Coma.

Otra escala ampliamente utilizada por los diferentes equipos de TH, incluido el nuestro del HUNSC, es la escala MELD score, por el acrónimo del inglés **M**odel for **E**nd-stage

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJl0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

Liver Disease. Esta escala está validada para pacientes mayores de 12 años, siendo 1 el valor mínimo para cada una de las variables y este se redondea al entero más cercano en casos de valores decimales. El rango de valores oscila entre 6 y 40 puntos.

Si el paciente ha sido sometido a diálisis (al menos 2 veces durante la semana anterior), el valor de creatinina a considerar es 4 mg/dL.

A pesar de un score bajo, el hecho de presentar hiponatremia y ascitis persistente también implican aumento en el ratio de mortalidad; por ello desde el año 2016, se realiza también el MELD sodio, que incluye el valor de sodio sérico para el cálculo del puntaje ⁽⁵⁶⁾.

Otro inconveniente es que no diferencia a los pacientes que reciben anticoagulación y que presentan el INR alterado.

Se usa para pacientes que estén incluidos en lista de espera para TH y como predictor de mortalidad en los siguientes escenarios: tras la realización de un TIPS (Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt), para pacientes cirróticos a quienes se le va a practicar algún tipo de procedimiento quirúrgico, en la hepatitis aguda alcohólica y en hemorragia aguda por varices esofágicas.

Incluye los siguientes parámetros: Creatinina, bilirrubina e INR (International Normalized Ratio). Por lo tanto su valor es más objetivo que el de la escala de Child-Pugh, que puede estar influenciada por la subjetividad del que realiza la exploración clínica. Desde febrero del año 2002 fue aceptada por la UNOS (United Network for Organ Sharing), para priorizar a los pacientes incluidos en lista de espera para TH ⁽⁵⁷⁾.

Se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$\text{MELD Score} = 9,57 \text{ Ln}(\text{Creat}) + 3,78 \text{ Ln}(\text{Bili}) + 11,2 \text{ Ln}(\text{INR}) + 6,43$$

Con la finalidad de darle la opción del TH a todos los pacientes, todos los programas de trasplantes realizan excepciones al MELD para priorizar a los pacientes en la lista de espera. Estas excepciones incluyen a pacientes con CHC, síndrome hepatopulmonar, hipertensión portopulmonar, amiloidosis familiar, hiperoxaluria primaria entre otras. En la sección de anexos se documenta el reglamento de priorización en lista de espera del “Comité de Selección de Candidatos a Trasplante Hepático del HUNSC”.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

Además de la función hepática se valora también la presencia de síntomas relacionados con el cáncer como la Clasificación ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) ⁽⁵⁸⁾ (tabla 5) o el índice de Karnofsky ⁽⁵⁹⁾ (tabla 6).

Tabla 5. Escala Funcional ECOG. Fuente: Referencia (58).

ESCALA FUNCIONAL ECOG	
0	Actividad normal, sin limitaciones.
1	Limitación de actividades que requieren un gran esfuerzo físico. Capaz de realizar trabajos ligeros.
2	Capaz de realizar todas las actividades de autocuidado. No puede realizar trabajos aunque sean ligeros. Permanece levantado más del 50% del día.
3	Limitación en las actividades de autocuidado. Sintomático. Confinado a vida de cama-sillón más del 50% del día.
4	Completamente imposibilitado. Puede precisar hospitalización. Encamado la mayor parte del día.
5	Éxitus.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

Tabla 6. Índice de Karnofsky. Fuente: Referencia (59).

ÍNDICE DE KARNOSFKY.	
100	No hay evidencias de la enfermedad. Lleva una actividad normal.
90	Signos leves de la enfermedad. Capacidad para llevar a cabo actividades normales.
80	Hay algunos síntomas de la enfermedad. Incapaz de trabajar. Capaz de vivir en el hogar y cuidarse. La actividad requiere un mayor esfuerzo.
70	Capaz de cuidar de uno mismo, pero incapaz de llevar a cabo tareas activas o trabajar.
60	Capacidad para cuidar de uno mismo con ayuda ocasional.
50	La enfermedad avanza rápidamente. Requiere atención personal e incluso médica. Incapaz de cuidarse a sí mismo.
40	Inválido. Necesita cuidados especiales constantemente.
30	Discapacidad severa. Se recomienda la hospitalización.
20	Paciente muy grave. Requiere tratamientos especiales y estar encamado.
10	La enfermedad progresa muy rápidamente.
0	Muerto.

Para finalizar, el sistema de clasificación TNM ⁽⁶⁰⁾ es el utilizado por la American Joint Committee on Cancer/International Union against Cancer para predecir la supervivencia después de la resección (tabla 11).

La letra T se refiere al número de tumores (único vs múltiple) (tabla 7), al tamaño del más grande (<5 cm vs >5 cm), la presencia de invasión vascular o invasión a órganos vecinos además de la vesícula biliar. La letra N se refiere a la afectación ganglionar (tabla 8). La letra M a la presencia de metástasis a distancia (tabla 9).

Tabla 7. Clasificación tumor primario. Fuente: Referencia (60).

TUMOR PRIMARIO (T)	
TX	Tumor primario que no puede ser valorado.
TO	Sin evidencia de tumor primario.
T1	Tumor solitario de cualquier tamaño sin invasión vascular.
T2	Tumor solitario de cualquier tamaño con invasión vascular o tumor múltiple, pero ninguno mayor de 5 cm.
T3a	Tumor múltiple y por lo menos uno de ellos mayor de 5 cm.
T3b	Tumores de cualquier tamaño que infiltran una rama principal de la porta o de las venas hepáticas.
T4	Tumor o tumores con invasión directa de órganos vecinos diferentes a la vesícula biliar o con perforación en el peritoneo visceral.

Tabla 8. Clasificación de adenopatías. Fuente: Referencia (60).

ADENOPATÍAS	
NX	Ganglios regionales no valorables.
N0	Sin metástasis ganglionares.
N1	Metástasis en ganglios linfáticos regionales.

Tabla 9. Clasificación de la metástasis. Fuente: Referencia (60).

METÁSTASIS	
MX	Metástasis no valorable.
MO	Sin metástasis a distancia.
M1	Con metástasis a distancia.

Tabla 10. Clasificación de la fibrosis. Fuente: Referencia (60).

FIBROSIS	
F0	Fibrosis score (0-4). Ninguna a moderada fibrosis.
F1	Fibrosis score (5-6). Fibrosis severa o cirrosis.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

Tabla 11. Estadíaje tumoral. Clasificación TNM. Fuente: Referencia (60).

ESTADIAJE TUMORAL				
I	T1	N0	M0	Tumor solitario de cualquier tamaño sin invasión vascular.
II	T2	N0	M0	Tumor solitario de cualquier tamaño con invasión vascular o tumor múltiple, pero ninguno mayor de 5 cm.
IIIA	T3a	N0	M0	Tumor múltiple y por lo menos uno de ellos mayor de 5 cm.
IIIB	T3b	N0	M0	Tumores de cualquier tamaño que infiltran una rama principal de la porta o de las venas hepáticas.
IIIC	T4	N0	M0	Tumor o tumores con invasión directa de órganos vecinos diferentes a la vesícula biliar o con perforación en el peritoneo visceral.
IVA	Cualquier T	N1	M0	Metástasis en ganglios linfáticos regionales.
IVB	Cualquier T	Cualquier N	M1	Metástasis a distancia.

A continuación se describen las diferentes modalidades de tratamiento ^(51, 61), que de manera esquemática se presentan como flujograma en la figura 4.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

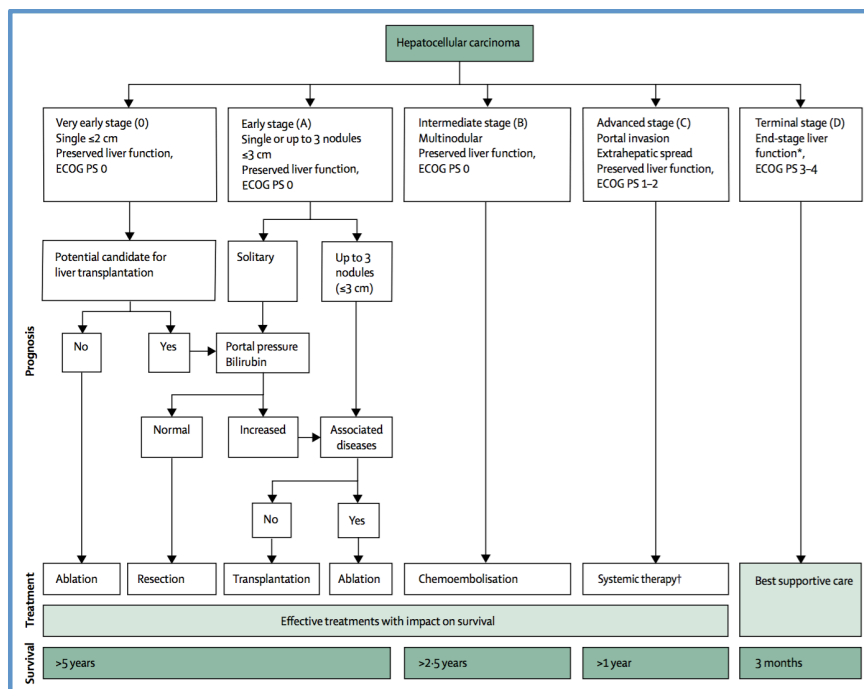


Figura 4. Flujo de las recomendaciones para el tratamiento del Carcinoma Hepatocelular por la Barcelona Clinic Cáncer Tumor (BCLC). Fuente: Referencia: (62) BSC: Terapia de soporte. CP: Child-Pugh. PS: Estado funcional. TACE: Quimioembolización transarterial. *Los pacientes con cirrosis hepática terminal y función hepática muy deteriorada (estadio C de Child-Pugh o estadios anteriores con predictores de pronóstico desfavorable o puntuación MELD alta) deben considerarse la opción del TH. † Actualmente, el sorafenib seguido de regorafenib han demostrado ser efectivos. El lenvatinib aunque no es inferior al sorafenib, pero no se ha clarificado su opción de segunda línea de tratamiento después del lenvatinib.

Este sistema aunque es el más usado tiene una serie de limitaciones⁽⁶³⁾:

- “No tiene en cuenta la localización tumoral, siendo importante en la reseccabilidad del mismo.
- No discrimina la etiología de la cirrosis.
- Las variables son determinadas al momento del diagnóstico, aunque estas se puedan modificar a lo largo de su evolución.
- No considera el TH para pacientes con CHC y estadio funcional Child-Pugh C dentro de los criterios de Milán.
- No discrimina las contraindicaciones de la quimioembolización transarterial

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

(TACE).

- *Recomiendan la resección hepática para pacientes con un nódulo único y ausencia de Hipertensión Portal (HTP) en pacientes con BCLC 0 y A aunque la HTP pudiese no afectar la supervivencia de los pacientes afectados.*
- *Recomiendan la resección hepática en pacientes en estadio 0 y A, aunque en pacientes seleccionados la resección hepática podría mejorar la supervivencia en estadios más avanzados.*
- *No considera el tratamiento secuenciado y/o combinado.*
- *El estadio intermedio BCLC incluye una población muy heterogénea en cuanto a carga tumoral y función hepática.*
- *No es un sistema de clasificación favorable para pacientes no cirróticos”.*

Como se ha explicado previamente, la cirrosis hepática es uno de los principales factores de riesgo para desarrollar un CHC. Por lo tanto, la selección de la modalidad de tratamiento dependerá tanto de la función hepática subyacente y del grado de hipertensión portal, como del estadiaje tumoral. En este orden de ideas, aunque las opciones terapéuticas son limitadas para los pacientes que presentan una enfermedad hepática avanzada y/o estadiaje tumoral avanzado, existen múltiples opciones para aquellos pacientes que presentan una cirrosis hepática compensada y tumores más pequeños, potencialmente resecables.

ESTADIOS INICIALES.

BCLC (0).

Estadio muy inicial. Tumor único menor de 2 cm sin invasión vascular o satelitosis con buen estado de salud y buena función hepática según las escalas previamente referenciadas. Se corresponde con el concepto de carcinoma in situ.

Las guías recomiendan para estos casos la ablación percutánea, con tasas similares a la resección quirúrgica. Se han reportado tasas de supervivencia del 80-90 % a los 5 años en pacientes con resección quirúrgica y TH y del 70 % con la ablación local; siendo esta de menor coste y morbilidad ⁽⁴⁷⁾. En los casos de resección tumoral la relación entre el tejido hepático resecado y el peso corporal debe de ser mayor o igual al 0.8 %. Cuando existe cirrosis hepática de hasta un 60 % puede ser resecado dejando un mínimo del 40 % de tejido funcional ⁽²⁾, aunque en algunas revisiones se plantean hasta un mínimo

44

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJl0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

del 25% (15%-40%) de remanente en pacientes sin cirrosis hepática y hasta un 50% en los casos de hígados cirróticos (25%-90%). En ocasiones se ha optado, cuando el volumen estimado del remanente hepático es menor del 25%, la realización de una embolización de la vena porta, pero en pacientes con cirrosis hepática y CHC su efectividad no ha sido comprobada. La mortalidad perioperatoria en pacientes cirróticos puede llegar a un 2-3 % ⁽⁵⁾.

BCLC (A).

Estadio Inicial. Tumor único mayor de 2 cm o 3 nódulos menores de tres cm de diámetro con un ECOG- 0 y Child-Pugh A o B.

La supervivencia a los 5 años está entre un 50-70% para la resección, TH o ablación local. Por el contrario, la evolución natural tiene una mediana de supervivencia en torno a los 36 meses ⁽⁶¹⁾. En pacientes con tumores únicos y candidatos a resección, el estado funcional determinado por la ausencia de hipertensión portal clínicamente relevante y la presencia de una bilirrubina normal, son factores determinantes en el pronóstico de la supervivencia.

Concluyendo, podemos afirmar que la resección quirúrgica del tumor está indicada para pacientes con un nódulo único, función hepática conservada y buena calidad de vida. Algunos centros alcanzan tasas de supervivencia por encima del 50% para pacientes con tumores múltiples que cumplen con los criterios de Milán (hasta tres nódulos y menores de 3 cm), que no son susceptibles a TH ⁽⁵⁾.

Para los pacientes con CHC multifocal ($n \leq 3$) y que presenten cierto grado de disfunción hepática el tratamiento recomendado es el TH. En los casos no subsidiarios de TH el tratamiento recomendado sería la ablación percutánea.

La hipertensión portal de los pacientes cirróticos es considerada una contraindicación relativa para la resección quirúrgica, y un gradiente de presión hepática venoso > de 10 mmHg es considerado como el mejor predictor de descompensación hepática y mal pronóstico en los pacientes cirróticos sometidos a un procedimiento de resección ⁽¹⁰⁾. En los casos en los que no es posible realizar la medición del gradiente portal, la presencia de una esplenomegalia mayor de 12 cm, varices esofágicas y contaje de plaquetas menor de 100.000/mm³, se ha relacionado con descompensación postoperatoria y baja supervivencia ⁽⁶⁴⁾.

45

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJl0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

ESTADIOS INTERMEDIOS

BCLC (B).

Estadio intermedio, se refiere a un tumor multinodular asintomático y sin extensión extrahepática. Este estadio incluye una gran variedad clínica de formas de presentación, según la función hepática y la carga tumoral.

La supervivencia de estos pacientes sin tratamiento suele ser de unos 16 meses o del 49 % a los dos años ^(45, 65). Para estos pacientes se recomienda la realización de procedimientos tipo TACE.

ESTADIOS AVANZADOS.

BCLC (C).

Estadio avanzado. Pacientes con clínica relacionada a la presencia del tumor, ECOG 1-2, invasión macrovascular con afectación de otro segmento hepático o invasión portal; o extensión extrahepática y/o afectación ganglionar.

El pronóstico es desalentador con una supervivencia de 6 a 8 meses o del 25 % al año ^(45, 65). En estos casos la única opción de tratamiento es la indicación de Sorafenib: inhibidor multiquinasa con propiedades antiproliferativas y antiangiogénicas que inhibe el crecimiento tumoral de un amplio espectro de tumores. Inhibe las dianas presentes en la célula tumoral y en la vasculatura tumoral ⁽⁶⁶⁾. La supervivencia en estos casos va a depender del grado de extensión tumoral, el deterioro de la función hepática, enfermedades concomitantes, etc... Estudios recientes en fase III, han dado cierta esperanza a pacientes con buena tolerancia al Sorafenib, estadio de Child-Pugh A y ECOG 0-1 con Regorafenib, una multiquinasa vía oral con similar mecanismo de acción que el Sorafenib y que se usaría como terapia adyuvante en los casos de progresión de la enfermedad ⁽⁴⁴⁾.

BCLC (D).

Estadio terminal. Pacientes con síntomas muy avanzados relacionados con el tumor, y pobre estado funcional Child- Pugh C, ECOG 3-4.

Tienen una supervivencia de tres a cuatro meses y menor del 11% al año ⁽⁴⁵⁾. Para estos pacientes sólo están recomendados los cuidados paliativos.

46

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJl0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

Se recomienda la opción de “*treatment stage migration*” cuando un paciente no puede ser tratado con la opción que le corresponda en el estadio en que se encuentra, y consiste en aplicar la opción terapéutica con menor prioridad del estadiaje superior ⁽⁶⁷⁾.

RESECCIÓN QUIRÚRGICA

Esta opción de tratamiento ha ido aumentando durante los últimos años, debido a los avances tecnológicos y científicos, los modelos predictivos de la actividad funcional hepática del hígado remanente, los cuidados post operatorios en las unidades de críticos y el uso de la ecografía intraoperatoria. Incluso, en manos expertas, muchos procedimientos son realizados mediante cirugía laparoscópica, con la consecuente optimización funcional post operatoria de los pacientes afectos.

La hepatectomía parcial con finalidad curativa, es el tratamiento óptimo del CHC para aquellos pacientes con enfermedad localizada y buen estado funcional.

En tumor único ≤ 2 cm de localización central o profunda, ofrece resultados comparables entre la cirugía y la radiofrecuencia. En los casos de localización tumoral superficial la mejor opción es la resección mediante cirugía laparoscópica.

Previamente, se comentaron las indicaciones específicas. Sin embargo en los estadios III y IV-A se podría hacer una valoración individualizada en centros de amplia experiencia en este tipo de cirugías (pacientes con un tumor localizado, ubicación de fácil acceso, con reserva funcional cuantificada). Podemos destacar casos de tumor único mayor de 5 cm estadio A de la BCLC, aunque con peores resultados comparados a los de menor tamaño.

También cabe mencionar que algunos equipos quirúrgicos cuando proceden a realizar una resección grande o que tienen una cirrosis hepática severa, proceden a embolizar previamente la rama portal, con el objetivo de provocar una hipertrofia del futuro remanente hepático. La resección tumoral es prácticamente posible en todos los pacientes cirróticos, pero lo que va a limitar la misma es la cantidad de hígado funcionalmente válido, que en estadios avanzados de la enfermedad, es habitualmente nulo.

Los casos de CHC en hígados no cirróticos, representan sólo el 5% en los países occidentales y hasta un 40% en el continente asiático, por los factores de riesgo previamente comentados ⁽⁶⁸⁾. Sin embargo, aunque hablemos de hígado no cirrótico, casos de CHC en pacientes afectos de EHNA y síndrome metabólico, la cirugía de

47

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJl0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

resección puede presentar tasas de complicaciones que oscilan desde el 13% al 20%, pero con una mortalidad que no suele ser mayor del 2% ^(49, 69).

Dado que muchos de los pacientes son diagnosticados de forma tardía, ya que no presentan síntomas clínicos de insuficiencia hepática, el tamaño tumoral suele ser grande, con compromiso vascular, siendo la cirugía la única opción terapéutica.

Se considera que el candidato ideal con cirrosis hepática es aquel paciente con tumor único, buena reserva funcional hepática, conteo plaquetario mayor de 100.000 x ml y un gradiente de presión venosa hepática (GPVH) \leq de 10 mmHg ⁽¹⁰⁾.

Considerando estos candidatos “ideales”, como única indicación quirúrgica, un amplio número de pacientes quedarían fuera de dicha indicación; opción que se plantea a estos pacientes en centros con amplia experiencia, en dicha técnica.

A continuación, en la figura 5, se muestra un algoritmo a seguir, teniendo en consideración las tres principales variables que condicionan el pronóstico: la presión portal, el grado de función hepática y la extensión de la resección ⁽⁷⁰⁾:

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

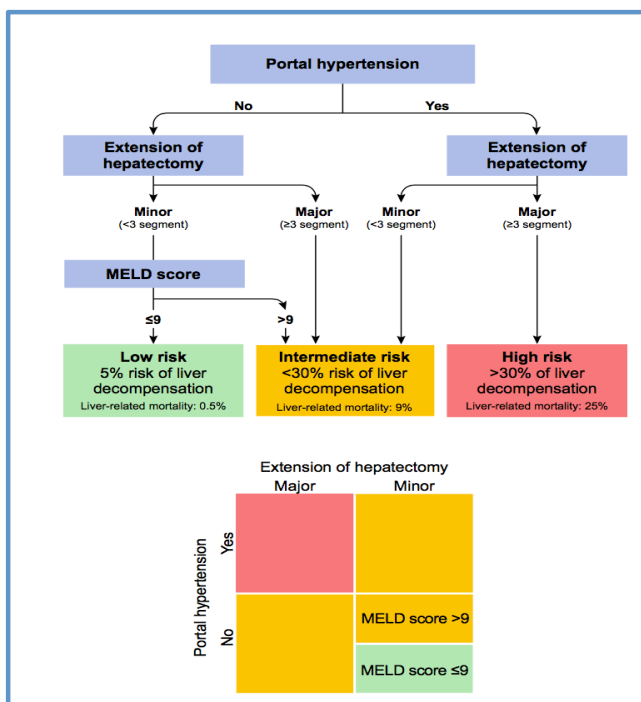


Figura 5. Evaluación multiparamétrica del riesgo de descompensación hepática posterior a la cirugía de resección en pacientes cirróticos y CHC. Fuente: Referencia (70).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

INDICACIONES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO Y PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR.

La escasez de órganos para el trasplante es uno de los grandes obstáculos con la que se encuentran los equipos quirúrgicos a la hora de ofertar esta opción terapéutica a los pacientes. Por ello, se planifican estrategias conjuntas, elaboradas por equipos multidisciplinares con el fin de minimizar la recurrencia del tumor posterior al mismo y garantizar el éxito del trasplante. Entre estas estrategias, podemos destacar las siguientes (3).

- Apropiaada selección del candidato.
- Optimizar el tratamiento en la lista de espera y plantear la opción de terapia puente locorregional.
- Adecuar la correcta terapia inmunosupresora.

Previamente fue comentado que la resección quirúrgica es aceptada para pacientes con un nódulo menor de 5 cm, ausencia de hipertensión portal (HP) y con buena función hepática (candidatos ideales), presentando igual supervivencia que el trasplante, aunque con mayor tasa de recidivas a los cinco años.

El TH es claramente una opción terapéutica curativa para el CHC. Estaría indicado en pacientes no candidatos a resección que presentaran los criterios de Milán: a) Tumor único ≤ 5 cm; b) Tres tumores, ninguno mayor de 3 cm; c) Sin invasión vascular y d) Sin metástasis ganglionares ni a distancia ⁽⁷¹⁾. En estos pacientes además de la curación del cáncer, se resolverá su enfermedad de base: cirrosis hepática. La supervivencia a los 5 años en este grupo de pacientes oscila entre el 65% y el 80% ⁽⁷²⁾.

Se ha observado en los últimos años, que diferentes equipos de TH, entre los que se incluye el nuestro (HUNSC), han obtenido buenos resultados cuando se le ofrece una terapia “downstaging”, que consiste en reducir el tamaño de la lesión, cuando este sobrepasa los criterios de Milán y posteriormente se realiza el TH ⁽⁷⁰⁾. Son pacientes con una carga tumoral que supera los límites aceptados para el trasplante, y que previo al mismo, se les aplica algún tipo de terapia locorregional con la intención de disminuir el tamaño del tumor hasta alcanzar los criterios de inclusión. Esta estrategia permite la selección de pacientes con CHC menos agresivo, pudiéndose beneficiar del TH.

En este orden de ideas, también se acepta el término de “criterios expandidos”, donde se incluyen pacientes en lista de espera para TH, sobrepasando los criterios de Milán;

50

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

aceptando otros criterios que han demostrado con validez externa una supervivencia que en algunos casos se sobreponen a los conseguidos dentro de Milán:

Criterios UCSF: (Universidad de California San Francisco): nódulo único menor de 6.5 cm o 2 o 3 nódulos menores de 4.5 cm con un total del diámetro tumoral menor de 8 cm ⁽⁷³⁾.

Criterios Up-to-7: la suma del número de nódulos tumorales y del diámetro en centímetros del nódulo tumoral de mayor tamaño es menor o igual que 7 ⁽⁷⁴⁾.

Criterio Total Volumen Tumoral más AFP: suma total del tamaño tumoral < de 115 cm³ y AFP: < de 400 ng/ml ⁽⁷⁵⁾.

Estos pacientes reciben una terapia adyuvante con el propósito de disminuir el tamaño tumoral. Una vez tratado, se tiene en cuenta, para el cálculo del tamaño tumoral, el tumor activo con comportamiento vascular típico objetivado mediante TAC o RMN, siendo excluido en la suma el área necrótica del mismo.

