

Documento de consenso de indicaciones de trasplante hepático

M. Prieto^{a,*}, G. Clemente^{b,*}, F. Casafont^c, N. Cuende^d, V. Cuervas-Mons^e, J. Figueras^f, L. Grande^g, J.I. Herrero^h, P. Jaraⁱ, A. Mas^j, M. de la Mata^k y M. Navasa^j

*Coordinadores del documento de consenso. ^aServicio de Medicina Digestiva. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España. ^bUnidad de Hepatología y Trasplante Hepático. Hospital Universitario Gregorio Marañón. Madrid. ^cServicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander. España. ^dOrganización Nacional de Trasplantes. Madrid. ^eUnidad de Trasplante Hepático. Departamento de Medicina. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Madrid. ^fUnidad de Trasplante Hepático. Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat. Barcelona. ^gUnidad de Trasplante Hepático. Institut de Malalties Digestives. Hospital Clínic. Barcelona. ^hUnidad de Hepatología. Departamento de Medicina Interna. Clínica Universitaria. Pamplona. Navarra. España. ⁱUnidad de Hepatología. Hospital Infantil La Paz. Madrid. España. ^jServicio de Hepatología. Institut de Malalties Digestives. IDIBAPS. Hospital Clínic. Barcelona. España. ^kServicio de Digestivo. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba. España.

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

El trasplante hepático (TH) constituye uno de los cambios fundamentales, desde el punto de vista terapéutico, que se han producido en hepatología en las últimas décadas. Esta opción terapéutica ha permitido ofrecer a los pacientes con enfermedad hepática en situación terminal un futuro en muchas ocasiones acompañado de una excelente calidad de vida. En la actualidad, la gran limitación del TH es la desproporción cada vez mayor entre el número de pacientes incluidos en lista de espera cada año y el número de órganos donantes disponibles. El éxito en la obtención de órganos depende de una concienciación adecuada de la sociedad en la donación de órganos pero, principalmente, de la suma de generosidades de muchas personas anónimas que, en un momento de dolor inimaginable, son capaces de pensar en otras que dependen de su altruismo para poder disfrutar de una calidad y cantidad de vida que le están vedadas sin el trasplante.

El presente documento ha sido elaborado a sugerencia de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH) y forma parte de un proyecto de creación de documentos de consenso en temas considerados de interés, que puedan servir de guía práctica a los clínicos de distintas áreas. A la vista de los cambios que la actuación médica, previsiblemente, experimentará durante los próximos años, la validez del presente documento es, a la fuerza, limitada temporalmente. Nuestra intención ha sido, por lo tanto, exponer con claridad lo establecido hasta el momento y dejar constancia de lo que en la actualidad se consideran situaciones controvertidas, aleján-

donos de la creación de un documento rígido en sus contenidos.

Uno de los objetivos del presente documento es, además de difundir los beneficios que se obtienen con la realización del TH, ofrecer unas guías sobre el momento óptimo en que los pacientes deben ser remitidos a los centros de trasplante, ya que en no pocas ocasiones la enfermedad hepática se encuentra en una fase muy avanzada en el momento de la evaluación pretrasplante, lo que repercute de forma invariable en la morbilidad post-TH.

De acuerdo con lo expuesto anteriormente, la pretensión del presente documento es responder a las dos preguntas fundamentales que el clínico se formula cuando evalúa a los pacientes con enfermedad hepática: ¿en qué pacientes el TH debe considerarse una posibilidad terapéutica?, y ¿cuándo deben ser enviados los pacientes a un centro con programa activo de trasplante para su evaluación?

La contestación a estas preguntas exige conocer en profundidad la historia natural de la enfermedad hepática sin TH y, al mismo tiempo, los resultados obtenidos con el TH hasta el momento.

ACTIVIDAD DE DONACIÓN Y TRASPLANTE EN ESPAÑA

Desde que en 1984 se realizara en el Hospital de Bellvitge el primer TH de nuestro país hasta el momento actual, se ha producido un crecimiento notable de la actividad trasplantadora, condicionado, entre otras razones, por el incremento de programas de TH autorizados (23 en el año 2001), el aumento en la indicación de esta terapéutica que se ha visto consolidada por sus buenos resultados y la ampliación de los criterios de aceptación de órganos tras la verificación de su viabilidad. No obstante, en último término, todo esto ha sido posible gracias al crecimiento que ha experimentado la donación en España. Desde la crea-

Correspondencia: Dr. M. Prieto.
Servicio de Medicina Digestiva. Hospital Universitario La Fe.
Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia. España.

Recibido el 17-12-2002; aceptado para su publicación 18-12-2002.

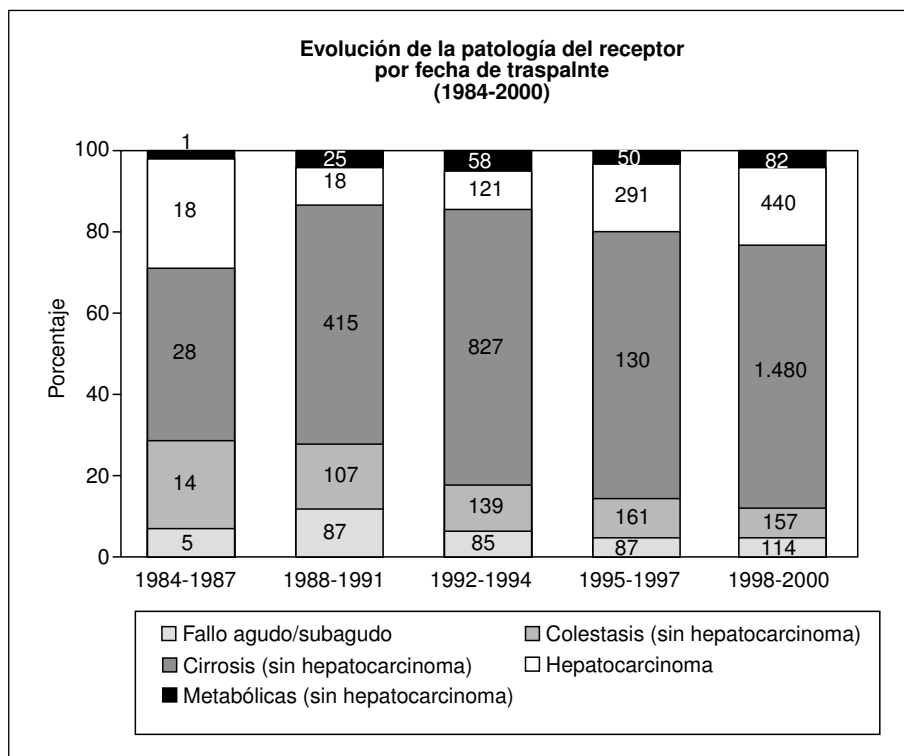


Fig. 1. Evolución de las indicaciones de trasplante hepático en España (1984-2000). Fuente: Organización Nacional de Trasplantes.

ción de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) en el año 1989, la tasa de la donación ha pasado de 14 donantes por 1.000.000 de habitantes a 32,5 en el año 2001¹. Estas tasas se comparan de forma muy favorable con las registradas en otros países², y nos sitúan, desde 1992, como el país con mayor donación relativa a escala mundial. Este aumento se ha producido a la vez que se reducían drásticamente los accidentes de tráfico con víctimas mortales³ y se experimentaba un progresivo envejecimiento de la población española, por lo que la edad media del donante hepático se ha incrementado en cerca de 20 años, situándose en el año 2001 en casi 48 años¹.

En el año 2001 se realizaron en España 972 TH (con lo que se alcanzó la cifra de 8.681 TH llevados a cabo desde 1984), lo que supone una tasa de trasplante de 23,6 por 1.000.000 de población, no superada por ningún país⁴. Esta actividad representa aproximadamente el 10% de los TH realizados anualmente en el mundo. Además, los resultados de supervivencia obtenidos en nuestro país nos sitúan en una posición muy destacada. Según los datos del Registro Español de Trasplante Hepático (RETH)⁵, la supervivencia global del paciente, considerando de forma conjunta todos los TH llevados a cabo desde el año 1984 hasta diciembre de 1999, es del 79, el 67 y el 58% al año, a los 5 y 10 años, respectivamente. Estos resultados han ido mejorando de forma significativa en función del año de realización del TH, siendo en la actualidad comparables a los del Registro Europeo de Trasplante Hepático (ELTR)⁶ y a los de los equipos americanos publicados por la agencia UNOS (United Network for Organ Sharing)⁷. Las supervivencias más bajas corresponden a los pacientes con insuficiencia hepática aguda grave, en los que el TH

se realiza de forma urgente, y a los trasplantados por enfermedad tumoral.

INDICACIÓN DEL TRASPLANTE HEPÁTICO Y EVOLUCIÓN DE LA LISTA DE ESPERA

La indicación de TH ha crecido de forma importante en los últimos 12 años, pasando de aproximadamente 600 nuevas inclusiones en lista de espera en 1989 a 1.803 en el año 2001, lo que representa una tasa de indicación de TH de 43,9 por 1.000.000 de habitantes. Las variaciones entre las comunidades autónomas son amplias, entre 80,5 y 16,8 por 1.000.000 de población, no explicándose en su totalidad por razones epidemiológicas¹.

En los últimos años se ha evidenciado un incremento sostenido de la indicación de TH en pacientes mayores de 60 años, llegando a representar casi el 30% de los trasplantes realizados en el año 2000². En la figura 1 se muestra la evolución en el tiempo de los grupos diagnósticos principales de los pacientes trasplantados incluidos en el RETH (incluye el 88% de los TH realizados en España), y en ella se aprecia el aumento de los pacientes trasplantados por carcinoma hepatocelular (CHC); no obstante, las dos enfermedades más frecuentes son la cirrosis secundaria a infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) y la cirrosis alcohólica, que en los últimos años han representado el 30 y el 29% de las indicaciones, respectivamente.

El incremento de la indicación ha sido muy superior al de donación, de modo que la lista de espera ha experimentado en el último decenio un ascenso continuo (fig. 2), lo que ha supuesto un aumento del tiempo medio en lista de espera, que se situó en 146 días en el año 2001¹. A pe-

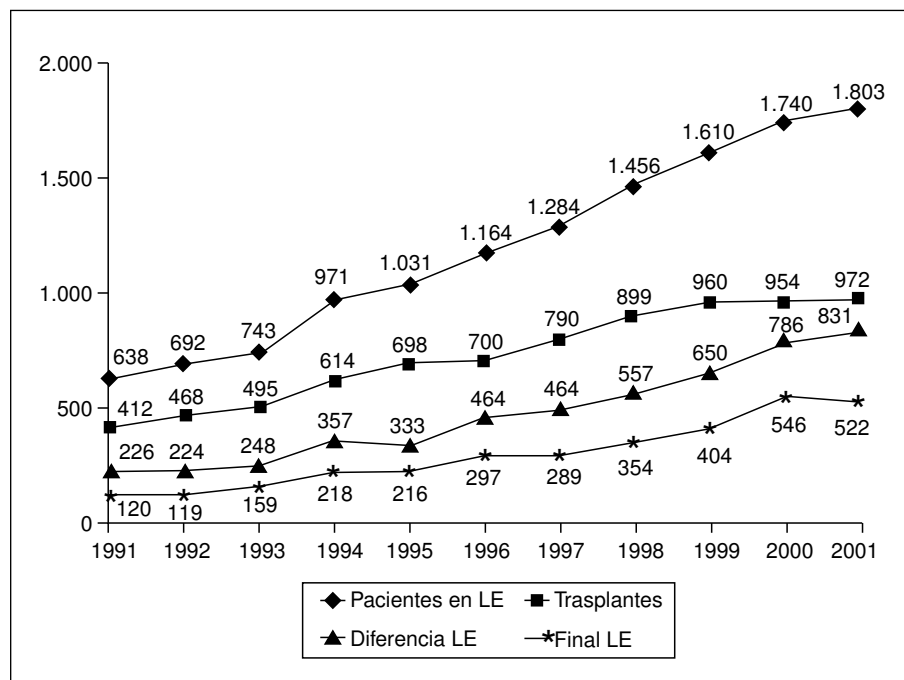


Fig. 2. Evolución de la lista de espera y de los trasplantes hepáticos en España (1991-2001). Fuente: Organización Nacional de Trasplantes. LE: lista de espera; TH: trasplante hepático.

sar de todo, estos datos son favorables al compararlos con los de otros países, por ejemplo, EE.UU. y Francia, donde el tiempo medio en lista de espera es 8 meses⁷. La homogeneidad de la estancia media en lista de espera y de la probabilidad anual de trasplante (porcentaje de los pacientes en lista de espera que se trasplantaron durante el año 2001) es escasa, habiendo descendido esta última hasta el 54% de media, con un rango entre centros que oscila del 34 al 79% (y entre comunidades autónomas, del 34,1 al 80%)¹. Esta situación refleja la diversidad en los criterios de indicación de TH entre los diferentes centros y debe ser un estímulo para la consecución del máximo consenso, basado en el conocimiento científico y en la disponibilidad de órganos, sobre los criterios de indicación del TH y el momento óptimo de realización del mismo.

- La tasa de donación de órganos de nuestro país es la mayor de todo el mundo (32,5 pmp en el año 2001).
- La edad media de los donantes ha aumentado notablemente en los últimos años (edad media, 48 años en el año 2001).
- La tasa de TH en España es la más elevada del mundo (23,6 pmp en el año 2001).
- En los últimos años ha aumentado el porcentaje de receptores de TH de edad > 60 años (30% del total).
- En el año 2001, el tiempo medio de estancia en lista de espera de TH fue de 146 días en nuestro país.
- En España las indicaciones más frecuentes de TH son la cirrosis secundaria a infección crónica por el VHC y la cirrosis alcohólica.

INDICACIONES GENERALES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO

El trasplante hepático está indicado en las enfermedades hepáticas progresivas en las que no sean posibles otras medidas terapéuticas y en las que la supervivencia esperada al año sea inferior a la que se conseguiría con el trasplante^{8,9}. En la tabla I se resumen las principales enfermedades hepáticas susceptibles de ser tratadas con TH.

ELECCIÓN DEL MOMENTO ADECUADO PARA EL TRASPLANTE HEPÁTICO EN LAS CIRROSIS NO COLESTÁSICAS

La cirrosis es un proceso progresivo y, por lo tanto, los pacientes se pueden encontrar en diferentes estadios evolutivos que comportan distintas expectativas de vida. Es de gran importancia determinar en qué fase evolutiva se encuentra cada paciente, pues de ello dependerá la in-

TABLA I. Indicaciones de trasplante hepático

1. Cirrosis de predominio hepatocelular
 - Posthepatíticas (VHB, VHC)
 - Alcohólica
 - Autoinmune
 - Criptogénica
2. Colestasis crónicas
 - Cirrosis biliar primaria
 - Colangitis esclerosante primaria
 - Cirrosis biliar secundaria
 - Atresia de vías biliares
3. Tumores hepáticos
 - Primarios
 - Metástasis de tumores endocrinos
4. Insuficiencia hepática aguda grave
5. Enfermedades congénitas y metabólicas

VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C.

