

Indicaciones de trasplante hepático urgente

José Luis Fernández Aguilar, Julio Santoyo Santoyo, Miguel Ángel Suárez Muñoz, Belinda Sánchez Pérez, César Ramírez Plaza, Antonio Pérez Daga, Antonio González Sánchez y José Aranda Narváez

Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Trasplante Hepático. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga. España.

Indicaciones de trasplante urgente

El trasplante hepático urgente es un procedimiento complejo y exigente, que pone con frecuencia en situaciones difíciles a cualquier equipo de trasplante y, finalmente, se acompaña de una mortalidad alta tanto pre como postoperatoria. Las 2 indicaciones fundamentales de trasplante urgente son la insuficiencia hepática aguda (IHA) y el retrasplante urgente (RU).

El fallo hepático agudo se define por la presencia de encefalopatía hepática secundaria a la necrosis masiva del hígado en pacientes sin hepatopatía conocida previa. La incidencia global de fallo hepático agudo oscila entre el 6 y el 10%, según las áreas geográficas. Las causas varían según las poblaciones estudiadas, y las más frecuentes en los países occidentales son los virus, el paracetamol y las drogas. Sin embargo, en todas las series queda un grupo importante de pacientes en los que la causa es desconocida o indeterminada. También se incluye en este capítulo a los pacientes con enfermedad hepática no conocida, cuya forma inicial de presentación es el fallo hepático agudo, como la enfermedad de Wilson y la hepatitis autoinmune¹⁻³.

El retrasplante urgente es el que se realiza durante la primera semana postrasplante por fallo hepático irreversible. La incidencia global de retrasplante oscila entre el 6 y el 10%, y aproximadamente la mitad de ellos se hacen de forma urgente. Las causas más frecuentes de retrasplante urgente son el fallo primario de injerto, las complicaciones vasculares, sobre todo arteriales, y el rechazo agudo¹⁻³.

Criterios de distribución de órganos en situaciones urgentes

La distribución de órganos para trasplante urgente está regulada por organizaciones de trasplante de cada país. En la UNOS³, los criterios inclusión para lista de trasplante urgente son los siguientes:

1. Hepatitis fulminante, definida como aparición de encefalopatía en las 8 semanas siguientes al comienzo de síntomas, en ausencia de síntomas previos. Debe cumplir un criterio de los siguientes:

- Ventilación mecánica
- Hemofiltración o hemodiálisis.
- INR > 2.

2. Fallo hepático primario en 7 días postrasplante, definido como:

— Aspartato aminotransferasa (AST) > 5.000 U/l y uno de los siguientes:

- INR > 2,5.
- Acidosis (pH arterial < 7,30 y venoso < 7,25) y/o lactato 2N.

— Paciente anhepático.

3. Trombosis de la arteria hepática en los primeros 7 días postrasplante.

4. Descompensación aguda de enfermedad de Wilson.

Los pacientes incluidos pueden permanecer durante 7 días y posteriormente, tras ser revaluados, continuar 7 días más. En nuestro medio, los criterios de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT), para la inclusión en lista urgente, se identifican como código 0 y son:

1. Insuficiencia hepática aguda en ausencia de hepatopatía previa.

2. Retrasplante en los primeros 7 días, salvo receptores menores de 15 años en los que se consideran 30 días.

La inclusión en lista de espera urgente implica: prioridad nacional, elección de peso y grupo durante las primeras 24 h y tiempo máximo de 3 días. Para conocer la realidad del trasplante urgente hemos realizado una revisión de los registros europeo y español de trasplantes.

Resultados de registros de trasplantes

1. *Resultados del Registro Europeo de Trasplante Hepático (ELRT)*¹. El trasplante urgente representa el 11% de todos los trasplantes realizados en Europa. El fallo hepático fulminante supone el 9% de las indicaciones de trasplante en Europa hasta el año 2004. Las causas del fallo hepático son: virales (23%), drogas (15%), tóxicos (3%), postoperatorias o traumáticas (1%) y causa desconocida o incluida en el capítulo de «otras» (59%).