Dentro de los criterios downstaging tenemos:

- Nódulo único > de 5 cm pero < de 6 cm; o dos nódulos < de 5 cm con un diámetro total tumoral ≤ de 8 cm; o cuatro o cinco nódulos menores de 4 cm con un diámetro total tumoral ≤ de 12 cm más una alfafetoproteína < de 400 ng/dl ⁽⁷⁶⁾.
- Nódulo único ≤ de 8 cm; o dos o tres lesiones ≤ de 5 cm con un diámetro total tumoral ≤ de 8 cm; o cuatro o cinco nódulos todos ellos < de 3 cm con un diámetro total tumoral menor de 8 cm y una alfafetoproteína ≤ de 1000 ng/dl ⁽⁷⁷⁾.

Estudios comparativos de tratamientos downstaging cumpliendo dichos criterios de restricción de pacientes acorde a esas características, demostraron tasas de abandono de la terapia entre el 10% y 34% y cuando se comparaba con grupos con criterios menos estrictos se alcanzaban tasas entre el 44% y 76% ^(78, 79).

Tras el TH, asociaciones como la National Comprehensive Cancer Network recomiendan la realización de una prueba de imagen cada 3 o 6 meses por dos años y posteriormente de manera anual. Si los valores de AFP estaban elevados previo al TH, estas se deben acortar a cada tres meses por dos años y posteriormente cada 6 meses ⁽⁶⁾.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

TERAPIAS DE ABLACIÓN LOCAL.

La ablación local del tumor se puede realizar utilizando agentes químicos como el alcohol o el ácido acético, o con agentes físicos como el calor o frío. Con calor el objetivo es aplicar una temperatura entre 60°C- 100°C. Incluye la radiofrecuencia (RFA) del inglés *radiofrequency ablation*, la ablación con microondas y la ablación con láser. Por el contrario, mediante frío se pretende la congelación del tejido con temperaturas entre menos 20°C y menos 60°C.

Inyección Percutánea de Etanol.

Inyección Percutánea de Etanol (PEI), del inglés *percutaneous ethanol injections*. Produce una necrosis tumoral mediante la deshidratación celular, desnaturalización y oclusión química de pequeños vasos tumorales ⁽⁸⁰⁾. Está indicado para el tratamiento de nódulos de CHC \leq de 5 cm de diámetro, logrando una necrosis del tumor del 90% en tumores $<$ de 2 cm; 70% en tumores $<$ de 3 cm y del 50% en tumores entre 3 y 5 cm de diámetro. Con el uso de agujas especiales con dientes retráctiles se alcanzan tasas de respuesta de hasta 80% - 90% en tumores menores de 4 cm ⁽⁵⁾. La tasa de recurrencia oscila entre el 33% al 43%, siendo esta su principal limitación; sobre todo cuando se compara con la RFA con mejores resultados de supervivencia, recurrencia y tiempo libre de enfermedad ⁽⁸¹⁾.

Radiofrecuencia.

Es el método de ablación más frecuentemente usado para estadios iniciales (muy inicial e inicial) del CHC, para los casos en que la resección quirúrgica no es posible o cuando el paciente rechaza la cirugía. Es la principal terapia ablativa en tumores \leq de 5 cm, desplazando la PEI ⁽⁵⁾.

La realización de RFA es considerada por algunos grupos como terapia de primera línea, aún cuando la resección quirúrgica es posible por ser menos invasiva y permitir una rápida recuperación de los pacientes. Sin embargo, en términos de supervivencia, en lo que respecta a recurrencia y tiempo libre de enfermedad, los resultados son discordantes con algunas series a favor de la RFA y otras que se decantan por la

52

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJl0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

resección quirúrgica^(82, 83).

La realización de la misma va a depender de la localización de la lesión, siendo en ocasiones muy complicadas en tumores subcapsulares, pacientes con antecedentes quirúrgicos previos, adyacentes a la vesícula biliar, etc.

Los pacientes con CHC de grado intermedio en tumores mayores de 3 cm, o pacientes con más de tres nódulos y menores de 3 cm con una enfermedad hepática avanzada, pero clínicamente compensados (Child B), se podrían beneficiar de tratamientos combinados con RFA y TACE^(84, 85).

Otras Terapias de Ablación.

Ablación con Microondas.

Es una terapia alternativa a la RFA para la ablación térmica del CHC. Cuando se compara con la RFA no se evidencia superioridad con esta técnica⁽⁸⁶⁾. Sin embargo una consideración a tener presente es que su efectividad no se ve limitada por el efecto disipador de calor por los vasos cercanos a la lesión, ya que usa energía electromagnética para la producción de calor. Sólo un estudio publicado objetiva una superioridad a la RFA para tumores mayores⁽⁸⁷⁾.

La ablación con láser y la crioablación.

Son dos procedimientos que se han propuesto para la ablación local del CHC. Estudios de no inferioridad que comparan el láser con la RFA para tumores dentro de los criterios de Milán, han informado resultados similares en la respuesta a la ablación tumoral completa y supervivencia. Presenta como inconveniente el requerir mayores habilidades del operador que la RFA o microondas ya que precisa el implante de múltiples fibras dentro del tumor⁽⁸⁸⁾.

Con respecto a la crioablación los resultados también son de no inferioridad comparados con la RFA; sin embargo, presenta complicaciones que pueden ser en ocasiones fatales, entre ellas la denominada “crioshock” caracterizada por síndrome de disfunción multiorgánica y coagulación intravascular diseminada⁽⁸⁹⁾.

La aplicación de radioterapia externa, sola o combinada con TACE, no ha demostrado utilidad en el tratamiento de los pacientes tratados, pero sí presentando complicaciones

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJl0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

como alteración del perfil hepático, úlceras gastroduodenales, etc ⁽⁹⁰⁾.

Quimioembolización Transarterial.

El CHC se caracteriza por una intensa actividad neoangiogénica arterial. Con esa premisa, se administra de manera intraarterial un agente citotóxico quimioterápico (doxorubicina o epirubicina, cisplatino o miriplatino), y posteriormente se procede la embolización del vaso sanguíneo, con la intención de producir un doble efecto sobre el tumor: citotóxico e isquémico. Los CHC reciben el flujo de sangre en un 90% proveniente de la arteria hepática y sólo un 10% de la vena porta; lo que se intenta con esta terapia es bloquear el aporte sanguíneo al tumor sin afectar el flujo sanguíneo del resto del hígado ⁽⁹¹⁾. Se debe tener en cuenta para su indicación el estado funcional del paciente, grado de cirrosis hepática y el tamaño tumoral. Es el tratamiento primario más utilizado para el CHC irresecable. Está indicado para pacientes en estadio B de la BCLC ⁽⁹²⁾. Entre los efectos secundarios destacan: fiebre, toxicidad hematológica y medular, dolor abdominal y vómitos ⁽⁹³⁾. En los casos que el tamaño tumoral sea mayor del 50% del hígado remanente o pacientes descompensados con valores séricos de bilirrubina > de 2 mg/dl, aumenta el riesgo de complicaciones posterior a la misma ⁽⁹⁴⁾.

Se ha intentado optimizar la técnica con la aplicación del agente quimioterápico mediante microesferas con liberación más lenta de los fármacos, pero los resultados aún no son concluyentes ⁽⁹⁵⁾.

La invasión macrovascular o la trombosis portal son contraindicaciones absolutas para la realización de esta técnica. Tampoco sería recomendable su uso en pacientes con hepático-yeyunostomía o con prótesis biliares por mayor riesgo de absceso hepático ⁽⁹⁶⁾. Se puede utilizar combinado a la RFA en tumores > de 3 cm, con el fin de optimizar los resultados de la RFA sola en términos de supervivencia y de recurrencia tumoral ⁽⁹⁸⁾.

Radioembolización Transarterial (TARE).

La radioembolización transarterial con microesferas cargadas de un radioisótopo itrio-90 (Y90) es utilizado por los radiólogos vasculares intervencionistas para evitar los efectos sistémicos de la radioterapia ya que permite la aplicación in situ de altas dosis de radiación. Su aplicación clínica queda reservada para pacientes con tumores

54

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJl0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

irresecables y con una esperanza de vida superior a los tres meses. Entre los efectos adversos destacan fatiga, náuseas, dolor abdominal y elevación de las transaminasas.

A diferencia de la TACE, es un procedimiento que se puede realizar de manera ambulatoria y se puede aplicar en pacientes con trombosis de la vena porta, que como fue explicado con anterioridad, es una contraindicación relativa de la TACE ⁽⁹⁹⁾.

Sin embargo, en pacientes con trombosis de la vena porta la supervivencia es menor que en aquellos que no la presentan. La supervivencia estimada se encuentra entre los 16.9 meses a 17.2, en pacientes con tumores de grado intermedio, y entre 10 y 12 meses para estadios avanzados y con invasión de la vena porta ⁽¹⁰⁰⁾.

TRATAMIENTO SISTÉMICO.

El CHC es reconocido en el mundo de la medicina como uno de los cánceres más resistentes a la quimioterapia. Se han intentado múltiples terapias con mínima repercusión en la respuesta tumoral y pocos beneficios en términos de supervivencia. Los pacientes con CHC avanzado, con invasión macrovascular y enfermedad metastásica, representan un verdadero reto para los médicos oncólogos, ya que el pronóstico va a depender del grado de extensión tumoral, de la gravedad de la función hepática y del estado funcional del paciente. En este sentido, la afectación macrovascular, aunque haya enfermedad extrahepática limitada, va a condicionar la rápida progresión tumoral.

Agentes citotóxicos, tales como doxorubicina, gentacibina, cisplatino y 5 fluoracilo han conseguido tasas de respuesta que no superan al 10%. Previamente se comentó el uso de Sorafenib en los estadios avanzados de la enfermedad, así como su mecanismo de acción. Estudios controlados con placebo mostraron una media de progresión tumoral de 5.5 meses comparados a los 2.8 meses, y una ventaja en la media de supervivencia de 10.7 meses vs 7.9 meses ($p < 0.001$) ⁽¹⁰¹⁾.

La Asociación Americana para el estudio de enfermedades hepáticas (AASLD), recomienda el uso de terapia sistémica para pacientes con Cirrosis hepática Child A, y en casos seleccionados, Child B para pacientes con afectación macrovascular y enfermedad extrahepática ⁽²²⁾. En pacientes a quienes la aplicación de TACE es técnicamente imposible o presenta contraindicaciones a la misma, el uso de Sorafenib ha sido una opción para aumentar la supervivencia de los mismos.

55

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJl0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

El Lenvatinib es un inhibidor de múltiples cinasas con propiedades antiangiogénicas e inhibitorias del crecimiento tumoral. Recientes estudios publicados ⁽¹⁰²⁾, han demostrado su no inferioridad con respecto al Sorafenib, siendo indicado en pacientes con buena función hepática y estado funcional y tumores avanzados (BCLC C), sin invasión de la vena porta, o para pacientes con progresión de la enfermedad a pesar del uso de terapia locorregional o cuando no es posible la aplicación de las mismas ⁽⁹²⁾.

El Regorafenib, fármaco antineoplásico que bloquea de forma potente varias protein cinasas, incluidas las de la angiogénesis tumoral, oncogénesis y microambiente tumoral, es usado como terapia de segunda línea en pacientes con CHC ⁽¹⁰³⁾.

Existen otros agentes que tienen utilidad como terapia de segunda línea en el CHC como el **Cabozantinib**, molécula pequeña que inhibe múltiples receptores tirosin cinasa implicados en el crecimiento tumoral y angiogénesis ⁽¹⁰³⁾.

Ramucirumab, anticuerpo monoclonal IgG1, que se une al receptor 2 del factor de crecimiento del endotelio vascular ha demostrado utilidad en CHC avanzado con valores de AFP > de 400 ng/ml. Resultados prometedores se esperan con el uso de la inmunoterapia como terapia de segunda línea para pacientes con CHC y estadios avanzados, pero se aún se encuentran en fase III ⁽¹⁰³⁾.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

ACTIVIDAD DE DONACIÓN Y TRASPLANTE HEPÁTICO EN ESPAÑA. DATOS LOCALES.

Como ya se explicó, el TH es el tratamiento de elección para el CHC en los casos en lo que esté indicado, ya que se trata tanto la insuficiencia hepática (cirrosis hepática) como la erradicación del tumor ⁽³⁻¹¹⁾. Para ello, debemos contar con un pool suficiente de donantes que pueda satisfacer las demandas de órganos para los pacientes que se encuentran en lista de espera. La adecuada selección de los pacientes para realizar este procedimiento es prioritaria, debido al coste del mismo y a la disponibilidad de órganos para el trasplante. Los pacientes trasplantados con CHC suelen tener una supervivencia similar a la esperada en pacientes sin carcinoma hepático que se someten a un trasplante por enfermedad hepática terminal ⁽¹⁰⁴⁾.

Igualmente, los equipos de trasplantes deben buscar soluciones alternativas, para disminuir el tiempo en lista de espera, la mortalidad en la misma o la exclusión por empeoramiento clínico y/o progresión de la enfermedad. Entre ellas tenemos:

1. Donante de vivo.
2. TH “Split”, donde el injerto del cadáver se divide en dos para dos receptores diferentes.
3. Uso de injertos con esteatosis severa.
4. Injertos procedentes de donantes no sólo en muerte cerebral, sino también procedentes de donación en asistolia Maastricht II, III (Controlada o no Controlada).
5. Donantes marginales.

La resolución de Madrid que se gestó en el año 2010, durante la Tercera Consulta Global de la Organización Mundial de la Salud en Donación y Trasplantes, con la participación de más de 70 países, instaba a los gobiernos participantes a progresar en el logro de la “autosuficiencia” en trasplantes. Esto se lograría mediante estrategias dirigidas a disminuir la incidencia y prevalencia de enfermedades tratables con el trasplante y aumentar la disponibilidad de órganos para el mismo, mediante la optimización de medidas dirigidas principalmente a la donación en asistolia controlada y muerte encefálica ⁽¹⁰⁵⁾.

España sigue liderando todos los años las tasas de donación con cifras records en el año 2017, con 2183 donantes de órganos eficaces y una tasa de 46.9 por millón de población (p.m.p). A destacar el incremento significativo de la donación en asistolia que

57

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

representa el 26% de los donantes eficaces. Esta actividad junto a la de los donantes vivos permitió realizar 5261 trasplantes de órganos sólidos, siendo 1247 TH ⁽¹⁰⁶⁾. Estas cifras representan el 4.5% de los TH realizados en el mundo, dato muy importante ya que la población española representa el 0.7% de la población mundial.

En la mayoría de los donantes hepáticos (66.7%), la causa de la muerte fueron los Accidentes Cerebro Vasculares (ACV), por lo que la edad de los mismos ha aumentado en el transcurso de los últimos años siendo en el año 2017 de 61.1 años. Los traumatismos craneoencefálicos producidos por accidentes de tráfico sólo suponen el 4.2% y los debidos a otros tipos de accidentes el 9.8%.

Estos índices de actividad en constante aumento se deben al crecimiento de los programas de donación en asistolia y en especial a la asistolia controlada tipo III de Maastricht con 166 TH. El resto, fueron por los “tradicionales” donantes en muerte cerebral (1058), 17 donantes de vivo, 4 en dominó y 2 trasplantes en Split ⁽¹⁰⁷⁾.

La edad media de los pacientes trasplantados a nivel Nacional fue de 53.4 años (DE 15.1).

La principal indicación del TH fue la cirrosis hepática por alcohol (51.7%) y en segundo lugar los tumores (CHC) con un 28.1%.

El 74,8 % de los pacientes trasplantados hepáticos correspondieron al sexo masculino.

En todo el territorio nacional en el año 2017 se encontraban 1985 pacientes en lista de espera, con una media de 169,7 días (DE 167,3) y una mediana de 134 días (50-237).

El tiempo medio en lista de espera para el TH en el HUNSC es de 107,4 días con una DE de 168 y una mediana de 49 (11-137). No obstante, las excelentes cifras de donación y trasplante en España, la mortalidad en lista de espera es inevitable. En el año 2017 fallecieron 60 adultos en lista de espera y 2 pacientes pediátricos. A estos hay que sumarle 67 pacientes que fueron excluidos por empeoramiento clínico y que perdieron la oportunidad de trasplantarse por progresión de la enfermedad ⁽¹⁰⁷⁾.

En el HUNSC, hasta el presente se han realizado más de 700 TH, con receptores provenientes de todas las Islas Canarias y con donantes generados en todos los hospitales acreditados para la extracción de órganos. El año con más TH realizados fue el año 2016 con 51 trasplantes.

En dicha serie al igual que en el resto del país, más del 70% de los receptores son del sexo masculino, con una edad predominante entre los 60 y 65 años.

El CHILD de inclusión en lista fue el C en más del 45% de los TH, y el MELD de 18.11 (DE 6.60). Datos que objetivan que se trasplantan a pacientes con grados avanzados de

58

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

enfermedad, pero que sin embargo, nuestros resultados en términos de supervivencia y complicaciones son extrapolables con lo de otros hospitales.

La causa que motivó el TH fue la cirrosis hepática por alcohol con un 32%, el CHC con un 20%, el VHC con un 19%, un 7% de re trasplantes, VHB 2% y otros un 20%. El 50% de los re trasplantes fueron por trombosis vasculares, 20 % por recidiva de la enfermedad de base y 13% por isquemia de la vía biliar.

Nuestros tiempos de isquemia fría según la técnica quirúrgica by-pass o piggy back son de 477,7 min (DE 108,62) y 396,98 (DE 109,23) respectivamente. La isquemia caliente fue 67,39 (DE 15,13) y 47,46 (DE 24,67), respectivamente.

El HUNSC fue recientemente acreditado con la certificación AENOR UNE 17/9008, distinción que implica la implantación de un sistema gestión de la calidad, orientado a la mejora continua, mediante la evaluación de los resultados en los diferentes procesos que constituyen el TH, todo ello con la finalidad de mejorar la calidad de los resultados obtenidos.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

ESTRÉS OXIDATIVO Y MDA

El estrés oxidativo juega un papel importante en la progresión a enfermedad crónica hepática y hepatocarcinogénesis, por lo que ciertas drogas con capacidad antioxidantes han sido utilizadas como moduladoras para prevenir el estrés oxidativo y prevenir la aparición del CHC^(11, 14).

Los biomarcadores nos suelen proporcionar información sobre tres niveles progresivos de enfermedad⁽¹⁰⁸⁾:

1. Como parámetros medibles del daño a biomoléculas, entre las cuales tenemos los lípidos y las proteínas.
2. Como marcadores funcionales de mecanismos fisiológicos.
3. Como parámetros relacionados a una patología específica.

Sin embargo, a pesar de los avances tecnológicos, el arsenal de marcadores de estrés oxidativo validados es realmente bajo por la complejidad del análisis de los mismos⁽¹⁰⁸⁾.

La Organización Mundial de la Salud define un biomarcador como “cualquier sustancia, estructura o proceso que puede ser cuantificado en el organismo o en sus productos e influir o predecir la incidencia del resultado o la enfermedad”. Debe cumplir con uno de los siguientes criterios⁽¹⁰⁸⁾:

1. Mostrar especificidad para cierta enfermedad (diagnóstico).
2. Tener valor pronóstico.
3. Debe correlacionarse con la actividad de la enfermedad.
4. Ser clínicamente útil.
5. Ser razonablemente estable.
6. Estar presente en un tejido de fácil acceso.
7. Ser reproducible a gran escala.

Los biomarcadores del estrés oxidativo pueden ser clasificados como moléculas que son modificadas por interacción con ERO y especies reactivas de nitrógeno (ERN) y moléculas antioxidantes que cambian en respuesta a un incremento en el estado oxidativo.

El término "oxidantes" es un término general utilizado para identificar varios grupos de moléculas reactivas: ERO y ERN. Estas son subproductos naturales del metabolismo aeróbico y son producidos por todos los organismos multicelulares vivos.

“Se define oxidación desde el punto de vista bioquímico como todo proceso en el que

60

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJl0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

ocurren pérdida de electrones, captación de oxígeno o una cesión de hidrógeno y reducción a aquel otro en el cual se captan electrones o se pierden oxígenos. Todo proceso de reducción va acompañado de otro de oxidación. Son reacciones redox o reacciones de óxido reducción”⁽¹⁰⁹⁾.

“Los radicales libres son átomos o grupos de átomos que tienen un electrón desapareado, por lo que son especies muy reactivas, ya que tienden a captar un electrón de otros átomos con el fin de alcanzar su estabilidad electroquímica. El término “radical libre” enfatiza una reactividad más alta comparada con moléculas cuyos átomos están ligados a otros por covalencia (enlace por compartición de electrones). Una vez que el radical libre ha conseguido sustraer el electrón (reducción) que necesita, la molécula estable que lo pierde (oxidación) se convierte a su vez en un radical libre por quedar con un electrón desapareado, iniciándose así una reacción en cadena. Debido a que estas especies reactivas no poseen receptores específicos, tienen una capacidad de agresión indiscriminada sobre células y tejidos vivientes”⁽¹¹⁰⁾.

Como producto de nuestro metabolismo destacan los siguientes radicales libres generados: ERO incluye radicales libres de oxígeno y moléculas no radicales, como anión superóxido (O_2^-), hidroxilo ($OH\cdot$), radicales peroxilo, alquilo y alcoxilo, así como oxígeno singlete (1O_2), peróxido de hidrógeno (H_2O_2), ozono (O_3) y ácido hipocloroso (HClO). Entre las ERN: cuya principal fuente son las mitocondrias, los lisosomas, los peroxisomas, así como la membrana nuclear, citoplásmica y del retículo endoplásmico⁽¹¹⁰⁾, incluyen compuestos de nitrógeno como óxido nítrico (NO), dióxido de nitrógeno (NO_2), nitrato (NO_3^-), nitrito (NO_2^-) y peroxinitrito ($ONOO^-$)⁽¹¹¹⁾.

El estrés oxidativo, cuando no es controlado, puede causar la muerte celular o desencadenar la apoptosis. En casos severos, conduce a la necrosis del tejido, dañando macromoléculas como lípidos, hidratos de carbono, proteínas y ácidos nucleicos mediante la alteración de procesos celulares vitales⁽¹¹²⁾.

La mayoría de las ERO son formadas en un nivel bajo en condiciones normales de metabolismo aeróbico, siendo reparado constantemente el daño que origina su producción. Por el contrario, los niveles de estrés oxidativo que causan la necrosis, el daño se produce por agotamiento del Adenosín Trifosfato (ATP) impidiendo la muerte celular por apoptosis o muerte programada.

La fuente más importante de oxígeno reactivo en condiciones normales en organismos aeróbicos es probablemente la pérdida de oxígeno activado de las mitocondrias durante el funcionamiento normal de la respiración aeróbica⁽¹⁰⁹⁾. Sin embargo, otras fuentes

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

celulares de ERO/ERN son las cadenas de transporte de electrones mitocondriales y microsómicas, las enzimas NADPH oxidasa (NOX), el flavonoide retículo endoplásmico oxireductin 1, óxido nítrico sintetasa, enzimas del citocromo P450, ciclooxigenasas (COX), lipoxigenasas (LOX), xantina oxidasa, diamina oxidasa y la prostaglandina sintetasa ⁽¹¹³⁾.

Las fuentes exógenas también pueden alterar seriamente el equilibrio fundamental de antioxidantes y oxidantes. Ejemplos de ellas son: la radiación ionizante, los rayos ultravioleta, los patógenos, los xenobióticos (drogas, herbicidas, fungicidas, oligoelementos, etc.) y los contaminantes ambientales (humo de cigarrillo, humo de la combustión de la madera, etc.) ⁽¹¹³⁾.

Aproximadamente más del 95% del oxígeno consumido por las células de nuestro organismo suele reducirse a través de la citocromo oxidasa mitocondrial a agua durante la respiración mitocondrial. Sin embargo, el 5% es convertido a ERO. El radical libre resultante puede ceder el electrón a cualquier otro compuesto con la consiguiente formación de nuevos radicales libres desencadenando una reacción en cadena con afectación de múltiples tejidos.

El radical hidroperóxido ($\text{HO}_2\cdot$) es capaz de reaccionar frente a biomoléculas iniciando el proceso de la peroxidación lipídica, mediante la formación de peróxido de hidrógeno (H_2O_2), que en presencia de metales como hierro (Fe), cobre (Cu), cobalto (Co) y níquel (Ni), es transformado en el radical hidroxilo ($\text{OH}\cdot$), una especie mucho más reactiva a través de la reacción de Haber- Weiss o Fenton. Este H_2O_2 se genera por una reacción de dismutación catalizada por la enzima superóxido dismutasa (SOD) ⁽¹¹⁴⁾. A pesar de dichos mecanismos antioxidantes, las reacciones de Fenton y/o de Haber-Weiss generan las ERO tóxicas altamente reactivas, $\text{OH}\cdot$ a partir del H_2O_2 y las reacciones de Fenton mediadas por el hierro. Esta sobrecarga de hierro en el hígado produce un mayor estrés oxidativo hepático, siendo una de las causas principales de CHC ⁽¹¹⁾. La sobrecarga de hierro puede inducir hepatocarcinogénesis en animales y podría explicar la alta incidencia de CHC que puede presentarse en la población negra africana, por consumo de cerveza elaborada en recipientes de acero no galvanizados, con alto contenido de hierro y mayor una adsorción del mismo ^(115, 116).

Por otro lado, en los neutrófilos, a través de enzimas como la mieloperoxidasa se produce la cloración del H_2O_2 transformándolo en ácido hipocloroso (HClO). En situaciones de estrés, con aumento de los requerimientos energéticos, cerca del 40% del

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

H₂O₂ se convierte a hipoclorito (ClO-) y el 60% restante forma OH·⁽¹¹⁷⁾.

El peróxido de hidrógeno, aunque no es un radical libre (no contiene ningún electrón desapareado), es un precursor de ciertas especies radicales como el radical peroxilo, el radical hidroxilo y el radical superóxido. Es capaz de cruzar las membranas celulares libremente, siendo hallado a gran distancia del sitio donde se genera antes de descomponerse y producir el radical hidroxilo, que es altamente reactivo participando en la mayoría de los efectos tóxicos atribuidos al peróxido de hidrógeno⁽⁹⁹⁾.