TABLA II. **Complicaciones clínicas que indican la necesidad de trasplante hepático**

Encefalopatía hepática
Ascitis de control difícil
Síndrome hepatorenal
Hemorragia digestiva por hipertensión portal no controlable con otros métodos
Peritonitis bacteriana espontánea
Carcinoma hepatocelular

dicación o no de trasplante. El TH no se debe plantear en la fase inicial de la enfermedad, en la que el paciente está totalmente compensado y su pronóstico es excelente, pero tampoco es aconsejable en las fases finales, cuando existe un gran deterioro del estado general y son frecuentes las complicaciones graves de la cirrosis, pues en esta situación las posibilidades de sobrevivir al trasplante se reducen, además de existir un riesgo muy elevado de que el paciente fallezca en lista de espera. De forma general, se debe recomendar el TH cuando se estime una posibilidad de supervivencia al año inferior a la que se conseguiría con el trasplante. Con los resultados actuales, se ha apuntado que una expectativa de vida igual o inferior al 90% al año debe considerarse indicación de trasplante¹⁰⁻¹³.

El método más utilizado en la práctica clínica para valorar el pronóstico de los pacientes con cirrosis hepática es la clasificación de Child-Pugh. Según esta clasificación, los pacientes en estadio A tienen una supervivencia al año superior al 90%; en estadio B, entre el 85 y el 95%, y en estadio C, del 50 al 85%^{14,15}. De acuerdo con estos datos, los pacientes en estadios B o C deberían ser remitidos a una unidad de trasplante para su valoración como posibles candidatos a un TH. En los pacientes en estadio A, el trasplante no suele estar indicado a no ser que desarrollen un CHC o alguna complicación que agrave su pronóstico. La aparición de cualquiera de las complicaciones clínicas expuestas en la tabla II indica la necesidad de TH, pues se asocian con una reducción significativa de la supervivencia. La aparición de encefalopatía se considera un signo de insuficiencia hepatocelular avanzada, que se ha relacionado con una expectativa de vida inferior al 45% al año y al 25% a los tres años¹⁶. Los pacientes con encefalopatía hepática crónica pueden tener mejor supervivencia, pero el impacto sobre la calidad de vida suele ser suficiente para sentar por sí mismo la indicación de trasplante.

El desarrollo de ascitis no suele constituir, aisladamente, una indicación de trasplante, debiendo valorarse esta complicación en el contexto de otros signos-síntomas. No sucede lo mismo con la ascitis refractaria, que implica un peor pronóstico, con una supervivencia al año inferior al 50%¹⁷. El síndrome hepatorenal es una complicación muy grave cuya probabilidad de aparición en los pacientes con ascitis es del 18% al año y del 39% a los 5 años¹⁸. La supervivencia media es inferior a las dos semanas en el tipo I y entre tres y 6 meses en el tipo II^{18,19}.

El desarrollo de peritonitis bacteriana espontánea se acompaña de una elevada mortalidad (aproximadamente del 30%) y de una supervivencia del paciente después de superar un episodio de peritonitis bacteriana espontánea

muy baja, alrededor del 30-50% y el 25-30% al año y a los dos años de seguimiento, respectivamente^{20,21}.

El pronóstico de los pacientes que presentan una hemorragia digestiva por hipertensión portal viene determinado fundamentalmente por el grado de insuficiencia hepatocelular²². En el estadio A de Child-Pugh la supervivencia al año es superior al 90%, por lo que en este grupo de pacientes el trasplante sólo estaría indicado si fracasan otras modalidades terapéuticas. En el estadio C de Child-Pugh, la supervivencia tras el primer episodio de hemorragia digestiva es muy baja, inferior al 30% al año, por lo que estos pacientes son candidatos claros al trasplante. Los pacientes en estadio B de Child-Pugh constituyen un grupo más heterogéneo, con supervivencias que oscilan entre el 85 y el 65% al año y a los tres años, respectivamente, debiéndose tomar la decisión de trasplantar de forma individualizada, en función de la existencia de otras complicaciones.

En la evolución natural de la cirrosis se puede desarrollar un CHC, cuya frecuencia es más elevada en algunas etiologías como la cirrosis posthepatitis B o C y la hemocromatosis. Su presencia debe hacer considerar la posibilidad de un trasplante, entre las diversas opciones terapéuticas.

- Los candidatos potenciales a TH deben valorarse en relación con el tipo de complicaciones que han presentado, el pronóstico estimado de la hepatopatía y la calidad de vida.
- Los candidatos a TH deben ser remitidos precozmente a las unidades de trasplante para optimizar el momento de realización y los resultados del trasplante.
- Deben considerarse posibles candidatos a TH hepático los pacientes cirróticos en estadio B o C de Child-Pugh.

CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS Y RELATIVAS

El TH sólo se debe indicar si existe una posibilidad razonable de tener una supervivencia prolongada después de recibirlo. Se consideran contraindicaciones absolutas aquellas situaciones que impiden técnicamente la realización del TH o que disminuyen significativamente la supervivencia después del mismo. A medida que la experiencia ha aumentado, la lista de las situaciones que se consideran contraindicaciones absolutas se ha reducido. Las contraindicaciones relativas no suelen, por sí solas, reducir las posibilidades de éxito, pero la suma de varias puede asociarse con una disminución significativa de la supervivencia post-TH y constituir una contraindicación absoluta. En la tabla III se resumen las contraindicaciones absolutas y relativas para la realización de un trasplante hepático^{23,24}.

Tumores

En los tumores hepáticos malignos, el TH sólo debe realizarse si el riesgo de recidiva tumoral después del tras-

TABLA III. Contraindicaciones absolutas y relativas al trasplante hepático

	Absolutas	Relativas
Neoplasias	Colangiocarcinoma Hemangiosarcoma hepático Antecedentes de enfermedad maligna extrahepática no curada según criterios oncológicos	
Enfermedad extrahepática	Enfermedades extrahepáticas graves o invalidantes no reversibles con el trasplante Síndrome hepatopulmonar con $ppO_2 < 50$ mmHg Hipertensión pulmonar grave (PAP media > 45 mmHg)	Insuficiencia renal crónica avanzada
Infecciones	Infección activa grave extrahepática en el momento del trasplante Enfermedad por el VIH activa no controlada	Peritonitis bacteriana espontánea o colangitis tratadas menos de 48 h Portador del VIH
Problemas técnicos	Trombosis extensa del eje esplenomesentérico que impida la revascularización del injerto	
Razones sociales	Adicción activa a drogas y alcohol Ausencia de apoyo sociofamiliar Enfermedad mental grave según valoración psiquiátrica o incapacidad para comprender y seguir el tratamiento	
Indicaciones concretas IHAG Virus de la hepatitis B	Edema cerebral incontrolable, fallo multiorgánico	Replicación viral pretrasplante

ppO_2 : presión parcial de oxígeno; PAP: presión de la arteria pulmonar; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; IHAG: insuficiencia hepática aguda grave.

plante es bajo. La existencia de tumor maligno fuera del hígado supone una contraindicación absoluta y permanente al TH. El colangiocarcinoma se considera una contraindicación absoluta al TH en la mayoría de los centros. En pacientes con antecedentes de enfermedad maligna no hepática, la ausencia de curación, de acuerdo con un informe oncológico previo, supone una contraindicación absoluta al TH. Como norma general, en pacientes con antecedentes de neoplasias no hepáticas, con excepción del carcinoma epidermoide de piel, se recomienda mantener un período libre de enfermedad tumoral de al menos dos años hasta la realización del TH. Si la situación clínica de la hepatopatía lo permite, el período debería aumentarse a 5 años, sobre todo si el tumor previo es un melanoma o carcinoma de mama, lo que permitiría excluir a la mayor parte de los pacientes que presentarán recidiva tumoral²⁵.

Enfermedad extrahepática avanzada

La presencia de enfermedades extrahepáticas graves o invalidantes, no reversibles con el TH, constituye una contraindicación absoluta al trasplante. En pacientes con enfermedad cardíaca, pulmonar o renal graves, la realización de trasplante combinado (hígado-corazón, hígado-pulmón o hígado-riñón) puede suponer una alternativa. El síndrome hepatorenal revierte con el TH y, por lo tanto, no es una contraindicación para el mismo²⁶. El síndrome hepatopulmonar puede resolverse con el TH y, de hecho, una hipoxemia progresiva es una indicación de realización del TH en estos pacientes. Sin embargo, los pacientes con hipoxemia grave ($pO_2 < 50$ mmHg) tienen un riesgo elevado de fallecer en el postoperatorio inmediato, por lo que una hipoxemia de esta magnitud puede constituir una contraindicación al trasplante²⁷. La hipertensión pulmonar grave (presión arterial pulmonar media mayor de 45 mmHg) secundaria a la cirrosis, con o sin insuficiencia cardíaca acompañante, también es una contraindi-

cación por la elevada mortalidad intra y postoperatoria que presentan estos pacientes²⁸.

Infecciones

La existencia de infección grave activa extrahepática, o de las complicaciones hemodinámicas que puede implicar, constituye una contraindicación absoluta de trasplante, dado su difícil control con la inmunosupresión postoperatoria. Tras su resolución, el paciente puede ser trasplantado. En los pacientes con peritonitis bacteriana espontánea, el tratamiento antibiótico durante dos a 5 días suele ser suficiente para esterilizar el líquido ascítico y poder llevar a cabo el trasplante.

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se consideró a principios de la década de 1990 una contraindicación absoluta al TH, al fallecer muchos pacientes por las complicaciones del síndrome de inmunodeficiencia adquirida durante el primer año del trasplante²⁹. La introducción en los últimos años del tratamiento antirretroviral de gran actividad ha incrementado de forma importante la expectativa de vida de los pacientes portadores del VIH, al controlar virológicamente la infección. Los conocimientos existentes en la actualidad, aunque limitados, describen una mejoría en la evolución de estos pacientes, lo que debe obligar a revisar las actitudes por las que estos pacientes se excluían del TH³⁰.

Edad

La edad superior a 65 años ya no se considera una contraindicación absoluta al trasplante si el estado general del paciente es bueno y la evaluación pretrasplante no revela procesos extrahepáticos, sobre todo cardíacos o pulmonares, que lo contraindiquen. Debe tenerse en cuenta, sin embargo, que la supervivencia y expectativa de vida de este grupo de pacientes son inferiores.

Problemas técnicos

La trombosis de la vena porta no constituye una contraindicación absoluta a menos que sea extensa, afectando todo el eje esplénomesentérico, lo que impide una correcta vascularización del injerto. En estos pacientes, la evaluación pretrasplante debe incluir un estudio angiográfico que valore la extensión de la trombosis de la vena porta.

Problemas sociales

La adicción activa a drogas y alcohol son contraindicaciones absolutas al TH. Toda actuación médica de la importancia del trasplante precisa de un soporte sociofamiliar adecuado. En su ausencia, se compromete sobremanera el resultado final satisfactorio, por lo que puede incluso constituir una contraindicación.

La presencia de una enfermedad mental grave obliga a una evaluación psiquiátrica profunda, dadas las dificultades que puede implicar en la comprensión de las exigencias que supone el TH y en el cumplimiento del tratamiento inmunosupresor, y puede suponer incluso una contraindicación.

Contraindicaciones graves en procesos específicos

Los pacientes con cirrosis alcohólica son candidatos adecuados para TH si no existe miocardiopatía ni afectación neurológica. Además, se aconseja que exista un período de abstinencia etílica pre-TH de al menos 6 meses, aunque el cumplimiento estricto de este período no es obligatorio en ciertos casos, ya que no se ha demostrado que prediga de forma fiable la abstinencia después del TH³¹.

Hasta hace poco tiempo la existencia de replicación viral activa en pacientes con infección por el virus de la hepatitis B (VHB) suponía una contraindicación absoluta al TH, por el elevado riesgo de recidiva que presentaban estos pacientes³². Actualmente, el estado de replicación viral activa sólo es una contraindicación relativa transitoria, ya que los fármacos antivirales disponibles, en particular la lamivudina, permiten trasplantar a estos pacientes con bajo riesgo de que presenten recidiva de la infección por el VHB después del TH³³.

INSUFICIENCIA HEPÁTICA AGUDA GRAVE

La insuficiencia hepática aguda grave (IHAG) es un síndrome infrecuente, de inicio y curso muchas veces rápidamente progresivos, que suele afectar a personas jóvenes. Se produce por el fracaso de las funciones vitales hepáticas y se caracteriza por la aparición de encefalopatía hepática y coagulopatía grave (descenso de la actividad de protrombina por debajo del 50%). Para que sea considerada como tal, la IHAG debe aparecer en los primeros tres meses desde el comienzo de los síntomas³⁴. En nuestro país, las causas más frecuentes son las relacionadas con el VHB y las debidas a reacciones por hipersensibilidad o idiosincrasia a fármacos. En aproximadamente un tercio de los casos no se logra identificar la causa³⁵. En

los países anglosajones, la etiología más frecuente es la sobredosis, con intención suicida, de paracetamol³⁶.

Desde el punto de vista pronóstico, el factor más importante es el tiempo transcurrido entre el inicio de la ictericia y el desarrollo de encefalopatía. Esto permite diferenciar dos cursos clínicos diferentes, el correspondiente a la IHAG fulminante, con un intervalo inferior a las dos semanas, y la IHAG subfulminante, cuando el tiempo transcurrido es superior³⁷. Recientemente se ha propuesto una clasificación alternativa de la IHAG: hiperaguda (intervalo entre ictericia y encefalopatía igual o inferior a una semana), aguda (intervalo superior a una semana e inferior a un mes) y subaguda (intervalo superior a un mes)³⁸.

Antes de la introducción del TH, la IHAG se asociaba a una elevada mortalidad (40-80% en la mayoría de los estudios), debida principalmente a la aparición de complicaciones (edema cerebral, sepsis, hipoglucemia). Prácticamente todos los órganos y sistemas pueden afectarse, por lo que el abordaje de este proceso puede ser extraordinariamente complejo³⁹. El resultado final depende no sólo de la causa de la enfermedad hepática, sino del alcance de la destrucción celular, regeneración hepática, situación general del paciente y, por último, de factores terapéuticos e iatrogénicos, pudiendo ocurrir una restitución *ad integrum*, pero igualmente complicaciones de forma abrupta, con compromiso vital inminente.

IHAG

- Signos clínicos (encefalopatía hepática).
- Signos analíticos (actividad de protrombina < 50%).
- Etiología predominantemente viral en nuestro medio.
- Afecta a pacientes jóvenes.
- Mortalidad elevada.

El TH constituye, en la actualidad, el único tratamiento curativo de la IHAG. En España, la IHAG representa el 6% de las indicaciones de TH. El pronóstico de este síndrome ha variado extraordinariamente con la introducción del TH urgente, con el que se obtiene una supervivencia del 70% o superior, frente al 10-15% con tratamiento convencional^{35,40}. La supervivencia post-TH está muy relacionada con la morbilidad pre-TH, obteniéndose los mejores resultados en los pacientes trasplantados antes de la aparición de complicaciones importantes.

Como el éxito del TH en la IHAG viene determinado por la detección temprana de este proceso, todo paciente con enfermedad hepática aguda en el que se evidencie una actividad de protrombina inferior al 50% debe ser remitido tempranamente a un hospital que disponga de un programa de TH. En estos casos, debe evitarse la administración de sustancias hepatotóxicas (paracetamol, incluso a dosis terapéuticas, sedantes y depresores del sistema nervioso central como la metoclopramida) y de factores de la coagulación de forma profiláctica (plasma fresco, crioprecipitados), pues dificultan la valoración clínica de la función hepática y no se ha demostrado su utilidad⁴⁰.

