

# Contraindicaciones absolutas del retrasplante hepático

Víctor Sánchez Turrión, Javier López-Monclús, Manuel Jiménez Garrido, José Luis Lucena de la Poza, Félix Martínez Arrieta y Valentín Cuervas-Mons

Unidad de Trasplante Hepático. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid. España.

La disparidad entre el número de órganos disponibles y el número creciente de pacientes en lista de espera para un trasplante hepático motiva el debate existente sobre la conveniencia de emplear este bien escaso en retrasplantes. Si no existiera esta disparidad, el retrasplante hepático estaría indicado en todos los pacientes en los que su realización mejorara el pronóstico. Sin embargo, la situación real es muy diferente. La optimización de este bien limitado en número pasa por una selección de los candidatos adecuada.

Los candidatos a un retrasplante deberían cumplir 2 condiciones: por una parte, muchas probabilidades de fallecer sin un trasplante a corto o medio plazo, y por otra, muchas de sobrevivir prolongadamente con el trasplante. Por ello, es difícilmente justificable el trasplante en pacientes en los que los resultados vayan a ser muy malos, puesto que privan de esta posibilidad a otros pacientes con mayor probabilidad de supervivencia. Según el momento de realización del retrasplante, se pueden clasificar en tempranos (por una disfunción primaria del injerto o trombosis vascular) y tardíos (por recidiva de la enfermedad, lesiones biliares o rechazo crónico)<sup>1</sup>. No obstante, el debate gira más en torno al retrasplante por recurrencia de la enfermedad que por pérdida temprana del injerto. Según estos criterios, el retrasplante por recidiva de virus de la hepatitis C (VHC) es una indicación realmente muy controvertida.

En cualquier caso, no hay que olvidar que el retrasplante es la única opción para pacientes con fallo del injerto secundario a recurrencia de la enfermedad, y puede acompañarse de una supervivencia a corto plazo aceptable cuando se realiza en pacientes seleccionados y de forma temprana.

El retrasplante es motivo de discusión, ya que mientras que algunos pacientes tienen posibilidad de recibir 2 o más injertos, otros fallecen esperando el primero, algo que choca contra los principios de beneficencia, justicia y utilidad<sup>2</sup>. En la actualidad, el retrasplante representa aproximadamente el 10% de todos los trasplantes realizados en España<sup>3</sup> y en Europa<sup>4</sup>. Pero este porcentaje va en aumento, puesto que los pacientes sobreviven lo suficiente como para desarrollar un fallo tardío del injerto y recurrencia de la enfermedad original. Por otra parte, existe un consenso casi generalizado de que la supervivencia del retrasplante es menor que la del primer trasplante, y continúa disminuyendo a medida que se incrementa el número de retrasplantes en un mismo paciente. Así, la supervivencia al año del primer trasplante es del 75%, y disminuye al 53% después del primer retras-

plante y al 47% tras el segundo (ambos  $p < 0,01$  respecto al primero)<sup>3</sup> (fig. 1). Estas cifras coinciden con las publicadas por Biggins et al<sup>2</sup>, que afirman que el retrasplante para todas las indicaciones está asociado a una reducción del 20% de la supervivencia. En cualquier caso, todas estas consideraciones éticas son realmente complejas, llenas de matices y pueden variar dependiendo de la causa del retrasplante.

## Contraindicaciones absolutas

Conocemos cuáles son las indicaciones de retrasplante, pero no es fácil establecer las contraindicaciones absolutas; sin embargo, se han publicado múltiples trabajos en que se ha tratado de identificar las variables relacionadas con los resultados pobres y a la vez diseñar modelos predictivos de supervivencia después del retrasplante.