En presencia de peróxido de hidrógeno, la mieloperoxidasa producirá ácido hipocloroso y oxígeno singlete, una reacción que desempeña un papel importante en la destrucción de bacterias por los fagocitos⁽¹¹⁸⁾.

Otra fuente productora de ERO es el citocromo P450 (CYP450) por ruptura o desacoplamiento del ciclo catalítico CYP450 produciendo el anión superóxido y peróxido de hidrógeno. El radical hidroxilo, como se mencionó previamente, es probablemente el mediador final de la mayor parte del daño tisular inducido por radicales libres. Todas las ERO ejercen la mayoría de sus efectos patológicos al dar lugar a la formación de radicales hidroxilo, reaccionando con constantes de velocidad extremadamente altas, con casi todos los tipos de moléculas que se encuentran en las células vivas, como los lípidos y los nucleótidos.⁽¹¹⁸⁾

“La capacidad pro-oxidante de cada radical libre está determinada por factores como: reactividad, especificidad, selectividad y difusibilidad”⁽¹¹⁰⁾. Así, el radical hidroxilo reaccionará con cualquier molécula cercana, dada su elevada reactividad y baja especificidad. Y especies menos reactivas, como el O₂⁻ con menor eficacia pero de forma mucho más específica y selectiva, afectando a enzimas como la xantina oxidasa y la aldehído oxidasa. Su metabolización por la SOD a H₂O₂ puede actuar por sí mismo o como fuente de otros radicales libres y como reductor de iones metálicos de transición⁽⁹²⁾.

El NO como ERN, interviene en diversas funciones biológicas, como la relajación de la musculatura lisa vascular; inhibe la agregación plaquetaria; disminuye la transmisión del mensaje neuronal y participa en la respuesta inmune (producción de NO por los macrófagos). También tiene una acción transportadora de electrones en la membrana mitocondrial, que constituye otra vía de formación de radicales libres derivados del oxígeno⁽⁹²⁾.

Tras esta breve revisión de la fisiopatología de la formación de ERO y ERN, procedo a comentar el biomarcador motivo de esta TESIS: El Malondialdehído (MDA).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

El estrés oxidativo conduce a la peroxidación de las membranas lipídicas, generando una variedad de productos finales, entre los que se encuentra el MDA. Este es un aldehído de bajo peso molecular producido durante el ataque de los radicales libres a los ácidos grasos poliinsaturados (fundamentalmente al ácido araquidónico) durante la degradación de los fosfolípidos de las membranas celulares ^(119, 120).

El ácido Araquidónico (AA) es liberado a la circulación sanguínea por la acción de la fosfolipasa A2 (PL-A₂). El AA es atacado por ERO, principalmente radicales hidroxilos (OH·) de las mitocondrias, a través de una reacción no enzimática formando endoperóxidos de lípidos. Estos al romperse de manera espontánea forman el MDA en el espacio intracelular, que posteriormente pasan al espacio extracelular y finalmente a la circulación sanguínea.

Los niveles sanguíneos de MDA pueden ser detectados en la sangre como marcador de peroxidación lipídica como ha sido demostrado en numerosos estudios durante los últimos 30 años (figura 6).

El exceso de MDA producido como resultado del daño tisular puede combinarse con grupos aminos de proteínas (principalmente residuos de lisina por la reacción de adición de Michael) produciendo aductos de proteínas modificadas, con altas propiedades inmunogénicas y pueden ser detectadas en el plasma mediante anticuerpos. Estos han sido relacionados con múltiples patologías ⁽¹²¹⁾.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

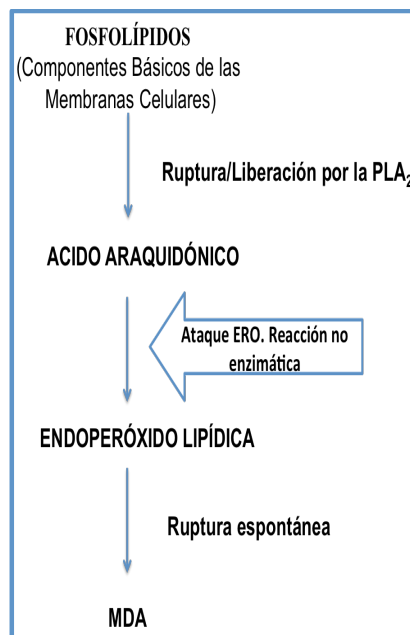


Figura 6. Pasos principales en la formación del MDA. MDA: Malondialdehido; ROS: Especies reactivas de oxígeno. PLA2: Fosfolipasa A2. Fuente: Referencia (122).

Anteriormente fue reseñado que los metales intervienen en la formación de radicales hidroxilo, siendo unos de los más importantes el hierro y el cobre, con papeles similares. El hierro es liberado de la ferritina por agentes reductores, incluido el ascorbato y el superóxido, el peróxido de hidrógeno puede liberar el hierro de una amplia gama de proteínas. En condiciones fisiológicas normales estas proteínas son capaces de producir la quelación del mismo, previniendo los efectos redox, pero esta protección puede afectarse en condiciones patológicas ⁽¹²³⁾.

Previamente, también fue explicado que más del 90% de los cánceres se producen en el contexto de un proceso inflamatorio crónico. Proceso principalmente producido por el alcohol, VHC y VHB. Los cambios en el estilo de vida de la población occidental han hecho que intervengan otros factores inductores del estrés oxidativo como la obesidad y la diabetes mellitus, todos ellos producen daño genómico e inestabilidad genética con la consecuente aparición de mutaciones y carcinogénesis ⁽¹²⁴⁾.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJl0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

La infección por el VHB produce respuestas inmunes virales alteradas específicas y no específicas. La invasión de partículas de VHB y HBsAg induce la producción de citoquinas proinflamatorias: interleucina (IL) -1 β , IL-6, IL-8 y del factor de necrosis tumoral (TNF)- α , además de células enriquecidas con macrófagos CD68 + a través del factor nuclear kappa light potenciador de la cadena de la activación de las células B (NF- κ B). Las células de Kupffer cumplen funciones tanto inmunoestimuladoras como inmunorreguladoras tratando de erradicar el virus, pero con mecanismos inflamatorios ineficaces, haciendo que el ambiente sea favorable para su supervivencia. La producción de citocinas atípicas de manera persistente y las ERO resultantes afectan la hepatocarcinogénesis ⁽¹²⁵⁾.

En relación al VHC, hepatocarcinogénesis y ERO se han encontrado relación directa por propiedades pro-oxidantes del VHC especialmente el núcleo y alteraciones relacionadas con el hierro ⁽¹¹⁾.

El estrés oxidativo inducido por el hierro a través de reacciones Fenton con el depósito excesivo del mismo, se ha observado en pacientes con CHC y hemocromatosis a través de mutaciones p53 ⁽¹²⁶⁾. Los aductos de ADN mutagénico que surgen del estrés oxidativo tienen el potencial de servir como biomarcadores para predecir el riesgo y la recurrencia de CHC.

Un estrés oxidativo importante y un aducto de ADN promutágeno, 8-oxo-7, 8-dihidro-2'-desoxiguanosina (8-oxo-dG), se encontró que aumentaba durante la hepatocarcinogénesis sugiriendo un papel de las lesiones mutagénicas de ADN en la formación de CHC. En un ensayo clínico de VHC y CHC, el resultado respalda la hipótesis de que el VHC desencadena el daño oxidativo al ADN (aumento de 8-oxo-dG) ^(127, 128). En la figura 7, se muestra de manera esquemática la patogénesis del estrés oxidativo en el CHC.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJl0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

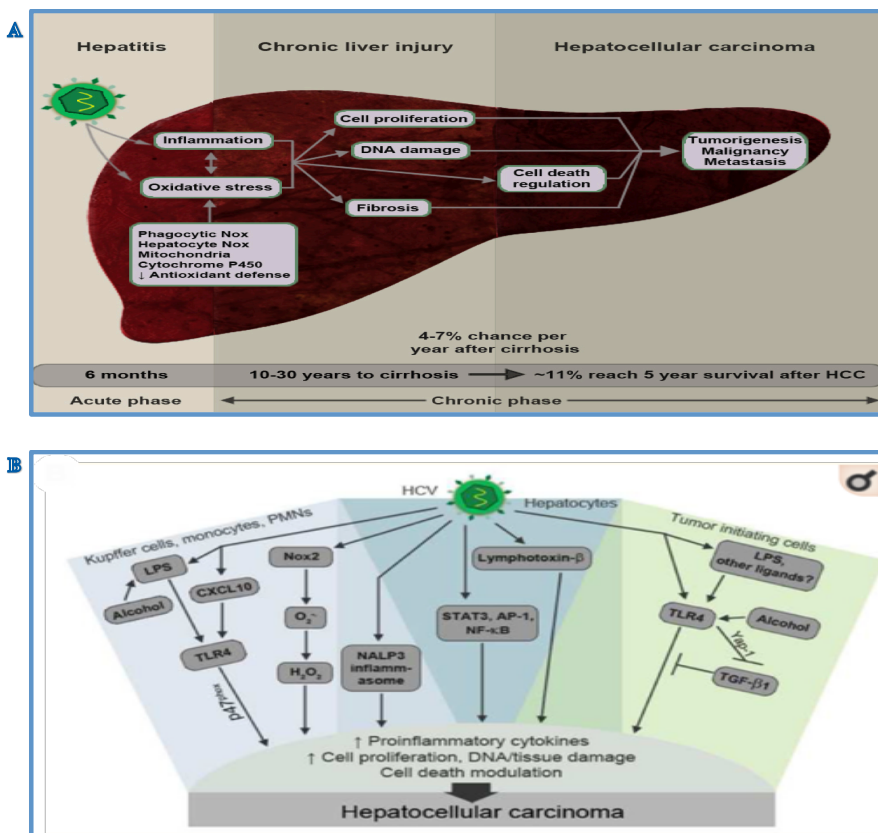


Figura 7. Estrés Oxidativo y patogénesis del CHC. Fuente: Referencia (12).

“(A) Estrés oxidativo en la patogénesis del CHC asociado al VHC. El VHC induce daño en el ADN, aumento de la proliferación celular, regulación de la muerte celular y fibrosis que aumenta el riesgo de CHC. (B) Vías inflamatorias en el CHC y VHC. (a) El VHC activa el Nox2 (NADPH oxidasa 2) de monocitos / células de Kupffer y células polimorfonucleares (PMN). (b) La linfotoxina β contribuye a la formación del CHC de una manera dependiente de FNκB (Factor nuclear kappa B). (C) Inflamación mediada por RTL4 (Receptor Toll 4). (d) La estimulación de RTL4 por LPS (lipopolisacárido), CXCL10 (C-X-C motif chemokine 10) y el alcohol media la transformación de células progenitoras hepáticas y aumenta la proliferación de células iniciadoras de tumores”.

En pacientes con EHNA, el estrés oxidativo mediante ERO produce alteraciones en la función mitocondrial, destruyendo hepatocitos, promoviendo la poliploidización,

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJl0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

desencadenando la cascada inflamatoria y contribuyendo con la resistencia a la insulina^(129, 130).

En este orden de ideas, demostrado el papel del estrés oxidativo en muchas enfermedades y en lo que concierne a esta tesis doctoral en las enfermedades hepáticas y de manera específica en el desarrollo del CHC, nos planteamos la hipótesis de que los pacientes sometidos a TH por CHC con niveles séricos elevados pre-trasplante de MDA pueden tener una menor supervivencia por presentar mayor grado de estrés oxidativo.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42



Milagro de San Cosme y San Damián (1592). Pedro de Raxis.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

VII. MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Estudio retrospectivo observacional, unicéntrico.

Localización

El reclutamiento de pacientes se realizó en base a los pacientes trasplantados por CHC en el HUNSC. Hospital de referencia de la Comunidad Autónoma de Canarias para la realización de TH .

Número de pacientes

Se incluyeron 127 pacientes trasplantados hepáticos con el diagnóstico de CHC durante el período comprendido entre enero del año 1996 y agosto del año 2014. Los datos fueron recogidos de las historias clínicas de los pacientes, y de la base de datos de la Coordinación Hospitalaria de Trasplantes del HUNSC.

Todas las variables del estudio se incluyeron en una base de datos disociada, sin reseñas de identificación de los pacientes.

El proyecto, está incluido dentro de la línea de investigación que está realizando nuestro equipo: “Influencia de la Inflamación, Coagulación, Oxidación y Apoptosis en el pronóstico de los pacientes Trasplantados Hepáticos por Hepatocarcinoma”, fue presentado al Comité de Ética e Investigación Asistencial del HUNSC y aprobado con fecha de 30 de julio del año 2015 con el código de aprobación PI-33/15 (ver anexos).

Se solicitó un consentimiento informado para la inclusión en el estudio, firmado por los pacientes o sus familiares (ver anexos).

Variables

- SEXO.

70

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

- EDAD: DEL RECEPTOR Y DEL DONANTE.

i. Donantes.

Todos los donantes fueron “donantes fallecidos” (la opción de donación de vivo no se realiza en nuestra Institución) y con el diagnóstico clínico e instrumental de muerte encefálica, cumpliendo con todos los protocolos recomendados por las sociedades correspondientes y del Hospital Universitario Nuestra Sra de Candelaria. Igualmente se cumplieron todos los requisitos legales según el “*Real Decreto 1723/2012, de 28 de diciembre, por el que se regulan las actividades de obtención, utilización clínica y coordinación territorial de los órganos humanos destinados al trasplante y se establecen requisitos de calidad y seguridad*”.

ii. Receptores.

Todos los receptores fueron mayores de 18 años (la opción de TH pediátrico no está acreditada por nuestro programa) y con un límite de edad superior de 65 años. En casos específicos se hacen excepciones, si el receptor no tiene comorbilidades importantes asociadas y discutido en sesión clínica multidisciplinar en el Comité de selección de candidatos a TH.

- GRUPO SANGUÍNEO.
- CHILD-PUGH SCORE.
- MELD SCORE (POR FUNCIÓN HEPÁTICA).

El MELD para efectos de nuestro estudio es el que le correspondía por función hepática al momento del TH, sin embargo para la priorización de los pacientes en la lista de espera, se usa el MELD asignado por CHC ya sea de alto riesgo (MELD 18) o bajo riesgo (MELD 15) en el caso de que por función hepática el MELD calculado sea inferior.

Ver en la sección de anexos el protocolo de priorización de pacientes en lista de espera para TH.

71

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJl0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

- CRITERIOS DE MILÁN PRE Y POST TH.
- NIVELES SÉRICOS DE AFP PREVIO AL TH.
- PRESENCIA DE HIPERTENSIÓN PORTAL.

Determinada por clínica o por gradiente portal. Entre las manifestaciones clínicas de la hipertensión portal tenemos las varices esofágicas, la hemorragia por varices o ascitis. Igualmente existen otros signos clínicos como la esplenomegalia, edema de miembros inferiores, presencia de más de 5 arañas vasculares, circulación colateral en la pared abdominal y circulación hiperdinámica suelen presentarse cuando el gradiente de presión venosa hepática (GPVH) es > de 10 mmHg. La medición se realiza mediante cateterismo de las venas suprahepáticas ⁽¹³¹⁾. Sin embargo ninguno es más sensible o específico como la presencia de ascitis para corroborar el diagnóstico. Entre los parámetros de laboratorio sugestivos de hipertensión portal clínicamente significativa destacan la hipoalbuminemia, el INR (International Normalized Ratio), ALT (Alanina Aminotransferasa) y plaquetopenia ⁽¹³¹⁾.

- NÚMERO DE NÓDULOS HEPÁTICOS Y TAMAÑO.
- GRADO DE DIFERENCIACIÓN TUMORAL ⁽¹³²⁾.
 - i. Bien diferenciado.
 - ii. Moderadamente diferenciado.
 - iii. Pobremente diferenciado.
 - iv. Indiferenciado.
- PRESENCIA DE INFILTRACIÓN MICRO Y MACROVASCULAR.
- TRATAMIENTO DEL CHC PREVIO AL TH.
- TÉCNICA QUIRÚRGICA DEL TH.

72

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

i. Técnica clásica.

Incluye la extirpación junto con el hígado nativo de la cava retrohepática, con la consecuente inestabilidad hemodinámica que ello conlleva (interrumpe el retorno venoso de la cava infrahepática y produce congestión esplácnica) como consecuencia del clampaje portal. Para evitarlo se generalizó el uso de by-pass veno-veno⁽¹³³⁾.

ii. Técnica de preservación de la vena cava o técnica de piggy-back.

Consiste en la preservación de la vena cava retrohepática y clampar las venas suprahepáticas, unir las en un manguito común al que posteriormente se anastomosa la cava suprahepática del injerto. Como la cava se mantiene permeable durante la fase anhepática, se puede usar en pacientes inestables, sin necesidad de realizar un by-pass. Además, ofrece otras ventajas como son la disminución del tiempo de isquemia caliente al eliminar la anastomosis de la cava infrahepática y facilitar el retrasplante en caso necesario. El uso de by-pass en esta técnica queda restringido a aquellos casos en que no existen colaterales portosistémicas (pacientes con un fallo hepático fulminante o portadores de un TIPS)⁽¹³³⁾.

- CONCENTRACIONES SÉRICAS DE MDA PREVIO AL TH.

Variable principal de resultado.

_____ Supervivencia al año del TH. Calculamos la supervivencia a un año porque lo que queremos estudiar es la asociación de mortalidad y estrés oxidativo, evitando incluir la mortalidad por riesgo competitivo y la mortalidad por recidiva tumoral que suele ser en la mayoría de los casos más tardía.

Análisis de las muestras sanguíneas y niveles de MDA

Se analizaron las muestras sanguíneas de 127 pacientes con diagnóstico de CHC, unas dos horas aproximadamente antes del TH y de 80 sujetos controles sanos. Se usó el método del tiobarbitúrico ácido reactivo para determinar los niveles de MDA como los describió Kikugawa y colaboradores⁽¹³⁴⁾. El complejo rosado de cada una de

73

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

las muestras fue extraído en n-butanol. Las muestras fueron depositadas en los pocillos de una microplaca y leídas sus absorbancias a 535 nm usando un lector de espectrofotómetro (Benchmark Plus, Bio-Rad, Hercules, CA, USA).

Las concentraciones séricas fueron expresadas en nmol/mL. El límite de detección fue de 0.079 nmol/mL. El coeficiente de variación intra ensayo fue de 1.82% y el del inter ensayo fue de 4.01 %.

Todas estas determinaciones se realizaron en el Departamento de Fisiología de la Universidad de la Laguna en Santa Cruz de Tenerife. Los datos clínicos de los pacientes no fueron revelados, en ningún momento, al analista.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

Análisis estadístico

Las variables continuas se describirán como medias o medianas y divididas en rangos. Las variables categóricas serán presentadas como frecuencias y porcentajes. Mediante el test de Mann-Whitney U se compararán las variables continuas entre los supervivientes y los fallecidos un año posterior al TH. Las variables categóricas serán contrastadas entre los grupos usando el test del chi-cuadrado.

Trazaremos una curva de ROC y se utilizarán los niveles séricos de MDA como variable pronóstica y la supervivencia a 1 año después del TH como variable de clasificación.

Se aplicará el índice J de Youden para seleccionar el valor pronóstico de corte del nivel de MDA en suero. “El índice J de Youden se define como máximo (sensibilidad $c +$ especificidad $c - 1$), donde c comprende todos los posibles valores de criterio” ⁽¹³⁵⁾.

Gráficamente, el índice J de Youden es la distancia vertical máxima entre la curva ROC y la línea diagonal. Además, utilizando la relación de probabilidad positiva [sensibilidad / (1 - especificidad)], el valor de corte del nivel de MDA en suero será el mismo (3,37 nmol / ml). El análisis de supervivencia se llevará a cabo utilizando curvas de Kaplan-Meier, y las comparaciones se realizarán mediante una prueba logarítmica utilizando niveles de MDA en suero inferiores / superiores a 3,37 nmol / ml como variable independiente y supervivencia a 1 año después del TH como variable dependiente.

Se realizará un análisis de regresión logística binario exacto para determinar la contribución independiente de los niveles séricos de MDA como predictor de muerte al año después del TH, controlado por la edad de los donantes.

Dado que el número de eventos (muerte) fue de 15 ($n = 15$), en el análisis de regresión solo se incluirán dos variables predictoras para no sobrecargar el análisis, y serán las que presentaron mayores diferencias entre ambos grupos de pacientes (supervivientes y fallecidos) en el análisis bivariado. Serán calculadas la OR e IC del 95% con el fin de medir el impacto clínico de las mismas.

Las diferencias con un valor de $p < 0.05$ se considerarán estadísticamente significativas. Todos los análisis estadísticos serán realizados con el programa SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EE. UU.) y MedCal 15.2.1 (Ostend, Bélgica).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

VIII. RESULTADOS

Los pacientes supervivientes al año del TH fueron 112 y los fallecidos fueron 15.

En la figura 8, se muestra cómo los niveles séricos de MDA fueron mas elevados en los grupos estudiados (supervivientes y no supervivientes) a un año del TH, comparados al grupo control de sujetos sanos ($p < 0.001$). No se encontraron diferencias estadísticas significativas con las variables de edad o sexo entre pacientes y controles sanos (Tabla 12).

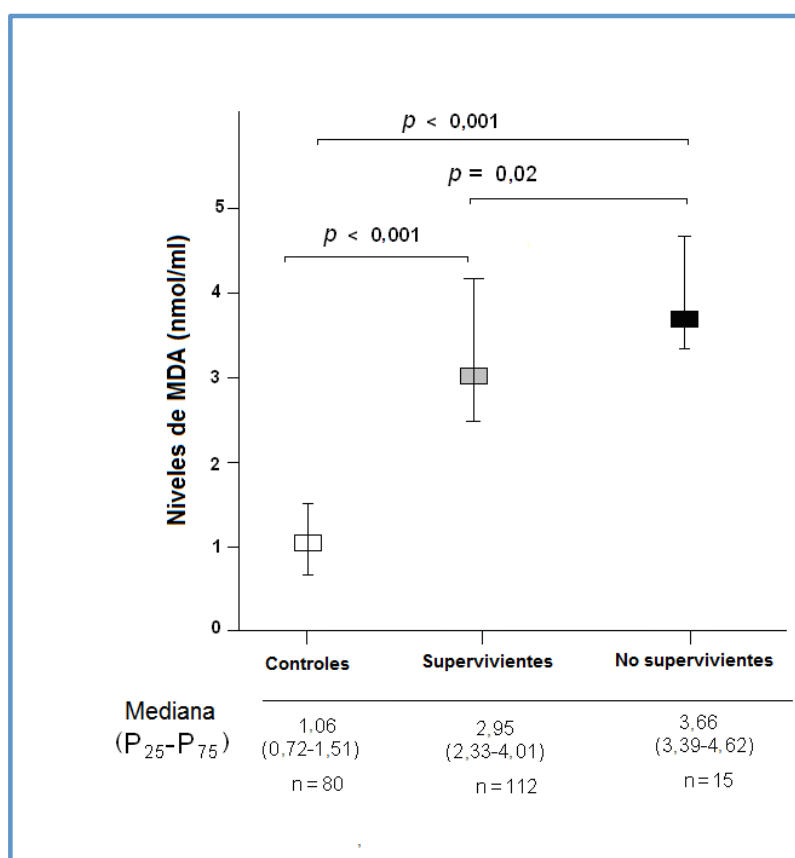


Figura 8. Valores séricos de Malondialdehido (MDA) en los sujetos controles sanos, y en los pacientes vivos y fallecidos al año del Trasplante Hepático por Carcinoma Hepatocelular. P₂₅-P₇₅ representan los percentiles 25 y 75.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJl0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

Tabla 12. Características demográficas de los pacientes con Carcinoma Hepatoceleular y Trasplante Hepático y de los sujetos controles sanos.

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LOS PACIENTES CON CARCINOMA HEPATOCELULAR Y TRASPLANTE HEPÁTICO Y SUJETOS CONTROLES SANOS.			
Características Demográficas	Sujetos Controles (n = 80)	Pacientes con CHC y TH (n = 127)	Valor de p
Género Femenino – n (%)	18 (22.5)	20 (15.7)	0.27
Mediana de Edad (P ₂₅ -P ₇₅)	56 (46-68)	58 (52-62)	0.71
Niveles séricos de MDA (nmol/mL)- Mediana (P ₂₅ -P ₇₅)	1.06 (0.72-1.51)	3.11 (2.39-4.17)	<0.001

En la tabla 13 se muestran las variables clínicas y demográficas de los pacientes fallecidos (n =15) y los vivos (n = 112) a un año posterior al TH. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes fallecidos y vivos en las variables: sexo, edad del receptor, grupo sanguíneo ABO, escala de Child-Pugh, escala de MELD por función hepática, el cumplir con los criterios de Milán previos y posteriores al TH, valores séricos de AFP, presencia de HTP, número y tamaño de los nódulos, grado de diferenciación tumoral, infiltración macro y microvascular y la técnica quirúrgica del TH. Sin embargo, sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el grupo de pacientes fallecidos un año posterior al TH en la edad del donante (donantes mayores en el grupo de fallecidos) y en los valores séricos de MDA, comparado con el grupo de pacientes vivos al año del TH.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

Tabla 13. Características demográficas y clínicas de los pacientes supervivientes y fallecidos a un año del Trasplante Hepático por Carcinoma Hepatocelular.