Independientemente de la indicación del TH, en estos pacientes deben aplicarse todas las medidas terapéuticas específicas de la IHAG.

- Todo paciente con un proceso hepático agudo y actividad de protrombina inferior al 50% debe ser trasladado a un centro hospitalario con unidad de trasplante hepático.
- Estos pacientes no deben recibir:
 - Fármacos hepatotóxicos.
 - Fármacos sedantes.
 - Factores de coagulación de forma profiláctica.

Los criterios de indicación de TH en la IHAG están basados en una serie de factores pronósticos obtenidos en varios estudios. Algunos de los más importantes son la edad (peor pronóstico por debajo de los 10 años y por encima de los 40), etiología (mejor pronóstico cuando la etiología es el virus de la hepatitis A [VHA] o el paracetamol que en reacciones a fármacos como halotano o cuando la etiología es desconocida), curso clínico (mejor en el fulminante e hiperagudo que el subfulminante), presencia de complicaciones (hipertensión intracraneal, insuficiencia renal o infecciones bacterianas y fúngicas) y parámetros biológicos (porcentaje de protrombina o factor V y pH arterial en la intoxicación por paracetamol)^{36,40}.

En la actualidad los criterios más utilizados son los del King's College de Londres³⁶ (tabla IV), aunque los hepatólogos franceses los simplifican utilizando los denominados criterios de Clichy, en los que se valoran exclusivamente la edad y el porcentaje del factor V de la coagulación. Según los autores franceses, el TH estaría indicado ante un factor V inferior al 20% en pacientes de menos de 30 años e inferior al 30% en los mayores de esa edad⁴¹. La comparación entre ambos criterios ofrece datos discrepantes, según quién realice el estudio, por lo que todavía no existe consenso en cuál de los dos debe utilizarse^{42,43}. Una de las mayores dificultades es la imposibilidad de realizar un pronóstico individual exacto en estos pacientes. Lo acertado sería realizar el trasplante exclusivamente a los pacientes sin posibilidades de recuperación espontánea y en el momento adecuado, antes de la aparición de complicaciones clínicas graves e irreversibles, y evitarlo en los pacientes en los que la recuperación se obtiene espontáneamente. Teniendo en cuenta, además, la demora que generalmente existe entre la solicitud del órgano (urgencia cero) y la disponibilidad real del mismo, resulta evidente que el período disponible para que el trasplante se realice con éxito puede ser muy corto.

Las contraindicaciones del TH en la IHAG son las mismas que en los pacientes con enfermedad hepática crónica, con alguna mínima diferencia^{35,40,44}. Debe excluirse la existencia de drogadicción activa y enfermedad psiquiátrica, principalmente en la IHAG de etiología viral o por ingesta de sustancias hepatotóxicas. No deben existir tampoco complicaciones graves como infección bacteriana incontrolada, fallo multiorgánico o edema cerebral refractario al tratamiento. La evaluación de estos pacientes

TABLA IV. Criterios de indicación de trasplante hepático del King's College en la insuficiencia hepática aguda grave

- | |
|--|
| Inducida por paracetamol
pH < 7,30 con independencia del grado de encefalopatía o
Tiempo de protrombina > 100 s y creatinina sérica > 3,4 mg/dl
en paciente con encefalopatía grados 3-4
No relacionada con paracetamol
Tiempo de protrombina > 100 s con independencia del grado
de encefalopatía o
Tres de los criterios siguientes (con independencia del grado
de encefalopatía):
1. Etiología: no A no B, halotano o reacción idiosincrásica
a fármacos
2. Edad < 10 o > 40 años
3. Intervalo de tiempo entre aparición de la ictericia
y desarrollo de la encefalopatía > 7 días
4. Tiempo de protrombina > 50 s
5. Bilirrubina sérica > 17,4 mg/dl |
|--|

debe ser constante e imprescindible inmediatamente antes del traslado al quirófano para la realización del TH.

En resumen, la IHAG es una indicación aceptada de TH. Las principales limitaciones son la escasez de órganos y la evolución rápidamente progresiva del proceso, que puede dificultar e incluso impedir la realización del TH. Dadas las dificultades asociadas a la indicación y realización del TH, en el futuro la mejoría en la expectativa de vida de estos pacientes debe provenir de la profilaxis de la IHAG y de su diagnóstico temprano.

- El tratamiento inicial de los pacientes con IHAG debe ser de «soporte» clínico.
- El TH urgente ha incrementado de forma importante la supervivencia de los pacientes con IHAG.
- La indicación de TH debe realizarse en un tiempo limitado, en función principalmente del grado de encefalopatía y de evolución de la IHAG.
- Debe excluirse la existencia de contraindicaciones absolutas y aquellas que por su gravedad incrementan la mortalidad.

CIRROSIS DE PREDOMINIO HEPATOCELULAR

Cirrosis alcohólica

El alcohol es una causa muy frecuente de cirrosis en España y en la mayoría de los países desarrollados. La abstinencia es el único tratamiento verdaderamente efectivo en la mayoría de los pacientes y se asocia con un aumento importante de la supervivencia incluso en pacientes con cirrosis establecida. Como consecuencia de lo anterior, muchos pacientes con enfermedad hepática aparentemente muy avanzada e indicación de TH pueden llegar a mejorar tanto como para no hacerlo necesario. Desafortunadamente, no existe un método efectivo capaz de predecir qué pacientes van a tener esa respuesta clínica tan notable a la abstinencia etílica.

La cirrosis alcohólica se considera en la actualidad una excelente indicación de TH, con una supervivencia del paciente superior al 70% a los 5 años⁴⁵. Representa el

30% de las indicaciones de TH en España. El riesgo de recidiva alcohólica ha sido durante muchos años objeto de controversia y ha llevado a cuestionar la idoneidad de esta indicación. Esta complicación se ha observado en el 20-50% de los casos, dependiendo de los criterios de recidiva empleados y de la profundidad de la investigación, pero rara vez es causa de pérdida del injerto⁴⁶. En pacientes trasplantados por cirrosis alcohólica se ha descrito una mayor prevalencia de neoplasias orofaríngeas, sobre todo en pacientes con antecedentes de tabaquismo⁴⁷.

Al igual que en otras cirrosis, el desarrollo de encefalopatía hepática, ascitis de difícil control, malnutrición grave o carcinoma hepatocelular justifica la indicación del trasplante.

Se ha concedido una gran trascendencia a la observación de un período de abstinencia de 6 meses antes de incluir al paciente en lista de espera. Este plazo permite comprobar si mejora la función hepática y además se ha utilizado como prueba de la capacidad del paciente para mantener la abstinencia etílica después del trasplante. Desafortunadamente, no todos los enfermos pueden esperar más de 6 meses para ser trasplantados. Además, no hay acuerdo universal sobre cuál es el tiempo mínimo de abstinencia requerido para ser aceptado como candidato a trasplante, ni evidencia científica de que tal período sea una garantía frente a la recidiva alcohólica⁴⁸.

Todos los pacientes con cirrosis alcohólica deben ser sometidos a una evaluación desde el punto de vista psiquiátrico antes de ser aceptados como candidatos a TH. En ella se contempla el alcoholismo como enfermedad en sí misma, al margen de su repercusión sobre diferentes órganos vitales. En la valoración psiquiátrica, debe establecerse el grado de dependencia del paciente al alcohol, así como el apoyo familiar y social con el que cuenta, dado que de su solidez dependerá en gran medida la posibilidad de ser trasplantado y el éxito de este procedimiento.

No hay consenso sobre la indicación de trasplante en receptores con hepatitis aguda alcohólica grave. En estos pacientes no es posible realizar una evaluación psiquiátrica con garantías y a menudo es difícil completar el estudio de enfermedad extrahepática. Los resultados no son muy alentadores por la elevada mortalidad prematura asociada a sepsis y fallo multiorgánico, y por la elevada tasa de recidiva alcohólica que parece presentar este grupo de pacientes. En el proceso de evaluación pretrasplante debe incluirse el estudio de enfermedades extrahepáticas relacionadas con el consumo crónico de alcohol (hematoma subdural, miocardiopatía, neuropatía o pancreatitis crónica). En algunos grupos se recomienda además investigar si existe enfermedad coronaria, que puede estar favorecida por el tabaquismo y la diabetes mellitus, factores de riesgo frecuentemente asociados⁴⁹.

- La cirrosis alcohólica es una buena indicación de trasplante.
- El riesgo de recidiva alcohólica es variable y depende en gran medida de un informe psiquiátrico favorable y del apoyo sociofamiliar.

- Es recomendable observar un período de abstinencia pretrasplante de al menos 6 meses, pero no hay evidencias científicas para establecer un tiempo mínimo obligatorio.
- No hay consenso sobre la indicación de trasplante en pacientes con hepatitis aguda alcohólica grave
- La evaluación pretrasplante debe incluir el estudio de enfermedades asociadas (corazón, páncreas, sistema nervioso).

Cirrosis secundaria a infección crónica por el virus de la hepatitis B

La historia natural de los pacientes con hepatitis crónica por el VHB es variable. Algunos desarrollan daño hepático progresivo, cirrosis y CHC. El pronóstico está muy relacionado con la gravedad de la lesión histológica y con la presencia de replicación viral activa. En los pacientes con cirrosis compensada, la supervivencia es del 84% a los 5 años y del 68% a los 10 años⁵⁰. En los sujetos con cirrosis descompensada, la supervivencia es sólo del 14% a los 5 años. Los pacientes con cirrosis compensada con HBeAg negativo tienen una supervivencia a los 5 años mayor (97%) que los que son HBeAg positivo (72%). El VHB es también responsable de insuficiencia hepática aguda grave de carácter fulminante o subfulminante, de frecuente evolución fatal si no se realiza un trasplante a tiempo. Con escasa frecuencia, el virus delta (VHD) acompaña al VHB tanto en formas agudas como crónicas de enfermedad hepática⁵¹.

Los resultados del TH en los pacientes con hepatitis por el VHB eran, hasta hace pocos años, desalentadores. Debido a la falta de fármacos efectivos en la profilaxis de la reinfección del injerto por el VHB, la mayoría de los pacientes presentaban reinfección de evolución rápidamente progresiva, que condicionaba el desarrollo de cirrosis en períodos muy cortos (1-2 años) después del TH y el fallecimiento por insuficiencia hepática en muchas ocasiones. Algunos pacientes presentaban un cuadro denominado hepatitis colestásica fibrosante, caracterizado clínicamente por colestasis y evolución muy rápida hacia la insuficiencia hepatocelular y asociado a la presencia de cifras altas de viremia⁵². El riesgo de recidiva de la infección por el VHB después del TH está en relación con el nivel de replicación viral en el momento del trasplante, valorado en la práctica por la positividad del ADN-VHB sérico mediante técnicas convencionales. Así, todas las situaciones en las que exista un bajo nivel de replicación viral, como la cirrosis sin replicación viral, coinfección por el VHD e IHAG, se asocian con un menor riesgo de reinfección y, por lo tanto, con un mejor pronóstico post-TH.

En los últimos años han aparecido fármacos muy efectivos tanto en la profilaxis como en el tratamiento de la recurrencia por el VHB, de forma que, actualmente, la hepatitis B constituye una excelente indicación de TH. La cirrosis secundaria a infección crónica por el VHB representa el 8-10% de las indicaciones de TH en España. En rela-

ción con la profilaxis, la administración de gammaglobulina hiperinmune antihepatitis B (GGHIB) a largo plazo proporciona una protección muy eficaz frente a la reinfección del injerto por el VHB. Aunque los protocolos son muy variables en cuanto a la dosis y vía de administración, parece existir acuerdo en recomendar dosis altas (5.000-10.000 UI) por vía intravenosa al menos durante el trasplante (fase anhepática) y la primera semana. A medio y largo plazo, el objetivo perseguido es obtener concentraciones predosis de anti-HBs superiores a 100 UI/ml⁵³. En un estudio reciente, se ha comunicado que la vacunación frente al VHB puede inducir concentraciones protectoras de anti-HBs en pacientes estables, con escasa inmunosupresión y transcurrido el primer año de trasplante. Esta estrategia, de confirmarse su eficacia, obviaría la necesidad de la administración de GGHIB a largo plazo⁵⁴. Últimamente se ha planteado que la asociación de lamivudina con GGHIB permitiría reducir la dosis de este fármaco y, por lo tanto, los altos costes asociados a la administración aislada de GGHIB, sobre todo cuando se utiliza la formulación intravenosa, y al mismo tiempo reduciría la tasa de aparición de resistencias, frecuentes cuando se utilizan uno u otro fármaco por separado⁵⁵.

En la actualidad, la existencia de replicación viral activa (ADN-VHB sérico positivo por técnicas convencionales) es una contraindicación relativa al TH. La administración de lamivudina, un potente inhibidor del VHB, negativiza el ADN-VHB en la práctica totalidad de los casos, lo que permite la inclusión del paciente en lista de espera. Desafortunadamente, pueden aparecer mutantes que condicionan resistencia al fármaco con su administración prolongada (a partir del sexto mes de tratamiento) en el 30-40% de los casos. A pesar de lo anterior, la lamivudina es el tratamiento de elección de los pacientes con cirrosis por el VHB candidatos a TH, no sólo porque en un elevado porcentaje logra anular la replicación viral, sino porque puede mejorar la función hepática y retrasar la necesidad de recibir un injerto⁵⁶. No está bien establecido cuál es el momento ideal para comenzar su administración, debido al riesgo de desarrollo de mutantes ya señalado⁵⁶. Desde el punto de vista práctico, debe procurarse que el TH no se demore más allá de los 6 meses desde el inicio de la administración de lamivudina.

Las indicaciones de TH en los pacientes con cirrosis secundaria a infección crónica por el VHB son similares a las de otros tipos de cirrosis. Como rasgo específico, es necesario que el paciente sea ADN-VHB sérico negativo en el momento del TH para que el riesgo de reinfección del injerto sea mínimo.

- La cirrosis por el virus de la hepatitis B es, actualmente, una indicación aceptada de trasplante hepático.
- Los pacientes con insuficiencia hepática aguda grave por el virus de la hepatitis B pueden ser trasplantados con bajo riesgo de recidiva viral postrasplante.

- Los pacientes con cirrosis secundaria a infección crónica por el virus de la hepatitis B candidatos a trasplante hepático deben tener el ADN-VHB sérico negativo en el momento del trasplante.
- La lamivudina es muy eficaz en conseguir negativizar el ADN-VHB sérico en los candidatos potenciales a trasplante hepático con replicación viral activa.
- Después del trasplante, la administración a largo plazo de gammaglobulina hiperinmune B es muy eficaz en la profilaxis de la recidiva viral.