Así, Doyle et al<sup>5</sup> revisaron, en 1996, los 418 retrasplantes hepáticos realizados en su hospital entre 1987 y 1993. Entre las variables recogidas en los receptores se incluyeron la edad, el sexo, el diagnóstico, la indicación de retrasplante, el tiempo hasta el retrasplante, la clasificación UNOS, la ne-

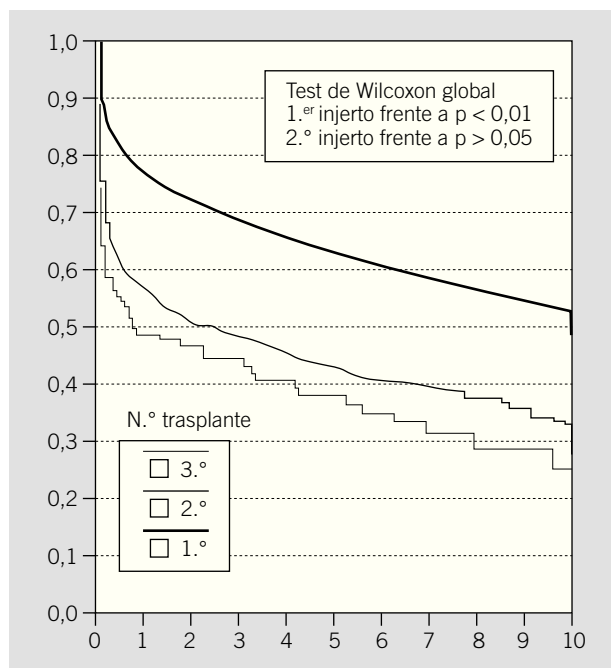


Fig. 1. Supervivencia del paciente según el número de trasplante. (Registro Español de Trasplante Hepático<sup>3</sup>.)

Correspondencia: Dr. V. Sánchez Turrión.  
Unidad de Trasplante Hepático. Hospital Universitario Puerta de Hierro.  
San Martín de Porres, 4. 28035 Madrid. España.  
Correo electrónico: victor.turrión@uam.es

cesidad de ventilación mecánica preoperatoria, la inmunodepresión y los parámetros analíticos pretrasplante (bilirrubina, creatinina y actividad de protrombina). Respecto al donante, se recogieron la edad, el sexo y el tiempo de isquemia.

Al año, la supervivencia del injerto en el trasplante fue del 68-80% respecto a la supervivencia del primer injerto. La supervivencia a los 5 años fue del 59,5% para el primer injerto frente al 35,5% de los trasplantes. La causa más frecuente de fallo del injerto fue la sepsis-fallo multiorgánico, seguida por complicaciones técnicas, daño isquémico y hepatitis. El 51,7% de los trasplantes se llevaron a cabo en el mes posterior al primer trasplante. La probabilidad de fallo del injerto trasplantado aumentó desde el 0,58% el día 0 al 0,8% el día 38, disminuyendo lentamente después de este día.

El análisis univariante de las características del receptor, comparando los injertos que sobrevivieron más de un año respecto a los que fallaron dentro de este tiempo, mostró una relación estadísticamente significativa con todas las variables estudiadas, excepto con la actividad de protrombina y el diagnóstico inicial. Respecto a las características del donante, se encontró una relación estadísticamente significativa entre el sexo y la edad del donante.

El análisis de regresión logística encontró una asociación independiente con el fallo del injerto de las variables siguientes: edad del donante, sexo femenino del donante, edad del receptor, ventilación mecánica preoperatoria, valores preoperatorios de creatinina y bilirrubina, e inmunodepresión con ciclosporina.

En este trabajo se presenta un modelo de cálculo de probabilidad estimada de supervivencia del injerto en trasplantados, pendiente de validación de forma prospectiva. A priori, parece encajar con la impresión clínica percibida por la mayoría de los grupos de trasplante, e ilustra que no todos los trasplantes son iguales. Parece claro que la política liberal empleada en los primeros tiempos del trasplante hepático respecto a la indicación de trasplante no está justificada, y que el reto que hay que plantearse es seleccionar a qué pacientes se les debe ofrecer el trasplante. Para ello, se deben diseñar modelos predictivos como el propuesto en este artículo.