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS DE LOS SUPERVIVIENTES Y FALLECIDOS A UN AÑO DEL TH POR CHC.			
CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y CLÍNICAS	SUPERVIVENCIA AL AÑO (n = 112)	MUERTES AL AÑO (n = 15)	VALOR de p
Genero Femenino – n (%)	20 (17.9)	0	0.13
Edad -mediana (P ₂₅ -P ₇₅)	58 (52-62)	56 (53-62)	0.84
Edad del donante - mediana (P ₂₅ -P ₇₅)	52 (36-63)	62 (49-72)	0.02
Grupo Sanguíneo ABO – n (%)			
A	53 (47.3)	6 (40.0)	0.87
B	9 (8.0)	2 (13.3)	
O	45 (40.2)	6 (40.0)	
AB	5 (4.5)	1 (6.7)	
Child-Pugh score – n (%)			
A	54 (48.2)	10 (66.7)	0.41
B	35 (31.3)	3 (20.0)	
C	23 (20.5)	2 (13.3)	
MELD score mediana (P ₂₅ -P ₇₅)	15 (11-18)	15 (15-18)	0.44
Cumplir Criterios de Milán previo al TH – n (%)	107 (95.5)	14 (93.3)	0.54
Cumplir Criterios de Milán post-TH – n (%)	94 (83.9)	11 (73.3)	0.16
AFP sérica (n/dL)- mediana (P ₂₅ -P ₇₅)	8.0 (4.0-32.0)	12.0 (4.8-164.9)	0.42
HTP – n (%)	78 (69.6)	11 (73.3)	0.99

79

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJl0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

Tumor Multinodular - <i>n</i> (%)	34 (30.4)	5 (33.3)	0.77
Tamaño Tumoral – Mediana (P ₂₅ -P ₇₅)	3.0 (2.0-3.5)	3.2 (1.7-4.6)	0.83
Grado de Diferenciación Tumoral – <i>n</i> (%)			
Bien Diferenciado	84 (75.0)	12 (80.0)	0.55
Moderado	25 (22.3)	2 (13.3)	
Pobre	3 (2.7)	1 (6.7)	
Infiltración – <i>n</i> (%)	36 (32.1)	4 (26.7)	0.77
Invasión Microvascular – <i>n</i> (%)	24 (21.4)	3 (20.0)	0.99
Invasión Macrovascular – <i>n</i> (%)	6 (5.4)	0	0.99
Tratamiento Previo al TH – <i>n</i> (%)	61 (54.1)	10 (66.7)	0.42
Técnica del TH – <i>n</i> (%)			
By- pass	43 (38.4)	6 (40.0)	0.99
Piggy back	69 (61.6)	9 (60.0)	
MDA sérico (nmol/mL)- mediana (P ₂₅ -P ₇₅)	2.95 (2.33-4.01)	3.66 (3.39-4.62)	0.02

MELD: model for end-stage liver disease; AFP = alfafetoproteína; MDA: Malondialdeído.

En el análisis exacto de regresión logística binaria, los niveles séricos de MDA por encima de 3,37 nmol/ml se asociaron con la mortalidad después de un año del TH (OR= 5,38; IC del 95% = de 1,580 a infinito, $p = 0,007$) ajustado por la edad del donante (tabla 14).

80

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

Tabla 14. Análisis exacto de regresión logística como predictor de mortalidad a un año después del Trasplante hepático por Carcinoma Hepatocelular.

ANÁLISIS EXACTO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD A UN AÑO DESPUÉS DEL TH POR CHC.			
Predictor	Odds Ratio	Intervalo de Confianza al 95%	Valor de <i>p</i>
Valores séricos de MDA > 3.37 nmol/mL	5.38	1.580- infinito	0.007
Edad del Donante	1.04	1.003- infinito	0.04

En el análisis de la curva operativa del receptor, el área bajo la curva de valores séricos de MDA para predecir la mortalidad a un año del TH fue de 0.69 (IC 95%: 0.601-0.769; *p*= 0.005). (figura 9).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

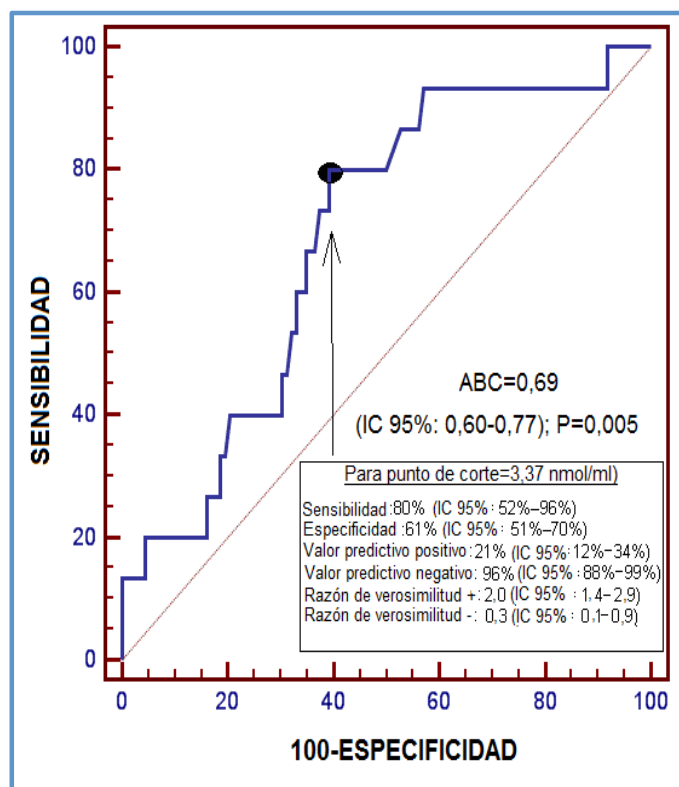


Figura 9. Análisis de la curva operativa del receptor usando los niveles séricos de MDA como predictor de mortalidad al año del Trasplante Hepático por Carcinoma Hepatocelular.

Las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier objetivaron que los pacientes con valores séricos de MDA mayores de 3.37 nmol/mL tenían mayor probabilidad de morir al año del TH (rang-log = 8.7; OR = 5.4 (IC 95 %: 1.95-15.13); $p = 0.003$) que los pacientes con valores menores de MDA (figura 10).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

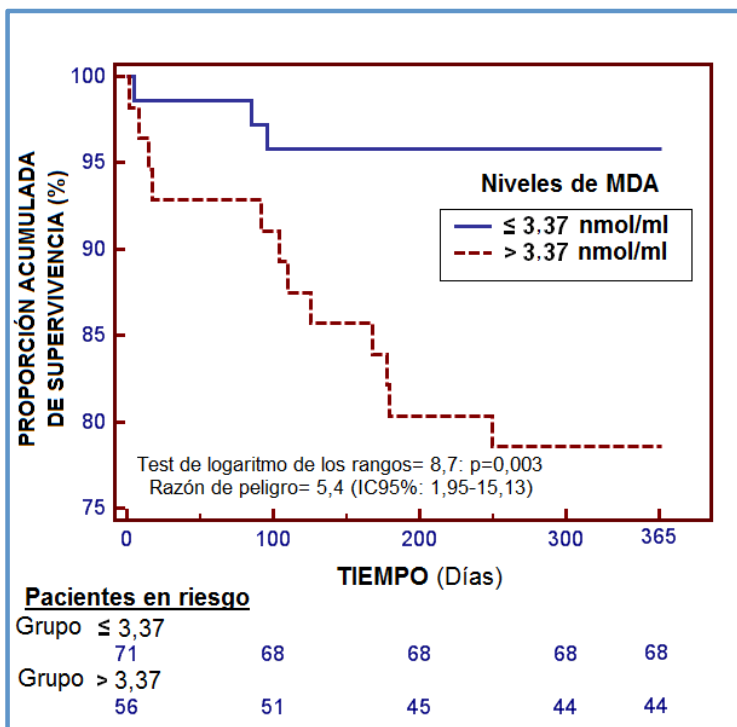


Figura 10. Curvas de supervivencias al año de los pacientes Trasplantados Hepáticos por Carcinoma Hepatocelular usando los valores séricos de MDA mayores o menores de 3.37 nmol/mL.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42



¡Y tenía corazón! (1890). Enrique Simonet.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

IX. DISCUSIÓN

Una vez realizado el TH e incluso en el momento del diagnóstico del CHC, sería de gran utilidad, como factor predictor de recurrencia y supervivencia de los pacientes con CHC, la determinación de biomarcadores que se puedan relacionar con las variables clínicas, radiológicas y analíticas ya ampliamente estudiadas: tamaño tumoral, los hallazgos en la pieza de anatomía patológica, presencia de nódulos satélites, invasión vascular, etc.

Han sido utilizados múltiples modelos de regresión logística para predecir la recurrencia del tumor o la supervivencia de los pacientes trasplantados. Entre ellos, algunos relacionados con el donante: como donantes “añosos” mayores de 60 años, hígados marginales con severa esteatosis, donantes con diabetes mellitus e índice de masa corporal mayor de 35 Kg/m², pero la relación riesgo beneficio recae justificadamente en continuar haciendo uso de los mismos ⁽¹³⁷⁾.

De igual forma, la respuesta a terapia locorregional, mientras están los pacientes en lista de espera para TH, es otro de los aspectos a tener en cuenta como predictor de recurrencia tumoral ⁽¹³⁸⁾. La cuantificación sérica de los derivados de los metabolitos reactivos del oxígeno pueden predecir el riesgo de recurrencia de CHC después de la resección quirúrgica o la RFA ⁽¹³⁹⁾. Además, el estrés oxidativo también está involucrado en la migración, invasión y metástasis del CHC, prediciendo el riesgo de desarrollarlo y la recurrencia del CHC ^(139, 140).

Entre los biomarcadores más estudiados están las AFP, fracción reactiva de la alfafetoproteínas (AFP-L3), y des-gamma-carboxy protrombina (DCP). La elevación de los mismos en el momento del diagnóstico se correlaciona con la progresión de la enfermedad y la combinación de esos tres marcadores podría resultar un buen factor predictivo para la supervivencia después del diagnóstico ⁽⁷⁾.

La elevación de la AFP, posterior al TH ha sido claramente relacionado con la recurrencia de la enfermedad y peor pronóstico. Valores por encima de 1000 mcg/L antes del TH, es un claro factor pronóstico de recurrencia siendo utilizado por algunos grupos para contraindicar el TH ⁽²⁾.

Otros marcadores pronósticos recientemente implicados son la expresión de microARN, como el miR-199a, miR-21 y miR-301 ⁽²⁾. Igualmente, la expresión de genes como

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

HNI, RAN, RAMP3, KRT19, TAF9 se correlacionan con la supervivencia (HR=3.5; 95%CI:1.9-6.6; $P < 0.0001$)⁽²⁾.

Otros estudios, como el de Kamiyama y colaboradores, evaluaron la N-glicosilación de las glicoproteínas y el CHC. Encontraron que la G2890 y la G3560 fueron relacionadas con la recurrencia tumoral y el pronóstico⁽¹⁴¹⁾.

Los pacientes con enfermedad hepática crónica tienen una producción aumentada de ERO y una disminución del depósito y de la absorción de las vitaminas liposolubles con la consecuente disminución de las defensas antioxidantes. El proceso de reperfusión durante el procedimiento quirúrgico del TH conlleva un daño sobreañadido cuando sucede la re-oxigenación del órgano⁽¹⁴²⁾.

El FNT- α , una de las principales citoquinas inflamatorias, altera la integridad mitocondrial al imitar un efecto de desacoplamiento de las células hepáticas, con reducción del potencial de membrana y el agotamiento de los depósitos de ATP. El FNT- α induce la activación de ERO de FN- κ B, entre otros genes diana dando como resultado una mayor actividad de migración de las líneas celulares del CHC. La reducción de la inflamación hepática a través de los análogos de nucleótidos en la hepatitis B y el interferón en la hepatitis C se correlaciona con la reducción del estrés oxidativo. Sin embargo, a pesar de toda esta evidencia, prevenir o controlar el CHC usando antioxidantes es aún una cuestión de debate⁽¹¹⁾.

Ya ha sido comentado que el estrés oxidativo conduce a la peroxidación de compuestos que forman las membranas lipídicas, generando una variedad de productos finales, entre los que se encuentra el MDA.

Diferentes estudios han informado sobre la elevación de los niveles séricos de MDA en pacientes con CHC comparados con sujetos sanos⁽¹⁵⁻¹⁷⁾; y mayores concentraciones en el tejido tumoral comparado con el tejido no afecto⁽¹⁸⁾.

El hallazgo más relevante del presente estudio fue una asociación entre los niveles séricos pre-TH de MDA y la supervivencia a 1 año después del mismo. Los niveles séricos de MDA antes del TH fueron más elevados en los pacientes fallecidos en comparación con los pacientes que sobrevivieron.

Igualmente observamos niveles séricos más altos de MDA antes del TH en pacientes con CHC que en controles sanos, lo que concuerda con los hallazgos de otros investigadores que mostraron niveles más altos de MDA en suero en pacientes con CHC que en controles sanos⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Autores como Yeh CC y colaboradores⁽¹⁴³⁾, reportaron altas concentraciones de MDA en pacientes con cáncer de mama; mientras otros tales

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

como Gonenc A, y colaboradores ⁽¹⁴⁴⁾, lo demostraron en mama y pulmón , hallazgos que como se comentó previamente, coinciden con los observados en nuestro estudio .

Se ha documentado una menor capacidad antioxidante y un desequilibrio en las funciones oxidante-antioxidante en los pacientes con cáncer y en el proceso de carcinogénesis en sus diferentes etapas. La vitamina E, presente en las membranas celulares y en las lipoproteínas plasmáticas, bloquea la reacción en cadena de la peroxidación lipídica por secuestro de los radicales peroxilo y, posteriormente, convertirlo en tocoferol ⁽¹⁷⁾. La vitamina A también puede eliminar directamente radicales libres. Estos autores encontraron niveles disminuidos de vitaminas A y C en sangre de pacientes con CHC asociados al VHB. La causa del mayor consumo de antioxidantes podría explicarse por la mayor carga oxidativa en pacientes con CHC ⁽¹⁷⁾.

También se han documentado niveles séricos más elevados de MDA en pacientes con enfermedad crónica hepática que en controles sanos ^(145, 146). Los autores postulan que el daño crónico hepático producido por un agente desencadenante como una infección viral, abuso de alcohol, sobreexposición a metales de transición (fuertemente oxidantes), enfermedades colestásicas, etc. producen un aumento de las ERO. Además, reivindican como factor etiopatogénico adicional: la sobreproducción de endotoxinas circulantes por disminución del aclaramiento hepático, el aumento de las mismas por sobrecrecimiento bacteriano intestinal y el shunt portosistémico. El incremento de la peroxidación lipídica lo expresan por bajos niveles de antioxidantes (encontraron valores disminuidos de α tocoferol y un defecto en la síntesis de glutatión reducido).

Váli L y colaboradores hallaron un aumento de la actividad de los radicales libres, mientras que la glutatión peroxidasa y la superóxido dismutasa eritrocíticas disminuyeron significativamente en los paciente con CHC y metástasis de cáncer colorectal, cuando los comparaban con sujetos controles y pacientes con lesiones tumorales benignas. Igualmente los niveles séricos de oligoelementos como Se, Mn y Zn fueron menores en los pacientes con tumores. También hallaron valores menores de ATP y de la actividad de enzimas antioxidantes. Concluyen que los pacientes con CHC presentan una alteración en la concentración del ATP de los eritrocitos con cambios concomitantes en el sistema de defensa antioxidante y que el daño oxidativo puede conducir a una disminución del nivel de ATP, y en consecuencia, puede desempeñar un papel importante en la carcinogénesis primaria y en la generación de metástasis ⁽¹⁴⁷⁾.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJl0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

Las concentraciones más elevadas de MDA en el tejido tumoral de los pacientes con CHC que en el tejido no tumoral, queda evidenciado por una intensificación de la peroxidación lipídica y del aumento del nivel de productos finales de su peroxidación; actuando como un verdadero promotor de tumores y como un agente procarcinogénico por su alta citotoxicidad ⁽¹⁸⁾.

Como ya fue especificado, el TH cuando está indicado, suele ser la mejor opción terapéutica para el CHC, ya que actuamos sobre la enfermedad de base (cirrosis hepática) y la extracción del tumor con tasas de supervivencia del paciente al año que oscilan entre el 79% y el 93% ⁽¹⁴⁸⁻¹⁵¹⁾. La tasa de supervivencia al año en nuestro estudio fue del 88.2% , ubicándose dentro de este rango lo que pone de manifiesto la amplia experiencia del programa de TH del HUNSC.

En muchos pacientes con CHC no candidatos a TH o como tratamiento puente antes del mismo o con la aplicación de terapias down-staging (ya comentada), presentan concentraciones séricas más altas de derivados de ERO y demuestran una mayor recurrencia de la enfermedad después del tratamiento curativo mediante ablación por radiofrecuencia o resección quirúrgica ⁽¹³⁹⁾. El desequilibrio resultante entre la producción de ERO y la actividad antioxidante desencadena el proceso de carcinogénesis. Estudios experimentales han demostrado evidencia de que antioxidantes dietéticos, por ejemplo, vitamina E, vitamina C, y selenio, podrían desempeñar un papel en la prevención de la carcinogénesis hepática ⁽¹⁵²⁾. Por lo tanto, en un futuro se podrían desarrollar diversos ensayos de intervención para examinar si la suplementación con antioxidantes disminuye los niveles séricos de derivados de ERO. En este sentido, en los pacientes con CHC existe un aumento de la actividad de una enzima antioxidante denominada superóxido dismutasa mitocondrial (manganeso dependiente), que podría servir como un potencial biomarcador para la misma ⁽¹⁵³⁾. La demostración de derivados de ERO, podrían ser utilizados para evaluar a pacientes con alto riesgo de recurrencia de CHC, y aquellos en los que se objetivan un aumento de los mismos se podría plantear un seguimiento más estrecho posterior al tratamiento ⁽¹³⁹⁾.

Liu, C. y colaboradores ⁽¹⁵⁴⁾, publicaron en el año 2003 una serie con 18 pacientes con CHC a los cuales les determinaron diferentes marcadores de oxidación: peroxidación lipídica, capacidad antioxidante total, bilirrubina total y óxido nítrico, y elaboraron una ecuación donde se relacionaba la peroxidación lipídica con la capacidad antioxidante total con una precisión del 100% en el grupo de vivos y del 83.3% para los fallecidos.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

Concluyeron que valores elevados en el plasma de marcadores de peroxidación lipídica en pacientes con CHC son mayores en los fallecidos que en los pacientes vivos.

Como hemos mencionado anteriormente, queda demostrado mediante múltiples estudios la relación entre diferentes marcadores de estrés oxidativo y la presencia de CHC; sin embargo por nuestro conocimiento, el presente estudio es el primero que revela el dato de niveles más bajos de MDA en el suero de los pacientes antes del TH en los sobrevivientes que en los que no sobrevivieron 1 año después del mismo. Además, es el primero en establecer una asociación entre los niveles séricos de MDA antes del TH y 1 año de supervivencia después del trasplante.

Estos hallazgos son consistentes con los resultados de estudios previos de investigadores españoles que informaron una asociación entre los niveles de MDA circulantes y la mortalidad en pacientes con traumatismo craneo encefálico grave (TCE)⁽¹⁵⁵⁾, estudio multicéntrico en seis unidades de Medicina Intensiva de hospitales españoles, con un tamaño muestral considerable: 100 pacientes con TCE grave y 75 controles. El análisis de supervivencia mostró que los pacientes con niveles séricos de MDA superiores a 1.96 nmol / ml presentaron un aumento de la mortalidad a los 30 días que los pacientes con niveles más bajos (índice de riesgo = 3.5; IC del 95% = 1.43-8.47; $p < 0.001$); estableciendo una asociación entre los niveles séricos de MDA y la mortalidad temprana. Resultados similares fueron encontrados en pacientes con infarto cerebral⁽¹⁵⁶⁾ y con sepsis⁽¹⁵⁷⁾.

Nuestros hallazgos, en conjunto, confirman la hipótesis inicial planteada indicando que la alteración del estado oxidativo puede ser de gran importancia fisiopatológica en pacientes con CHC sometidos a TH. Los niveles circulantes más altos de MDA en pacientes con CHC que en controles sanos, y en pacientes no sobrevivientes de un año que en pacientes sobrevivientes, nos indican que presentan una mayor peroxidación de lípidos debido a la sobreproducción de ERO y ERN causadas por un desequilibrio entre los sistemas pro-oxidantes y antioxidantes.

En este sentido, varios factores se han relacionado con un peor pronóstico en pacientes con CHC sometidos a TH, como el tamaño del tumor, el número de tumores, el grado de diferenciación celular, la invasión microvascular hepática, la invasión macrovascular hepática, los niveles séricos de AFP, los criterios fuera de Milán y la infiltración del tejido subyacente^(8, 158, 159), además de otros marcadores ya nombrados y explicados. Sin embargo, en nuestra investigación sólo encontramos diferencias en la edad del donante de hígado, que fue menor en los pacientes sobrevivientes en comparación con

89

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJl0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

los no sobrevivientes un año después de la TH (tabla 14): OR = 1.04; IC del 95% = de 1,003 a infinito, $p = 0,04$.

En base a los hallazgos ampliamente recogidos en la literatura, el desarrollo de fármacos moduladores del estado oxidativo podrían ser una nueva clase de tratamientos para pacientes con CHC sometidos a TH. En este orden de ideas, destacamos:

En modelos experimentales animales el uso de diferentes agentes antioxidantes en la *sepsis* reducen los niveles de MDA ^(136, 160-162). Los antioxidantes podrían neutralizar la toxicidad de los radicales de oxígeno y metabolitos reactivos de oxígeno. En este contexto, la melatonina, producida por la glándula pineal es un potente antioxidante y con capacidad para eliminar radicales libres; podría desempeñar un papel importante como protector en las etapas iniciales y avanzadas de diversas enfermedades, con una patogenia donde esté involucrada el daño por metabolitos reactivos de oxígeno. Además, la melatonina puede atravesar todas las membranas biológicas. Cuando alcanza su mayor concentración en el núcleo de la célula, protege el ADN de los radicales libres inducido por las radiaciones ionizantes. También tiene efectos sobre la hematopoyesis mediante la estimulación de citocinas o actuando directamente sobre células progenitoras (linfocitos B, monocitos, NK). Los autores demostraron que la melatonina revirtió claramente los agentes oxidantes y el daño microscópico, valorando sus efectos protectores contra la oxidación inducida por la sepsis ⁽¹³⁶⁾.

También se han empleado agentes antioxidantes en *TCE* ⁽¹⁶³⁻¹⁶⁵⁾. En estudios experimentales en conejos y ratas, la melatonina protege contra los cambios oxidativos mediados por radicales libres en el tejido cerebral, al aumentar la cantidad y la actividad de las enzimas antioxidantes y, en particular, reducir la peroxidación lipídica.

En la *asfixia neonatal* ⁽¹⁶⁶⁾, aumentando la eficiencia del transporte de electrones mitocondriales. En la *sepsis neonatal* ⁽¹⁶⁷⁾; *adultos quemados* ⁽¹⁶⁸⁾, administrando como antioxidantes vitaminas E y C, sulfato de zinc, alopurinol, melatonina y N-acetilcisteína. Pacientes con *ictus isquémico agudo* ⁽¹⁶⁹⁻¹⁷¹⁾, a los que les administraron suplementos con complejo de vitamina B inmediatamente después del infarto, se observó que las vitaminas hidrosolubles también puede tener efectos antioxidantes. En el *TCE* ⁽¹⁷²⁾, que conlleva a una alteración de la membrana celular, inflamación y necrosis, desencadenado por activación de la cascada del ácido araquidónico y la peroxidación lipídica, oxidación de proteínas y lesión del ADN; el grupo suministró un fármaco neuroprotector como el sulfato de amantadina, agonista de la dopamina, y su eficacia se

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

ha demostrado no sólo en pacientes con Parkinson, sino también en personas con GSC bajo por un TCE.

En relación a la reducción de la mortalidad, la administración de diferentes agentes antioxidantes, ha sido plasmada en diversos ensayos clínicos con pacientes adultos con quemaduras ⁽¹⁴⁹⁾ y TCE ⁽¹⁵²⁾.

Se ha sugerido el papel potencial del estado oxidativo en la hepatocarcinogénesis y el uso de *fármacos con efectos antioxidantes* para prevenir el desarrollo de CHC en pacientes con *enfermedad hepática crónica* ⁽¹¹⁻¹⁴⁾. Entre ellos tenemos:

La Metformina: Medicamento antidiabético, pero también con función antioxidante, mediante el aumento de los niveles intracelulares de AMP después de activar la AMP quinasa (AMPK: serina-treonina quinasa que actúa como sensor de energía en las células eucarióticas) ⁽¹⁷³⁾. La AMPK se activa por un aumento en la proporción de AMP / ATP celular en condiciones de hipoglucemia, hipoxia, isquemia y golpe de calor. Su activación suprime la proliferación celular en células no malignas y malignas mediante la regulación del ciclo celular, la apoptosis, la autofagia y la inhibición de la síntesis de ácidos grasos ⁽¹⁷⁴⁾. La p-AMPK se encuentra disminuida en los pacientes con CHC y sugiere mal pronóstico. La adición de metformina a las líneas celulares del CHC activa la AMPK, e inhibe el crecimiento del tumor. Igualmente bloquea el ciclo celular, la apoptosis y la producción de IL-6. Sin embargo, a pesar de los efectos explicados, ensayos aleatorios controlados no han mostrado aún sus efectos significativos. En pacientes con diabetes y CHC tratados con RFA, la metformina redujo la aparición de CHC y muerte relacionada con el mismo ⁽¹⁷⁵⁾.