Cirrosis secundaria a infección crónica por el virus de la hepatitis C

A diferencia de lo que ocurre con el VHB, la mayoría de los pacientes que se infectan con el VHC se convierten en portadores crónicos. Se estima que el 20% de los pacientes con infección crónica por el VHC desarrollan cirrosis. El intervalo medio entre la infección inicial y la aparición de cirrosis suele ser de 30 años, si bien existen grandes variaciones, probablemente relacionadas con factores del huésped⁵⁷. La ingesta crónica de alcohol parece acelerar este proceso. Aunque los pacientes con cirrosis compensada tienen una supervivencia del 80% a los 10 años, ésta descende a menos del 50% a los 5 años una vez que la cirrosis se descompensa⁵⁸. La incidencia anual de CHC es del 1-4% por año.

La cirrosis secundaria a infección crónica por el VHC constituye la indicación más frecuente de trasplante hepático en España, y en muchos grupos representa alrededor del 30-50% de los casos. Existe CHC asociado en alrededor de 20% de los pacientes. La infección por el VHC persiste, después del TH, en la práctica totalidad de los casos. Casi todos los pacientes tienen replicación viral (cifras de viremia detectables) en el momento del trasplante y ya en los primeros días de postoperatorio es posible detectar ARN-VHC sérico en concentraciones crecientes que, debido a la inmunosupresión, superan las existentes antes del mismo⁵¹. La persistencia de la infección provoca alteraciones histológicas en más del 50% de los casos y evolución hacia cirrosis en al menos 25% de los enfermos en el plazo de 5 años⁵⁹. En el 5-10% de los pacientes, la recurrencia viral adopta una forma clínica colestásica de extrema gravedad⁶⁰. La carga viral elevada ($\geq 1 \times 10^6$ E_q/ml) pretrasplante, el genotipo 1b y la inmunosupresión adicional por rechazo (bolos de esteroides) se han asociado con una mayor agresividad de la hepatitis C recurrente post-TH⁵¹. Estudios recientes^{61,62} han mostrado una menor supervivencia de los pacientes trasplantados por cirrosis relacionada con infección crónica por el VHC frente a los trasplantados por cirrosis de otras etiologías, a diferencia de la mayor parte de los estudios previos en los que no se evidenciaba esta diferencia en la supervivencia⁶³.

No se dispone de una estrategia adecuada para inhibir la replicación viral antes del trasplante, que, de conseguirse,

podría tener un efecto beneficioso sobre la evolución de la recidiva post-TH. Se han descrito pautas de profilaxis de la reinfección viral con interferón asociado a ribavirina en el postoperatorio temprano de aparente eficacia, pero deben ser confirmadas en estudios controlados. El tratamiento de la hepatitis recurrente establecida con interferón aislado o asociado a ribavirina es de utilidad limitada. Los criterios de indicación de TH en la cirrosis secundaria a infección crónica por el VHC son similares a los de la cirrosis de otras etiologías. Ni el genotipo ni la carga viral pretrasplante deben influir en la decisión de incluir al paciente en lista de espera. Debe destacarse, sin embargo, la conveniencia de descartar de forma adecuada la existencia de CHC, por la frecuencia con que este proceso se asocia a la cirrosis por el VHC en nuestro medio.

- La cirrosis por el virus de la hepatitis C es la indicación más frecuente de trasplante hepático en España.
- La recidiva postrasplante de la infección por el virus de la hepatitis C es prácticamente universal y condiciona lesiones graves en el injerto, en un porcentaje significativo de los pacientes, a medio plazo.
- No se dispone de una pauta eficaz de profilaxis ni de tratamiento de la hepatitis C postrasplante.

Hepatitis autoinmune

La hepatitis autoinmune es una enfermedad de etiología desconocida que puede evolucionar con el tiempo hacia cirrosis e insuficiencia hepática. Afecta predominantemente a mujeres jóvenes. La presencia de cirrosis en el momento de la presentación del proceso tiene un gran valor pronóstico. La supervivencia es superior al 90% a los 10 años, en ausencia de esta complicación, en comparación con el 50% a los 12 años en pacientes con cirrosis establecida⁶⁴. El tratamiento inmunosupresor está indicado en la enfermedad grave, sobre todo si existe fibrosis en puentes en la biopsia hepática. El tratamiento con corticoides induce remisión clínica en más del 80% de los pacientes y aumenta la supervivencia. Las recaídas son frecuentes cuando el tratamiento se suspende tempranamente. Algunos pacientes desarrollan hipertensión portal intratable e insuficiencia hepática progresiva a pesar de una respuesta bioquímica al tratamiento inmunosupresor. En ocasiones, la hepatitis autoinmune comienza como una insuficiencia hepática aguda grave y la respuesta al tratamiento inmunosupresor es, por lo general, escasa en estos casos.

La hepatitis autoinmune es una causa poco frecuente de TH en nuestro medio (2% de las indicaciones). La supervivencia postrasplante es excelente, superior al 90% a los 5 años en adultos⁶⁵. En el 30-40% de los casos la enfermedad recurre, después del trasplante, y provoca daño en el injerto. Este porcentaje parece aumentar con el tiempo de seguimiento, si bien esta complicación no parece in-

fluir en la supervivencia del paciente a corto-medio plazo. Aunque no se conocen con seguridad los factores que determinan la recurrencia, ésta parece asociarse con un bajo nivel de inmunosupresión de mantenimiento (principalmente suspensión y reducción al mínimo de las dosis de esteroides y azatioprina). Por ello, se aconseja mantener en estos pacientes los esteroides durante largos períodos⁶⁶. No existen datos sobre el impacto a largo plazo de la recidiva de la hepatitis autoinmune.

La hepatitis autoinmune comparte las indicaciones generales del TH. Ésta es la única opción terapéutica efectiva en los pacientes con hepatitis autoinmune grave que no responden al tratamiento inmunosupresor y en los que presentan insuficiencia hepática progresiva o hipertensión portal intratable a pesar de una respuesta bioquímica aparente. El TH está indicado también en aquellos casos que comienzan como una IHAG y no existe respuesta al tratamiento inmunosupresor.

- La hepatitis autoinmune es una indicación bien establecida de trasplante, con una supervivencia excelente.
- La recidiva de la enfermedad se produce en el 30-40% de los casos, con escaso impacto sobre la supervivencia del injerto y del enfermo a corto-medio plazo.
- Se recomienda la administración de esteroides durante largos períodos después del trasplante.

Hemocromatosis hereditaria

La hemocromatosis hereditaria (HH) es una enfermedad de transmisión autosómica recesiva, caracterizada por una acumulación excesiva y patológica de hierro en diversos órganos que provoca el desarrollo de cirrosis, miocardiopatía, diabetes, artropatía e hipogonadismo. La incidencia de CHC se encuentra especialmente elevada en los pacientes con cirrosis secundaria a HH. Si el diagnóstico se establece antes del desarrollo de esta complicación, el tratamiento con flebotomías consigue que estos pacientes tengan una expectativa de vida normal⁶⁷. Si se retrasa hasta el momento en que el paciente presenta ya una cirrosis, la supervivencia se reduce notablemente y el riesgo de desarrollar CHC sigue aumentado a pesar de una depleción adecuada de hierro⁶⁸.

El TH es el único tratamiento en los pacientes con cirrosis descompensada secundaria a HH⁶⁹. La HH es una indicación poco frecuente de TH (0,7-1% de los casos en España). Los resultados del trasplante parecen ser inferiores a los obtenidos en otras indicaciones^{69,70}. Aunque las causas no están bien establecidas, la menor supervivencia post-TH estaría en relación con una alta incidencia de infecciones en el postoperatorio y por causas cardiológicas. Los datos sobre reaccumulación de hierro en el injerto después del TH son muy limitados, aunque, teóricamente, ésta puede ocurrir al persistir la absorción intestinal anómala de hierro, genéticamente determinada.

El TH estaría indicado en pacientes con cirrosis descompensada según los criterios generales establecidos para otras hepatopatías crónicas, o en aquellos en los que se haya injertado un CHC⁷⁰. Debe realizarse una evaluación cardiológica completa y excluir como candidatos a los pacientes con miocardiopatía grave a menos que se plante la realización de un trasplante combinado hígado-corazón.

- La hemocromatosis es una indicación de trasplante hepático cuando se ha establecido una cirrosis hepática descompensada o se ha desarrollado un carcinoma hepatocelular.
- La supervivencia postrasplante parece ser inferior en relación con una incidencia aumentada de infecciones y complicaciones cardiológicas.

Enfermedad de Wilson

En la enfermedad de Wilson (EW) existe una alteración en la excreción biliar del cobre que da lugar a acumulación de grandes cantidades de este metal en el organismo, sobre todo en el hígado y en el cerebro. La enfermedad suele manifestarse en la infancia o en la adolescencia y, más raramente, en adultos jóvenes, en forma de enfermedad hepática, neurológica o psiquiátrica. La afectación hepática presenta un espectro que va desde la hepatitis crónica a la cirrosis. Excepcionalmente, la EW comienza como una insuficiencia hepática aguda grave, asociada a hemólisis intravascular. La mayor parte de los pacientes con hepatopatía crónica responden al tratamiento quelante con D-penicilamina o trientina y mantienen remisiones clínicas a largo plazo. Por el contrario, la EW de presentación fulminante no suele responder al tratamiento quelante, debiéndose indicar el TH con carácter urgente.

La EW es una causa rara de TH (0,5% de las indicaciones de TH en España). El TH habitualmente revierte las anomalías metabólicas asociadas con la EW; sin embargo, los síntomas neurológicos muy establecidos o de larga evolución pueden no mejorar en algunos pacientes. La supervivencia post-TH en el primer año oscila entre el 70 y el 90%. Aunque las series son pequeñas, la supervivencia a largo plazo parece ser excelente. No se requiere tratamiento quelante después del TH. La indicación de TH en los casos de deterioro neurológico importante con función hepática conservada es muy controvertida. Recientemente, sin embargo, se han comunicado buenos resultados en este grupo de enfermos, con mejoría neurológica progresiva en la mayoría de los casos⁷¹.

El TH está indicado en los pacientes que comienzan como una IHAG, en aquellos con cirrosis descompensada que no responden al tratamiento quelante y cuando aparece insuficiencia hepática aguda en pacientes compensados que han abandonado el tratamiento. No existen datos suficientes para recomendar de forma generalizada el TH en los pacientes con enfermedad neurológica grave y función hepática conservada.

- La cirrosis hepática descompensada y la insuficiencia hepática aguda grave por enfermedad de Wilson constituyen una excelente indicación de trasplante hepático.
- No existe experiencia suficiente para establecer la indicación de trasplante hepático en pacientes con enfermedad neurológica grave y función hepática conservada.

COLESTASIS CRÓNICAS

Las colestasis crónicas constituyen el 5-10% de las indicaciones de TH en el adulto, siendo las enfermedades más representativas la cirrosis biliar primaria y la colangitis esclerosante primaria. Otros procesos, como la cirrosis biliar secundaria o la enfermedad de Caroli, constituyen casos aislados dentro de las indicaciones de TH. Las colestasis crónicas añaden, a las indicaciones generales de TH en las hepatopatías crónicas, algunas peculiaridades propias, específicas del proceso colestásico o de una determinada enfermedad⁷².

Cirrosis biliar primaria

La cirrosis biliar primaria (CBP) es una enfermedad crónica de etiología desconocida, caracterizada por la inflamación y destrucción de los conductos biliares intrahepáticos, que da lugar a un cuadro de colestasis crónica que, con los años, puede evolucionar hacia la cirrosis y la insuficiencia hepatocelular. Las manifestaciones clínicas son las propias de las colestasis crónicas: prurito, ictericia, xantomas, esteatorrea y déficit de ciertos minerales y de sustancias liposolubles. Los signos de hipertensión portal son relativamente frecuentes, y en algunos casos se puede complicar con una hemorragia digestiva por rotura de varices esofágicas. La ascitis y la encefalopatía sólo aparecen en las últimas etapas de la enfermedad, cuando la cirrosis ya está establecida.

La historia natural de la CBP está bien caracterizada. En general, la CBP tiene un curso prolongado, especialmente en las formas asintomáticas, si bien esto puede variar de un paciente a otro. La esperanza de vida de los pacientes asintomáticos es similar a la de la población general⁷³. Las formas sintomáticas progresan generalmente de manera lenta. En los pacientes sintomáticos, la supervivencia media, desde el diagnóstico, varía entre 5 y 10 años. Algunos datos clínicos, biológicos e histológicos de la CBP tienen valor pronóstico, siendo el más importante la bilirrubina sérica. La supervivencia de los pacientes con bilirrubina sérica superior a 6 mg/dl se reduce espectacularmente; de ahí que en muchos centros se elija este punto de corte para proponer al paciente la opción del TH. Algunos autores consideran que la concentración de bilirrubina debe ser superior a 10 mg/dl para sentar la indicación de TH⁷⁴. Se han desarrollado varios modelos pronósticos que han tratado de definir la historia natural de la CBP y el momento óptimo del TH, siendo el más difundido

do el de la Clínica Mayo. Desafortunadamente, estos modelos rara vez se aplican al paciente individual debido a la complejidad de su cálculo y a ciertas limitaciones de los mismos. En cualquier caso, en todos los modelos descritos la bilirrubina sérica ha destacado por su gran valor predictivo. Otros parámetros, como la edad avanzada, el descenso de la albúmina sérica y la hipoprotrombinemia, entre otros, se asocian también con una disminución de la supervivencia. La aparición de ascitis o encefalopatía hepática implica un mal pronóstico a corto plazo. La hemorragia digestiva por varices esofágicas se ha considerado un indicador de TH⁷⁵. Aunque la hemorragia digestiva por rotura de varices esofágicas suele presentarse en el estadio histológico IV de la CBP, debe recordarse que la hipertensión portal y las varices esofágicas pueden estar presentes en los estadios II y III⁷⁶, por lo que parece prudente evaluar la indicación de TH por hemorragia digestiva juntamente con la función hepatocelular y el estadio histológico. En algunos pacientes, el prurito llega a ser intratable e interfiere notablemente con la calidad de vida.

La CBP representa el 5% de las indicaciones de TH en España. Los resultados del TH en la CBP son excelentes. La supervivencia oscila entre 85 y el 90% en el primer año y entre el 70 y el 80% a los 5 años en la mayor parte de los centros⁷⁷. En comparación con el tratamiento médico convencional, el TH aumenta significativamente la expectativa de vida del paciente con CBP. Por otro lado, el TH confiere a estos pacientes una mejoría sustancial en la calidad de vida en todos sus aspectos. Actualmente, se admite que la CBP puede recidivar en el injerto con una frecuencia no elevada y con escaso impacto clínico, al menos en períodos de seguimiento próximos a los 5 años. Además de las indicaciones generales de TH, comunes a todas las hepatopatías crónicas, el TH estaría indicado en la CBP en las siguientes situaciones: a) bilirrubina sérica elevada (aunque el límite no está bien establecido, se recomienda remitir al paciente a un centro de TH cuando el valor sérico de bilirrubina sea superior a 6 mg/dl); b) prurito intratable y astenia invalidante, siempre que se hayan descartado adecuadamente otras causas de estos síntomas, por el gran impacto que pueden condicionar en la calidad de vida de los pacientes⁷⁸; y c) osteopenia grave, siempre que no sea tan extrema e invalidante que pueda contraindicar el trasplante.