La tasa global de retrasplante es del 9% y la de retrasplante urgente (en la primera semana), del 3%. Las indicaciones de retrasplante urgente son: fallo primario de injerto (70%), problemas técnicos, fundamentalmente vasculares (20%), rechazo agudo (4%) y otras (6%).

2. *Resultados del Registro Español (RETH)*. Las urgencias en el trasplante hepático en los últimos 10 años suponen el 5-7% del global de trasplantes. El trasplante por insuficiencia hepática aguda se ha mantenido estable, en torno al

Correspondencia: Dr. J.L. Fernández Aguilar.
Secretaría de Cirugía. Hospital Universitario Carlos Haya.
Avda. Carlos Haya, s/n. 29010 Málaga. España.
Correo electrónico: jlfernaguilar@telefonica.net

TABLA 1

Indicaciones de trasplante en grandes series o registros

	Adam et al ¹ ELTR	Farmer et al ⁶ UCLA	Brandsalter et al ⁵	Ostapowicz et al ⁷ Estados Unidos
Paracetamol		13	17	7
Drogas	15	11	10	25
Virus	23	17	12	16
Óxicos	3	1	—	—
Hepatitis autoinmune	—	—	2	7
Indeterminada	59	57	43	32
Setas	—	—	2	—
Otras	—	1	10	10
Síndrome de Budd-Chiari	—	5	3	—

ELTR: Registro Europeo de Trasplante Hepático; UCLA: Universidad de California, Los Ángeles.

4%, a pesar del incremento del número de trasplantes. El número de retrasplantes, sin embargo, ha experimentado en los últimos 5 años un descenso progresivo, a pesar del aumento significativo de donantes añosos aceptados. El tiempo en lista de espera para un trasplante urgente en España es menor de 48 h en el 82% de los casos².

En las publicaciones procedentes del registro de trasplantes es difícil encontrar de forma detallada las indicaciones de trasplante urgente. En el análisis de los resultados del registro publicado en *Cirugía Española* en 2002⁴ podemos encontrar el fallo fulminante como causa en 5,9% de los retrasplantes y el fallo primario de injerto en el 22%. Sin embargo, no se expone detalladamente la causa de fallo hepático ni otros motivos de retrasplante.

Otra fuente de información de las indicaciones de trasplante urgente son las grandes series americanas y europeas, cuyos resultados se recogen en la tabla 1⁵⁻⁷. En estas series, el grupo más numeroso sigue siendo el de causa indeterminada.

En definitiva, el trasplante hepático urgente por fallo hepático agudo es un procedimiento de morbilidad alta, en el que existe un porcentaje importante de pacientes en los que la etiología permanece desconocida. Es probable que mejorar el conocimiento de este grupo nos ayude a optimizar tanto los resultados del trasplante como la gestión de los escasos órganos disponibles.

Indicaciones de trasplante por fallo hepático agudo

Hepatitis viral

Cualquier virus capaz de provocar una hepatitis aguda es potencialmente causante de un fallo hepático fulminante. Los virus hepáticos A y B son los agentes implicados con más frecuencia en la insuficiencia hepática fulminante⁷. La reactivación de una hepatitis B puede desencadenar fallo hepático en el seno de un tratamiento inmunodepresor o quimioterápico, por lo que se recomienda el uso profiláctico de antivirales en los pacientes sometidos a estas terapias⁸. Otros virus, como el de Epstein-Barr, el citomegalovirus, el de la varicela zoster, el adenovirus o el herpesvirus, pueden también estar implicados.

Paracetamol

La intoxicación por paracetamol es causa frecuente de fallo hepático fulminante y, por tanto, de trasplante hepático en los países occidentales, y llega al 60-70% en el Reino Unido⁹. El paracetamol es el fármaco más usado para la autoagresión, y conocimiento de la población sobre la posible toxicidad del fármaco es escaso. En los últimos años, un cambio en la legislación del envasado y la prescripción en el

Reino Unido ha supuesto una disminución del número de casos de fallo hepático secundario a sobredosis. El resultado directo es un aumento del número de órganos disponibles para otras indicaciones.