Vitamina E: La AASLD (American Association for the Study of Liver Diseases) recomienda tratar la EHNA con vitamina E en una dosis de 800 UI / d. Esta recomendación se basa en un estudio aleatorio de dos años que demostró una mejoría de las cifras de transaminasas, pero que sin embargo, no demostró una mejoría en la fibrosis hepática ⁽¹⁷⁶⁾.

Pioglitazona: Agonista del receptor de peroxisoma-proliferador- activado gamma (PPAR γ) ⁽¹¹⁾. Regula el metabolismo de los lípidos y su activación suprime la peroxidación lipídica hepática, reduce la producción de citoquinas proinflamatorias hepáticas, FNT - α e IL-6 ⁽¹⁷⁷⁾. Su uso está indicado como un antioxidante para tratar la EHNA ⁽¹⁷⁸⁾, aunque no se comprobó una mejoría en la actividad histológica.

Hidrógeno: El hidrógeno molecular (H₂) tiene efectos antioxidantes potentes y selectivos, eliminando los radicales hidroxilo tóxicos ⁽⁸⁹⁾. Puede penetrar en las

91

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

membranas biológicas, difundirse en el citosol y alcanzar fácilmente el núcleo donde puede proteger el ADN nuclear y prevenir el daño mitocondrial. Estudios realizados en ratones, el hidrógeno es eficaz contra el CHC inducido por dietilnitrosamina asociado a diabetes tipo 1 y EHNA ⁽¹⁷⁹⁾.

L-carnitina: nutriente esencial que convierte la grasa en energía en las mitocondrias y mejora el daño hepático. Actúa como un transportador de ácidos grasos a través de la membrana mitocondrial jugando un papel importante en el metabolismo de los lípidos, ya que es un cofactor esencial para la β -oxidación de los ácidos grasos al facilitar el transporte de los ácidos grasos de cadena larga y su capacidad para activar la carnitina acil-transferasa, (enzima clave en la oxidación de los ácidos grasos) ⁽⁸⁹⁾. La suplementación con L-carnitina puede mejorar los niveles de glucosa en plasma en pacientes con EHNA, perfiles lipídicos y manifestaciones histológicas ⁽¹⁸⁰⁾. Sin embargo se precisan más ensayos clínicos y con poblaciones mayores para evaluar los efectos de la L-carnitina en la hepatocarcinogénesis.

Se ha informado de compuestos naturales como el resveratrol, presente en las uvas y el vino tinto, que presenta propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, y podrían desempeñar un papel importante en la protección del hígado contra las neoplasias inducidas por carcinógenos; previniendo la tumorogénesis hepática inducida por dietilnitrosamina (DENA) en ratas ^(181, 182).

Dentro de todo este contexto, está claramente demostrado los efectos del estrés oxidativo en la hepatocarcinogénesis, y que la determinación de los biomarcadores oxidativos en el plasma puede ayudar a predecir el pronóstico esperado con el TH; sabiendo que los órganos son un bien limitado y preciado, por lo que se debe condicionar su uso a pacientes con una clara supervivencia.

Clásicamente se han utilizado como variables pronósticas, factores macro-morfológicos medidos antes del TH para estimar los resultados: tamaño tumoral, número de tumores, grado de diferenciación celular, invasión microvascular y macrovascular hepática, criterios de Milán y el grado de infiltración entre otros.

Como se ha explicado previamente el más frecuentemente analizado es el valor sérico de AFP. Sin embargo, han sido publicados diversos estudios con valores elevados en sangre previos al TH de otros biomarcadores, relacionándolos con la supervivencia del paciente. Entre ellos tenemos: MDA ⁽¹⁸³⁾ que motivó la realización del presente estudio y que abrió una línea de investigación en la determinación de biomarcadores en el CHC previo al TH en el HUNSC; la CAT (Capacidad Antioxidante Total) ⁽¹⁸⁴⁾; CCKK-18

92

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

(Serum Caspase-Cleaved Cytokeratin-18)⁽¹⁸⁵⁾; sCD40L (forma soluble del CD40L)⁽¹⁸⁶⁾; sustancia P⁽¹⁸⁷⁾; PCR^(188, 189); VEGF (Factor de Crecimiento Endotelial vascular)⁽¹⁹⁰⁾; RNL (Relación Neutrófilo Linfocito)⁽¹⁹¹⁾ y RPL (Relación plaquetas linfocitos)⁽¹⁹¹⁾ en sangre; alta expresión del ARNm de h-TERT (ARN mensajero Human telomerase reverse transcriptase) y DKK1 (Dickkopf-1)⁽¹⁹²⁾. Además, se ha encontrado una asociación entre el aumento de la recurrencia del CHC y los altos niveles en sangre de Desgamma-carboxi protrombina^(193, 194), y la alta expresión del CHC de GPC-3 (Glipicano 3)⁽¹⁹⁵⁾, E-cadherina⁽¹⁹⁶⁾ y beta-catenina⁽¹⁹⁶⁾.

Los estudios clínicos y epidemiológicos realizados en diversos lugares de la geografía mundial han demostrado que el CHC supone una elevada tasa de morbimortalidad con un elevado coste económico. Los avances científicos en el conocimiento de su fisiopatología, el diagnóstico precoz y la ejecución de tratamientos basados en protocolos durante las diferentes fases del proceso de la enfermedad, entre los que se encuentra el TH, han demostrado beneficios clínicos inobjetables. Además, la distribución de los recursos de una manera coste-efectiva, es una parte esencial en la gestión de los servicios de salud.

El descubrimiento de esta serie de biomarcadores ya comentados en la detección, pronóstico, riesgo de recurrencia, etc..., han sido de gran utilidad para los facultativos que se enfrentan en su práctica clínica diaria con esos pacientes. La detección de un biomarcador, como el desarrollado en la presente tesis, podría proporcionar una visión muy atractiva en la optimización de la terapéutica aplicada. La revisión de los estudios publicados en los pacientes con enfermedad crónica avanzada y CHC, objetivando un aumento de la actividad oxidativa, mediante la peroxidación lipídica demostrada por los niveles elevados de MDA; junto con los resultados obtenidos por nuestro equipo con valores de MDA por encima de 3.37 nmol/mL podría ser una de las claves para predecir el riesgo de muerte al año del TH, siendo por ello una aportación novedosa de esta tesis doctoral. Sin embargo, no podemos olvidar, que se precisan de nuevos estudios con mayor número de pacientes, un diseño prospectivo y multicéntrico. También es importante decir, que con la irrupción de los nuevos fármacos para el tratamiento del VHC, la respuesta viral sostenida viene asociada a una disminución de la mortalidad y progresión de la fibrosis; por lo que a la larga la necesidad del TH por esta causa irá en descenso. Para el valor de corte comentado, la sensibilidad de la prueba fue del 80%, la especificidad del 61%, el VPP fue del 21% y el VPN del 96%.

Finalmente comentar, que como los pacientes fallecidos al año del TH mostraron

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

niveles más altos de MDA en el suero antes del trasplante que los pacientes sobrevivientes, se podría plantear la realización de diferentes ensayos clínicos con el uso de medicamentos con efectos antioxidantes con la finalidad de aumentar la supervivencia, especialmente en aquellos con un estado oxidativo más alto.

94

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42



Lección de anatomía del Doctor Nicolaes Tulp (1632). Rembrandt.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

X. LIMITACIONES

El presente trabajo cuenta con ciertas limitaciones:

1. Al tratarse de un estudio unicéntrico, los resultados no pueden ser extrapolados a pacientes de otros centros.
2. La determinación de otros biomarcadores relacionados con el estado oxidativo, podría ser adecuado realizarse para evaluar mejor los resultados.
3. Otros factores potencialmente confusos no relacionados con la enfermedad (por ejemplo, la dieta) podrían haber afectado los niveles séricos de MDA. El tratamiento previo del CHC mediante terapia de ablación local con RFA, TACE, etc..., también podrían haber afectado los resultados.
4. La asociación que encontramos entre los niveles elevados de MDA en suero y la reducción de la supervivencia no implica necesariamente causalidad y no hemos analizado el impacto de los moduladores de fármacos del estado oxidante. Por lo tanto, los medicamentos antioxidantes pueden no afectar el pronóstico.
5. Al ser un número pequeño proporcionalmente de pacientes fallecidos, no pudimos cruzar más variables que son claramente predictivas de aumento de la mortalidad post-TH ni estimar la mortalidad a los tres, cinco y diez años.
6. Del donante hepático, sólo recogimos como variable de estudio la edad, pero es bien conocida la existencia de otras variables pronósticas como la causa de muerte del donante, niveles séricos de sodio, comorbilidades, etc.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

XI. CONCLUSIONES

1. Los pacientes con carcinoma hepatocelular que sobreviven y fallecen durante el primer año del trasplante hepático presentan niveles séricos más elevados de malondialdehído que los sujetos sanos.
2. Los pacientes con carcinoma hepatocelular que fallecen tienen niveles séricos más elevados de malondialdehído que los que sobreviven.
3. De las variables clínicas, sólo la edad del donante se relacionó con la supervivencia al año del trasplante hepático.
4. Los niveles séricos de malondialdehído pueden ser utilizados como un biomarcador para predecir la supervivencia durante el primer año del trasplante hepático.
5. En base a los resultados del presente trabajo y como línea futura de investigación apoyada en los resultados obtenidos, sería interesante la realización de ensayos clínicos mediante la aplicación de agentes antioxidantes con el propósito de intentar mejorar el estado oxidativo y, por ende, la supervivencia de los pacientes con carcinoma hepatocelular sometidos a trasplante hepático.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

XII. BIBLIOGRAFÍA

1. Zhu RX, Seto WK, Lai CL, Yuen MF. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma in the Asia-Pacific Region. *Gut Liver*. 2016;10(3):332-9.
2. Bodzin AS, Busuttill RW. Hepatocellular carcinoma: Advances in diagnosis, management, and long term outcome. *World journal of hepatology*. 2015;7(9):1157-67.
3. Guerrero-Misas M, Rodriguez-Peralvarez M, De la Mata M. Strategies to improve outcome of patients with hepatocellular carcinoma receiving a liver transplantation. *World journal of hepatology*. 2015;7(4):649-61.
4. Slotta JE, Kollmar O, Ellenrieder V, Ghadimi BM, Homayounfar K. Hepatocellular carcinoma: Surgeon's view on latest findings and future perspectives. *World journal of hepatology*. 2015;7(9):1168-83.
5. Gomaa AI, Waked I. Recent advances in multidisciplinary management of hepatocellular carcinoma. *World journal of hepatology*. 2015;7(4):673-87.
6. Clark T, Maximin S, Meier J, Pokharel S, Bhargava P. Hepatocellular Carcinoma: Review of Epidemiology, Screening, Imaging Diagnosis, Response Assessment, and Treatment. *Current problems in diagnostic radiology*. 2015;44(6):479-86.
7. Toyoda H, Kumada T, Tada T, Sone Y, Kaneoka Y, Maeda A. Tumor Markers for Hepatocellular Carcinoma: Simple and Significant Predictors of Outcome in Patients with HCC. *Liver cancer*. 2015;4(2):126-36.
8. Cescon M, Bertuzzo VR, Ercolani G, Ravaioli M, Odaldi F, Pinna AD. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: role of inflammatory and immunological state on recurrence and prognosis. *World journal of gastroenterology*. 2013;19(48):9174-82.
9. Clavien P-A, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *The lancet oncology*. 2012;13(1):e11-e22.
10. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2012;56(4):908-43.
11. Takaki A, Yamamoto K. Control of oxidative stress in hepatocellular carcinoma: Helpful or harmful? *World journal of hepatology*. 2015;7(7):968-79.

100

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJl0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

12. Choi J, Corder NL, Koduru B, Wang Y. Oxidative stress and hepatic Nox proteins in chronic hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *Free radical biology & medicine*. 2014;72:267-84.
13. Marra M, Sordelli IM, Lombardi A, Lamberti M, Tarantino L, Giudice A, et al. Molecular targets and oxidative stress biomarkers in hepatocellular carcinoma: an overview. *Journal of translational medicine*. 2011;9:171.
14. Hoshida Y. Molecular signatures and prognosis of hepatocellular carcinoma. *Minerva gastroenterologica e dietologica*. 2011;57(3):311-22.
15. Yahya RS, Ghanem OH, Foyouh AA, Atwa M, Enany SA. Role of interleukin-8 and oxidative stress in patients with hepatocellular carcinoma. *Clinical laboratory*. 2013;59(9-10):969-76.
16. Zhao J, Zhao Y, Wang H, Gu X, Ji J, Gao C. Association between metabolic abnormalities and HBV related hepatocellular carcinoma in Chinese: a cross-sectional study. *Nutrition journal*. 2011;10:49.
17. Tsai SM, Lin SK, Lee KT, Hsiao JK, Huang JC, Wu SH, et al. Evaluation of redox statuses in patients with hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *Annals of clinical biochemistry*. 2009;46(Pt 5):394-400.
18. Czeczot H, Scibior D, Skrzycki M, Podsiad M. Glutathione and GSH-dependent enzymes in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Acta biochimica Polonica*. 2006;53(1):237-42.
19. World Health Organization. Cancer Fact sheet N° 297. Mortality database.
20. Verslype C, Rosmorduc O, Rougier P. Hepatocellular carcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2012;23 Suppl 7:vii41-8.
21. Tang A, Hallouch O, Chernyak V, Kamaya A, Sirlin CB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: target population for surveillance and diagnosis. *Abdominal radiology (New York)*. 2017.
22. Heimbach J, Kulik LM, Finn R, Sirlin CB, Abecassis M, Roberts LR, et al. Aasld guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2017.
23. Zamor PJ, deLemos AS, Russo MW. Viral hepatitis and hepatocellular carcinoma: etiology and management. *Journal of gastrointestinal oncology*. 2017;8(2):229-42.

101

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJl0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

24. Mittal S, El-Serag HB. Epidemiology of hepatocellular carcinoma: consider the population. *Journal of clinical gastroenterology*. 2013;47 Suppl:S2-6.
25. Pezzuto F, Buonaguro L, Buonaguro FM, Tornesello ML. Frequency and geographic distribution of TERT promoter mutations in primary hepatocellular carcinoma. *Infectious agents and cancer*. 2017;12:27.
26. Wang SH, Yeh SH, Lin WH, Yeh KH, Yuan Q, Xia NS, et al. Estrogen receptor alpha represses transcription of HBV genes via interaction with hepatocyte nuclear factor 4alpha. *Gastroenterology*. 2012;142(4):989-98 e4.
27. Seitz HK, Wang XD. The role of cytochrome P450 2E1 in ethanol-mediated carcinogenesis. *Sub-cellular biochemistry*. 2013;67:131-43.
28. Seitz HK, Stickel F. Risk factors and mechanisms of hepatocarcinogenesis with special emphasis on alcohol and oxidative stress. *Biological chemistry*. 2006;387(4):349-60.
29. Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology*. 2011;141(5):1572-85.
30. Fonseca J, Nunes G, Fonseca C, Canhoto M, Barata AT, Santos CA. Comment to: "EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease". *J Hepatol*. 2017;66(2):465-6.
31. European Association for the Study of the L, European Association for the Study of D, European Association for the Study of O. EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016;64(6):1388-402.
32. Torres DM, Harrison SA. Nonalcoholic steatohepatitis and noncirrhotic hepatocellular carcinoma: fertile soil. *Seminars in liver disease*. 2012;32(1):30-8.
33. Petta S, Craxi A. Hepatocellular carcinoma and non-alcoholic fatty liver disease: from a clinical to a molecular association. *Current pharmaceutical design*. 2010;16(6):741-52.
34. Qian GS, Ross RK, Yu MC, Yuan JM, Gao YT, Henderson BE, et al. A follow-up study of urinary markers of aflatoxin exposure and liver cancer risk in Shanghai, People's Republic of China. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 1994;3(1):3-10.
35. Niu ZS, Niu XJ, Wang WH. Genetic alterations in hepatocellular carcinoma: An update. *World journal of gastroenterology*. 2016;22(41):9069-95.

102

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

36. Kanda M, Sugimoto H, Kodera Y. Genetic and epigenetic aspects of initiation and progression of hepatocellular carcinoma. *World journal of gastroenterology*. 2015;21(37):10584-97.
37. McGlynn KA, London WT. Epidemiology and natural history of hepatocellular carcinoma. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2005;19(1):3-23.
38. Steinberg KK, Cogswell ME, Chang JC, Caudill SP, McQuillan GM, Bowman BA, et al. Prevalence of C282Y and H63D mutations in the hemochromatosis (HFE) gene in the United States. *Jama*. 2001;285(17):2216-22.
39. van Ginkel WG, Pennings JP, van Spronsen FJ. Liver Cancer in Tyrosinemia Type 1. *Advances in experimental medicine and biology*. 2017;959:101-9.
40. Shiani A, Narayanan S, Pena L, Friedman M. The Role of Diagnosis and Treatment of Underlying Liver Disease for the Prognosis of Primary Liver Cancer. *Cancer control : journal of the Moffitt Cancer Center*. 2017;24(3):1073274817729240.
41. Abdel-Rahman O, Helbling D, Schob O, Eltobgy M, Mohamed H, Schmidt J, et al. Cigarette smoking as a risk factor for the development of and mortality from hepatocellular carcinoma: An updated systematic review of 81 epidemiological studies. *Journal of evidence-based medicine*. 2017;10(4):245-54.
42. Chuang SC, Lee YC, Hashibe M, Dai M, Zheng T, Boffetta P. Interaction between cigarette smoking and hepatitis B and C virus infection on the risk of liver cancer: a meta-analysis. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2010;19(5):1261-8.
43. www.40principalesenfermedades.com/principales_enfermedades/información/159html .
44. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017;389(10064):56-66.
45. Beaugrand M, N'Kontchou G, Seror O, Ganne N, Trinchet JC. Local/regional and systemic treatments of hepatocellular carcinoma. *Seminars in liver disease*. 2005;25(2):201-11.
46. Lee JM, Zech CJ, Bolondi L, Jonas E, Kim MJ, Matsui O, et al. Consensus report of the 4th International Forum for Gadolinium-Ethoxybenzyl-Diethylenetriamine

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJl0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

Pentaacetic Acid Magnetic Resonance Imaging. Korean journal of radiology. 2011;12(4):403-15.

47. Forner A, Reig M, Varela M, Burrel M, Feliu J, Briceno J, et al. [Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Update consensus document from the AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI and SETH]. Medicina clinica. 2016;146(11):511.e1-.e22.

48. Forner A, Vilana R, Ayuso C, Bianchi L, Sole M, Ayuso JR, et al. Diagnosis of hepatic nodules 20 mm or smaller in cirrhosis: Prospective validation of the noninvasive diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma. Hepatology (Baltimore, Md). 2008;47(1):97-104.

49. Piscaglia F, Svegliati-Baroni G, Barchetti A, Pecorelli A, Marinelli S, Tiribelli C, et al. Clinical patterns of hepatocellular carcinoma in nonalcoholic fatty liver disease: A multicenter prospective study. Hepatology (Baltimore, Md). 2016;63(3):827-38.

50. Jelic S, Sotiropoulos GC. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology. 2010;21 Suppl 5:v59-64.

51. Llovet JM, Bru C, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. Seminars in liver disease. 1999;19(3):329-38.

52. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. The British journal of surgery. 1973;60(8):646-9.

53. Blei AT, Cordoba J. Hepatic Encephalopathy. The American journal of gastroenterology. 2001;96(7):1968-76.

54. Ochoa-Sanchez R, Rose CF. Pathogenesis of Hepatic Encephalopathy in Chronic Liver Disease. Journal of clinical and experimental hepatology. 2018;8(3):262-71.

55. Gorg B, Qvartskhava N, Bidmon HJ, Palomero-Gallagher N, Kircheis G, Zilles K, et al. Oxidative stress markers in the brain of patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy. Hepatology (Baltimore, Md). 2010;52(1):256-65.

56. 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 (Baltimore, Md). 2001;33(2):464-70.

57. Freeman RB, Jr., Wiesner RH, Harper A, McDiarmid SV, Lake J, Edwards E, et al. The new liver allocation system: moving toward evidence-based transplantation policy. Liver transplantation : official publication of the American Association for the

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJl0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

- Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society. 2002;8(9):851-8.
58. Sorensen JB, Klee M, Palshof T, Hansen HH. Performance status assessment in cancer patients. An inter-observer variability study. Br J Cancer. 1993;67(4):773-5.
59. Verger E, Salamero M, Conill C. Can Karnofsky performance status be transformed to the Eastern Cooperative Oncology Group scoring scale and vice versa? Eur J Cancer. 1992;28A(8-9):1328-30.
60. Faria SC, Szklaruk J, Kaseb AO, Hassabo HM, Elsayes KM. TNM/Okuda/Barcelona/UNOS/CLIP International Multidisciplinary Classification of Hepatocellular Carcinoma: concepts, perspectives, and radiologic implications. Abdominal imaging. 2014;39(5):1070-87.
61. Liver EAFTSOT. EASL–EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. Journal of hepatology. 2012;56(4):908-43.
62. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet. 2018;391(10127):1301-14.
63. Graf D, Vallbohmer D, Knoefel WT, Kropil P, Antoch G, Sagir A, et al. Multimodal treatment of hepatocellular carcinoma. European journal of internal medicine. 2014;25(5):430-7.
64. Roayaie S, Obeidat K, Sposito C, Mariani L, Bhoori S, Pellegrinelli A, et al. Resection of hepatocellular cancer ≤ 2 cm: results from two Western centers. Hepatology (Baltimore, Md). 2013;57(4):1426-35.
65. Cabibbo G, Enea M, Attanasio M, Bruix J, Craxi A, Camma C. A meta-analysis of survival rates of untreated patients in randomized clinical trials of hepatocellular carcinoma. Hepatology (Baltimore, Md). 2010;51(4):1274-83.
66. Abou-Alfa GK, Schwartz L, Ricci S, Amadori D, Santoro A, Figer A, et al. Phase II study of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2006;24(26):4293-300.
67. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet. 2012;379(9822):1245-55.
68. Lang H, Sotiropoulos GC, Domland M, Fruhauf NR, Paul A, Husing J, et al. Liver resection for hepatocellular carcinoma in non-cirrhotic liver without underlying viral hepatitis. The British journal of surgery. 2005;92(2):198-202.

105

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

69. Oliveira CP, Stefano JT, Carrilho FJ. Clinical patterns of hepatocellular carcinoma (HCC) in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a multicenter prospective study. *Hepatobiliary surgery and nutrition*. 2017;6(5):350-2.
70. Heimbach JK, Kulik LM, Finn RS, Sirlin CB, Abecassis MM, Roberts LR, et al. AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2018;67(1):358-80.
71. 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(11):693-9.
72. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *The Lancet Oncology*. 2012;13(1):e11-22.
73. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Watson JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2001;33(6):1394-403.
74. Mazzaferro V, Llovet JM, Miceli R, Bhoori S, Schiavo M, Mariani L, et al. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. *The Lancet Oncology*. 2009;10(1):35-43.
75. Toso C, Asthana S, Bigam DL, Shapiro AM, Kneteman NM. Reassessing selection criteria prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma utilizing the Scientific Registry of Transplant Recipients database. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2009;49(3):832-8.
76. Ravaioli M, Grazi GL, Piscaglia F, Trevisani F, Cescon M, Ercolani G, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: results of down-staging in patients initially outside the Milan selection criteria. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*. 2008;8(12):2547-57.
77. Yao FY, Mehta N, Flemming J, Dodge J, Hameed B, Fix O, et al. Downstaging of hepatocellular cancer before liver transplant: long-term outcome compared to tumors within Milan criteria. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2015;61(6):1968-77.
78. Chapman WC, Majella Doyle MB, Stuart JE, Vachharajani N, Crippin JS, Anderson CD, et al. Outcomes of neoadjuvant transarterial chemoembolization to

106

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

downstage hepatocellular carcinoma before liver transplantation. *Annals of surgery*. 2008;248(4):617-25.

79. Barakat O, Wood RP, Ozaki CF, Ankoma-Sey V, Galati J, Skolkin M, et al. Morphological features of advanced hepatocellular carcinoma as a predictor of downstaging and liver transplantation: an intention-to-treat analysis. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society*. 2010;16(3):289-99.

80. Lencioni R, Crocetti L. Local-regional treatment of hepatocellular carcinoma. *Radiology*. 2012;262(1):43-58.

81. Germani G, Pleguezuelo M, Gurusamy K, Meyer T, Isgro G, Burroughs AK. Clinical outcomes of radiofrequency ablation, percutaneous alcohol and acetic acid injection for hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *J Hepatol*. 2010;52(3):380-8.

82. Peng ZW, Lin XJ, Zhang YJ, Liang HH, Guo RP, Shi M, et al. Radiofrequency ablation versus hepatic resection for the treatment of hepatocellular carcinomas 2 cm or smaller: a retrospective comparative study. *Radiology*. 2012;262(3):1022-33.

83. Takayama T, Makuuchi M, Kojiro M, Lauwers GY, Adams RB, Wilson SR, et al. Early hepatocellular carcinoma: pathology, imaging, and therapy. *Annals of surgical oncology*. 2008;15(4):972-8.

84. Wang X, Hu Y, Ren M, Lu X, Lu G, He S. Efficacy and Safety of Radiofrequency Ablation Combined with Transcatheter Arterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinomas Compared with Radiofrequency Ablation Alone: A Time-to-Event Meta-Analysis. *Korean journal of radiology*. 2016;17(1):93-102.

85. Qi X, Zhao Y, Li H, Guo X, Han G. Management of hepatocellular carcinoma: an overview of major findings from meta-analyses. *Oncotarget*. 2016;7(23):34703-51.

86. Shibata T, Iimuro Y, Yamamoto Y, Maetani Y, Ametani F, Itoh K, et al. Small hepatocellular carcinoma: comparison of radio-frequency ablation and percutaneous microwave coagulation therapy. *Radiology*. 2002;223(2):331-7.