El grupo conjunto del Hospital Paul Brouse (París) y la Universidad de Sao Paulo (Brasil), encabezado por Linhares<sup>6</sup>, diseñó un modelo multivariante para determinar la supervivencia a largo plazo de los pacientes sometidos a trasplante, y resultó que las variables (urgencia del trasplante, edad del receptor, creatinina y fallo temprano del primer injerto) fueron factores que se relacionaron independientemente con la supervivencia a largo plazo de los pacientes trasplantados. Además, se demostró que la supervivencia de los pacientes con trasplante urgente fue menor respecto a la de aquellos con trasplante electivo.

Mediante este modelo multivariante se determinó una puntuación categorizada de acuerdo con una distribución por percentiles (por debajo del percentil 33, puntuación < 24; entre los percentiles 33 y 66, 24-32, y por encima del percentil 66, > 32). Lo importante, cara a su aplicación clínica, es que esta puntuación se relaciona con la supervivencia.

En un trabajo realizado por Yao et al<sup>7</sup>, de la UCSF, se analizaron los factores preoperatorios de mal pronóstico después del trasplante y se observó que la gravedad de la disfunción del injerto —medida mediante las escalas de Child-Pugh y MELD— se correlacionó con la supervivencia después del trasplante (fig. 2). Una puntuación de Child-Pugh igual o mayor de 10 fue el parámetro con un mayor valor predictivo de muerte después del trasplante.

Asimismo, una puntuación MELD mayor de 25 fue un parámetro de mal pronóstico. Ambas escalas tuvieron un valor pronóstico independiente, además de la presencia de encefalopatía hepática, la estancia en UCI antes del trasplante, la recidiva del VHC como causa del trasplante y el valor de la creatinina sérica  $\geq 2$  mg/dl. Esta evidencia adquiere una especial dimensión cuando se contempla en el marco de la actual política de distribución de los órganos, regida por el principio de «primero, el más grave».

Los resultados del trabajo de Yao et al muestran numéricamente lo que se sabe por experiencia en todos los programas de trasplante: que los pacientes más graves antes de la cirugía suelen tener un peor pronóstico tras el trasplante, en este caso después del trasplante. La información más importante es que la gravedad de la disfunción del injerto, medida por escalas cuantitativas y reproducibles, se correlaciona con la supervivencia después de la cirugía del trasplante. Esto tiene 2 consecuencias importantes en una época en la que cada vez existe mayor discrepancia entre el número de pacientes en lista de espera y el de órganos disponibles para trasplante. La primera de ellas es que se podría determinar cuándo un paciente está demasiado mal y tiene escasas posibilidades de sobrevivir al trasplante. Esto facilitaría la no inclusión, o eventualmente la exclusión definitiva, del paciente en lista de espera para trasplante. La segunda consecuencia es la constatación de que el trasplante por recidiva del VHC es otro factor independiente de mal pronóstico después del trasplante, hecho ya señalado por otros autores<sup>3,8-14</sup>. En este sentido, es oportuno recordar que la mortalidad en lista de espera en la actualidad en nuestro medio oscila entre el 7 y el 9%<sup>3</sup>.

El grupo del Hospital Universitario de Groningen (Países Bajos), encabezado por Postma<sup>15</sup> llevó a cabo, en 2004, una revisión de los estudios publicados, con un análisis multivariante de regresión de los factores independientes pretrasplante, predictores de supervivencia. Los factores predictivos que alcanzaron significación estadística fueron el tiempo de protrombina, el valor de creatinina y la indicación para el trasplante.