El paracetamol puede causar fallo hepático no sólo por sobredosis sino con pautas terapéuticas en el contexto de pacientes con desnutrición grave o expuestos al uso crónico de alcohol o inductores enzimáticos, como tuberculostáticos (rifampicina o isoniacida) o anticonvulsionantes (fenitoína, carbamacepina o fenobarbital)¹⁰. Dado el alto porcentaje de recuperación espontánea, tiene sus propios criterios de gravedad para inclusión en la lista de trasplantes¹¹.

Hepatitis autoinmune

La hepatitis autoinmune se presenta fundamentalmente en mujeres jóvenes, el 50% menores de 30 años. El 30% de los casos aparece simulando una hepatitis aguda viral. El fallo hepático fulminante es una forma rara de presentación que se acompaña de encefalopatía grave y es más frecuente en el grupo de pacientes con anti-LKM-1 positivo.

La indicación de trasplante se establece cuando se presenta en forma de hepatitis aguda fulminante. Los autoanticuerpos pueden ser negativos y hacer el diagnóstico más difícil, por lo que se precisa una biopsia hepática que evidencie necrosis hepatocelular con signos sugestivos de hepatitis autoinmune. Ocasionalmente, los pacientes pueden beneficiarse de tratamiento con esteroides, que debe iniciarse aunque el paciente se incluya en lista de espera para trasplante^{12,13}.

Síndrome de Budd-Chiari

El trasplante hepático está indicado en el síndrome de Budd-Chiari en 2 situaciones clínicas diferentes: pacientes que comienzan con fallo hepático agudo o subagudo, y pacientes con síndrome de Budd-Chiari crónico, con el hígado en estadio cirrótico en situación terminal de la enfermedad.

El síndrome de Budd-Chiari representa aproximadamente el 0,8% de las indicaciones de trasplante en Europa y el 0,5% en España. El 26% de los trasplantes se realiza de forma urgente. La mortalidad postoperatoria tras el trasplante es alta (12-15%), ya que es un procedimiento complejo, en muchas ocasiones complicado por trombosis vasculares graves, ya sean de la vena porta o de la cava. La mortalidad se concentra durante los primeros 3 meses posttrasplante y es secundaria, sobre todo, a infecciones y fallo multiorgánico, si bien el fallo primario de injerto y la trombosis arterial también son frecuentes. La tasa de retrasplante es del 15%, debido fundamentalmente a fallo hepático primario y trombosis de arteria hepática. En un estudio multicéntrico europeo¹⁴ con 248 pacientes trasplantados por síndrome de Budd-Chiari, se han identificado como factores independientes de mal pronóstico la insuficiencia renal preoperatoria y la presencia de transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS) o derivación portocava, especialmente cuando estos procedimientos se realizan en pacientes con hígado cirrótico.

La supervivencia a largo plazo es buena tras el trasplante electivo (el 73 y el 68% a los 5 y 10 años, respectivamente)¹⁵. Sin embargo, en el trasplante urgente la supervivencia a 5 años sólo llega al 27%. Probablemente, una mejor indicación de trasplante, mediante la cirugía derivativa de forma más selectiva en pacientes con buen pronóstico¹⁶ y evitando su deterioro preoperatorio, mejorará en el futuro los resultados.

Enfermedad de Wilson

La enfermedad de Wilson es la única hepatopatía crónica que cumple criterios para ser incluida en urgencia 0 dentro de los criterios de distribución de órganos de la ONT. El 0,5% de los trasplantes realizados en España hasta el año 2004 fueron por enfermedad de Wilson.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad de Wilson son muy variadas, desde el paciente asintomático hasta la hepatitis aguda fulminante. Dos tercios de los pacientes que se trasplantan por enfermedad de Wilson comienzan con hepatitis fulminante o subfulminante, y su única opción terapéutica eficaz es el trasplante hepático¹⁷. La asociación de hemólisis con fallo hepático fulminante en un paciente joven debe hacernos excluir la enfermedad de Wilson. Un patrón característico es la elevación moderada de transaminasas, con hiperbilirrubinemia importante y concentración normal de fosfatasa alcalina^{18,19}. Los resultados a largo plazo son excelentes, con una supervivencia del 73% a los 5 años^{12,20}.

