



INDICACIONES DE TRASPLANTE HEPÁTICO Y MANEJO DEL PACIENTE EN LISTA DE ESPERA

D^{ra}. Salcedo Plaza¹, D^{ra}. Hidalgo², D^{ra}. Latorre Martínez³

¹ Coordinación Médica de la Unidad de Trasplante Hepático. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

² S. Aparato Digestivo. Complejo Hospitalario de Toledo.

³ S. Aparato Digestivo. Hospital del Tajo. Aranjuez.

INTRODUCCIÓN

El trasplante hepático (TH) continúa siendo la única opción terapéutica que aumenta la supervivencia a largo plazo, en los pacientes con hepatopatía en fase terminal, cuando se han agotado otras alternativas terapéuticas y cuando la esperanza de vida estimada a un año es inferior a la esperable con el trasplante.

España es líder mundial en tasa de donación y de trasplantes¹. La mayoría de los TH realizados hasta la actualidad están recogidos en el Registro Español de Trasplante Hepático (RETH), que cuenta con información de más de 18000 trasplantes en el período 1984-2010. Ello permite analizar de manera fidedigna y actualizada las indicaciones, características de las donaciones,

de los receptores, los aspectos técnicos, y los resultados, en términos de supervivencia de paciente e injerto².

Desde que en 1984 se llevara a cabo el primer TH en España en el Hospital de Bellvitge, el TH se ha convertido en una alternativa sólida, con buenos resultados, demandada de manera creciente a lo largo de los años. Sin embargo, pese a que la tasa de donación es la mayor del mundo, existe un incremento de la discordancia entre el número de injertos disponibles y el de candidatos a ser trasplantados.

Respecto a la indicación de TH, en los últimos años ha habido un incremento de la indicación de TH en mayores de 60 años, y por hepatocarcinoma, aunque las dos enfermedades más frecuentes continúan siendo la cirrosis por VHC y la cirrosis etílica² (**Figura 1**). De igual manera, en los últimos años ha cambiado el perfil del donante hepático: su edad media tiene una tendencia constante al alza (58.5 años en 2010), y la principal causa de muerte en la actualidad es la hemorragia cerebral (70.4%), con tan sólo un 6% de TCE secundario a accidentes de tráfico (40% en 1993)².

INDICACIONES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO Y EVALUACIÓN PRE-TRASPLANTE (PRETH).

Se considera el TH en las personas con cirrosis descompensada (de diversas etiologías), desarrollo de hepatocarcinoma no susceptible de otro tratamiento curativo, fracaso hepático fulminante, ante situaciones sistémicas relacionadas con enfermedad hepática (excepciones al MELD) y en caso de enfermedades sistémicas cuyo origen es el hígado (polineuropatía amiloídica familiar). Las indicaciones de TH en adultos se resumen en la **Tabla I**.

Dado que el TH es un recurso limitado, es necesaria una adecuada selección de los pacientes que se deben incluir en lista de espera y una minuciosa gestión de la misma que disminuya al máximo la mortalidad en lista de espera, y optimice el resultado del TH a largo plazo (en términos de supervivencia del injerto y del paciente). Por ello, se han desarrollado criterios de inclusión en lista y sistemas de priorización para la asignación del injerto, como es la aplicación del sistema MELD (Model of End Stage Liver Disease) y el sistema PELD (para pacientes pediátricos), logrando una reducción de la mortalidad en lista y una asignación más equitativa de los órganos.

La evaluación preTH es un procedimiento multidisciplinar en el que participan hepatólogos, radiólogos, cirujanos de TH, anestesistas, psicólogos/psiquiatras, trabajadores sociales. Permite valorar tratamientos alternativos, establecer el momento adecuado para indicar el TH, descartar contraindicaciones, estimar riesgos y comorbilidad que condicionen la supervivencia esperada post-TH, valorar el apoyo social y la capacidad para