Un trabajo semejante publicaron Zimmerman et al<sup>16</sup>, tras revisar los modelos predictivos de supervivencia tras el trasplante; no obstante, estos autores destacan de manera especial la variable del intervalo hasta el trasplante. De esta manera, los realizados entre 0 y 7 días tienen una supervivencia del 52,5% a los 5 años, comparable al 57% obtenido en los realizados después de los 30 días. Sin embargo, en los trasplantes que se realizan entre los 8 y los 30 días la supervivencia a 5 años es del 39,7% ( $p < 0,01$ ) (tabla 1). Por ello, estos autores desaconsejan el trasplante en ese período, debido a los pobres resultados. En su opinión, hemos cambiado la pregunta de si se debe o no trasplantar a un paciente por la de a quién y cuándo.

### Retrasplante y virus de la hepatitis C

Como la infección por el VHC es la principal indicación de trasplante hepático, la reinfección es universal, y un porcentaje importante de los pacientes perderá el injerto debido a la recurrencia (el 30% de los injertos presentarán cirrosis asociada a los 5 años), se estima que el número de pacientes que precisarán trasplante por esta causa irá en aumento, al menos durante la próxima década. Por otra parte, la recurrencia en el segundo injerto se prevé más rápida, y las opciones de tratamiento son relativamente limitadas<sup>17</sup>. La recurrencia del VHC postrasplante puede evolucionar hacia una cirrosis o bien evolucionar de forma más agresiva hacia una hepatitis colestática recurrente o una fibrosis avanzada.

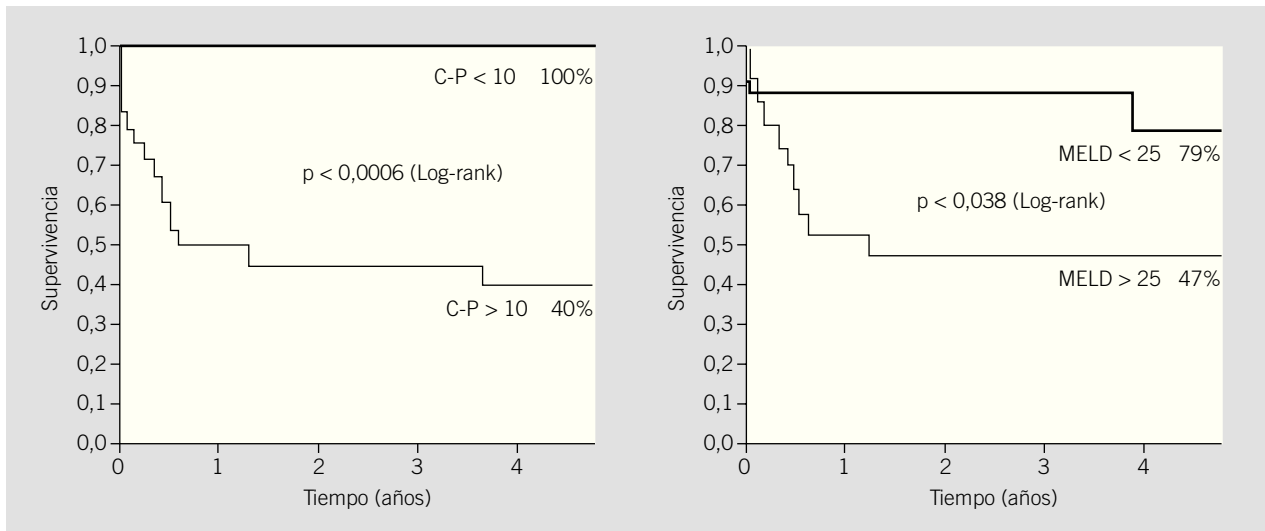


Fig. 2. Correlación de la supervivencia con las escalas Child-Pugh (C-P) y MELD. (Modificada de Yao et al.).

TABLA 1

**Repercusión del intervalo desde el primer trasplante en la supervivencia del retrasplante**

Días desde el primer trasplante	Razón de muerte	Cociente de riesgo de mortalidad	Supervivencia a los 5 años (%)	Significación estadística
0-7	0,802	1	52,5	< 0,01
8-30	1,337	1,668	39,7	NS
> 30	0,688	0,858	57	NS

NS: no significativo.  
Modificada de Zimmerman et al<sup>16</sup>.