Traumatismo hepático

El traumatismo hepático es una indicación rara de trasplante urgente (un 1% en el Registro Europeo). La indicación y la selección de los pacientes no están claramente establecidas y se han realizado en situaciones límites, entre las que se incluyen: resecciones hepáticas masivas, insuficiencia hepática posresección, devascularización hepática, hemorragia incontrolable sin hepatectomía total, infarto hepático masivo tras embolización arterial y síndrome tóxico hepático. Tras la hepatectomía urgente con portocava temporal, la duración de la fase anhepática puede ser prolongada y llegar, en algunos casos, a más de 40 h. La mortalidad del procedimiento es muy alta, por lo que su indicación resulta muy controvertida²¹⁻²³.

Fallo hepático y embarazo

Durante el embarazo y, sobre todo, en el tercer trimestre, coincidiendo con la aparición de preeclampsia, existen cuadros clínicos que pueden llevar a la insuficiencia hepática y, ocasionalmente, a la necesidad de un trasplante urgente. Entre las causas se encuentran:

1. Hígado graso agudo. Es una entidad rara de etiología desconocida que aparece en el 0,01% de los embarazos y el 20% de los casos en embarazos gemelares. El 50% de las pacientes presenta síntomas de preeclampsia (edemas, hipertensión arterial y proteinuria). Los exámenes biológicos suelen presentar elevación moderada de la bilirrubina y de las aminotransferasas, así como descenso de la actividad de protrombina y factor V.

La ecografía puede mostrar esteatosis o ser normal. El diagnóstico lo confirma la biopsia, que presenta una esteatosis microvesicular de predominio centrolobulillar. El tratamiento consiste en la interrupción del embarazo lo antes posible. Cuando esto se realiza de forma temprana el pronóstico, tanto materno como fetal, es bueno²⁴. En caso de nuevos embarazos, no es frecuente la recidiva^{25,26}.

2. Síndrome HELLP. Se trata de un cuadro clínico grave de rara aparición, caracterizado por la presencia de hemólisis, elevación de las enzimas hepáticas y descenso marcado de las plaquetas. Suele aparecer en el último trimestre de la gestación y asociarse a preeclampsia. El tratamiento es la finalización temprana del embarazo y soporte clínico. A veces, a pesar de la finalización del embarazo, puede aparecer un cuadro de coagulopatía grave, hematoma subcap-

TABLA 2

Algunos fármacos que pueden causar hepatotoxicidad idiosincrásica y fallo hepático

Isoniacida	Isofluorano
Sulfonamida	Lisinopril
Fenitoína	Ácido nicotínico
Estatinas	Gentuzumab
Halotano	Anfetaminas
Disulfina	Éxtasis
Ácido valproico	Labetalol
Amiodarona	Etopósido
Dapsone	Alopurinol
Efavirenz	Metildopa
Metformina	Ketokonazol
Ofloxacino	Amoxicilina-ácido clavulánico
Diclofenaco	Flutamida
Didasocina	Quetiapina

sular o incluso rotura hepática espontánea, y hacer necesario un trasplante hepático urgente²⁷.

3. Durante el embarazo hay un riesgo más elevado de hepatitis fulminante por herpesvirus. Sólo el 50% de las pacientes presentará lesiones cutáneas y el diagnóstico es por biopsia hepática. El tratamiento con aciclovir debe comenzar ante la sospecha clínica^{28,29}.

Hepatotoxicidad inducida por fármacos

Múltiples fármacos se han relacionado con la aparición de fallo hepático agudo. Excepto con el paracetamol, rara vez existe toxicidad dependiente de la dosis, y ésta se relaciona con reacciones idiosincrásicas. Se llega al diagnóstico por el antecedente de ingesta del fármaco y exclusión de otras etiologías. En la tabla 2 se presentan algunos fármacos causantes de reacciones idiosincrásicas²⁷.