- La cirrosis biliar primaria es una indicación excelente de trasplante hepático.
- Los pacientes deben ser remitidos a un centro de trasplante hepático cuando la bilirrubina sérica sea superior a 6 mg/dl.
- El prurito intratable o la astenia invalidante pueden ser indicaciones de trasplante en casos seleccionados, siempre que se hayan excluido otras causas.
- La recidiva de la cirrosis biliar primaria postrasplante existe, pero tiene escaso impacto clínico.

Colangitis esclerosante primaria

La colangitis esclerosante primaria (CEP) se caracteriza por la existencia de fenómenos inflamatorios y fibróticos del sistema biliar tanto intra como extrahepático, que dan como resultado estenosis irregulares del sistema ductal, que progresan hacia la obliteración biliar y el desarrollo de una cirrosis de tipo biliar. Son frecuentes los episodios de colangitis y pueden aparecer también complicaciones derivadas del desarrollo de hipertensión portal⁷⁹. La CEP afecta típicamente a varones y en el 60-70% de los casos se asocia enfermedad inflamatoria crónica intestinal, por lo general colitis ulcerosa.

La historia natural de la CEP es, a diferencia de la CBP, bastante variable. En la mayoría de los pacientes sintomáticos, la enfermedad tiene un curso progresivo y evoluciona con el tiempo hacia la insuficiencia hepática. La supervivencia media desde el diagnóstico es de aproximadamente 10-12 años. La edad, la concentración sérica de bilirrubina, la presencia de esplenomegalia, el estadio histológico y la clasificación de Child-Pugh han sido, en los diferentes estudios, los factores pronósticos más importantes⁸⁰. Como en la CBP, se han desarrollado varios modelos pronósticos cuya aplicabilidad en el paciente individual es limitada. La probabilidad actuarial de supervivencia a los 7 años del diagnóstico es del 90% en los pacientes con un grado A de Child-Pugh, del 68% para el grado B y del 25% para el grado C⁸¹. Al igual que en la CBP, la aparición de ascitis y de encefalopatía hepática suele comportar un mal pronóstico a corto plazo. La importancia de la hemorragia digestiva por varices esofágicas también depende del grado de función hepatocelular y del estadio histológico. En el 5-25% de los casos puede desarrollarse un colangiocarcinoma, de diagnóstico muy difícil⁸² y de obligado estudio en todo paciente candidato de TH, dada la elevada posibilidad de recidiva tras la cirugía. Con frecuencia, este tumor sólo se diagnostica en el estudio anatomopatológico de la pieza de hepatectomía. Los episodios repetidos de colangitis son frecuentes en estos pacientes⁷⁹ y justifican el curso variable, impredecible y fluctuante de la enfermedad. Un aumento brusco de la bilirrubina sérica puede significar progresión de la enfermedad, una colangitis asociada o el desarrollo de un colangiocarcinoma. Finalmente, el riesgo de displasia de colon está muy aumentado en pacientes con CEP y colitis ulcerosa asociada, y obliga a la realización de colonoscopia en la evaluación pre-TH y de forma periódica en el seguimiento post-TH.

La CEP es una causa poco frecuente de TH en España (1,5% de las indicaciones de TH). La eficacia y seguridad del TH en la CEP han quedado bien establecidas. La supervivencia post-TH es muy elevada, por encima del 80% a los 5 años y cercana al 70% a los 10 años⁸³, y la calidad de vida es excelente. La influencia de la enfermedad inflamatoria crónica intestinal sobre la evolución post-TH no está bien establecida. Se han descrito discrepancias similares en relación con los antecedentes de cirugía biliar, si bien, en términos prácticos, es aconsejable evitar en lo posible la cirugía sobre el hilio hepático antes del TH y

recurrir siempre que sea necesario al tratamiento endoscópico. La mayoría de los autores coinciden en que la presencia de un colangiocarcinoma, detectado antes del TH o incidentalmente en la pieza de hepatectomía, reduce notablemente la supervivencia post-TH. La CEP puede recidivar después del trasplante, si bien el diagnóstico de esta complicación es difícil por la similitud de los cambios histológicos o radiológicos con el rechazo crónico, la colangitis bacteriana o las estenosis biliares isquémicas. Su frecuencia varía, según las series, entre el 5 y el 20%, dependiendo de los criterios diagnósticos utilizados.

Además de las indicaciones generales de TH, comunes a todas las hepatopatías crónicas, el TH está indicado en la CEP en las siguientes situaciones: *a)* bilirrubina sérica superior a 6-10 mg/dl; *b)* complicaciones derivadas de la colestasis crónica, como prurito intratable, osteodistrofia grave (siempre que no sea tan grave o invalidante que pueda contraindicar el trasplante), malnutrición grave o astenia invalidante, y *c)* colangitis de repetición. Debido al riesgo de desarrollo de colangiocarcinoma y a las dificultades en el diagnóstico temprano de esta complicación, se recomienda que los pacientes con CEP sean remitidos tempranamente a los centros de trasplante.

- La colangitis esclerosante primaria es una indicación aceptada de trasplante hepático.
- El tiempo óptimo de realización del trasplante no está bien establecido, recomendándose que estos pacientes sean remitidos tempranamente a los centros de trasplante hepático.
- Debe descartarse de forma exhaustiva la presencia de colangiocarcinoma antes del trasplante.
- En los pacientes con colitis ulcerosa asociada, debe realizarse colonoscopia antes del trasplante hepático y en el seguimiento postrasplante.

TUMORES HEPÁTICOS

Carcinoma hepatocelular

El CHC es el tumor hepático maligno más frecuente y se asocia a cirrosis en la mayoría de las ocasiones. Los pacientes con hepatitis crónica B o C y aquellos con hemocromatosis tienen un riesgo particularmente alto de desarrollar este tumor.

En general, el pronóstico depende del estadio tumoral en el momento del diagnóstico y del grado de insuficiencia hepática de la cirrosis que presentan casi todos los pacientes. La supervivencia de los pacientes con CHC sintomáticos no tratados varía entre el 0% a los 4 meses y el 1% a los dos años^{84,85}. En los pacientes cirróticos en estadio Child-Pugh A con tumores detectados tempranamente, la supervivencia sin tratamiento oscila entre el 13 y el 26% a los tres años⁸⁶⁻⁸⁸.

El CHC representa el 14% de las indicaciones de TH en España, siendo la infección crónica por el VHC el factor etiológico principal. El TH es una alternativa terapéutica

que proporciona buenos resultados en los pacientes con CHC sobre cirrosis, siempre que exista una selección cuidadosa de los receptores. Los mejores resultados se obtienen en pacientes con nódulo único de diámetro menor de 5 cm y, en caso de existir más de un nódulo, cuando el número de nódulos es de ≤ 3 con un diámetro máximo de 3 cm. Siguiendo estos criterios, la supervivencia del paciente post-TH es del 75% a los 5 años, similar a la de los pacientes cirróticos sin CHC, y la tasa de recidiva tumoral, muy baja (alrededor del 10%)⁸⁹⁻⁹¹. Recientemente se han comunicado resultados satisfactorios ampliando los criterios anteriores a nódulos únicos de 6 cm de diámetro o 2-3 lesiones de diámetro máximo hasta 4-5 cm⁹². Varios factores se han relacionado con un mayor riesgo de recidiva tumoral después del TH: los tumores grandes, poco diferenciados, la invasión vascular macroscópica, la afectación bilobar, los tumores multicéntricos y las concentraciones altas de alfafetoproteína.

El TH es el tratamiento con intención curativa de elección del CHC en los pacientes cirróticos bien seleccionados con nódulo único (< 5 cm) y estadios B-C de Child-Pugh o con varios nódulos (hasta tres con diámetro máximo de 3 cm) con independencia del estadio Child-Pugh. La ampliación de los criterios clásicos debe ser respaldada por los resultados de estudios futuros prospectivos con criterios radiológicos pre-TH bien definidos. La presencia de CHC fuera del hígado, los tumores multicéntricos y la invasión vascular macroscópica constituyen contraindicaciones absolutas al TH. El debate sobre la resección frente al TH en los pacientes cirróticos con buena situación funcional (Child-Pugh A) y nódulo único potencialmente resecable persiste en la actualidad⁹³. Esto se debe a la ausencia de estudios controlados que comparen ambas técnicas sin sesgos en la selección de los pacientes. La resección quirúrgica puede seguirse de insuficiencia hepática incluso en pacientes con una reserva funcional hepática aparentemente adecuada, y la tasa de recidiva tumoral es más alta que con el TH (aproximadamente del 20% por año)⁹⁴.

- Criterios de trasplante hepático en el carcinoma hepatocelular.
 - Nódulo único de menos de 5 cm o hasta 3 nódulos (diámetro máximo ≤ 3 cm).
- Criterios de exclusión.
 - Enfermedad extrahepática.
 - Tumores multicéntricos.
 - Invasión vascular macroscópica.

Carcinoma hepatocelular fibrolamelar

La variante fibrolamelar del CHC es un tumor infrecuente, de comportamiento menos agresivo que el CHC convencional, que suele afectar a pacientes jóvenes y en el que no suele existir cirrosis subyacente. Su diagnóstico suele retrasarse hasta que adquiere un tamaño importante y provoca síntomas. Se ha apuntado que presenta mejor

pronóstico, dada su historia natural más benigna, por lo que se ha planteado como terapéutica óptima la quirúrgica, bien resección o trasplante, incluso en tumores grandes. Con el TH se obtienen tasas de supervivencia aceptables a los 5 años, aunque la causa de muerte más frecuente es la recidiva tumoral⁹⁵.

Colangiocarcinoma

Es un tumor maligno que se origina en el epitelio de los conductos biliares, distinguiéndose una variedad intrahepática (colangiocarcinoma periférico) y otra perihiliar (colangiocarcinoma central o tumor de Klatskin). La diferenciación del colangiocarcinoma intrahepático con el CHC puede ser, en ocasiones, difícil. Las concentraciones de alfa-fetoproteína son normales. El diagnóstico suele realizarse en fases avanzadas, por lo que las posibilidades quirúrgicas son escasas y el pronóstico, en consecuencia, malo⁹⁶.

El colangiocarcinoma representa el 0,7% de las indicaciones de TH en España. Los resultados del TH han sido, en general, decepcionantes, con supervivencias a los 5 años de alrededor del 25% y tasas de recidiva muy altas, incluso en tumores pequeños. Estos resultados son aplicables tanto al colangiocarcinoma intrahepático como a los tumores de Klatskin⁹⁷. Aunque en términos oncológicos una tasa de supervivencia del 25% a los 5 años puede ser aceptable, no se considera apropiado utilizar órganos en indicaciones con una probabilidad de supervivencia inferior al 50% a los 5 años. En un estudio reciente se han obtenido resultados mejores en pacientes muy seleccionados, sometidos a tratamientos con quimioterapia y radioterapia y laparotomía exploradora para la estadificación antes de realizar el TH⁹⁸. Este novedoso enfoque no ha sido validado todavía.

El colangiocarcinoma no es, actualmente, una indicación aceptable de TH, excepto en el contexto de ensayos o protocolos clínicos en los que exista una selección muy cuidadosa de los pacientes y en los que se valoren enfoques terapéuticos nuevos.

Metástasis hepáticas de tumores neuroendocrinos

Los tumores neuroendocrinos son neoplasias de crecimiento lento que metastatizan con frecuencia en el hígado, produciendo síntomas locales, derivados de la afectación hepática, y sistémicos, en relación con la liberación de hormonas a la circulación sistémica. El tumor primario suele estar localizado en el páncreas o en el intestino delgado, y a menudo es pequeño y difícil de detectar.

El TH se ha utilizado como opción terapéutica paliativa en pacientes con metástasis hepáticas masivas y tumor primario reseccionado. Las indicaciones del TH han sido los síntomas hormonales y el dolor no controlado médicamente. Los resultados son razonablemente buenos, con supervivencias a los dos y 5 años del 60% y el 47%, respectivamente⁹⁹. Sin embargo, la supervivencia libre de recidiva a los 5 años es sólo del 24%. En algunos estudios, la supervivencia post-TH fue mayor en las metástasis he-

páticas de tumores carcinoides¹⁰⁰, hecho no confirmado en todas las series.

En resumen, el TH sólo estaría justificado en pacientes jóvenes y con enfermedad hepática exclusiva que condicione dolor intratable o síntomas hormonales, que no respondan a otras terapias. En estos casos, el TH puede ofrecer una buena paliación sintomática a medio plazo, pero raramente es un tratamiento curativo. La detección de enfermedad extrahepática supone una contraindicación absoluta al TH.

- El trasplante hepático está indicado en pacientes seleccionados con metástasis hepáticas masivas de tumores neuroendocrinos.
- El momento idóneo de la realización del trasplante es difícil de establecer.
- Debe excluirse la existencia de enfermedad extrahepática.

INDICACIONES INUSUALES DE TRASPLANTE HEPÁTICO

Poliquistosis hepática

La poliquistosis hepática, con o sin poliquistosis renal acompañante, suele ser asintomática. Excepcionalmente, produce síntomas compresivos (dolor, distensión abdominal, disnea) con función hepática normal o hipertensión portal. El tratamiento de elección, ante uno o varios quistes predominantes, es la punción-aspiración por vía percutánea o la cirugía (resección o fenestración), aunque la recidiva es frecuente con ambos tratamientos.

El TH se ha realizado en pacientes con enfermedad hepática bilateral y síntomas compresivos importantes o hipertensión portal. La supervivencia tras el TH es similar a la de otras indicaciones de TH¹⁰¹.

En resumen, la poliquistosis hepática es una indicación aceptada de TH, que está indicado en pacientes con enfermedad hepática bilateral y síntomas compresivos que alteren la calidad de vida o provoquen hipertensión portal. Debe considerarse la necesidad de asociar trasplante renal cuando el enfermo precise, en la actualidad o en un futuro próximo, diálisis.

- El trasplante hepático está indicado en pacientes con enfermedad hepática bilateral y síntomas compresivos importantes o hipertensión portal.
- Valorar la posibilidad de doble trasplante (hepatorenal).

Amiloidosis familiar

La polineuropatía amiloidótica familiar es una enfermedad de transmisión autosómica dominante, causada por

una mutación en el gen que codifica la transtirretina. Se han descrito más de 70 variantes, siendo la metionina 30 la más frecuente en los pacientes a los que se ha realizado TH. La transtirretina anómala se deposita en forma de sustancia amiloide en diferentes órganos y causa neuropatía periférica y autonómica, desnutrición (por malabsorción intestinal secundaria a la neuropatía autonómica), miocardiopatía, opacidades vítreas y síndrome nefrótico con insuficiencia renal. La supervivencia a partir del inicio de las manifestaciones clínicas (habitualmente una polineuropatía sensitivomotora que afecta a los miembros inferiores) es entre 7 y 10 años.

La transtirretina se produce principalmente en el hígado. Por lo tanto, el TH induce una sustitución de la transtirretina anormal por otra normal y una rápida disminución de los títulos séricos de la transtirretina anómala. El TH detiene la progresión de la enfermedad y puede mejorar tanto la neuropatía periférica como la autonómica y el estado nutricional^{102,103}. La polineuropatía amiloidótica familiar es una indicación poco frecuente de TH en nuestro medio, representando el 0,6% de los trasplantes. La supervivencia de los pacientes es del 75% a los 5 años, comparable a la de los trasplantados por otras indicaciones¹⁰⁴, y está en relación con el estado nutricional¹⁰⁵, la afectación cardíaca¹⁰³ y, en algunos estudios, con la duración de la enfermedad. La evolución post-TH de los pacientes con variantes diferentes de la metionina 30 es más incierta, habiéndose descrito progresión de la enfermedad cardíaca en algunos casos.