87. Poulou LS, Botsa E, Thanou I, Ziakas PD, Thanos L. Percutaneous microwave ablation vs radiofrequency ablation in the treatment of hepatocellular carcinoma. *World journal of hepatology*. 2015;7(8):1054-63.

88. Francica G, Petrolati A, Di Stasio E, Pacella S, Stasi R, Pacella CM. Effectiveness, safety, and local progression after percutaneous laser ablation for hepatocellular carcinoma nodules up to 4 cm are not affected by tumor location. *AJR American journal of roentgenology*. 2012;199(6):1393-401.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJl0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

89. Wang C, Wang H, Yang W, Hu K, Xie H, Hu KQ, et al. Multicenter randomized controlled trial of percutaneous cryoablation versus radiofrequency ablation in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2015;61(5):1579-90.
90. Huo YR, Eslick GD. Transcatheter Arterial Chemoembolization Plus Radiotherapy Compared With Chemoembolization Alone for Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA oncology*. 2015;1(6):756-65.
91. Tsochatzis EA, Germani G, Burroughs AK. Transarterial chemoembolization, transarterial chemotherapy, and intra-arterial chemotherapy for hepatocellular carcinoma treatment. *Seminars in oncology*. 2010;37(2):89-93.
92. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182-236.
93. Lencioni R, de Baere T, Soulen MC, Rilling WS, Geschwind JF. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2016;64(1):106-16.
94. Raoul JL, Sangro B, Forner A, Mazzaferro V, Piscaglia F, Bolondi L, et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization. *Cancer treatment reviews*. 2011;37(3):212-20.
95. Monier A, Guiu B, Duran R, Aho S, Bize P, Deltenre P, et al. Liver and biliary damages following transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma: comparison between drug-eluting beads and lipiodol emulsion. *European radiology*. 2017;27(4):1431-9.
96. Bolondi L, Burroughs A, Dufour JF, Galle PR, Mazzaferro V, Piscaglia F, et al. Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) Hepatocellular Carcinoma: proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions. *Seminars in liver disease*. 2012;32(4):348-59.
97. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2002;35(5):1164-71.
98. Lan T, Chang L, Rahmathullah MN, Wu L, Yuan YF. Comparative Efficacy of Interventional Therapies for Early-stage Hepatocellular Carcinoma: A PRISMA-compliant Systematic Review and Network Meta-analysis. *Medicine*. 2016;95(15):e3185.

108

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJl0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

99. Kallini JR, Gabr A, Salem R, Lewandowski RJ. Transarterial Radioembolization with Yttrium-90 for the Treatment of Hepatocellular Carcinoma. *Advances in therapy.* 2016;33(5):699-714.
100. Mazzaferro V, Sposito C, Bhoori S, Romito R, Chiesa C, Morosi C, et al. Yttrium-90 radioembolization for intermediate-advanced hepatocellular carcinoma: a phase 2 study. *Hepatology (Baltimore, Md).* 2013;57(5):1826-37.
101. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008;359(4):378-90.
102. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet.* 2018;391(10126):1163-73.
103. Medavaram S, Zhang Y. Emerging therapies in advanced hepatocellular carcinoma. *Experimental hematology & oncology.* 2018;7:17.
104. Wong LL. Current status of liver transplantation for hepatocellular cancer. *American journal of surgery.* 2002;183(3):309-16.
105. Third WHO Global Consultation on Organ Donation and Transplantation: striving to achieve self-sufficiency, March 23-25, 2010, Madrid, Spain. *Transplantation.* 2011;91 Suppl 11:S27-8.
106. ONT. Memoria ONT 2016 2016 [Available from: www.ont.es/infesp/Memoria/pdf.
107. ONT. Dossier de Actividad de Trasplante hepático España 2016 2016 [Available from: www.ont.es/infesp/Memoria/20Hepático/20202016.pdf.
108. Frijhoff J, Winyard PG, Zarkovic N, Davies SS, Stocker R, Cheng D, et al. Clinical Relevance of Biomarkers of Oxidative Stress. *Antioxidants & redox signaling.* 2015;23(14):1144-70.
109. Kurutas EB. The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state. *Nutrition journal.* 2016;15(1):71.
110. Maldonado OJn, E.; Guapillo, M.; Ceballos, G. y Méndez E. . Radicales libres y su papel en las enfermedades crónico-degenerativas. *Rev Med UV.* 2010(Julio-Diciembre):32-8.
111. Di Meo S, Reed TT, Venditti P, Victor VM. Role of ROS and RNS Sources in Physiological and Pathological Conditions. *Oxidative medicine and cellular longevity.* 2016;2016:1245049.

109

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

112. Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free radical biology & medicine*. 1991;11(1):81-128.
113. Gallelli CA, Calcagnini S, Romano A, Koczwara JB, de Ceglia M, Dante D, et al. Modulation of the Oxidative Stress and Lipid Peroxidation by Endocannabinoids and Their Lipid Analogues. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 2018;7(7).
114. Valko M, Morris H, Cronin MT. Metals, toxicity and oxidative stress. *Curr Med Chem*. 2005;12(10):1161-208.
115. Kew MC, Asare GA. Dietary iron overload in the African and hepatocellular carcinoma. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*. 2007;27(6):735-41.
116. Moyo VM, Makunike R, Gangaidzo IT, Gordeuk VR, McLaren CE, Khumalo H, et al. African iron overload and hepatocellular carcinoma (HA-7-0-080). *European journal of haematology*. 1998;60(1):28-34.
117. Maron BA, Michel T. Subcellular localization of oxidants and redox modulation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2012;76(11):2497-512.
118. Cederbaum AI. Molecular mechanisms of the microsomal mixed function oxidases and biological and pathological implications. *Redox biology*. 2015;4:60-73.
119. Draper HH, Hadley M. Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods in enzymology*. 1990;186:421-31.
120. Dalle-Donne I, Rossi R, Colombo R, Giustarini D, Milzani A. Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clinical chemistry*. 2006;52(4):601-23.
121. Mañon WG, G.; Núñez, A. . Biomarcadores del estrés oxidativo en la terapia antioxidante. *Journal of Pharmacy and Pharmacognosy Research*. 2016;4 (2):62-83.
122. Lorente L, Martin MM, Abreu-Gonzalez P, Dominguez-Rodriguez A, Labarta L, Diaz C, et al. Sustained high serum malondialdehyde levels are associated with severity and mortality in septic patients. *Crit Care*. 2013;17(6):R290.
123. Saito H, Hayashi H. Transformation rate between ferritin and hemosiderin assayed by serum ferritin kinetics in patients with normal iron stores and iron overload. *Nagoya journal of medical science*. 2015;77(4):571-83.
124. Matsuzawa-Nagata N, Takamura T, Ando H, Nakamura S, Kurita S, Misu H, et al. Increased oxidative stress precedes the onset of high-fat diet-induced insulin resistance and obesity. *Metabolism: clinical and experimental*. 2008;57(8):1071-7.

110

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

125. Hosel M, Quasdorff M, Wiegmann K, Webb D, Zedler U, Broxtermann M, et al. Not interferon, but interleukin-6 controls early gene expression in hepatitis B virus infection. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2009;50(6):1773-82.
126. Hu W, Feng Z, Eveleigh J, Iyer G, Pan J, Amin S, et al. The major lipid peroxidation product, trans-4-hydroxy-2-nonenal, preferentially forms DNA adducts at codon 249 of human p53 gene, a unique mutational hotspot in hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis*. 2002;23(11):1781-9.
127. Jungst C, Cheng B, Gehrke R, Schmitz V, Nischalke HD, Ramakers J, et al. Oxidative damage is increased in human liver tissue adjacent to hepatocellular carcinoma. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2004;39(6):1663-72.
128. Maki A, Kono H, Gupta M, Asakawa M, Suzuki T, Matsuda M, et al. Predictive power of biomarkers of oxidative stress and inflammation in patients with hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinoma. *Annals of surgical oncology*. 2007;14(3):1182-90.
129. Paradies G, Paradies V, Ruggiero FM, Petrosillo G. Oxidative stress, cardiolipin and mitochondrial dysfunction in nonalcoholic fatty liver disease. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(39):14205-18.
130. Gentric G, Maillet V, Paradis V, Couton D, L'Hermitte A, Panasyuk G, et al. Oxidative stress promotes pathologic polyploidization in nonalcoholic fatty liver disease. *The Journal of clinical investigation*. 2015;125(3):981-92.
131. Bosch J, Abraldes JG, Albillos A, Aracil C, Banares R, Berzigotti A, et al. [Portal hypertension: recommendations for evaluation and treatment: consensus document sponsored by the Spanish Association for the Study of the Liver (AEEH) and the Biomedical Research Network Center for Liver and Digestive Diseases(CIBERehd)]. *Gastroenterologia y hepatologia*. 2012;35(6):421-50.
132. Hirohashi TI, K.G.; Kojiro, M. and Wanless, IR. Pathology and genetics of tumours of the digestive system. . In: Hamilton SR, Aalton LA (eds) *World Health Organization Classification of tumours Lyon: IARC . 2000:p. 157-72.*
133. Herrero JI, Pardo F, Quiroga J, Rotellar F. [Liver transplantation]. *Anales del sistema sanitario de Navarra*. 2006;29 Suppl 2:93-104.
134. Kikugawa K, Kojima T, Yamaki S, Kosugi H. Interpretation of the thiobarbituric acid reactivity of rat liver and brain homogenates in the presence of ferric ion and ethylenediaminetetraacetic acid. *Anal Biochem*. 1992;202(2):249-55.

111

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

135. Youden WJ. Index for rating diagnostic tests. *Cancer*. 1950;3(1):32-5.
136. Sener G, Toklu H, Kapucu C, Ercan F, Erkanli G, Kacmaz A, et al. Melatonin protects against oxidative organ injury in a rat model of sepsis. *Surgery today*. 2005;35(1):52-9.
137. Orci LA, Berney T, Majno PE, Lacotte S, Oldani G, Morel P, et al. Donor characteristics and risk of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *The British journal of surgery*. 2015;102(10):1250-7.
138. Montalti R, Mimmo A, Rompianesi G, Di Gregorio C, Serra V, Cautero N, et al. Absence of viable HCC in the native liver is an independent protective factor of tumor recurrence after liver transplantation. *Transplantation*. 2014;97(2):220-6.
139. Suzuki Y, Imai K, Takai K, Hanai T, Hayashi H, Naiki T, et al. Hepatocellular carcinoma patients with increased oxidative stress levels are prone to recurrence after curative treatment: a prospective case series study using the d-ROM test. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2013;139(5):845-52.
140. Meyskens FL, Jr., Buckmeier JA, McNulty SE, Tohidian NB. Activation of nuclear factor-kappa B in human metastatic melanomacells and the effect of oxidative stress. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 1999;5(5):1197-202.
141. Kamiyama T, Yokoo H, Furukawa J, Kurogochi M, Togashi T, Miura N, et al. Identification of novel serum biomarkers of hepatocellular carcinoma using glycomic analysis. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 2013;57(6):2314-25.
142. Goode HF, Webster NR, Howdle PD, Leek JP, Lodge JP, Sadek SA, et al. Reperfusion injury, antioxidants and hemodynamics during orthotopic liver transplantation. *Hepatology (Baltimore, Md)*. 1994;19(2):354-9.
143. Gonenc A, Ozkan Y, Torun M, Simsek B. Plasma malondialdehyde (MDA) levels in breast and lung cancer patients. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2001;26(2):141-4.
144. Yeh CC, Hou MF, Tsai SM, Lin SK, Hsiao JK, Huang JC, et al. Superoxide anion radical, lipid peroxides and antioxidant status in the blood of patients with breast cancer. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*. 2005;361(1-2):104-11.
145. Trevisani F, Caraceni P, Simoncini M, Micati M, Domenicali M, Dazzani F, et al. Evidence of oxidative imbalance in long-term liver transplant patients. *Digestive and*

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJl0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

liver disease : official journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver. 2002;34(4):279-84.

146. Thorat VN, Suryakar AN, Naik P, Tiwale BM. Total antioxidant capacity and lipid peroxidation in liver transplantation. Indian journal of clinical biochemistry : IJCB. 2009;24(1):102-4.

147. Vali L, Hahn O, Kupcsulik P, Drahos A, Sarvary E, Szentmihalyi K, et al. Oxidative stress with altered element content and decreased ATP level of erythrocytes in hepatocellular carcinoma and colorectal liver metastases. European journal of gastroenterology & hepatology. 2008;20(5):393-8.

148. Teng F, Wang GH, Tao YF, Guo WY, Wang ZX, Ding GS, et al. Criteria-specific long-term survival prediction model for hepatocellular carcinoma patients after liver transplantation. World journal of gastroenterology. 2014;20(31):10900-7.

149. Dumitra S, Alabbad SI, Barkun JS, Dumitra TC, Coutsinos D, Metrakos PP, et al. Hepatitis C infection and hepatocellular carcinoma in liver transplantation: a 20-year experience. HPB : the official journal of the International Hepato Pancreato Biliary Association. 2013;15(9):724-31.

150. Ninomiya M, Shirabe K, Facciuto ME, Schwartz ME, Florman SS, Yoshizumi T, et al. Comparative study of living and deceased donor liver transplantation as a treatment for hepatocellular carcinoma. Journal of the American College of Surgeons. 2015;220(3):297-304.e3.

151. Martínez Ares D, Suarez Lopez FJ, Souto Ruzo J, Otero Ferreiro A, Gomez Gutierrez M, Gonzalez Conde B, et al. Liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: factors implicated in tumor relapse. Revista espanola de enfermedades digestivas : organo oficial de la Sociedad Espanola de Patologia Digestiva. 2004;96(1):22-31.

152. Glauert HP, Calfee-Mason K, Stemm DN, Tharappel JC, Spear BT. Dietary antioxidants in the prevention of hepatocarcinogenesis: a review. Molecular nutrition & food research. 2010;54(7):875-96.

153. Clemente C, Elba S, Buongiorno G, Guerra V, D'Attoma B, Orlando A, et al. Manganese superoxide dismutase activity and incidence of hepatocellular carcinoma in patients with Child-Pugh class A liver cirrhosis: a 7-year follow-up study. Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver. 2007;27(6):791-7.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

154. Liu C, Zhou XS, Geng QM. [Evaluation oxygen free radicals related index before liver transplantation to forejudge prognosis]. Chinese critical care medicine. 2003;15(9):560-2.
155. Lorente L, Martin MM, Abreu-Gonzalez P, Ramos L, Argueso M, Caceres JJ, et al. Association between serum malondialdehyde levels and mortality in patients with severe brain trauma injury. Journal of neurotrauma. 2015;32(1):1-6.
156. Lorente L, Martin MM, Abreu-Gonzalez P, Perez-Cejas A, Ramos L, Argueso M, et al. Serum melatonin levels are associated with mortality in patients with malignant middle cerebral artery infarction. The Journal of international medical research. 2018;46(8):3268-77.
157. Lorente L, Martin MM, Abreu-Gonzalez P, Dominguez-Rodriguez A, Labarta L, Diaz C, et al. Prognostic value of malondialdehyde serum levels in severe sepsis: a multicenter study. PLoS One. 2013;8(1):e53741.
158. Varona MA, Del Pino JM, Barrera M, Arranz J, Hernandez BM, Perez HF, et al. Hepatocellular carcinoma and liver transplantation: a 12-year experience. Transplantation proceedings. 2009;41(3):1005-8.
159. Varona MA, Soriano A, Aguirre-Jaime A, Garrido S, Oton E, Diaz D, et al. Risk factors of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: accuracy of the alpha-fetoprotein model in a single-center experience. Transplantation proceedings. 2015;47(1):84-9.
160. Carrillo-Vico A, Lardone PJ, Naji L, Fernandez-Santos JM, Martin-Lacave I, Guerrero JM, et al. Beneficial pleiotropic actions of melatonin in an experimental model of septic shock in mice: regulation of pro-/anti-inflammatory cytokine network, protection against oxidative damage and anti-apoptotic effects. Journal of pineal research. 2005;39(4):400-8.
161. Lowes DA, Webster NR, Murphy MP, Galley HF. Antioxidants that protect mitochondria reduce interleukin-6 and oxidative stress, improve mitochondrial function, and reduce biochemical markers of organ dysfunction in a rat model of acute sepsis. British journal of anaesthesia. 2013;110(3):472-80.
162. Paskaloglu K, Sener G, Kapucu C, Ayanoglu-Dulger G. Melatonin treatment protects against sepsis-induced functional and biochemical changes in rat ileum and urinary bladder. Life sciences. 2004;74(9):1093-104.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

163. Kerman M, Cirak B, Ozguner MF, Dagtekin A, Sutcu R, Altuntas I, et al. Does melatonin protect or treat brain damage from traumatic oxidative stress? *Experimental brain research*. 2005;163(3):406-10.
164. Horakova L, Ondrejickova O, Bachrata K, Vajdova M. Preventive effect of several antioxidants after oxidative stress on rat brain homogenates. *General physiology and biophysics*. 2000;19(2):195-205.
165. Ozsuer H, Gorgulu A, Kiris T, Cobanoglu S. The effects of memantine on lipid peroxidation following closed-head trauma in rats. *Neurosurgical review*. 2005;28(2):143-7.
166. Fulia F, Gitto E, Cuzzocrea S, Reiter RJ, Dugo L, Gitto P, et al. Increased levels of malondialdehyde and nitrite/nitrate in the blood of asphyxiated newborns: reduction by melatonin. *Journal of pineal research*. 2001;31(4):343-9.
167. Gitto E, Karbownik M, Reiter RJ, Tan DX, Cuzzocrea S, Chiurazzi P, et al. Effects of melatonin treatment in septic newborns. *Pediatric research*. 2001;50(6):756-60.
168. Sahib AS, Al-Jawad FH, Alkaisy AA. Effect of antioxidants on the incidence of wound infection in burn patients. *Annals of burns and fire disasters*. 2010;23(4):199-205.
169. Ullegaddi R, Powers HJ, Gariballa SE. B-group vitamin supplementation mitigates oxidative damage after acute ischaemic stroke. *Clinical science (London, England : 1979)*. 2004;107(5):477-84.
170. Ullegaddi R, Powers HJ, Gariballa SE. Antioxidant supplementation enhances antioxidant capacity and mitigates oxidative damage following acute ischaemic stroke. *European journal of clinical nutrition*. 2005;59(12):1367-73.
171. Ullegaddi R, Powers HJ, Gariballa SE. Antioxidant supplementation with or without B-group vitamins after acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2006;30(2):108-14.
172. Saniova B, Drobny M, Lehotsky J, Sulaj M, Schudichova J. Biochemical and clinical improvement of cytotoxic state by amantadine sulphate. *Cellular and molecular neurobiology*. 2006;26(7-8):1475-82.
173. Hardie DG, Carling D, Carlson M. The AMP-activated/SNF1 protein kinase subfamily: metabolic sensors of the eukaryotic cell? *Annual review of biochemistry*. 1998;67:821-55.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

174. Motoshima H, Goldstein BJ, Igata M, Araki E. AMPK and cell proliferation--AMPK as a therapeutic target for atherosclerosis and cancer. *The Journal of physiology*. 2006;574(Pt 1):63-71.
175. Harris K, Smith L. Safety and efficacy of metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic hepatitis C. *The Annals of pharmacotherapy*. 2013;47(10):1348-52.
176. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2012;55(6):2005-23.
177. Wu CW, Chu ES, Lam CN, Cheng AS, Lee CW, Wong VW, et al. PPARgamma is essential for protection against nonalcoholic steatohepatitis. *Gene therapy*. 2010;17(6):790-8.
178. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med*. 2010;362(18):1675-85.
179. Kawai D, Takaki A, Nakatsuka A, Wada J, Tamaki N, Yasunaka T, et al. Hydrogen-rich water prevents progression of nonalcoholic steatohepatitis and accompanying hepatocarcinogenesis in mice. *Hepatology* (Baltimore, Md). 2012;56(3):912-21.
180. Malaguarnera M, Gargante MP, Russo C, Antic T, Vacante M, Malaguarnera M, et al. L-carnitine supplementation to diet: a new tool in treatment of nonalcoholic steatohepatitis--a randomized and controlled clinical trial. *The American journal of gastroenterology*. 2010;105(6):1338-45.
181. Rubiolo JA, Mithieux G, Vega FV. Resveratrol protects primary rat hepatocytes against oxidative stress damage: activation of the Nrf2 transcription factor and augmented activities of antioxidant enzymes. *European journal of pharmacology*. 2008;591(1-3):66-72.
182. Bishayee A, Barnes KF, Bhatia D, Darvesh AS, Carroll RT. Resveratrol suppresses oxidative stress and inflammatory response in diethylnitrosamine-initiated rat hepatocarcinogenesis. *Cancer prevention research (Philadelphia, Pa)*. 2010;3(6):753-63.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

183. Lorente L, Rodriguez ST, Sanz P, Abreu-Gonzalez P, Diaz D, Moreno AM, et al. Association between Pre-Transplant Serum Malondialdehyde Levels and Survival One Year after Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2016;17(4):500.
184. Lorente L, Rodriguez ST, Sanz P, Perez-Cejas A, Abreu-Gonzalez P, Padilla J, et al. Serum total antioxidant capacity prior to liver transplantation for hepatocellular carcinoma is associated with 1-year liver transplantation survival. *The Journal of international medical research.* 2018;46(7):2641-9.
185. Lorente L, Rodriguez ST, Sanz P, Perez-Cejas A, Padilla J, Diaz D, et al. Prognostic Value of Serum Caspase-Cleaved Cytokeratin-18 Levels before Liver Transplantation for One-Year Survival of Patients with Hepatocellular Carcinoma. *Int J Mol Sci.* 2016;17(9).
186. Lorente L, Rodriguez ST, Sanz P, Perez-Cejas A, Padilla J, Diaz D, et al. High serum soluble CD40L levels previously to liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma are associated with mortality at one year. *J Crit Care.* 2018;43:316-20.
187. Lorente L, Rodriguez ST, Sanz P, Perez-Cejas A, Padilla J, Diaz D, et al. Patients with high serum substance P levels previously to liver transplantation for hepatocellular carcinoma have higher risk of one-year liver transplantation mortality. *Oncotarget.* 2018;9(30):21552-9.
188. An HJ, Jang JW, Bae SH, Choi JY, Yoon SK, Lee MA, et al. Serum C-reactive protein is a useful biomarker for predicting outcomes after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society.* 2012;18(12):1406-14.
189. Mori S, Choi Y, Park MS, Kim H, Hong G, Yi NJ, et al. Usefulness of preoperative C-reactive protein and alpha-fetoprotein levels for prognostication of patients with hepatocellular carcinoma after living donor liver transplantation. *Hepato-gastroenterology.* 2014;61(136):2353-8.
190. Zhang W, Kim R, Quintini C, Hashimoto K, Fujiki M, Diago T, et al. Prognostic role of plasma vascular endothelial growth factor in patients with hepatocellular carcinoma undergoing liver transplantation. *Liver transplantation : official publication of the American Association for the Study of Liver Diseases and the International Liver Transplantation Society.* 2015;21(1):101-11.

117

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJl0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

191. Zheng J, Cai J, Li H, Zeng K, He L, Fu H, et al. Neutrophil to Lymphocyte Ratio and Platelet to Lymphocyte Ratio as Prognostic Predictors for Hepatocellular Carcinoma Patients with Various Treatments: a Meta-Analysis and Systematic Review. *Cellular physiology and biochemistry : international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology*. 2017;44(3):967-81.
192. Huang Y, Yang X, Zhao F, Shen Q, Wang Z, Lv X, et al. Overexpression of Dickkopf-1 predicts poor prognosis for patients with hepatocellular carcinoma after orthotopic liver transplantation by promoting cancer metastasis and recurrence. *Medical oncology (Northwood, London, England)*. 2014;31(7):966.
193. Harimoto N, Yoshizumi T, Shimagaki T, Nagatsu A, Motomura T, Harada N, et al. Inflammation-based Prognostic Score in Patients with Living Donor Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. *Anticancer research*. 2016;36(10):5537-42.
194. Lee JH, Cho Y, Kim HY, Cho EJ, Lee DH, Yu SJ, et al. Serum Tumor Markers Provide Refined Prognostication in Selecting Liver Transplantation Candidate for Hepatocellular Carcinoma Patients Beyond the Milan Criteria. *Annals of surgery*. 2016;263(5):842-50.
195. Wang YL, Zhu ZJ, Teng DH, Yao Z, Gao W, Shen ZY. Glypican-3 expression and its relationship with recurrence of HCC after liver transplantation. *World journal of gastroenterology*. 2012;18(19):2408-14.
196. Fiorentino M, Altamari A, Ravaioli M, Gruppioni E, Gabusi E, Corti B, et al. Predictive value of biological markers for hepatocellular carcinoma patients treated with orthotopic liver transplantation. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2004;10(5):1789-95.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42



El Árbol de la Vida (1909). Gustav Klimt.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

XIII. ACRÓNIMOS

AA: Ácido Araquidónico.

AASLD: Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas.

AEH: Asociación Española para el Estudio del Hígado.

AFP: Alfafetoproteína.

AFP-L3: Fracción reactiva de la alfafetoproteína.

ALT: Alanina Aminotransferasa.

AMPK: AMP quinasa.

ATP: Adenosín Trifosfato.

BLCC: Barcelona Liver Clinic Cáncer.

CHC: Carcinoma Hepatocelular.

COX: Ciclooxygenasas.

CXCL10: Interferón (IFN)-gamma-inducible proteína 10. C-X-C motif chemokine 10.

DGP: Des-gamma-carboxiprotrombina.

EASL: Sociedad Europea para el Estudio del hígado.

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group.

EHGNA: Enfermedad grasa hepática no alcohólica..