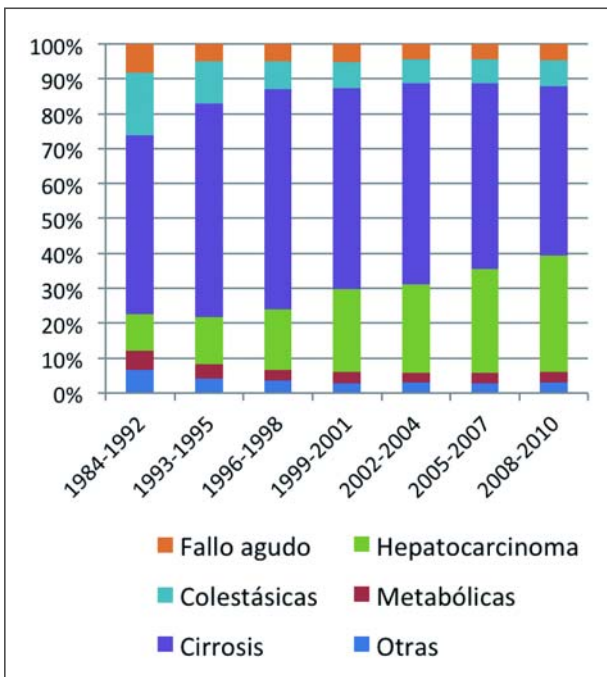


FIGURA 1.- Indicación de TH: Registro Español de Trasplante Hepático: 1984-2010².

TABLA I.-

INDICACIONES TH ^{3,4}**Hepatopatía crónica no colestásica**

- VHC / VHB
- Hepatopatía alcohólica
- Hepatopatía autoinmune

Hepatopatía crónica colestásica

- Cirrosis biliar primaria
- Colangitis esclerosante primaria
- Atresia de vías biliares
- Síndrome de Allagile
- Colestasis intrahepática familiar progresiva

Enfermedades metabólicas

- Déficit alfa-1-AT
- Síndrome de Wilson
- Hemocromatosis hereditaria
- Esteatohepatitis no alcohólica
- Amiloidosis / tirosinemia / glucogenosis IV
- Hiperoxaluria / defectos ciclo urea

Tumores malignos hígado

- Hepatocarcinoma
- Hepatoblastoma / hemangioendotelioma
- Ca. hepatocelular fibrolamelar

Fallo hepático fulminante**Miscelánea**

- Síndrome Budd-Chiari
- Metástasis tumores neuroendocrinos
- Enfermedad poliquística

Retrasplante

realizar un adecuado seguimiento y mantener la abstinencia etílica o de otras drogas ilícitas. No existe un protocolo único de evaluación, sino que cada centro ha desarrollado un sistema propio, aunque existe un marco común aceptado y seguido por todos los grupos. Así, toda evaluación preTH debe recoger los aspectos de la **Tabla II**. Las contraindicaciones al TH se reflejan en la **Tabla III**.

1.- Cirrosis descompensada: priorización en lista por el sistema MELD.

El TH no debe realizarse en etapas muy precoces de la enfermedad (ya que no aumenta la supervivencia del paciente), ni en estadios muy avanzados (puesto que aumenta la mortalidad peri operatoria); además, los pacientes más graves deberían recibir el TH de forma prioritaria.

El sistema MELD se desarrolló inicialmente para valorar el pronóstico a corto plazo de los pacientes candidatos a DPPI (shunt portocava intrahepático) por hemo-

TABLA II.-

EVALUACIÓN PRE-TH**Historia clínica y exploración física minuciosa****Estudio completo de enfermedad hepática****Confirmación de la etiología y valoración de la gravedad****Valoración cardiopulmonar**

- Ecocardiograma, test de función respiratoria, prueba de esfuerzo y cateterismo cardiaco derecho en pacientes seleccionados

Valoración de la función renal**Estudio microbiológico**

- Serología viral (VHB, VHC, VEB, CMV, VIH, VVZ, VHS, VHH-6 y 8)
- Serología para sífilis, leishmania y toxoplasma
- Mantoux con efecto booster

Pruebas de imagen abdominal

- Evaluación de la anatomía vascular y descartar o estadiar hepatocarcinoma

Estudios específicos:

- Descartar coronariopatía en pacientes de riesgo (cateterismo coronario/TC coronario multicorte si el ecocardiograma con dobutamina es positivo o no hay posibilidad de estudio)
- Cribado de neoplasias: cáncer de colon (colonoscopia en mayores de 50 años), valoración otorrinolaringológica en pacientes de riesgo
- Valoración psiquiátrica/psicológica de adicción a drogas y apoyo social
- Descartar contraindicaciones (Tabla III)

rragia digestiva varicosa o por ascitis refractaria^{5,6}; tras varias modificaciones, se ha validado como predictor de la supervivencia a 3 meses y 1 año de los pacientes con enfermedad hepática terminal en lista de espera de TH y para valorar el riesgo de mortalidad en el periodo posTH^{6,7}, y ha demostrado ser un estimador más útil en la priorización del acceso al TH que la consideración del tiempo de permanencia en lista de espera.