El TH es una opción terapéutica en la amiloidosis familiar que puede detener la progresión de la enfermedad, sobre todo de los síntomas neurológicos o gastrointestinales. Es importante realizar una valoración cuidadosa cardíaca, renal y del estado nutricional antes del TH. Ésta debe realizarse antes de que exista una importante afectación cardiológica, neurológica o del estado nutricional. La influencia de determinadas variantes o del estadio de la enfermedad sobre la evolución post-TH constituyen aspectos todavía inciertos o controvertidos que estudios futuros deberán resolver.

- El trasplante hepático está indicado en la polineuropatía amiloidótica familiar en pacientes sin importante afectación cardíaca, neurológica o del estado nutricional.

Hiperoxaluria primaria

La forma más frecuente de hiperoxaluria primaria es la tipo I. En esta enfermedad rara, de transmisión autosómica recesiva, existe un déficit de una enzima específica de las peroxisomas hepáticas (alaninaglicoxilato aminotransferasa). Este déficit hace que se acumule glioxilato, que se oxida a oxalato, cuya eliminación urinaria ocasiona urolitiasis de repetición, nefrocalcinosis e insuficiencia

renal crónica, sobre todo en la infancia. La oxalosis sistémica se caracteriza por reabsorción ósea, sinovitis, miocardiopatía, arteriopatía periférica y neuropatía periférica¹⁰⁶.

Como la alteración es hepática, la realización de un trasplante renal aislado se asocia con recidiva de la enfermedad y una baja supervivencia del injerto y del paciente (el 20% y el 26% a los tres años, respectivamente)¹⁰⁷. El trasplante combinado hepatorenal aumenta la supervivencia al 80% y el 70% a los 5 y 10 años, respectivamente¹⁰⁸, si bien es menor en pacientes que han precisado diálisis durante más de dos años. El trasplante renal debe realizarse si el aclaramiento de creatinina es menor de 20-30 ml/min/1,73 m² y no existe enfermedad extrarrenal grave¹⁰⁶. En pacientes con aclaramiento de creatinina entre 50 y 70 ml/min/1,73 m², el TH aislado consigue resultados esperanzadores¹⁰⁹.

- El trasplante combinado hepático-renal está indicado en pacientes con oxalosis renal y escasa afectación sistémica.
- El papel del trasplante hepático aislado está todavía por determinar.

Síndrome de Budd-Chiari

El síndrome de Budd-Chiari (SBC) es la consecuencia de la interrupción del retorno venoso hepático en cualquier lugar comprendido entre las vénulas hepáticas centrolobulillares y la aurícula derecha. La naturaleza del obstáculo puede ser compresiva (p. ej., tumoral) u obstructiva. En este último caso, suele asociarse a situaciones de hipercoagulabilidad (lo más frecuente) o a membranas en la vena cava inferior.

Las manifestaciones clínicas y la forma de presentación dependen de la extensión y de la rapidez con que se instaure la trombosis. En la mayoría de los casos, la presentación clínica es insidiosa y la congestión hepática, consecuencia de la interrupción del retorno venoso hepático, produce un deterioro progresivo de la función hepática, signos de hipertensión portal (fundamentalmente ascitis) y, en último término, cirrosis. En ocasiones, el SBC tiene una presentación hiperaguda con desarrollo rápido de insuficiencia hepática.

La angioplastia, con o sin colocación de prótesis, puede ser eficaz cuando la obstrucción es focal (p. ej., membranas en la vena cava inferior). En la mayoría de los casos, sin embargo, el tratamiento inicial, si no existe insuficiencia hepática grave o cirrosis, consiste en la descompresión del territorio venoso obstruido mediante la realización de una derivación portosistémica quirúrgica o por vía percutánea. La enfermedad hematológica de base, si existe, debe ser tratada.

El TH está indicado en el SBC agudo de presentación como insuficiencia hepática grave, en los pacientes con cirrosis descompensada y en los que la cirugía derivativa

o el *shunt* portosistémico transyugular han fracasado o no se pueden realizar.

El SBC representa el 0,5% de las indicaciones de TH en España. La supervivencia del paciente post-TH es aceptable^{110,111}, y es inferior al 65% en las series más recientes. Debido al riesgo de recidiva del proceso, la anticoagulación es obligatoria en la práctica totalidad de los pacientes de forma indefinida, sobre todo si el síndrome de hipercoagulabilidad no está controlado. Los pacientes con SBC deberían ser remitidos a centros que dispongan de todas las modalidades terapéuticas: cirugía derivativa, trasplante, *shunt* portosistémico transyugular y radiología vascular.

- El trasplante hepático está indicado ante la presencia de fallo hepático (fulminante o tras el desarrollo de cirrosis) y fracaso o imposibilidad de descomprimir.
- Se aconseja tratamiento anticoagulante si el síndrome de hipercoagulabilidad no está controlado.

TRASPLANTE HEPÁTICO PEDIÁTRICO

Los objetivos que persigue el TH infantil son obtener una mayor supervivencia y una mejor calidad de vida en los pacientes pediátricos¹¹². Las indicaciones son muy diversas, principalmente (60%) la atresia biliar extrahepática y las colestasis familiares. La calidad de vida post-TH es óptima en la mayor parte de los pacientes, excepto en un 15% de los niños, debido a la aparición de complicaciones tardías, sobre todo la enfermedad linfoproliferativa postrasplante¹¹².

El TH infantil presenta peculiaridades importantes en relación con los receptores: *a)* creación de programas específicos de vacunación, dado que suelen ser seronegativos para prácticamente todos los gérmenes; *b)* necesidad frecuente de reducción del injerto, y *c)* dificultades quirúrgicas en relación con posibles malformaciones vasculares y la existencia de cirugía previa.

Atresia biliar extrahepática

La atresia biliar extrahepática es la enfermedad hepática infantil grave más frecuente. Es el resultado de una colangitis esclerosante idiopática, iniciada en el período perinatal, que conduce a una obliteración fibrosa de la vía biliar extrahepática acompañada de fibrosis portal. La atresia biliar extrahepática no tratada evoluciona dentro del primer año de vida a cirrosis, con insuficiencia hepática y desarrollo de complicaciones por la hipertensión portal, y causa el fallecimiento antes del año en el 90% de los casos. La realización de una portoenteroanastomosis antes de los 3 meses de edad, lo que permite el paso de bilis al intestino, cambia el pronóstico de la enfermedad¹¹³⁻¹¹⁵. La evolución en los 2-3 meses siguientes a la cirugía permite distinguir tres grupos:

1. Desaparición de la ictericia (50-60%). En estos casos, el pronóstico vital es bueno hasta la adolescencia, período en el que la mayoría de los niños precisarán TH por complicaciones relacionadas con la hipertensión portal.
2. Ausencia del flujo biliar (20%). En estos casos no hay modificación del pronóstico respecto al inicialmente expresado.
3. Paso parcial de bilis, obteniéndose heces coloreadas, pero manteniendo la ictericia. Aunque la evolución a cirrosis se retrasa, el 70% de los niños precisarán un TH antes de los 5 años.

La atresia biliar extrahepática constituye prácticamente el 50% de las indicaciones infantiles de TH. La supervivencia a los 10 años post-TH es actualmente superior al 80%. Las indicaciones de TH son: *a)* ausencia de flujo biliar tras portoenterostomía; *b)* hemorragia digestiva por varices; *c)* desarrollo de datos de insuficiencia hepatocelular, o *d)* síndrome hepatopulmonar (acropaquias y cianosis con el llanto).

Colestasis intrahepáticas familiares¹¹⁶

Síndrome de Alagille (SA). La enfermedad es debida a una mutación en el gen *JAG1* del cromosoma 20. El diagnóstico se basa en la existencia de al menos tres rasgos mayores: facies peculiar, colestasis crónica con escasez ductal, cardiopatía, vértebras en mariposa y embriotoxon posterior¹¹⁷. Cuando se asocia hepatopatía, ésta es colestásica, de comienzo neonatal en el 70% de los casos, y pocos meses después se asocia prurito.

El TH está indicado ante la existencia de alteración nutricional o de calidad de vida o por el desarrollo de insuficiencia hepática o hipertensión portal. En el SA, la necesidad de TH en los pacientes que presentaron ictericia neonatal se estima en el 70% en los primeros 15 años, frente al 0% en aquellos sin ictericia. Aunque las series son, lógicamente, pequeñas, los resultados del trasplante parecen ser similares a los de otros trastornos colestásicos crónicos. Las complicaciones post-TH del SA derivan de la coexistencia de patologías cardíaca o renal. Estos pacientes presentan trombosis arterial en el 25-35% de los casos y hemorragias postrasplante quizá relacionadas con la expresión endotelial del *JAG1*.

Colestasis intrahepática familiar progresiva (CIFP). Es un grupo heterogéneo de enfermedades colestásicas, de herencia autosómica recesiva¹¹⁶. Se han identificado defectos genéticos que alteran diferentes aspectos del transporte canalicular en las diferentes entidades (ATPasa tipo P, *SPGP*, *MDR2*). La clínica es de colestasis de inicio neonatal o lactante, prurito intenso a los pocos meses del nacimiento, sin hiperlipemia ni elevación de GGT (formas CIFP 1 y 2), con grave esteatorrea y retraso de crecimiento. Algunos pacientes responden a la derivación parcial externa de la bilis y a la administración de ácido ursodeoxicólico.

La CIFP produce una insuficiencia hepática grave y temprana con marcada alteración de la calidad de vida, lo que implica necesidad de TH antes de los 15 años en el 83%

de los casos. Tras el TH, el 30% de los niños desarrolla diarrea crónica, causante de hospitalizaciones repetidas y trastornos en la vida social.

Hepatopatías metabólicas

Deficiencia de alfa-1-antitripsina. El déficit clásico de alfa-1-antitripsina PiZZ es un trastorno hereditario codominante en el que los títulos circulantes de alfa-1-antitripsina (A1AT) alcanzan sólo el 10-15% de lo normal. En este proceso, la síntesis de A1AT anómala se debe a mutaciones en el gen 14q31-32. A pesar de que este trastorno afecta a 1/1.600-2.000 recién nacidos, sólo una minoría (10-15%) de los niños con fenotipo PiZZ desarrollará enfermedad hepática, la cual se atribuye a la retención intrahepatocitaria de A1AT junto a un defecto en su degradación¹¹⁸.

La consulta inicial, en el 70% de los pacientes, es por ictericia neonatal, que desaparece antes de los 6 meses de edad en el 80% de los casos. Estos pacientes pueden posteriormente evolucionar con función hepática normal o mantener disfunción en relación con fibrosis grave o cirrosis histológica, con desarrollo de hipertensión portal progresiva e insuficiencia hepática, frecuentemente en la adolescencia. Los niños con ictericia persistente a los 6 meses de edad presentan una mortalidad temprana, por lo que el TH es necesario antes de los 5 años. La indicación del TH debe realizarse tras detectar los primeros signos de insuficiencia hepática, debido a la rapidez de descompensación posterior.

Tras el trasplante, el paciente adquiere el fenotipo A1AT del donante y las concentraciones séricas de A1AT retornan a los valores normales en pocas semanas, no desarrollando estos niños compromiso pulmonar en el futuro. Aunque las series son pequeñas, la evolución a largo plazo post-TH parece ser excelente.

Fibrosis quística. La mejoría en el cuidado de los pacientes afectados de fibrosis quística ha incrementado notablemente su supervivencia, lo que ha permitido observar la incidencia de hepatopatía grave, susceptible de ser tratada con el TH. El tratamiento de estos pacientes precisa de un enfoque multidisciplinario por la coexistencia de neumopatía e insuficiencia pancreática tanto endo como exocrina.

Los resultados del TH en la fibrosis quística son buenos, con una supervivencia a largo plazo del 75% o superior en la mayoría de las series¹¹⁹. La función respiratoria y el estado nutricional mejoran con el TH. Los cuidados pulmonares son de vital importancia en el postoperatorio inicial.

Aunque el tiempo óptimo de realización del TH no está del todo establecido, la evaluación pre-TH no debe retrasarse hasta la aparición de signos de insuficiencia hepática¹¹⁹. Desde el punto de vista práctico, una puntuación igual o mayor de 10 puntos en el baremo diseñado por Noble-Jamieson¹²⁰ indicaría la necesidad de que el paciente sea remitido para evaluación pre-TH (tabla V).

El trasplante hepático infantil se indica principalmente por:

- Atresia biliar.
 - Colestasis familiares.
- En la atresia biliar extrahepática la indicación se realiza ante:
- Ausencia de flujo biliar tras portoenteroanastomosis.
 - Aparición de complicaciones en relación con hipertensión portal.
- En las colestasis la indicación se realiza por:
- Prurito intratable.
 - Complicaciones derivadas de la existencia de hipertensión portal.

RETRASPLANTE

El análisis de los registros de TH nacionales e internacionales evidencia que en ocasiones se produce deterioro funcional del órgano trasplantado, lo que repercute en la supervivencia del injerto y del paciente. Esto obliga a considerar la realización de retrasplante, cuya tasa oscila entre el 7 y el 13%^{6,7,121}. Los retrasplantes se clasifican, según el momento de su indicación, en tempranos y tardíos (tabla VI).

La indicación de retrasplante hepático, aunque útil en el paciente en el que se propone, obliga a plantearse una serie de consideraciones tanto de orden práctico como éticas. Destacan principalmente estas últimas, debiendo valorarse la utilización de un bien escaso en un paciente en el que el primer injerto ya ha fracasado, mientras existen

TABLA V. Baremo indicativo de la necesidad de evaluación pretrasplante en la fibrosis quística

	Puntos
Hipertensión portal	Esplenomegalia (debe estar presente siempre)
	Varices 4*
	HDA por varices que requiere transfusión (1-2 episodios) 8*
	HDA por varices > 2 episodios o episodio único de HDA grave 10*
	Ascitis 6
Hiperesplenismo	Leucocitos < 4.000/μl 2
	Plaquetas < 100.000/μl 2
Función hepática	Albúmina sérica < 3 g/l 2
	Tiempo de protrombina > 19 s 2
Nutrición	Índice de masa corporal < 16 6
	Perímetro braquial < percentil 5 6

*Sólo se valora uno de los criterios. HDA: hemorragia digestiva alta. Adaptada de Noble-Jamieson¹²⁰.

TABLA VI. Principales causas de retrasplante hepático según el momento de la indicación

Temprana	Tardía
Malfunción primaria del injerto	Recidiva de la enfermedad
Trombosis vasculares	Lesiones biliares
	Rechazo crónico

TABLA VII. Factores de riesgo en el retrasplante hepático

Donante	Preoperatorio	Receptor
Edad Sexo	Isquemia Consumo de hemoderivados	Edad Estado clínico/clasificación UNOS Necesidad de ventilación mecánica Causa del trasplante Intervalo entre trasplante y retrasplante Número de retrasplantes Creatinina/bilirrubina sérica Pauta de inmunosupresión

UNOS: United Network for Organ Sharing.

pacientes esperando la realización de un primer TH o que fallecen en lista de espera. En este contexto deben hacerse, al menos, tres reflexiones que forman un círculo vicioso: *a)* el número de receptores supera ampliamente al de donantes; *b)* como consecuencia de lo anterior, la mortalidad en lista de espera es elevada, y *c)* la supervivencia del segundo injerto es inferior a la del primero^{6,121-125}.