EHNA: Esteato hepatitis no alcohólica.

EORTC: Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer.

ERN: Especies Reactivas de Nitrógeno.

ERO: Especies Reactivas de Oxígeno.

120

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

FNκB: Factor nuclear kappa B.

GABA: Ácido gamma- aminobutírico.

GCS: Glasgow Coma Score.

GPVH: Gradiente de Presión Venosa Hepática.

GSH: Glutati6n.

HTP: Hipertensi6n Portal.

HUNSC: Hospital Universitario Nuestra Se1ora de Candelaria.

IC: Intervalo de confianza.

IL: Interleucina.

INR: International Normalized Ratio.

LI-RADS: Liver Imaging Reporting and Data System.

LOX: Lipoxigenasas.

LPS: Lipopolisacáridos.

MDA: Malondialdehido.

MELD: Model for End-stage Liver Disease.

Nox2: NADPH oxidasa 2.

OH•: Radical Hidroxilo.

OR: Odds Ratio.

PEI: Inyecci6n Percutánea de Etanol

PL-A₂: Fosfolipasa-A₂.

PMN: Polimorfonucleares.

RFA: Radiofrecuencia.

RMN: Resonancia Magnética Nuclear.

121

Este documento incorpora firma electr6nica, y es copia aut6ntica de un documento electr6nico archivado por la ULL seg6n la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente direcci6n <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

C6digo de verificaci6n: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu Gonz6lez
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

ROC: Curva característica operativa de receptor.

RTL4: Receptor Toll 4.

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica.

SERAM: Sociedad Española de Radiología Médica.

SERVEI: Sociedad Española de Radiología Vasculare Intervencionista

SETH: Sociedad Española de Trasplante Hepático.

SOD: Superóxido dismutasa.

STAT3: Transductor de señal y activador de la transcripción 3.

TAC: Tomografía axial computarizada.

TACE: Quimioembolización Transarterial.

TARE: Radioembolización Transarterial.

TCE: Traumatismo Cráneo Encefálico.

TH: Trasplante Hepático.

TIPS: Transjugular Intrahepatic Portosystemic Shunt.

UCSF: Universidad de California San Francisco.

UNOS: United Network por Organ Sharing.

VHB: Virus de la Hepatitis B.

VHC: Virus de la Hepatitis C.

VHD: Virus de la Hepatitis D.

VIH: Virus de Inmunodeficiencia Humana.

Y90: Itrio90.

8-oxo-dG: 8-dihidro-2'-desoxiguanosina.

122

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

123

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

XIV. ANEXOS

124

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

1. Documento de Priorización en Lista de Espera de Trasplante Hepático del HUNSC.

125

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42



TRASPLANTE HEPÁTICO
MACROPROCESO: GESTIÓN DEL TRASPLANTE HEPÁTICO
HT_ PRIORIZACIÓN EN LISTA DE TRASPLANTE HEPÁTICO

 Gobierno de Canarias
Fecha: 05/07/16
Rev: 01

1. OBJETO

Describir el proceso de priorización en lista de espera de candidatos a Trasplante Hepático (THO).

2. ALCANCE

Todos los candidatos a THO incluidos en lista de espera.

3. RESPONSABILIDAD

El Comité de Selección de candidatos a Trasplante Hepático decidirá la inclusión o no, de pacientes en la lista de espera en nuestra CCAA. Los pacientes objeto de discusión son todos aquellos presentados al Comité por médicos especialistas, de los centros sanitarios del Servicio Canario de Salud, dedicados al tratamiento de las enfermedades hepáticas. Antes de su inclusión en Lista de Espera todos los pacientes deben ser evaluados por el Servicio de Aparato Digestivo del HUNSC y deberán tener completo el protocolo de evaluación de candidatos, vigente en nuestro hospital.

4. METODOLOGÍA

1. PRIORIZACIÓN POR CIRROSIS E INSUFICIENCIA HEPÁTICA:

Se aplicará el índice MELD y se ordenarán los candidatos según esta cifra. A igualdad del MELD, se aplicará el tiempo en lista de espera.

Actualizaciones:

- Repetir cada 3 meses en pacientes con MELD <17.
- Repetir cada mes en pacientes con MELD ≥ 17.
- En pacientes hospitalizados, se pueden realizar actualizaciones más frecuentes si se produce un empeoramiento de la función hepática, según criterio del médico y del Comité de Trasplante Hepático.

2. PRIORIZACIÓN POR HEPATOCARCINOMA

a) **Hepatocarcinoma de bajo riesgo**

Definición: Hepatocarcinoma único menor de 3 cm con alfafetoproteína menor de 200 ng/ml.

Se aplicará un MELD 15 que no se modificará en los primeros 6 meses. A partir de 6 meses en lista de espera se subirá 1 punto por cada 2 meses hasta un máximo de 23 puntos.

Si en lista de espera, el tumor pasa a ser de alto riesgo, a partir de ese momento pasará a 18 puntos (salvo que tenga ya más puntos) y se tratará como de alto riesgo (sin tener en cuenta los meses previos de lista de espera).

Si el MELD por insuficiencia hepática es mayor, prevalecerá sobre el hepatocarcinoma.

b) **Hepatocarcinoma de alto riesgo.**

Definición:

- Hepatocarcinoma único ≥ 3 cm y < 5 cm
- Hepatocarcinoma múltiple (≤ 3 nódulos de ≤ 3 cm) o

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42



TRASPLANTE HEPÁTICO
MACROPROCESO: GESTIÓN DEL TRASPLANTE HEPÁTICO
HT_ PRIORIZACIÓN EN LISTA DE TRASPLANTE HEPÁTICO



Fecha: 05/07/16

Rev: 01

- Alfabetoproteína mayor de 200 ng/ml.

Se aplicará un MELD 18 a su entrada en lista y posteriormente se subirá un punto por cada 2 meses hasta un máximo de 23 puntos.

Si el MELD por insuficiencia hepática es mayor, prevalecerá sobre el hepatocarcinoma.

3. EXCEPCIONES AL MELD

- a) **Ascitis refractaria:** No se aplica prioridad salvo por hiponatremia.

La hiponatremia debe documentarse:

- Al menos en dos determinaciones repetidas con más de 1 semana de separación. Se utilizará la menor.
- Sin diuréticos
- Sin factor desencadenante establecido

En estos casos se aplicará la siguiente fórmula:

- $MELD-Na = MELD - Na - [0.025 \times MELD \times (140 - Na)] + 140$; estableciendo un Na entre los límites de 125 y 140 meq/l. (Kim WR. NEJM 2008; 359:1018)

- b) **Síndrome hepatorenal:** En los casos de síndrome hepatorenal tipo1, aunque la utilización de vasoconstrictores conlleve una disminución en la creatinina, se utilizará la creatinina mayor para la determinación de MELD.

- c) **Encefalopatía hepática:** No prioridad salvo casos muy excepcionales aprobados por el Comité de Trasplante Hepático. En estos casos se aplicaría el sistema MELD asignado al hepatocarcinoma de alto riesgo.

- d) **Hemorragia digestiva alta por hipertensión portal:** No prioridad salvo casos muy excepcionales aprobados por el Comité. En estos casos se aplicaría el sistema MELD asignado al hepatocarcinoma de alto riesgo.

- e) **Enfermedad poliquística:** No prioridad salvo desnutrición muy severa. Se aplicará el sistema MELD asignado al hepatocarcinoma de alto riesgo.

- f) **Síndrome hepatopulmonar:** Se priorizarán aquellos pacientes que presenten una hipoxemia demostrada menos de 60 mmHg. En estos casos se aplicaría el sistema MELD asignado al hepatocarcinoma de alto riesgo.

- g) **Hipertensión portopulmonar:** Se priorizarán aquellos pacientes cuya presión media en la arteria pulmonar sea mayor de 35 mmHg (por medición directa) y resistencia vascular periférica aumentada. El trasplante estará contraindicado con pacientes con >45 mmHg (a pesar de tratamiento).

- h) **Budd-Chiari:** No prioridad. Si es crónico se prioriza por MELD. Utilizar el último INR antes de la instauración de la anticoagulación oral. Si es FHF, seguir criterios generales de Urgencias 0.

- i) **Prurito refractario a tratamiento médico:** No prioridad salvo casos excepcionales aceptados por el Comité. En estos casos se aplicará el MELD asignado al hepatocarcinoma de alto riesgo.

- j) **Hiperoxaluria primaria:** Priorizar si existe una biopsia hepática diagnóstica e insuficiencia renal. En esos casos se aplicará el MELD asignado al hepatocarcinoma de alto riesgo.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJl0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42



TRASPLANTE HEPÁTICO
MACROPROCESO: GESTIÓN DEL TRASPLANTE HEPÁTICO
HT_ PRIORIZACIÓN EN LISTA DE TRASPLANTE HEPÁTICO



Fecha: 05/07/16

Rev: 01

- k) **Polineuropatía amiloidótica familiar:** Si se trata de un trasplante en dominó, adjudicar el MELD del receptor a su hígado
- l) **Fibrosis quística:** No priorizar salvo casos de enfermedad pulmonar severa con FEV1<40%. En estos casos se aplicará el MELD asignado al hepatocarcinoma de alto riesgo.
- m) **Colangiocarcinoma:** No priorizar. Contraindicado el trasplante salvo protocolos experimentales.
- n) **Colangitis agudas recurrentes:** Priorizar sólo en casos severos con bacteriemias demostradas recurrentes a pesar de profilaxis, complicaciones sépticas a distancia, estenosis no subsidiarias de tratamiento endoscópico etc.
- o) **Tumores raros y enfermedades metabólicas inusuales:** Evaluar caso a caso.

4. CRITERIOS EXCLUSIÓN THO PROCEDENTES DE DONANTES EN ASISTOLIA

En el momento de la decisión de su inclusión en lista de espera se valorará si presenta alguno de los siguientes criterios de exclusión recomendados por el protocolo nacional de donación y THO en donación en asistolia controlada publicado en agosto de 2015 y elaborado por el grupo de trabajo conformado por equipos de THO nacional, coordinadores de trasplante y/o ONT.

- 1.- Retrasplante Hepático
- 2.- Antecedentes de cirugía extensa de compartimento supramesocólico.
- 3.- Candidatos con Trombosis Portal Grado III o grado IV
- 4.- Obesidad Mórbida (IMC mayor de 40)
- 5.- Receptor añoso o mala situación funcional con índice de MELD elevado.
- 6.- Fallo hepático fulminante y/o urgencia cero
- 7.- Colangitis esclerosante primaria.

5. VIRUS DE HEPATITIS C.

Los pacientes con VHC e indicación de THO serán incluidos en lista de espera tras un mes de carga viral negativa, basándonos en el artículo que se utiliza en todas las guías como referencia para ello: "Curry MP, et al. Sofosbuvir and ribavirin prevent recurrence of HCV infection after liver transplantation: an open-label study. Gastroenterology 2015".

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJl0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

2. Informe Dictamen Protocolo Favorable del Comité de Ética Asistencial del HUNSC.

129

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42



Servicio Canario de la Salud
HOSPITAL UNIVERSITARIO NTRA. SRA. DE CANDELARIA

Informe Dictamen Protocolo Favorable
PI Biomédica

C.P. MO - C.I. PI-33/15

30 de julio de 2015

CEIC Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria

Carmen Mora Fernández
Secretaria en funciones del CEIC Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria

CERTIFICA

1º. Que el CEIC Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria en su reunión del día 28/07/2015, acta 07/15 ha evaluado la propuesta del promotor referida al estudio:

Título: "Influencia de la Inflamación, Coagulación, Oxidación y Apoptosis en el pronóstico de los pacientes trasplantados hepáticos por Hepatocarcinoma".

Código Interno: PI-33/15

Investigador principal: SERGIO RODRÍGUEZ RAMOS

2º. Considera que:

- Se respetan los principios éticos básicos y es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- Se cumple la legislación aplicable.

3º. Por lo que este CEIC emite un **Aprobado**

Lo que firmo en Santa Cruz de Tenerife, a 30 de julio de 2015

Fdo:



Secretaria en funciones del CEIC Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria
Carmen Mora Fernández

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJl0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

3. Consentimiento Informado para Participar en el Estudio.

131

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

CONSENTIMIENTO POR ESCRITO PARA PARTICIPAR EN ESTUDIO

DECLARO QUE:

Me ha sido solicitada autorización para que el paciente participe en el estudio titulado **"Influencia de la Inflamación, Coagulación, Oxidación y Apoptosis en el pronóstico de los pacientes trasplantados hepáticos por Hepatocarcinoma"**.

EL cáncer hepático es una enfermedad grave y mortal. El trasplante hepático al que Ud fue sometido se realizó con intención curativa. En este estudio pretendemos medir una serie de marcadores en una muestra de suero que almacenamos y congelamos al momento de hacerle el trasplante y que forma parte del protocolo de actuación en este Centro.

Estos marcadores pueden estar elevados según la gravedad del Cáncer. En este estudio pretendemos medir sus valores antes del trasplante y relacionarlos con la evolución clínica después del mismo. Su colaboración puede ser útil para ello y permitiría en un futuro detectar los enfermos que tienen más riesgo de desarrollar una desfavorable evolución y aplicarles un tratamiento más adecuado.

Ha sido solicitada por el medico especialista Dr. D. _____ miembro del equipo de investigación del estudio, quien me ha informado del objetivo y de la metodología del estudio **"Influencia de la Inflamación, Coagulación, Oxidación y Apoptosis en el pronóstico de los pacientes trasplantados hepáticos por Hepatocarcinoma"**.

Autorizo el empleo de datos contenidos en la Historia Clínica para los fines del estudio de investigación según me han explicado anteriormente. Este análisis puede servir para un mayor conocimiento de la enfermedad y las complicaciones con ella asociadas. También entiendo que:

1. Estos datos se emplearán de forma anónima y que mi identidad no será relacionada con ellos en ningún caso.
2. Su uso se restringirá a las estrictas necesidades de este estudio.
3. Si doy mi consentimiento ahora, tengo el derecho a rescindirlo en cualquier momento, sin que medie la necesidad de brindar explicación alguna.
4. Si no doy mi consentimiento ahora, o si lo otorgo y lo rescindo en cualquier momento futuro, esto no traerá como consecuencia, en forma

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJl0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

alguna, un detrimento en la calidad de trato y atención brindada por los miembros del equipo sanitario hacia mi persona.

5. Me asiste el derecho a obtener, y a los responsables del estudio la obligación de brindármela, cualquier información relacionada con el uso que estén dando a los datos de la Historia Clínica, si así lo considerase oportuno.

Autorizo al uso del suero de archivo según me han explicado anteriormente. Este análisis puede servir para un mayor conocimiento de la enfermedad y las complicaciones con ella asociadas. Entiendo que puedo retirar mi consentimiento en cualquier momento. Además, cuando los resultados hayan sido completados, si queda muestra de suero no usado:

Este pueda ser usado en un futuro para otros proyectos de investigación relacionados con mi enfermedad.

Este **NO** pueda ser usado en un futuro para otros proyectos de investigación relacionados con mi enfermedad.

En.....a.....de.....de.....

D. _____
Paciente o Responsable Legal

D. _____
Médico

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

Artículo de Publicación "Association between Pre-Transplant Serum
Malondialdehyde Levels and Survival One Year after Liver Transplantation for
Hepatocellular Carcinoma" .

134

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

Article

Association between Pre-Transplant Serum Malondialdehyde Levels and Survival One Year after Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma

Leonardo Lorente ^{1,*}, Sergio T. Rodríguez ², Pablo Sanz ³, Pedro Abreu-González ⁴, Dácil Díaz ⁵, Antonia M. Moreno ⁵, Elisa Borja ⁵, María M. Martín ², Alejandro Jiménez ⁶ and Manuel A. Barrera ³

¹ Intensive Care Unit, Hospital Universitario de Canarias, Ofra, s/n, La Laguna, Santa Cruz de Tenerife 38320, Spain

² Intensive Care Unit, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Crta Rosario s/n, Santa Cruz Tenerife 38010, Spain; sergiotomasr@hotmail.com (S.T.R.); mar.martinelvasco@gmail.com (M.M.M.)

³ Department of Surgery, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Crta Rosario s/n, Santa Cruz Tenerife 38010, Spain; sanzpereda@gmail.com (P.S.); mbargom@yahoo.es (M.A.B.)

⁴ Department of Physiology, Faculty of Medicine, University of the La Laguna, Ofra, s/n, La Laguna, Santa Cruz de Tenerife 38320, Spain; pabreu@ull.es

⁵ Department of Digestive, Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Crta Rosario s/n, Santa Cruz Tenerife 38010, Spain; ddiazbet@gmail.com (D.D.); antoniamorenotenerife@gmail.com (A.M.M.); elisajrob@yahoo.es (E.B.)

⁶ Research Unit, Hospital Universitario de Canarias, Ofra, s/n, La Laguna, Santa Cruz de Tenerife 38320, Spain; ajimenezsosa@gmail.com

* Correspondence: lorentemartin@msn.com; Tel.: +34-922-678-383; Fax: +34-922-647-112

Academic Editor: Johannes Haybaeck

Received: 10 March 2016; Accepted: 30 March 2016; Published: 5 April 2016

Abstract: Previous studies have found higher levels of serum malondialdehyde (MDA) in hepatocellular carcinoma (HCC) patients compared to healthy controls and higher MDA concentrations in tumoral tissue of HCC patients than in non-tumoral tissue. However, the association between pre-transplant serum levels of MDA and survival in HCC patients after liver transplantation (LT) has not been described, and the aim of the present study was to determine whether such an association exists. In this observational study we measured serum MDA levels in 127 patients before LT. We found higher pre-LT serum MDA levels in 15 non-surviving than in 112 surviving patients one year after LT ($p = 0.02$). Exact binary logistic regression analysis revealed that pre-LT serum levels of MDA over 3.37 nmol/mL were associated with mortality after one year of LT (Odds ratio = 5.38; 95% confidence interval (CI) = from 1.580 to infinite; $p = 0.007$) adjusting for age of the deceased donor. The main finding of our study was that there is an association between serum MDA levels before LT for HCC and 1-year survival after LT.

Keywords: MDA; hepatocellular carcinoma; liver transplantation; mortality; outcome

1. Introduction

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most frequent primary malignancy in the liver, one of the most frequent malignancies and the second most frequent cause of cancer-related death in the world. Globally, there are approximately 600,000 new diagnoses of HCC each year and 750,000 deaths due to HCC. Liver transplantation (LT) is generally considered the treatment of choice for selected HCC patients since the primary tumor is removed and liver failure is treated [1–10].

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJl0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

Oxidative state has been suggested to play a role in the progression of chronic liver disease and in hepatocarcinogenesis. In addition, different antioxidant drugs have been shown to modulate oxidative stress and prevent the appearance of HCC [11–14].

Oxidative stress leads to peroxidation of membrane lipids, and this process generates a variety of end products, including malondialdehyde (MDA). MDA is a low-molecular weight aldehyde produced by the attack of free radicals to polyunsaturated fatty acids during cellular membrane phospholipid degradation. It is released into extracellular space and finally reaches the bloodstream. Thus, MDA has been used as a lipid oxidation biomarker [15,16].

Previous studies have reported higher serum levels of MDA in HCC patients than in healthy controls [17–19], and higher MDA concentrations in tumoral tissue of HCC patients than in non-tumoral tissue [20]. However, the association between pre-transplant serum levels of MDA and survival of HCC patients after liver transplantation (LT) has not been previously reported, and the objective of the present research was to study whether such an association exists.

2. Results

We found higher serum levels of MDA in both surviving and non-surviving patients at 1 year after LT for HCC than in healthy controls ($p < 0.001$, Figure 1). There were no significant differences in age or gender between patients and controls (Table 1).

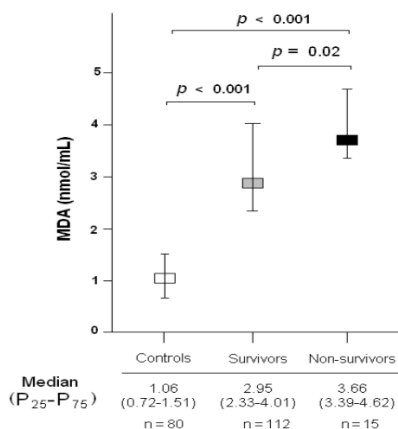


Figure 1. Serum malondialdehyde (MDA) levels in healthy controls, and in 1-year survivors and non-survivors undergoing liver transplantation for hepatocellular carcinoma. P₂₅-P₇₅ are percentile 25 and 75.

Table 1. Demographic characteristics of healthy controls and patients with hepatocellular carcinoma (HCC) undergoing liver transplantation.

Demographic Characteristics	Healthy Controls (n = 80)	HCC Patients (n = 127)	p-Value
Female gender—n (%)	18 (22.5)	20 (15.7)	0.27
Age—median years (P ₂₅ -P ₇₅)	56 (46-68)	58 (52-62)	0.71
Serum malondialdehyde levels (nmol/mL)—median (P ₂₅ -P ₇₅)	1.06 (0.72-1.51)	3.11 (2.39-4.17)	<0.001

Table 2 shows demographic and clinical variables of non-surviving ($n = 15$) and surviving patients ($n = 112$) at 1 year after LT. We found no differences between non-survivors and survivors regarding sex, age of LT recipients, ABO blood type, Child-Pugh score, model for end-stage liver disease (MELD) score, Milan criteria, serum alpha-fetoprotein (AFP) levels, portal hypertension, number of nodules, size of nodules, tumor differentiation, infiltration, microvascular invasion, macrovascular invasion, pre-LT treatment or LT technique. However, non-survivors at 1 year after LT had received organs from older deceased donors ($p = 0.02$) and showed higher serum levels of MDA ($p = 0.02$) compared to survivors.

Table 2. Demographic and clinical characteristics of 1-year survivors and non-survivors undergoing liver transplantation for hepatocellular carcinoma.

Demographic and Clinical Characteristics	Survivors at 1 Year ($n = 112$)	Non-Survivors at 1 Year ($n = 15$)	<i>p</i> -Value
Female gender— n (%)	20 (17.9)	0	0.13
Age (years)—median (P_{25} – P_{75})	58 (52–62)	56 (53–62)	0.84
Age of liver donor (years)—median (P_{25} – P_{75})	52 (36–63)	62 (49–72)	0.02
ABO blood type— n (%)			
A	53 (47.3)	6 (40.0)	0.87
B	9 (8.0)	2 (13.3)	
O	45 (40.2)	6 (40.0)	
AB	5 (4.5)	1 (6.7)	
Child-Pugh score— n (%)			
A	54 (48.2)	10 (66.7)	0.41
B	35 (31.3)	3 (20.0)	
C	23 (20.5)	2 (13.3)	
MELD score—median (P_{25} – P_{75})	15 (11–18)	15 (15–18)	0.44
Inside Milan criteria previously to LT— n (%)	107 (95.5)	14 (93.3)	0.54
Inside Milan criteria after LT— n (%)	94 (83.9)	11 (73.3)	0.16
Serum AFP (ng/dL)—median (P_{25} – P_{75})	8.0 (4.0–32.0)	12.0 (4.8–164.9)	0.42
Portal hypertension— n (%)	78 (69.6)	11 (73.3)	0.99
Multinodular tumor— n (%)	34 (30.4)	5 (33.3)	0.77
Nodule size (cm)—median (P_{25} – P_{75})	3.0 (2.0–3.5)	3.2 (1.7–4.6)	0.83
Degree of tumor differentiation— n (%)			
Well	84 (75.0)	12 (80.0)	0.55
Moderate	25 (22.3)	2 (13.3)	
Poor	3 (2.7)	1 (6.7)	
Infiltration— n (%)	36 (32.1)	4 (26.7)	0.77
Microvascular invasion— n (%)	24 (21.4)	3 (20.0)	0.99
Macrovascular invasion— n (%)	6 (5.4)	0	0.99
Treatment prior to LT— n (%)	61 (54.1)	10 (66.7)	0.42
Transplantation technique— n (%)			
By-pass	43 (38.4)	6 (40.0)	0.99
Piggy back	69 (61.6)	9 (60.0)	
Serum MDA (nmol/mL)—median (P_{25} – P_{75})	2.95 (2.33–4.01)	3.66 (3.39–4.62)	0.02

MELD = model for end-stage liver disease; AFP = alpha-fetoprotein; MDA = malondialdehyde.

On exact binary logistic regression analysis, serum levels of MDA above 3.37 nmol/mL were associated with mortality after one year of LT (Odds Ratio = 5.38; 95% CI = from 1.580 to infinite; $p = 0.007$) adjusting for deceased donor age (Table 3).

Table 3. Exact binary logistic regression analysis to predict mortality at 1 year after liver transplantation for hepatocellular carcinoma.

Predictors	Odds Ratio	95% Confidence Interval	<i>p</i> -Value
Serum MDA levels > 3.37 nmol/mL	5.38	1.580–infinite	0.007
Age of liver donor (age)	1.04	1.003–infinite	0.04

On receiver operator characteristic (ROC) analysis, the area under the curve (AUC) for serum levels of MDA to predict death at 1 year after LT was 0.69 (95% CI = 0.601–0.769; $p = 0.005$) (Figure 2).

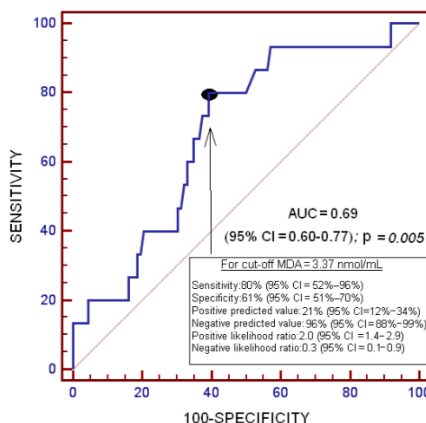


Figure 2. Receiver operator characteristic analysis using serum MDA levels as a predictor of death at 1 year after liver transplantation for hepatocellular carcinoma.