Este sistema ofrece importantes ventajas respecto a modelos previos: utiliza una fórmula matemática que incluye tres variables objetivas (la bilirrubina, creatinina y el INR)^{7,8}, reflejando la importancia de la disfunción hepática y renal en el momento de la evaluación de un paciente como candidato a TH. La aparición de hiponatremia dilucional (sodio <130mEq/l) en la cirrosis descompensada indica un agravamiento del trastorno circulatorio subyacente, y es un factor predictivo negativo de supervivencia en la cirrosis hepática. Por este motivo, se diseñó una fórmula modificada que incorporaba el valor de la natremia (MELD-Na) que parece mejorar

TABLA III.-

**CONTRAINDICACIONES
ABSOLUTAS Y RELATIVAS AL TH****Contraindicaciones absolutas:**

- Enfermedad cardiopulmonar grave (SHP $pO_2 < 50$ o HTPP con PAP media > 45)
- Neoplasia extrahepática no curada
- Colangiocarcinoma. Hemangiosarcoma hepático.
- Adicción a drogas o etilismo activo
- Hepatitis aguda alcohólica grave (no hay consenso sobre la indicación de trasplante)
- Infección activa / sepsis no controlada
- SIDA establecido
- Trombosis del eje esplenoportal extensa que impide la revascularización del injerto
- Problemas sociales o psiquiátricos graves
- Edema cerebral grave o fallo multiorgánico en la Insuficiencia hepática aguda grave

Contraindicaciones relativas

- Edad avanzada: la mayoría de los programas de trasplante establecen el límite en los 65-67 años, aunque algunos programas incluyen pacientes hasta 70 años, en función de la edad biológica
- Obesidad importante
- Portador VIH: se han de reunir unos criterios específicos sobre carga viral HIV y situación inmune
- Insuficiencia renal crónica avanzada: valorar doble T. renal y hepático si no es I. Renal funcional
- Replicación VHB viral pretrasplante
- Peritonitis bacteriana espontánea o colangitis tratadas menos de 48 horas.

la precisión del MELD en sus rangos bajos, en estos pacientes, aunque no hay consenso sobre su utilidad en el global de los pacientes^{9,10}.

Las guías establecen que un paciente debe ser remitido a un centro de TH cuando tenga un Child Pugh igual o superior a 7 (Child B7), o un MELD de al menos 10 puntos³, si bien la mayoría de los grupos españoles ha establecido el mínimo en 15 puntos⁴.

No obstante, el modelo basado en el MELD presenta limitaciones: sus variables pueden alterarse por situaciones clínicas (sepsis, hemólisis) y determinados tratamientos (diuréticos), y las determinaciones pueden variar de un laboratorio a otro (INR)^{4,11}; igualmente, hay condiciones que indican el TH y cuyo pronóstico no es valorable por el MELD. En este sentido el modelo de asignación francés FLAS (French Liver Allocation Score) tiene en cuenta la gravedad de la cirrosis (evaluada por el MELD) y considera otras condiciones frecuentes que no están asociadas necesariamente con MELD altos, pro-

poniendo unos criterios de priorización para estas excepciones¹².

2.- Indicaciones fuera del sistema Meld: excepciones.

Las excepciones al MELD propuestas por el modelo francés que debería recibir priorización (a pesar de MELD bajo) son: ascitis refractaria (cuando existe contraindicación para una DPPI y/o existe PBE de repetición o en caso de hidrotórax con hipoxemia que requiere toracocentesis periódicas), encefalopatía hepática crónica (que no responde al tratamiento habitual y empeora la calidad de vida del paciente), prurito refractario, colangitis de repetición, síndrome hepatopulmonar con $pO_2 < 60$ mmHg (se considera contraindicación una $pO_2 < 50$ ya que es predictivo de alta mortalidad postoperatoria), hipertensión portopulmonar sólo en casos seleccionados (se considera contraindicación para el TH una PAP media $> 45-50$ mmHg, una resistencia vascular pulmonar > 250 dinas/s \times cm⁵ y un GC < 8 l/min, ya que el riesgo de mortalidad perioperatoria es alto). Además, se recomienda priorización en enfermedades hepáticas de menor frecuencia como la telangiectasia hemorrágica hereditaria (que produce hipertensión portal secundaria a la formación de shunt arteriovenosos hepáticos), la enfermedad poliquística hepática (en caso de compromiso abdominal o insuficiencia hepática), la polineuropatía amiloidótica familiar (si existen manifestaciones de neuropatía sensorial, motora y/o autonómica).