La indicación del retrasplante debe reunir las condiciones de objetividad, necesidad y posibilidad de resultados favorables que impidan la existencia de posibles factores emocionales de los profesionales integrados en el programa de TH. Es imprescindible, por lo tanto, definir con claridad las situaciones que pueden requerir la realización de retrasplante y sus resultados, identificando al subgrupo de pacientes en los que esta actuación no está justificada. En este sentido, los primeros estudios^{124,125} aparecen en 1993 y en ellos ya se constata que la mayoría de los pacientes que fallecen después de un retrasplante lo hacen por un fallo multisistémico y que existe una relación directa entre el número de órganos deteriorados y la muerte del paciente. Poco tiempo después, Doyle et al¹²³ definen varios factores pronósticos independientes, asociados a la pérdida del injerto dentro del primer año posretrasplante: la edad (mayor de 45) y el sexo (femenino) del donante, la edad del receptor (> 45 años), la necesidad de ventilación mecánica, las concentraciones séricas de creatinina ($\geq 2,7$ mg/dl) y de bilirrubina (> 15 mg/dl) pretrasplante y la inmunosupresión de inducción con ciclosporina. Estudios posteriores^{122,126}, además de corroborar la importancia de las variables anteriores, introducen otra: el intervalo entre trasplante y retrasplante, siendo peores los resultados en el retrasplante agudo. Estos hallazgos han sido confirmados por otros autores^{123-125,127-131}. Los estudios de Markmann et al¹³² y Rosen et al¹³³ ratifican el valor pronóstico de las variables descritas y construyen y validan modelos matemáticos con una capacidad discriminante realmente notable para definir, entre los pacientes retrasplantados, un subgrupo en el que los resultados son decepcionantes, y en los que no parece adecuada la indicación. Los factores de riesgo más reconocidos se recogen en la tabla VII.

En la actualidad, todo parece apuntar que la indicación de retrasplante se hace generalmente *in extremis*, cuando los pacientes probablemente ya presentan alguna de las contraindicaciones generales para el trasplante. En muchos de estos casos, independientemente de la valoración indi-

vidual que deba hacerse, el retrasplante, al igual que el trasplante primario, debería evitarse.

Cuando se valora la indicación de retrasplante, debe tenerse en cuenta el tiempo de aparición de la disfunción irreversible del injerto. Cuando ésta es temprana, el retrasplante estaría justificado siempre y cuando se cumplan los criterios generales de indicación y contraindicación. En las disfunciones tardías del injerto, deben valorarse además otros factores, como la forma de presentación de la disfunción del injerto y las posibilidades terapéuticas disponibles de las situaciones que han motivado el retrasplante. En este sentido, en las recidivas de la enfermedad primaria (o en su aparición *de novo*) se pueden distinguir dos grandes grupos: unas, de aparición temprana y evolución rápidamente progresiva, y otras de instauración más lenta. En las primeras, parece lógico pensar que, hasta disponer de fármacos más selectivos y eficaces que controlen la enfermedad, el retrasplante no estaría indicado, aun cumpliendo los criterios generales de trasplante. En las recidivas de progresión lenta, aunque no existe consenso generalizado al respecto, la indicación debe realizarse antes de que se produzcan complicaciones que dificulten o imposibiliten la realización del TH.

En resumen, se puede concluir que hasta ahora los resultados del retrasplante han sido poco alentadores, lo que se explica en gran parte por el deterioro importante del estado general que presentan estos pacientes en el momento del retrasplante. Estos resultados podrían mejorar notablemente si los factores de mal pronóstico fueran identificados y corregidos antes de incluir a estos pacientes en la lista activa de trasplante.

- El retrasplante es una situación no deseada a la que se enfrentan los equipos de trasplante y ante la que se deben establecer unos criterios claros de indicación.
- Pese a que los resultados son peores que en el trasplante primario, la indicación del retrasplante agudo parece poco discutible.
- El retrasplante crónico sólo parece indicado cuando la recidiva de la enfermedad es de evolución lenta y existan tratamientos complementarios eficaces.
- Tanto en un caso como en el otro, la indicación debe hacerse en la fase más temprana posible, antes de instaurarse cualquiera de los factores pronósticos de mala evolución.

AGRADECIMIENTO

Los autores desean expresar su agradecimiento a las siguientes personas, que colaboraron en la elaboración de este documento: M. Carmen Díaz (Unidad de Hepatología, Hospital Infantil La Paz, Madrid), Enrique Fraga (Servicio de Digestivo, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba), Loreto Hierro (Unidad de Hepatología, Hospital Infantil La Paz, Madrid), Blanca Miranda (Coordinadora Nacional de Trasplantes, Organización Nacional de Trasplantes, Madrid), Elisa Prados (Unidad de Trasplante Hepático,

Departamento de Medicina, Hospital Universitario Puerta de Hierro, Universidad Autónoma de Madrid), Jorge Quiroga (Unidad de Hepatología, Departamento de Medicina Interna, Clínica Universitaria, Pamplona).

BIBLIOGRAFÍA

1. Memoria de Actividades. ONT 2001. *Rev Esp Trasp* 2002; 11:58-78.
2. International data on organ donation and transplantation activities in 1999. *Newsletter Transplant* 2000;5:18-9.
3. Anuario Estadístico de Accidentes 1998. Madrid: Dirección General de Tráfico. Ministerio del Interior, 1999.
4. Memoria de Actividades. ONT 2001. *Rev Esp Trasp* 2002; 11:37-9.
5. Cuarta Memoria de Resultados del Registro Español de Trasplante Hepático 1984-2000. Disponible en: <http://www.msc.es/ont>
6. European Liver Transplant Registry. Disponible en: <http://www.eltr.org>
7. UNOS data Registry. Disponible en: <http://www.unos.org>
8. Cuervas-Mons V, Barrios C. Trasplante hepático. *Rev Esp Enferm Dig* 1994;194:235-40.
9. Cirera I, Navasa M, Andreu H, García-Valdecasas JC, Grande L. Indicaciones y contraindicaciones del trasplante hepático. *Gastroenterol Hepatol* 1996;19:394-400.
10. Lucey MR, Brown KA, Everson GT, Fung JJ, Gish R, Keeffe EB, et al. Minimal criteria for placement of adults on the liver transplant waiting list: a report of a national conference organized by the American Society of Transplant Physicians and the American Association for the Study of Liver Diseases. *Liver Transpl Surg* 1997;3:628-37.
11. Devlin J, O'Grady J. Indications for referral and assessment in adult liver transplantation: a clinical guideline. *British Society of Gastroenterology. Gut* 1999;45(Suppl 6):1-22.
12. Carithers RL Jr. Liver transplantation. American Association for the Study of Liver Diseases. *Liver Transpl* 2000;6:122-35.
13. Kim WR, Dickson ER. Timing of liver transplantation. *Semin Liver Dis* 2000;20:451-64.
14. Propst A, Propst T, Zangerl G, Ofner D, Judmaier G, Vogel W. Prognosis and life expectancy in chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 1995;40:1805-15.
15. Oellerich M, Burdelski M, Lautz HU, Binder L, Pichlmayr R. Predictors of one-year pretransplant survival in patients with cirrhosis. *Hepatology* 1991;14:1029-34.
16. Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, Navasa M, Cirera I, Reggiardo V, et al. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1999;30:890-5.
17. Ring-Larsen H. Treatment of refractory ascites in cirrhosis. En: Arroyo V, Gines P, Rodes J, Schrier RW, editors. *Ascites and renal dysfunction in Liver disease*. Oxford: Blackwell Science Ltd., 1999; p. 480-91.
18. Ginés A, Escorsell A, Ginés P, Saló J, Jiménez W, Inglada L, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of the hepatorenal syndrome in cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1993;105:229-36.
19. Arroyo V, Bataller R, Guevara M. Treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. En: Arroyo V, Ginés P, Rodes J, Schrier RW, editors. *Ascites and renal dysfunction in liver disease*. Oxford: Blackwell Science Ltd., 1999; p. 492-510.
20. Tito L, Rimola A, Ginés P, Llach J, Arroyo V, Rodés J. Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: frequency and predictive factors. *Hepatology* 1988;8:27-31.
21. Altman C, Grange JD, Amiot X, Pelletier G, Lacaine F, Bodin F, et al. Survival after a first episode of spontaneous bacterial peritonitis. Prognosis of potential candidates for orthotopic liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol* 1995;10:47-50.
22. Navasa M, García-Pagán JC, Bosch J, Rodés J. Valor pronóstico del aclaramiento hepático del verde de indocianina en pacientes con cirrosis hepática y hemorragia por varices esofágicas. *Med Clin (Barc)* 1992;98:290-4.
23. Rosen HR, Shackleton CR, Martin P. Indications for and timing of liver transplantation. *Med Clin North Am* 1996;80:1069-102.
24. Keeffe EB. Selection of patients for liver transplantation. En: Maddrey WC, Sorrell MF, editors. *Transplantation of the liver*. 2nd ed. Norwalk: Appleton & Lange, 1995; p. 13-60.
25. Penn I. Evaluation of the candidate with a previous malignancy. *Liver Transpl Surg* 1996;2:109-13.
26. Jeyarajah DR, McBride M, Klintmalm GB, Gonwa TA. Combined liver-kidney transplantation: what are the indications? *Transplantation* 1997;64:1091-6.
27. Lange PA, Stoller JK. The hepatopulmonary syndrome. Effect of liver transplantation. *Clin Chest Med* 1996;17:115-23.
28. Ramsay MA, Simpson BR, Nguyen AT, Ramsay KJ, East C, Klintmalm GB. Severe pulmonary hypertension in liver transplant candidates. *Liver Transpl Surg* 1997;3:494-500.
29. Erice A, Rhame FS, Heussner RC, Dunn DL, Balfour HH Jr. Human immunodeficiency virus infection in patients with solid-organ transplants: report of five cases and review. *Rev Infect Dis* 1991;13:537-47.
30. Prachalias AA, Pozniak A, Taylor C, Srinivasan P, Muesan P, Wendon J, et al. Liver transplantation in adults coinfecting with HIV. *Transplantation* 2001;72:1684-8.
31. Paliard P, Mion F, Boillot O. Liver transplantation for alcoholic cirrhosis. Selective indications. *Presse Med* 1995;24:859-62.
32. Samuel D, Muller R, Alexander G, Fassati L, Ducot B, Benhamou JP, et al. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1993;329:1842-7.
33. Bain VG, Kneteman NM, Ma MM, Gutfreund K, Shapiro JA, Fischer K, et al. Efficacy of lamivudine in chronic hepatitis B patients with active viral replication and decompensated cirrhosis undergoing liver transplantation. *Transplantation* 1996; 62:1456-62.
34. Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. *Prog Liver Dis* 1970;3:282-98.
35. Mas A, Rodés J. Fulminant hepatic failure. *Lancet* 1997;349:1081-5.
36. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989;97:439-45.
37. Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP. Fulminant and subfulminant liver failure: definitions and causes. *Semin Liver Dis* 1986;6:97-106.
38. O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet* 1993;342:273-5.
39. Mas A. Complicaciones extrahepáticas en la insuficiencia hepática aguda grave. En: Rodés J, Arroyo V, Piqué JM, editores. *Controversias en hepatología*. Barcelona: Doyma, 1992; p. 362-5.
40. Bernuau J, Benhamou JP. Fulminant and subfulminant liver failure. En: Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizzetto M, Rodés J, editors. *Oxford textbook of clinical hepatology*. 2nd edition. Oxford: Oxford University Press, 1999; p. 1341-72.
41. Bernuau J, Samuel D, Durand F, Saliba F, Bourlière M, Adam R, et al. Criteria for emergency liver transplantation in patients with acute viral hepatitis and factor V (FV) below 50% of normal: a prospective study [abstract]. *Hepatology* 1991; 14:49.
42. Pauwels A, Mostefa-Kara N, Florent C, Levy VG. Emergency liver transplantation for acute liver failure. Evaluation of London and Clichy criteria. *J Hepatol* 1993;17:124-7.
43. Riordan SM, Williams R. Use and validation of selection criteria for liver transplantation in acute liver failure. *Liver Transpl* 2000;6:170-3.
44. Castells A, Salmerón JM, Navasa M, Rimola A, Saló J, Andreu H, et al. Liver transplantation for acute liver failure: analysis of applicability. *Gastroenterology* 1993;105:532-8.
45. Poynard T, Naveau S, Doffoel M, Boudjema K, Vanlemmens C, Manton G, et al. Evaluation of efficacy of liver transplantation in alcoholic cirrhosis using matched and simulated controls: 5-year survival. Multi-centre group. *J Hepatol* 1999;30: 1130-7.
46. Pageaux GP, Michel J, Coste V, Perney P, Possoz P, Perrigault PF, et al. Alcoholic cirrhosis is a good indication for liver transplantation, even for cases of recidivism. *Gut* 1999;45: 421-6.
47. Duvoux C, Delacroix I, Richardet JP, Roudot-Thoraval F, Metreau JM, Fagniez PL, et al. Increased incidence of oropharyngeal squamous cell carcinomas after liver transplantation for alcoholic cirrhosis. *Transplantation* 1999;67:418-21.
48. Weinrieb RM, Van Horn DH, McLellan AT, Lucey MR. Interpreting the significance of drinking by alcohol-dependent