Retrasplante urgente

Es el que se lleva a cabo durante los primeros 7 días tras el trasplante, incluidos los pacientes en código 0. Las causas más frecuentes son el fallo primario de injerto, las complicaciones técnicas, fundamentalmente la trombosis arterial, y el rechazo agudo o hiperagudo.

En España, los trasplantes urgentes suponen el 6% de los primeros trasplantes, el 43% de los primeros retrasplantes y el 49% de los segundos retrasplantes. En el Registro Español² las causas de retrasplante urgente son fallo primario de injerto (68%), complicaciones técnicas (23%), rechazo (2%), tumores de novo (1%) y otras (3%). Entre las complicaciones técnicas, la causa más frecuente es la trombosis arterial³⁰.

En un análisis de las causas de retrasplante en una serie de 4.000 pacientes de la Universidad de Pittsburgh³¹, en un período de 19 años, la tasa de retrasplante es del 19%. Con el paso de los años, ha disminuido el número total de retrasplantes y de forma significativa el rechazo o la trombosis arterial como causa de éstos. Sin embargo, el retrasplante por no función primaria se ha mantenido estable, a pesar de las mejoras técnicas, y se ha relacionado con el incremento de los donantes añosos (mayores de 50 años) en la última década, que ha pasado del 1,5 al 22%.

En España, la situación es diferente. La tasa de retrasplante urgente se ha mantenido alrededor del 3%, e incluso ha disminuido en los últimos años, a pesar de que la edad de los donantes ha aumentado de forma significativa hasta tener un 40% de donantes mayores de 55 años en los últimos 5 años. En un análisis multivariante de los factores relacionados con el fallo primario de injerto en el del RETH, se identifican como factores independientes de riesgo de fallo