Hay una serie de factores que predisponen a la recurrencia histológica temprana del VHC como: período de isquemia prolongado, alta carga viral en el momento del trasplante, uso de OKT3, edad del donante y empleo de grandes dosis de esteroides para tratar el rechazo celular agudo<sup>3,18-21</sup>. Desde el punto de vista terapéutico, por desgracia, en la actualidad no existe ninguna terapia que prevenga la reinfección tras el trasplante. Aunque los fármacos antivirales pueden reducir el daño en el injerto, no se logran respuestas mantenidas a largo plazo, y el empleo de estos fármacos se ve limitado por la intolerancia a éstos, que obliga con frecuencia a suspender su administración. A pesar de todo, la realidad es que la única solución para los pacientes que desarrollan fallo del injerto secundario a la reinfección por el VHC es el retrasplante.

Sin embargo, es un hecho bien conocido que los resultados, en términos de supervivencia, son significativamente peores tanto en el primer trasplante como en el retrasplante en los pacientes VHC positivos frente a los negativos<sup>3,22</sup> (fig. 3). Existe un consenso casi generalizado en que el retrasplante debe indicarse antes de que los pacientes estén demasiado graves. Por ello, algunos autores abogan por el retrasplante en pacientes seleccionados con recidiva del VHC en el injerto, especialmente aquellos pacientes que no han desarrollado insuficiencia renal ni presentan hiperbilirrubinemia importante<sup>23,24</sup>. Neff et al<sup>24</sup>, además, por primera vez destacan la importancia de la condición física de los candidatos a un retrasplante, un parámetro que, en su análisis estadístico de factores de supervivencia tras retrasplante, adquiere significación estadística tanto en el análisis univariante como en el multivariante. Lladó et al<sup>25</sup>, en respuesta a la pregunta que da título a su artículo, afirman que, en el actual contexto, el

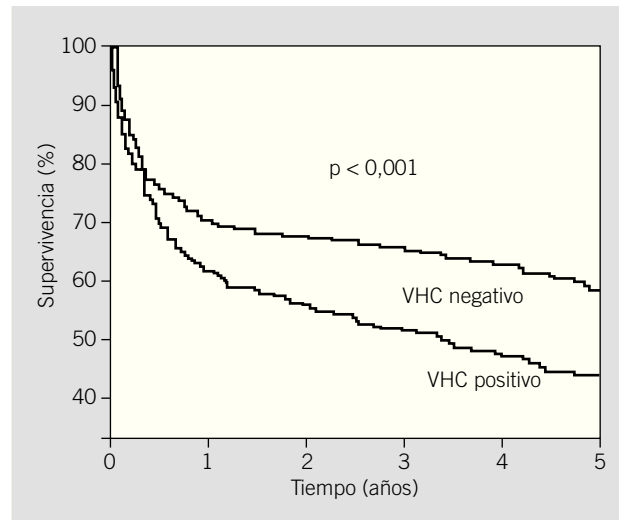


Fig. 3. Supervivencia del retrasplante en relación con la positividad o negatividad del VHC. (Modificada de Pelletier et al<sup>22</sup>).

retrasplante no es una opción para la cirrosis recurrente por el VHC; si bien la excepción la constituyen los pacientes con recurrencia tardía, función renal estable y con posibilidad de terapia antiviral postretrasplante. Burton et al<sup>26</sup> da un paso más y afirma que para optimizar los resultados el retrasplante en los pacientes con recidiva del VHC debería realizarse con puntuaciones MELD menores que en los pa-

cientes con un primer trasplante, algo que no es posible con la filosofía actual de ofertar el trasplante primero al más grave en la lista de espera. Para obviar este problema, los autores sugieren conceder una puntuación extra a los pacientes en lista de espera para retrasplante por recidiva del VHC, similar a como se hace con el hepatocarcinoma.