Kaplan–Meier survival curves showed that patients with serum levels of MDA above 3.37 nmol/mL had a higher probability of death at 1 year after LT (log-rank = 8.7; Odds Ratio = 5.4 (95% CI = 1.95–15.13); $p = 0.003$) than patients with lower serum levels of MDA (Figure 3).

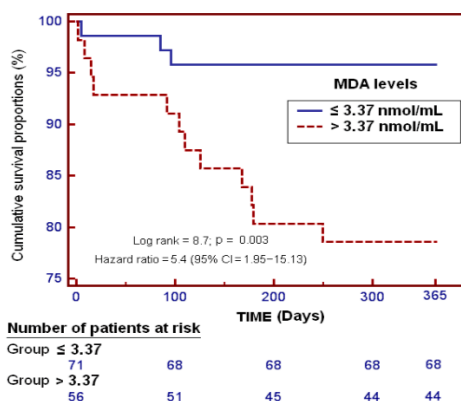


Figure 3. Survival curves at 1 year in patients undergoing liver transplantation for hepatocellular carcinoma using serum MDA levels higher or lower than 3.37 nmol/mL.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

3. Discussion

The most relevant finding of the present study was an association between pre-LT serum levels of MDA and 1-year survival after LT. Pre-transplant serum levels of MDA were higher in non-surviving compared to surviving patients.

We observed higher pre-LT transplant serum levels of MDA in HCC patients than in healthy controls, which is consistent with the findings of previous investigators showing higher serum MDA levels in HCC patients than in healthy controls [17–19], in patients with chronic liver disease than in healthy controls [21,22], and the fact that HCC patients present higher free radical intensity in erythrocytes than healthy controls [23]. In addition, higher MDA concentrations have been found in the tumoral tissue of HCC patients than in non-tumoral tissue [20].

One-year survival after LT for HCC patients varies between 79% and 93% [24–27]; the survival rate in our study (88.2%) fell within this range.

HCC patients with higher serum concentrations of derivatives of reactive oxygen metabolites (d-ROM) present more disease recurrence after curative treatment by radiofrequency ablation or surgical resection [28]. In addition, in patients before LT, non-survivors showed higher circulating lipid peroxide levels than survivors [29]. To our knowledge, the present study is the first to report lower pre-transplant serum MDA levels in survivors than non-survivors at 1 year after LT. In addition, it is the first to report an association between serum MDA levels before LT and 1-year post-transplant survival. These findings are consistent with the results of previous studies that have reported an association between circulating MDA levels and mortality in patients with brain trauma injury [30], brain infarction [31], and sepsis [32,33].

Taken together, our findings indicate that alteration of the oxidative state may be of great pathophysiological significance in HCC patients undergoing LT. Higher circulating levels of MDA in HCC patients than in healthy controls, and in 1-year non-survivors than in surviving patients, represents higher lipid peroxidation due to overproduction of reactive oxygen species (ROS) and reactive nitrogen species (RNS) caused by the imbalance between pro-oxidant and antioxidant systems.

Various factors have been linked with worse outcome in HCC patients undergoing LT, such as tumor size, tumor number, degree of differentiation, hepatic microvascular invasion, hepatic macrovascular invasion, serum alpha-fetoprotein (AFP) levels, outside Milan criteria and infiltration [7,34,35]. In the present study, however, we only found differences in liver donor age, which was lower in surviving patients compared to non-survivors at 1 year after LT.

The development of oxidant state modulators could be a new class of treatment for patients with HCC undergoing LT. The use of different antioxidant agents reduces MDA levels in animal models of sepsis [36–39] and of trauma brain injury [40–42], and also in clinical trials with asphyxiated newborn infants [43], septic newborns [44], adult burn patients [45], acute ischemic stroke patients [46–48], and trauma brain injury [49]. In addition, the administration of different antioxidant agents reduces mortality in clinical trials with adult burn patients [45], and trauma brain injury [49]. The potential role of oxidative state in hepatocarcinogenesis, and the use of drugs with antioxidant effects to prevent the development of HCC in patients with chronic liver disease have been suggested [11–14]. In addition, since non-surviving patients at 1 year showed higher pre-transplant serum MDA levels than surviving patients, the use of drugs with antioxidant effects could be a new treatment to improve the prognosis of those patients, especially those with higher oxidative state.

Our present study has some limitations. First, it was a single-center study and the results may not be extrapolated to patients treated at other institutions. Second, the determination of other compounds of antioxidant and oxidant states could be desirable to better evaluate this balance. Third, other potentially confounding factors not related to sickness (e.g., diet) could have affected MDA serum levels. Fourth, the association that we found between elevated serum MDA levels and reduced survival does not necessarily imply causality, and we have not analyzed the impact of drug modulators of oxidant state; thus, antioxidant drugs may not impact the prognosis.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

4. Materials and Methods

4.1. Design

We performed a retrospective, observational, single-center study with prospective data collection from 127 HCC patients undergoing orthotopic LT from brain death donors in the period between January 1996 to August 2014 at the Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria (Santa Cruz de Tenerife, Spain). The Institutional Review Board of the Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria approved the study (permission code PI-33/15; permission date 30 July 2015). Written informed consent was provided by patients or their family members.

4.2. Variables Recorded

The variables recorded for each patient were as follows: sex, age of LT recipient, age of LT donor, ABO blood type, Child-Pugh score [50], model for end-stage liver disease (MELD) score [51] by hepatic function, Milan criteria [52] before and after LT, serum alpha-fetoprotein (AFP) levels, portal hypertension (assessed clinically or by hepatic venous pressure gradient), number of nodules, size of nodules, tumor differentiation, infiltration, microvascular invasion, macrovascular invasion, pre-LT treatment, LT technique, and serum MDA concentrations.

4.3. End-Point

The end-point was survival at 1 year after LT.

4.4. Blood Samples and Serum Malondialdehyde Level Analysis

Serum blood samples were collected from 127 patients with HCC before LT (approximately 2 h previous to LT) and from 80 healthy controls. We used the thiobarbituric acid-reactive substance (TBARS) method to determine serum levels of MDA levels, such as was described by Kikugawa *et al.* [53]. The pink complex of samples was extracted in n-butanol. The samples were deposited in 96-well plates and read at 535 nm using a microplate spectrophotometer reader (Benchmark Plus, Bio-Rad, Hercules, CA, USA). Serum concentrations of MDA were expressed in nmol/mL, and the assay detection limit was 0.079 nmol/mL. The coefficient of intra-assay variation was 1.82% and the coefficient of inter-assay variation was 4.01%. All determinations were carried out in the Physiology Department of the Medicine Faculty of La Laguna University (Santa Cruz de Tenerife, Spain) by laboratory technicians blinded to clinical data.

4.5. Statistical Methods

Continuous variables are described as medians and interquartile ranges, and categorical variables as frequencies and percentages. We used Mann–Whitney *U* test for comparisons of continuous variables between surviving and non-surviving patients at 1 year after LT, and chi-square test for the comparisons of categorical variables between groups. We plotted a receiver operator characteristic (ROC) curve using serum levels of MDA as the prognostic variable and survival at 1 year after LT as the classification variable. Youden J index was used to select the cut-off prognostic value of serum MDA level. Youden J Index is defined as maximum (sensitivity c + specificity $c - 1$), where c ranges over all possible criterion values [54]. Graphically, Youden J Index is the maximum vertical distance between the ROC curve and the diagonal line. Moreover, using the positive likelihood ratio (sensitivity / (1 – specificity)), the serum MDA level cut-off value is the same (3.37 nmol/mL). Survival analysis was carried out using Kaplan–Meier curves, and comparisons were performed by log-rank test using serum MDA levels lower/higher than 3.37 nmol/mL as the independent variable and survival at 1 year after LT as the dependent variable. Exact binary logistic regression analysis was carried out to determine the independent contribution of serum levels of MDA to predict death at 1 year after LT, controlling for deceased donor age. Since the number of events (death) was low ($n = 15$), the regression analysis

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJl0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

only included two predictor variables, and those variables proving significant on bivariate analysis. We calculated odds ratio (OR) and 95% confidence intervals (CI) to measure the clinical impact of the predictor variables. Differences with a *p* value < 0.05 were considered to be statistically significant. All statistical analyses were carried out with SPSS 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) and MedCal 15.2.1 (Ostend, Belgium).

5. Conclusions

The major finding of our study was an association between serum levels of MDA before LT for HCC and 1-year survival after LT. Serum levels of MDA before LT were higher in non-surviving compared to surviving patients.

Author Contributions: Leonardo Lorente was responsible for the conception, design and coordination of the study; made substantial contributions to data acquisition, analysis and interpretation, and drafted the manuscript. Sergio T. Rodríguez, Pablo Sanz, Dácil Díaz, Antonia M. Moreno, Elisa Borja, María M. Martín, and Manuel A. Barrera made substantial contributions to data acquisition and provided useful suggestions. Pedro Abreu-González carried out the determination of serum MDA levels, and made substantial contributions to analysis and interpretation of data. Alejandro Jiménez made substantial contributions to analysis and interpretation of data. All authors have read and approved the final manuscript.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Abbreviations

AFP	alpha-fetoprotein
AUC	area under curve
d-ROM	derivatives of reactive oxygen metabolites
HCC	hepatocellular carcinoma
LT	liver transplantation
MDA	malondialdehyde
ROC	receiver operator characteristic
ROS	reactive oxygen species
RNS	reactive nitrogen species
TBARS	thiobarbituric acid-reactive substance

References

1. Bodzin, A.S.; Busuttill, R.W. Hepatocellular carcinoma: Advances in diagnosis, management, and long term outcome. *World J. Hepatol.* **2015**, *7*, 1157–1167. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Guerrero-Misas, M.; Rodríguez-Perálvarez, M.; de la Mata, M. Strategies to improve outcome of patients with hepatocellular carcinoma receiving a liver transplantation. *World J. Hepatol.* **2015**, *7*, 649–661. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. Slotta, J.E.; Kollmar, O.; Ellenrieder, V.; Ghadimi, B.M.; Homayounfar, K. Hepatocellular carcinoma: Surgeon's view on latest findings and future perspectives. *World J. Hepatol.* **2015**, *7*, 1168–1183. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Gomaa, A.I.; Waked, I. Recent advances in multidisciplinary management of hepatocellular carcinoma. *World J. Hepatol.* **2015**, *7*, 673–687. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
5. Clark, T.; Maximin, S.; Meier, J.; Pokharel, S.; Bhargava, P. Hepatocellular carcinoma: Review of epidemiology, screening, imaging diagnosis, response assessment, and treatment. *Curr. Probl. Diagn. Radiol.* **2015**, *44*, 479–486. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
6. Toyoda, H.; Kumada, T.; Tada, T.; Sone, Y.; Kaneok, Y.; Maeda, A. Tumor markers for hepatocellular carcinoma: Simple and significant predictors of outcome in patients with HCC. *Liver Cancer* **2015**, *4*, 126–136. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
7. Cescon, M.; Bertuzzo, V.R.; Ercolani, G.; Ravaioli, M.; Odaldi, F.; Pinna, A.D. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Role of inflammatory and immunological state on recurrence and prognosis. *World J. Gastroenterol.* **2013**, *19*, 9174–9182. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJl0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

8. European Association for the Study of the Liver; European Organisation for Research and Treatment of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J. Hepatol.* **2012**, *56*, 908–943.
9. Clavien, P.A.; Lesurtel, M.; Bossuyt, P.M.; Gores, G.J.; Langer, B.; Perrier, A.; OLT for HCC Consensus Group. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: An international consensus conference report. *Lancet Oncol.* **2012**, *13*, e11–e22. [[CrossRef](#)]
10. Verslype, C.; Rosmorduc, O.; Rougier, P.; ESMO Guidelines Working Group. Hepatocellular carcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* **2012**, *23*, vii41–vii48. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Takaki, A.; Yamamoto, K. Control of oxidative stress in hepatocellular carcinoma: Helpful or harmful? *World J. Hepatol.* **2015**, *7*, 968–979. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Choi, J.; Corder, N.L.; Koduru, B.; Wang, Y. Oxidative stress and hepatic Nox proteins in chronic hepatitis C and hepatocellular carcinoma. *Free Radic. Biol. Med.* **2014**, *72*, 267–284. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Marra, M.; Sordelli, I.M.; Lombardi, A.; Lamberti, M.; Tarantino, L.; Giudice, A.; Stiuso, P.; Abbruzzese, A.; Sperlongano, R.; Accardo, M.; et al. Molecular targets and oxidative stress biomarkers in hepatocellular carcinoma: An overview. *J. Transl. Med.* **2011**, *9*, 171. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
14. Hoshida, Y. Molecular signatures and prognosis of hepatocellular carcinoma. *Minerva Gastroenterol. Dietol.* **2011**, *57*, 311–322. [[PubMed](#)]
15. Draper, H.H.; Hadley, M. Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. *Methods Enzymol.* **1990**, *186*, 421–431. [[PubMed](#)]
16. Dalle-Donne, I.; Rossi, R.; Colombo, R.; Giustarini, D.; Milzani, A. Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clin. Chem.* **2006**, *52*, 601–623. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Yahya, R.S.; Ghanem, O.H.; Foyouh, A.A.; Atwa, M.; Enany, S.A. Role of interleukin-8 and oxidative stress in patients with hepatocellular carcinoma. *Clin. Lab.* **2013**, *59*, 969–976. [[PubMed](#)]
18. Zhao, J.; Zhao, Y.; Wang, H.; Gu, X.; Ji, J.; Gao, C. Association between metabolic abnormalities and HBV related hepatocellular carcinoma in Chinese: A cross-sectional study. *Nutr. J.* **2011**, *10*. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
19. Tsai, S.M.; Lin, S.K.; Lee, K.T.; Hsiao, J.K.; Huang, J.C.; Wu, S.H.; Ma, H.; Wu, S.H.; Tsai, L.Y. Evaluation of redox statuses in patients with hepatitis B virus-associated hepatocellular carcinoma. *Ann. Clin. Biochem.* **2009**, *46*, 394–400. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Czczot, H.; Scibior, D.; Skrzycki, M.; Podsiad, M. Glutathione and GSH-dependent enzymes in patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Acta Biochim. Pol.* **2006**, *53*, 237–242. [[PubMed](#)]
21. Trevisani, F.; Caraceni, P.; Simoncini, M.; Micati, M.; Domenicali, M.; Dazzani, F.; Zambruni, A.; Stefanelli, C.; Grazi, G.; Nardo, B.; et al. Evidence of oxidative imbalance in long-term liver transplant patients. *Dig. Liver Dis.* **2002**, *34*, 279–284. [[CrossRef](#)]
22. Thorat, V.N.; Suryakar, A.N.; Naik, P.; Tiwale, B.M. Total antioxidant capacity and lipid peroxidation in liver transplantation. *Indian J. Clin. Biochem.* **2009**, *24*, 102–104. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Váli, L.; Hahn, O.; Kupcsulik, P.; Drahos, A.; Sárváry, E.; Szentmihályi, K.; Pallai, Z.; Kurucz, T.; Sípó, P.; Blázovics, A. Oxidative stress with altered element content and decreased ATP level of erythrocytes in hepatocellular carcinoma and colorectal liver metastases. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **2008**, *20*, 393–398. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Teng, F.; Wang, G.H.; Tao, Y.F.; Guo, W.Y.; Wang, Z.X.; Ding, G.S.; Shi, X.M.; Fu, Z.R. Criteria-specific long-term survival prediction model for hepatocellular carcinoma patients after liver transplantation. *World J. Gastroenterol.* **2014**, *20*, 10900–10907. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Dumitra, S.; Salleh, I.; Alabbad, S.I.; Barkun, J.S.; Dumitra, T.C.; Coutsinos, D.; Metrakos, P.P.; Hassanain, M.; Paraskevas, S.; Chaudhury, P.; et al. Hepatitis C infection and hepatocellular carcinoma in liver transplantation: A 20-year experience. *HPB* **2013**, *15*, 724–731. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Martínez Ares, D.; Suárez López, F.J.; Souto Ruzo, J.; Otero Ferreiro, A.; Gómez Gutiérrez, M.; González Conde, B.; Fernández Sellés, C.; Gala López, B.; Arnal Monreal, F.; Vázquez Iglesias, J.L. Liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: Factors implicated in tumor relapse. *Rev. Esp. Enferm. Dig.* **2004**, *96*, 22–31. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
27. Ninomiya, M.; Shirabe, K.; Facciuto, M.E.; Schwartz, M.E.; Florman, S.S.; Yoshizumi, T.; Harimoto, N.; Ikegami, T.; Uchiyama, H.; Maehara, Y. Comparative study of living and deceased donor liver transplantation as a treatment for hepatocellular carcinoma. *J. Am. Coll. Surg.* **2015**, *220*, 297–304. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJl0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

28. Suzuki, Y.; Imai, K.; Takai, K.; Hanai, T.; Hayashi, H.; Naiki, T.; Nishigaki, Y.; Tomita, E.; Shimizu, M.; Moriwaki, H. Hepatocellular carcinoma patients with increased oxidative stress levels are prone to recurrence after curative treatment: A prospective case series study using the d-ROM test. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* **2013**, *139*, 845–852. [CrossRef] [PubMed]
29. Liu, C.; Zhou, X.S.; Geng, Q.M. Evaluation oxygen free radicals related index before liver transplantation to forejudge prognosis. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* **2003**, *15*, 560–562. [PubMed]
30. Lorente, L.; Martín, M.M.; Abreu-González, P.; Ramos, L.; Argueso, M.; Cáceres, J.J.; Solé-Violán, J.; Lorenzo, J.M.; Molina, I.; Jiménez, A. Association between serum malondialdehyde levels and mortality in patients with severe brain trauma injury. *J. Neurotrauma* **2015**, *32*, 1–6. [CrossRef] [PubMed]
31. Lorente, L.; Martín, M.M.; Abreu-González, P.; Ramos, L.; Argueso, M.; Solé-Violán, J.; Riaño-Ruiz, M.; Jiménez, A. Serum malondialdehyde levels in patients with malignant middle cerebral artery infarction are associated with mortality. *PLoS ONE* **2015**, *10*, e0125893. [CrossRef] [PubMed]
32. Lorente, L.; Martín, M.M.; Abreu-González, P.; Domínguez-Rodríguez, A.; Labarta, L.; Díaz, C.; Solé-Violán, J.; Ferreres, J.; Borreguero-León, J.M.; Jiménez, A.; et al. Prognostic value of malondialdehyde serum levels in severe sepsis: A multicenter study. *PLoS ONE* **2013**, *8*, e53741. [CrossRef] [PubMed]
33. Lorente, L.; Martín, M.M.; Abreu-González, P.; Domínguez-Rodríguez, A.; Labarta, L.; Díaz, C.; Solé-Violán, J.; Ferreres, J.; Cabrera, J.; Igeño, J.C.; et al. Sustained high serum malondialdehyde levels are associated with severity and mortality in septic patients. *Crit. Care* **2013**, *17*. [CrossRef] [PubMed]
34. Varona, M.A.; Del Pino, J.M.; Barrera, M.; Arranz, J.; Hernández, B.M.; Perez, H.F.; Padilla, J.; Fuentes, J.S.; Aguirre, A.; Mendez, S.; et al. Hepatocellular carcinoma and liver transplantation: A 12-year experience. *Transpl. Proc.* **2009**, *41*, 1005–1008. [CrossRef] [PubMed]
35. Varona, M.A.; Soriano, A.; Aguirre-Jaime, A.; Garrido, S.; Oton, E.; Diaz, D.; Portero, J.; Bravo, P.; Barrera, M.A.; Perera, A. Risk factors of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: Accuracy of the α -fetoprotein model in a single-center experience. *Transpl. Proc.* **2015**, *47*, 84–89. [CrossRef] [PubMed]
36. Sener, G.; Toklu, H.; Kapucu, C.; Ercan, F.; Erkanli, G.; Kaçmaz, A.; Tilki, M.; Yeğen, B.C. Melatonin protects against oxidative organ injury in a rat model of sepsis. *Surg. Today* **2005**, *35*, 52–59. [CrossRef] [PubMed]
37. Carrillo-Vico, A.; Lardone, P.J.; Naji, L.; Fernández-Santos, J.M.; Martín-Lacave, I.; Guerrero, J.M.; Calvo, J.R. Beneficial pleiotropic actions of melatonin in an experimental model of septic shock in mice: Regulation of pro-/anti-inflammatory cytokine network, protection against oxidative damage and anti-apoptotic effects. *J. Pineal Res.* **2005**, *39*, 400–408. [CrossRef] [PubMed]
38. Lowes, D.A.; Webster, N.R.; Murphy, M.P.; Galley, H.F. Antioxidants that protect mitochondria reduce interleukin-6 and oxidative stress, improve mitochondrial function, and reduce biochemical markers of organ dysfunction in a rat model of acute sepsis. *Br. J. Anaesth.* **2013**, *110*, 472–480. [CrossRef] [PubMed]
39. Paskaloğlu, K.; Sener, G.; Kapucu, C.; Ayanoglu-Dülger, G. Melatonin treatment protects against sepsis-induced functional and biochemical changes in rat ileum and urinary bladder. *Life Sci.* **2004**, *74*, 1093–1104. [CrossRef] [PubMed]
40. Kerman, M.; Cirak, B.; Ozguner, M.F.; Dagtekin, A.; Sutcu, R.; Altuntas, I.; Delibas, N. Does melatonin protect or treat brain damage from traumatic oxidative stress? *Exp. Brain Res.* **2005**, *163*, 406–410. [CrossRef] [PubMed]
41. Horakova, L.; Onrejckova, O.; Barchrrata, K.; Vajdova, M. Preventive effect of several antioxidants after oxidative stress on rat brain homogenates. *Gen. Physiol. Biophys.* **2000**, *19*, 195–205. [PubMed]
42. Ozsüer, H.; Görgülü, A.; Kiriş, T.; Cobanoğlu, S. The effects of memantine on lipid peroxidation following closed-head trauma in rats. *Neurosurg. Rev.* **2005**, *28*, 143–147. [CrossRef] [PubMed]
43. Fulia, F.; Gitto, E.; Cuzzocrea, S.; Reiter, R.J.; Dugo, L.; Gitto, P.; Barberi, S.; Cordaro, S.; Barberi, I. Increased levels of malondialdehyde and nitrite/nitrate in the blood of asphyxiated newborns: Reduction by melatonin. *J. Pineal Res.* **2001**, *31*, 343–349. [CrossRef] [PubMed]
44. Gitto, E.; Karbownik, M.; Reiter, R.J.; Tan, D.X.; Cuzzocrea, S.; Chiurazzi, P.; Cordaro, S.; Corona, G.; Trimarchi, G.; Barberi, I. Effects of melatonin treatment in septic newborns. *Pediatr. Res.* **2001**, *50*, 756–760. [CrossRef] [PubMed]
45. Sahib, A.S.; Al-Jawad, F.H.; Alkaisy, A.A. Effect of antioxidants on the incidence of wound infection in burn patients. *Ann. Burns Fire Dis.* **2010**, *23*, 199–205.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJl0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42

46. Ullegaddi, R.; Powers, H.J.; Gariballa, S.E. B-group vitamin supplementation mitigates oxidative damage after acute ischaemic stroke. *Clin. Sci.* **2004**, *107*, 477–484. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
47. Ullegaddi, R.; Powers, H.J.; Gariballa, S.E. Antioxidant supplementation enhances antioxidant capacity and mitigates oxidative damage following acute ischaemic stroke. *Eur. J. Clin. Nutr.* **2005**, *59*, 1367–1373. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
48. Ullegaddi, R.; Powers, H.J.; Gariballa, S.E. Antioxidant supplementation with or without B-group vitamins after acute ischemic stroke: A randomized controlled trial. *J. Parent. Enter. Nutr.* **2006**, *30*, 108–114. [[CrossRef](#)]
49. Saniova, B.; Drobny, M.; Lehotsky, J.; Sulaj, M.; Schudichova, J. Biochemical and clinical improvement of cytotoxic state by amantadine sulphate. *Cell. Mol. Neurobiol.* **2006**, *26*, 1475–1482. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
50. Pugh, R.N.; Murray-Lyon, I.M.; Dawson, J.L.; Pietroni, M.C.; Williams, R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br. J. Surg.* **1973**, *60*, 646–649. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
51. Kamath, P.S.; Wiesner, R.H.; Malinchoc, M.; Kremers, W.; Therneau, T.M.; Kosberg, C.L.; D'Amico, G.; Dickson, E.R.; Kim, W.R. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* **2001**, *33*, 464–470. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
52. Mazzaferro, V.; Regalia, E.; Doci, R.; Andreola, S.; Pulvirenti, A.; Bozzetti, F.; Montalto, F.; Ammatuna, M.; Morabito, A.; Gennari, L. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N. Engl. J. Med.* **1996**, *334*, 693–699. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
53. Kikugawa, K.; Kojima, T.; Yamaki, S.; Kosugi, H. Interpretation of the thiobarbituric acid reactivity of rat liver and brain homogenates in the presence of ferric ion and ethylenediaminetetraacetic acid. *Anal. Biochem.* **1992**, *202*, 249–255. [[CrossRef](#)]
54. Youden, W.J. An index for rating diagnostic tests. *Cancer* **1950**, *3*, 32–35. [[CrossRef](#)]



© 2016 by the authors; licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons by Attribution (CC-BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 1736292

Código de verificación: ztvZvJI0

Firmado por: SERGIO TOMAS RODRIGUEZ RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 28/01/2019 19:32:04

LEONARDO LORENTE RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

28/01/2019 19:54:51

Pedro Abreu González
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

29/01/2019 07:08:42