- liver transplant patients: fostering candor is the key to recovery. *Liver Transpl* 2000;6:769-76.
49. Keefe EB. Comorbidities of alcoholic liver disease that affect outcome of orthotopic liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1997;3:251-7.
 50. Realdi G, Fattovich G, Hadziyannis S, Schalm SW, Almasio P, Sánchez-Tapias J, et al. Survival and prognostic factors in 366 patients with compensated cirrhosis type B: a multicenter study. The Investigators of the European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *J Hepatol* 1994;21:656-66.
 51. Rosen HR, Martin P. Hepatitis B and C in the liver transplant recipient. *Semin Liver Dis* 2000;20:465-80.
 52. Davies SE, Portmann BC, O'Grady JG, Aldis PM, Chaggar K, Alexander GJ, et al. Hepatic histological findings after transplantation for chronic hepatitis B virus infection, including a unique pattern of fibrosing cholestatic hepatitis. *Hepatology* 1991;13:150-7.
 53. Shouval D, Samuel D. Hepatitis B immune globulin to prevent hepatitis B virus graft reinfection following liver transplantation: a concise review. *Hepatology* 2000;32:1189-95.
 54. Sánchez-Fueyo A, Rimola A, Grande L, Costa J, Mas A, Navasa M, et al. Hepatitis B immunoglobulin discontinuation followed by hepatitis B virus vaccination: a new strategy in the prophylaxis of hepatitis B virus recurrence after liver transplantation. *Hepatology* 2000;31:496-501.
 55. Angus PW, McCaughan GW, Gane EJ, Crawford DH, Harley H. Combination low-dose hepatitis B immune globulin and lamivudine therapy provides effective prophylaxis against post-transplantation hepatitis B. *Liver Transpl* 2000;6:429-33.
 56. Villeneuve JP, Condreay LD, Willems B, Pomier-Layrargues G, Fenyves D, Bilodeau M, et al. Lamivudine treatment for decompensated cirrhosis resulting from chronic hepatitis B. *Hepatology* 2000;31:207-10.
 57. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. *Lancet* 1997;349:825-32.
 58. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. *Gastroenterology* 1997;112:463-72.
 59. Prieto M, Berenguer M, Rayón JM, Córdoba J, Argüello L, Carrasco D, et al. High incidence of allograft cirrhosis in hepatitis C virus genotype 1b infection following transplantation: relationship with rejection episodes. *Hepatology* 1999; 29:250-6.
 60. Schluger LK, Sheiner PA, Thung SN, Lau JYN, Min A, Wolf DC, et al. Severe recurrent cholestatic hepatitis C following orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1996;23:971-6.
 61. Forman LM, Lewis JD, Berlin JA, Feldman HI, Lucey MR. The association between hepatitis C infection and survival after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterology* 2002; 122:889-96.
 62. Berenguer M, Prieto M, San-Juan F, Rayón JM, Martínez F, Carrasco D, et al. Contribution of donor age to the recent decrease in patient survival among HCV-infected liver transplant recipients. *Hepatology* 2002;36:202-10.
 63. Gane EJ, Portmann BC, Naoumov NV, Smith HM, Underhill JA, Donaldson PT, et al. Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *N Engl J Med* 1996;334: 815-20.
 64. Czaja AJ, Hay JE, Rakela J. Clinical features and prognostic implications of severe corticosteroid-treated cryptogenic chronic active hepatitis. *Mayo Clin Proc* 1990;65:23-30.
 65. Ratzu V, Samuel D, Sebach M, Farges O, Saliba F, Ichai P, et al. Long-term follow-up after liver transplantation for autoimmune hepatitis: evidence of recurrence of primary disease. *J Hepatol* 1999;30:131-41.
 66. Prados E, Cuervas-Mons V, De la Mata M, Fraga E, Rimola A, Prieto M, et al. Outcome of autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Transplantation* 1998;66:1645-50.
 67. Niederau C, Fischer R, Purschel A, Stremmel W, Haussinger D, Strohmeyer G. Long-term survival in patients with hereditary hemochromatosis. *Gastroenterology* 1996;110:1107-19.
 68. Niederau C, Fischer R, Sonnenberg A, Stremmel W, Trampisch HJ, Strohmeyer G. Survival and causes of death in cirrhotic and in noncirrhotic patients with primary hemochromatosis. *N Engl J Med* 1985;313:1256-62.
 69. Brandhagen DJ. Liver transplantation for hereditary hemochromatosis. *Liver Transpl* 2001;7:663-72.
 70. Keefe EB. Liver transplantation in patients with hepatic iron overload: favorable or unfavorable outcome? *Hepatology* 2000;32:1396-8.
 71. Eghtesad B, Nezakatgoo N, Geraci LC, Jabbour N, Irish WD, Marsh W, et al. Liver transplantation for Wilson's disease: a single-center experience. *Liver Transpl Surg* 1999;5:467-74.
 72. De la Mata M, Montero JL, Fraga E, Delgado M, Costán G, Padillo J, et al. Indicaciones y resultados del trasplante hepático en las enfermedades colestásicas. *Gastroenterol Hepatol* 2000;23(Supl 1):39-42.
 73. Poupon RE, Lindor KD, Cauch-Dudek K, Dickson ER, Poupon R, Heathcote EJ. Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;113:884-90.
 74. Pasha TM, Dickson ER. Survival algorithms and outcome analysis in primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1997; 17:147-58.
 75. Neuberger J. Transplantation for primary biliary cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1997;17:137-46.
 76. Navasa M, Parés A, Bruguera M, Caballería J, Bosch J, Rodés J. Portal hypertension in primary biliary cirrhosis. Relationship with histological features. *J Hepatol* 1987;5:292-8.
 77. Liermann García RF, Evangelista GC, McMaster P, Neuberger J. Transplantation for primary biliary cirrhosis: retrospective analysis of 400 patients in a single center. *Hepatology* 2001;33:22-7.
 78. Navasa M, Forns X, Sánchez V, Andreu H, Marcos V, Borrás JM, et al. Quality of life, major medical complications and hospital service utilization in patients with primary biliary cirrhosis after liver transplantation. *J Hepatol* 1996;25:129-34.
 79. Harnois DM, Lindor KD. Primary sclerosing cholangitis: evolving concepts in diagnosis and treatment. *Dig Dis* 1997; 15:23-41.
 80. Farrant JM, Hayllar KM, Wilkinson ML, Karani J, Portmann BC, Westaby D, et al. Natural history and prognostic variables in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1991; 100:1710-7.
 81. Dickson ER, Murtaugh PA, Wiesner RH, Grambsch PM, Fleming TR, Ludwig J, et al. Primary sclerosing cholangitis: refinement and validation of survival models. *Gastroenterology* 1992;103:1893-901.
 82. Bergquist A, Glaumann H, Persson B, Broome U. Risk factors and clinical presentation of hepatobiliary carcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis: a case-control study. *Hepatology* 1998;27:311-6.
 83. Graziadei IW, Wiesner RH, Marotta PJ, Porayko MK, Hay JE, Charlton MR, et al. Long-term results of patients undergoing liver transplantation for primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1999;30:1121-7.
 84. Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer* 1985;56:918-28.
 85. Calvet X, Bruix J, Ginés P, Bru C, Solé M, Vilana R, et al. Prognostic factors of hepatocellular carcinoma in the west: a multivariate analysis in 206 patients. *Hepatology* 1990;12: 753-60.
 86. Ebara M, Ohto M, Shinagawa T, Sugiura N, Kimura K, Matsutani S, et al. Natural history of minute hepatocellular carcinoma smaller than three centimeters complicating cirrhosis. A study in 22 patients. *Gastroenterology* 1986;90:289-98.
 87. Barbara L, Benzi G, Gaiani S, Fusconi F, Zironi G, Siringo S, et al. Natural history of small untreated hepatocellular carcinoma in cirrhosis: a multivariate analysis of prognostic factors of tumor growth rate and patient survival. *Hepatology* 1992; 16:132-7.
 88. Livraghi T, Bolondi L, Buscarini L, Cottone M, Mazziotti A, Morabito A, et al. No treatment, resection and ethanol injection in hepatocellular carcinoma: a retrospective analysis of survival in 391 patients with cirrhosis. Italian Cooperative HCC Study Group. *J Hepatol* 1995;22:522-6.
 89. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N*

- Engl J Med 1996;334:693-9.
90. Figueras J, Jaurrieta E, Valls C, Benasco C, Rafecas A, Xiol X, et al. Survival after liver transplantation in cirrhotic patients with and without hepatocellular carcinoma: a comparative study. *Hepatology* 1997;25:1485-9.
91. Llovet JM, Bruix J, Fuster J, Castells A, García-Valdecasas JC, Grande L, et al. Liver transplantation for small hepatocellular carcinoma: the tumor – node-metastasis classification does not have prognostic power. *Hepatology* 1998;27:1572-7.
92. 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* 2001;33:1394-403.
93. Wall WJ, Marotta PJ. Surgery and transplantation for hepatocellular cancer. *Liver Transpl* 2000;6(Suppl 2):16-22.
94. Belghiti J, Panis Y, Farges O, Benhamou JP, Fekete F. Intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis. *Ann Surg* 1991;214:114-7.
95. Ringe B, Wittekind C, Weimann A, Tusch G, Pichlmayr R. Results of hepatic resection and transplantation for fibrolamellar carcinoma. *Surg Gynecol Obstet* 1992;175:299-305.
96. Casavilla FA, Marsh JW, Iwatsuki S, Todo S, Lee RG, Madariaga JR, et al. Hepatic resection and transplantation for peripheral cholangiocarcinoma. *J Am Coll Surg* 1997;185:429-36.
97. Meyer CG, Penn I, James L. Liver transplantation for cholangiocarcinoma: results in 207 patients. *Transplantation* 2000;69:1633-7.
98. De Vreede I, Steers JL, Burch PA, Rosen CB, Gunderson LL, Haddock MG, et al. Prolonged disease-free survival after orthotopic liver transplantation plus adjuvant chemoradiation for cholangiocarcinoma. *Liver Transpl* 2000;6:309-16.
99. Lehnert T. Liver transplantation for metastatic neuroendocrine carcinoma: an analysis of 103 patients. *Transplantation* 1998;66:1307-12.
100. Le Treut YP, Delpero JR, Dousset B, Cherqui D, Segol P, Manton G, et al. Results of liver transplantation in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors. A 31-case French multicentric report. *Ann Surg* 1997;225:355-64.
101. Swenson K, Seu P, Kinkhabwala M, Maggard M, Martin P, Goss J, et al. Liver transplantation for adult polycystic liver disease. *Hepatology* 1998;28:412-5.
102. Parrilla P, Ramírez P, Andreu LF, Bueno SF, Robles R, Miras M, et al. Long-term results of liver transplantation in familial amyloidotic polyneuropathy type I. *Transplantation* 1997;64:646-9.
103. Pomfret EA, Lewis WD, Jenkins RL, Bergethon P, Dubrey SW, Reisinger J, et al. Effect of orthotopic liver transplantation on the progression of familial amyloidotic polyneuropathy. *Transplantation* 1998;65:918-25.
104. Monteiro E, Perdigoto R, Furtado AL. Liver transplantation for familial amyloid polyneuropathy. *Hepatogastroenterology* 1998;45:1375-80.
105. Suhr OB, Ando Y, Holmgren G, Wikstrom L, Friman S, Herlenius G, et al. Liver transplantation in familial amyloidotic polyneuropathy (FAP). A comparative study of transplanted and non-transplanted patient's survival. *Transpl Int* 1998;11(Suppl 1):160-3.
106. Cochat P. Primary hyperoxaluria type 1. *Kidney Int* 1999;55:2533-47.
107. Broyer M, Brunner FP, Brynger H, Dykes SR, Ehrich JH, Fassbinder W, et al. Kidney transplantation in primary oxalosis: data from the EDTA Registry. *Nephrol Dial Transplant* 1990;5:332-6.
108. Jamieson NV. The results of combined liver/kidney transplantation for primary hyperoxaluria (PH1) 1984-1997. The European PH1 transplant registry report. European PH1 Transplantation Study Group. *J Nephrol* 1998;11(Suppl 1):36-41.
109. Kemper MJ, Nolkemper D, Rogiers X, Timmermann K, Sturm E, Malago M, et al. Preemptive liver transplantation in primary hyperoxaluria type 1: timing and preliminary results. *J Nephrol* 1998;11(Suppl 1):46-8.
110. Hemming AW, Langer B, Greig P, Taylor BR, Adams R, Heathcote EJ. Treatment of Budd-Chiari syndrome with portosystemic shunt or liver transplantation. *Am J Surg* 1996;171:176-80.
111. Ringe B, Lang H, Oldhafer KJ, Gebel M, Flemming P, Georgii A, et al. Which is the best surgery for Budd-Chiari syndrome: venous decompression or liver transplantation? A single-center experience with 50 patients. *Hepatology* 1995;21:1337-44.
112. Jara P, Hierro L, Díaz MC. Indicaciones en la edad pediátrica. En: Berenguer J, Parrilla P, editores. *Trasplante hepático*. Madrid: Elba S.A., 1999; p. 13-20.
113. Davenport M, Kerkar N, Mieli-Vergani G, Mowat AP, Howard ER. Biliary atresia: the King's College Hospital experience (1974-1995). *J Pediatr Surg* 1997;32:479-85.
114. Altman RP, Lilly JR, Greenfield J, Weinberg A, Van Leeuwen K, Flanagan L. A multivariable risk factor analysis of the portoenterostomy (Kasai) procedure for biliary atresia: twenty-five years of experience from two centers. *Ann Surg* 1997;226:348-53.
115. Otte JB, De Ville DG, Reding R, Hausleithner V, Sokal E, Chardot C, et al. Sequential treatment of biliary atresia with Kasai portoenterostomy and liver transplantation: a review. *Hepatology* 1994;20(Suppl):41-8.
116. Shneider BL. Genetic cholestasis syndromes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:124-31.
117. Alagille D, Estrada A, Hadchouel M, Gautier M, Odievre M, Dommergues JP. Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome or arteriohepatic dysplasia): review of 80 cases. *J Pediatr* 1987;110:195-200.
118. Marcus N, Teckman JH, Perlmutter DH. Alpha1-antitrypsin deficiency: from genotype to childhood disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27:65-74.
119. Genyk YS, Quiros JA, Jabbar N, Selby RR, Thomas DW. Liver transplantation in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2001;7:441-7.
120. Noble-Jamieson G, Barnes ND. Liver transplantation for cirrhosis in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1996;129:314.
121. Memoria de la Organización Nacional de Trasplantes, 2000. *Rev Esp Trasp* 2001;10:44-54.
122. Yoong KF, Gunson BK, Buckels JA, McMaster P, Mayer AD. Repeat orthotopic liver transplantation in the 1990s: is it justified? *Transpl Int* 1998;11(Suppl 1):221-3.
123. 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.
124. Powelson JA, Cosimi AB, Lewis WD, Rohrer RJ, Freeman RB, Vacanti JP, et al. Hepatic retransplantation in New England – a regional experience and survival model. *Transplantation* 1993;55:802-6.
125. D'Alessandro AM, Ploeg RJ, Knechtle SJ, Pirsch JD, Stegall MD, Hoffmann R, et al. Retransplantation of the liver – a seven-year experience. *Transplantation* 1993;55:1083-7.
126. Wong T, Devlin J, Rolando N, Heaton N, Williams R. Clinical characteristics affecting the outcome of liver retransplantation. *Transplantation* 1997;64:878-82.
127. Balupuri S, Manas D, Thick M, Talbot D. Early regrafting after primary liver transplantation carries increased risk of death. *BMJ* 1999;318:467.
128. 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.
129. Sánchez-Bueno F, Acosta F, Ramírez P, Robles R, Rodríguez JM, Munitiz V, et al. Incidence and survival rate of hepatic retransplantation in a series of 300 orthotopic liver transplants. *Transplant Proc* 2000;32:2671-2.
130. Kashyap R, Jain A, Reyes J, Demetris AJ, Elmagd KA, Dodson SF, et al. Causes of retransplantation after primary liver transplantation in 4000 consecutive patients: 2 to 19 years follow-up. *Transplant Proc* 2001;33:1486-7.
131. De Carlis L, Slim AO, Giacomoni A, DiBenedetto F, Pirotta V, Lauterio A, et al. Liver retransplantation: indications and results over a 15-year experience. *Transplant Proc* 2001;33:1411-3.
132. Markmann JF, Gornbein J, Markowitz JS, Levy MF, Klintmalm GB, Yersiz H, et al. A simple model to estimate survival after retransplantation of the liver. *Transplantation* 1999;67:422-30.
133. Rosen HR, Madden JP, Martin P. A model to predict survival following liver retransplantation. *Hepatology* 1999;29:365-70.