Sin perjuicio de todo lo anteriormente expuesto, el retrasplante está, además, gravado con un aumento significativo de los costes que produce y que, según algunos autores, se estima en el doble del primer trasplante<sup>27</sup>.

En definitiva, cuando se presenta el fracaso del injerto y se plantea la necesidad de retrasplante, deberá analizarse la probabilidad de éxito, que dependerá principalmente de la situación clínica del receptor. Si la probabilidad teórica es menor del 50% o el paciente presenta una recidiva de la enfermedad original que no se puede controlar, se deberá renunciar al retrasplante<sup>28</sup>.

### Conclusiones

Con la aplicación del MELD y la aparición de modelos pronósticos de supervivencia, hemos pasado de preguntarnos si «se debe o no» retrasplantar a un paciente, a cuestionarnos «a quién» se debe retrasplantar y «cuándo» hacerlo.

Pese a la ausencia de criterios estandarizados predictivos de mortalidad posretrasplante, se pueden deducir varias generalidades. En primer lugar, en el fallo primario del injerto, el retrasplante debe realizarse en los primeros 7 días posretrasplante, mientras que debe desestimarse entre la semana y el mes postrasplante, ya que se asocia a un pronóstico muy pobre.

El retrasplante tardío puede presentar unas cifras de supervivencia similares a las del trasplante primario en pacientes seleccionados. Es más probable el éxito en pacientes «sanos», con unas puntuaciones de Child-Pugh y MELD bajas, con función renal normal y sin hiperbilirrubinemia. En cambio, el pronóstico será malo en pacientes con una puntuación de Child-Pugh > 10 y de MELD > 25, con insuficiencia renal avanzada, necesidad de ventilación mecánica y en receptores añosos.

El retrasplante por el VHC es una indicación muy controvertida, y mientras que las estrategias antivirales no permitan controlar las recidivas, el retrasplante por cirrosis del injerto por el VHC permanecerá como una muy mala indicación.

Por último, es muy importante definir bien la calidad del injerto. A priori, factores del donante asociados a mal pronóstico son la edad (> 50 años), la estancia en UCI prolongada (> 5 días) y tiempos de isquemia prolongados (> 8 h).