primario de injerto: la edad superior a 65 años; el TCE como causa de fallecimiento del donante, el trasplante por hepatitis fulminante y enfermedades colostásicas, y el tiempo de isquemia > 12 h y actividad trasplantadora < 50 trasplantes/año.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adam R, Mc Master P, O'Grady J, Castaing D, Klempnauer J, Jamieson N, et al. Evolution of liver transplantation in Europe: Report of the European liver transplant registry. *Liver Transpl*. 2003;9:1231-43.
- Registro Español de Trasplante Hepático. Séptima memoria de resultados; 1984-2004.
- United Network for Organ Sharing. Disponible en: www.unos.org
- Cuende N, en representación del Grupo de Trabajo del Registro Español de Trasplante Hepático. Resultados del registro español de trasplante hepático. *Cir Esp*. 2002;71 Supl 1:3-14.
- Brandsaeter B, Hockert K, Friman S, Ericzon BG, Kirkegaard P, Isohanni H, et al. Fulminant hepatic failure: outcome after listing for highly urgent liver transplantation-12 years experience in the nordic countries. *Liver Transpl*. 2002;8:1055-62.
- Farmer DG, Anselmo DM, Ghobrial M, Yersiz H, McDiarmid SV, Cao C, et al. Liver transplantation for fulminant hepatic failure. Experience with more than 200 patients over a 17 year period. *Ann Surg*. 2003;237:666-76.
- Ostapowicz G, Fontana R, Schiedt F, Larson A, Davern T, Han S, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in United States. *Ann Intern Med*. 2002;137:947-54.
- Lau GK, He H-M, Fong DY, Bartholomeusz A, Au Ewy, Lie AK, et al. Preemptive use of lamivudine reduces hepatitis B exacerbation after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Hepatology*. 2002;36:702-9.
- Anand AC, Nightingale P, Neuberger JM. Early indications of prognosis in fulminant hepatic failure: An assessment of the King's criteria. *J Hepatol*. 1997;26:62-8.
- Zimmerman JH, Maddrey WC. Acetaminofen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol: analysis of instances of therapeutic misadventure. *Hepatology*. 1995;25:767-73.
- O'Grady JG, Alexander GJM, Hayllar KM, Willians R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology*. 1989;97:439-45.
- Czaja AJ, Freese DK. AASLD Practice Guidelines. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology*. 2002;36:479-97.
- Czaja AJ. Treatment of autoimmune hepatitis. *Semin Liver Disease*. 2002;22:365-78.
- Mentha G, Giostra E, Majno P, Bechstein W, Neuhaus P, O'Grady J, et al. Liver transplantation for Budd-Chiari syndrome: a European study on 248 patients from 51 centres. *J Hepatol*. 2006;44:520-8.
- Adam R, Caillez V, Majno P, Karma V, McMaster P, Caine RY, et al. Normalised intrinsic mortality risk in liver transplantation: European liver registry study. *Lancet*. 2000;356:621-7.
- Murad S, Valla DC, De Groen P, Zeitoun G, Hopmans JAM, Haagsma EB, et al. Determinants of survival and the effect of portosystemic shunting in patients with Budd-Chiari Syndrome. *Hepatology*. 2004;39:500-8.
- Murray K, Carithers R. AASLD practice guidelines: evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology*. 2005;41:1407-32.
- Emre S, Atilasoy E, Ozdemir S, Schilsky M, Varma R, Thung S, et al. Orthotopic liver transplantation for Wilson disease. *Transplantation*. 2001;72:1232-6.
- Roberts EA, Schilsky ML. A practice guideline on Wilson disease. *Hepatology*. 2003;37:1475-92.
- Sutcliffe RP, Maguire DD, Mujespan P, Dhawan A, Mieli-Vergani G, O'Grady JG, et al. Liver transplantation for Wilson's disease: long-term results and quality-of-life assessment. *Transplantation*. 2003;75:1003-6.
- Anderson IB, Koorebeek JB, Al-Saghier M, Kneteman N, Bigam DL. Liver transplantation in severe hepatic trauma after hepatic artery embolization. *J Trauma*. 2005;58:848-51.
- Coughlin PA, Stringer MD, Lodge JP, Pollard SG, Prasad KR, Toogood GJ. Management of blunt liver trauma in a tertiary referral centre. *Br J Surg*. 2004;91:317-22.
- Domínguez E, Lange K, Lange R, Eigler F. Relevance of two-stage total hepatectomy and liver transplantation in acute liver failure and severe liver trauma. *Transplant Int*. 2001;14:184-90.
- Pereira SP, O'Donohue J, Wendum J, Willian R. Maternal and perianal outcome in severe pregnancy-related liver disease. *Hepatology*. 1997;26:1258-62.
- Benhamou JP, Erlinger S. Foie et grossesse. En: Benhamou JP, Erlinger S, editor. *Maladies de foie et voie biliaires*. Paris: Flammarion Medicine Sciences; 1995. p. 112-6.
- Guntupalli SR, Steingrub J. Hepatic disease and pregnancy: an overview of diagnosis and management. *J Crit Care Med*. 2005;33 10 Suppl: S32-9.
- Polson J, Lee WM. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology*. 2005;41:1179-97.
- Kang AH, Graves CR. Herpes simplex hepatitis in pregnancy: a case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv*. 1999;54:463-8.
- Peters DJ, Greene WH, Ruggiero F, McGarrity TJ. Herpes simplex – induced fulminant hepatitis in adults: a call for empiric therapy. *Dig Dis Sci*. 2000;45:2399-404.
- Amador A, Charco R, Martí J, Ferrer J, Mans E, Fondevilla C, et al. Mil trasplantes hepáticos en el Hospital Clínico Provincial de Barcelona. *Cir Esp*. 2005;78:231-7.
- Kashup R, Jain A, Reyes AJ, Demetris KA, Elmagd KA, Dodson SF, et al. Causes of retransplantation after primary liver transplantation in 4000 consecutive patients: 2-19 years follow up. *Transplant Proc*. 2001;33: 1486-7.