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Prieto M, Clemente G, Casafont F, Cuende N, Cuervas-Mons V, Figueras J, et al; Asociación Española para el Estudio del Hígado. Documento consenso de indicaciones de trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol*. 2003;26:355-75.
- Biggins SW; Terrault NA. Should HCV-related cirrosis be a contraindication for retransplantation? *Liver Transplan*. 2003;9:236-8.
- Registro Español de Trasplante Hepático. Octava memoria de resultados (1984-2005). Organización Nacional de Trasplantes. Disponible en: [www.msc.es](http://www.msc.es)
- European Liver Transplant Registry. Disponible en: [www.eltr.org](http://www.eltr.org)
- Doyle HR, Morelli F, McMichael J, Doria C, Aldrighetti L, Starzl TE, et al. Hepatic retransplantation-an analysis of risk factors associated with outcome. *Transplantation*. 1996;61:1499-505.
- Linhares MM, Azoulay D, Matos D, Castelo-Filho A, Trivino T, Goldenberg A, et al. Liver retransplantation: a model for determining long-term survival. *Transplantation*. 2006;81:1016-21.
- Yao Francis Y, Saab S, Bass NM, Hirose R, Ly D, Terrault N, et al. Prediction of survival after liver retransplantation for late graft failure based on preoperative prognostic scores. *Hepatology*. 2004;39:230-8.
- Rosen HR, Martin P. Hepatitis C infection in patients undergoing liver retransplantation. *Transplantation*. 1998;66:1612-6.
- Facciuto M, Heidt D, Guarrera J, Bodian CA, Miller CM, Emre S, et al. Retransplantation for late liver graft failure: predictors of mortality. *Liver Transpl* 2000;6:174-9.
- Testa G, Crippin JS, Netto GJ, Goldstein RM, Jennings LW, Brkic BS, et al. Liver transplantation for hepatitis C: recurrence and disease progression in 300 patients. *Liver Transpl*. 2000;6:553-61.
- Watt KD, Lyden ER, McCashland TM. Poor survival after liver retransplantation: is hepatitis C to blame? *Liver Transpl*. 2003;9:1019-24.
- Roayaie S, Schiano TD, Thung SN, Emre SH, Fishbein TM, Miller CM, et al. Results of retransplantation for recurrent hepatitis C. *Hepatology*. 2003;38:1428-36.
- Yoo HY, Maheshwari A, Thuluvath PJ. Retransplantation of liver: primary graft nonfunction and hepatitis C virus are associated with worse outcome. *Liver Transpl*. 2003;9:897-904.
- Berenguer M, Prieto M, Palau A, Rayón JM, Carrasco D, San Juan F, et al. Severe recurrent hepatitis C after liver retransplantation for hepatitis C virus-related graft cirrhosis. *Liver Transpl*. 2003;9:228-35.
- Postma R, Haagsma EB, Peeters PM, Van den Berg AP, Slooff MJ. Retransplantation of the liver in adults: outcome and predictive factors for survival. *Transpl Int*. 2004;17:234-40.
- Zimmerman MA, Ghobrial RM. When shouldn't we retransplant. *Liver Transpl*. 2005;11:514-20.
- Wall WJ. Recurrent disease alter liver transplantation, implications for the future. *Liver Transplant Surg*. 1997;6:362-7.
- Sheiner PA, Schwartz ME, Mor E, Schluger LK, Theise N, Kishikawa K, et al. Severe or multiple rejection episodes are associated with early recurrence of hepatitis C after orthotopic liver transplantation. *Hepatology*. 1995;21:30-4.
- Berenguer M, Prieto M, Cordoba J, Rayon JM, Carrasco D, Olaso V, et al. Early development of chronic active hepatitis in recurrent hepatitis C virus infection after liver transplantation: association with treatment of rejection. *J Hepatol*. 1998;28:756-63.
- Baron PW, Sindram D, Higdon D, Howell DN, Gottfried MR, Tuttle-Newhall JE, et al. Prolonged rewarming time during allograft implantation predisposes to recurrent hepatitis C infection after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2000;6:407-12.
- Ghobrial RM, Steadman R, Gornbein J, Lassman C, Holt CD, Chen P, et al. A 10-year experience of liver transplantation for hepatitis C: analysis of factors determining outcome in over 500 patients. *Ann Surg*. 2001;234:384-93.
- Pelletier SJ, Schaubel DE, Punch JD, Wolfe RA, Port FK, Merion RM. Hepatitis C is a risk factor for death after liver retransplantation. *Liver Transpl*. 2005;11:434-40.
- Neff GW, O'Brien CB, Nery J, Shire NJ, Nishida S, De la Garza J, et al. Factors that identify survival after liver retransplantation for allograft failure caused by recurrent hepatitis C infection. *Liver Transpl*. 2004;10:1497-503.
- Forman LM. To transplant or not to transplant recurrent hepatitis C and liver failure. *Clin Liver Dis*. 2003;7:615-29.
- Lladó L, Castellote J, Figueras J. Is retransplantation an option for recurrent hepatitis C cirrhosis after liver transplantation? *J Hepatol*. 2005;42:468-72.
- Burton JR Jr, Sonnenberg A, Rosen HR. Retransplantation for recurrent hepatitis C in the MELD era: maximizing utility. *Liver Transpl*. 2004;10:S59-64.
- Reed A, Howard RJ, Fujita S, Foley DP, Langham RM, Schold JD, et al. Liver retransplantation: a single-center outcome and financial analysis. *Transplant Proc*. 2005;37:1161-3.
- Margarit C. Retrasplante hepático. *Med Clin (Barc)*. 2005;124:733-4.