En casos de colangiocarcinoma hiliar no resecable quirúrgicamente, se podría realizar el TH con prioridad inmediata conforme al protocolo de la Clínica Mayo (tratamiento neoadyuvante con quimioterapia y radioterapia, posteriormente laparotomía exploradora para estadificación que confirme la ausencia de tumor residual), con el cual se obtienen resultados aceptables. Por último, se puede plantear el TH en caso de metástasis hepáticas de tumores neuroendocrinos en pacientes jóvenes, con síntomas sistémicos o dolor refractarios si no presentan afectación extrahepática y el tumor primaria está resecado con supervivencias en torno al 47% a los 5 años.

3.- Indicaciones de TH: Carcinoma hepatocelular:

Es el tumor hepático maligno más frecuente y se asocia a cirrosis en la mayoría de casos. El TH es el tratamiento con intención curativa de elección¹³ en cirróticos con nódulo único ≤ 5 cm y estadios B-C de Child-Pugh (en quienes la cirugía no es posible por el deterioro de función hepática y/o la hipertensión portal) y en pacientes con varios nódulos (hasta 3 nódulos, menores de 3 cm), con independencia del estadio de Child-Pugh.

El riesgo de recurrencia tumoral post-TH, en ausencia de marcadores biológicos, está en relación a la masa tumoral. Por ello, el límite para el TH viene dado en la

mayoría de grupos por los criterios de Milán: un nódulo menor de 5 cm o hasta 3 nódulos menores de 3 cm. Con estos criterios, la supervivencia posTH a 5 años es similar a la de los cirróticos sin CHC (75%), y la tasa de recidiva, alrededor del 10%⁴.

En los pacientes con CHC dentro de los límites establecidos por los criterios de Milán, el riesgo de exclusión de la lista de espera de TH viene determinado por la progresión tumoral más allá de estos límites. La mayoría de los pacientes con CHC presentan una adecuada función hepática, por lo que la aplicación del MELD como sistema de priorización implica un riesgo inaceptable de progresión. Así, la UNOS propuso en 2004 la asignación de unos valores fijos de puntuación MELD (MELD= 20 puntos para los pacientes con estadio CHC=I [1 nódulo <2 cm) y MELD= 24 para estadio II (1 nódulo >2cm ó más de 1 nódulo)¹⁴⁻¹⁵). Cada programa de TH debe asignar un valor MELD para la priorización del CHC, idealmente a pacientes de mayor riesgo (mayor tamaño tumoral, número de nódulos y fracaso del tratamiento)¹⁵.

4.- Fallo hepático fulminante (FHF)

Se define como FHF el desarrollo de insuficiencia hepática aguda grave (coagulopatía INR ≥ 1.5) y cualquier grado de encefalopatía hepática, en un paciente sin hepatopatía previa, que aparece en un intervalo inferior a 26 semanas desde el inicio del cuadro. Las causas de FHF son muchas: origen tóxico (paracetamol, amanita phalloides), viral (hepatitis B, sobreinfección delta), autoinmune, enfermedad de Wilson, hígado graso del embarazo, isquemia, Budd-Chiari, etc.

El TH es el tratamiento definitivo para los pacientes en los que no se prevé una capacidad de regeneración hepática suficiente. Por ello, ante un paciente con hepatitis aguda grave, es fundamental realizar una evaluación estrecha y plantear el traslado a un centro trasplantador en caso de deterioro de la coagulación. Los criterios del King's College Hospital (**Tabla IV**), el MELD score y los criterios de Clichy son los más utilizados para establecer la indicación de trasplante, en ellos se incluyen factores clínicos y etiológicos que permitir valorar la probabilidad de supervivencia espontánea, sin trasplante¹⁶⁻¹⁸.

MANEJO DEL PACIENTE EN LISTA DE ESPERA

El paciente que es incluido en lista de espera de TH requiere un control clínico muy estrecho, que tiene como objetivos:

1. Optimizar la situación con que llega al trasplante hepático.
2. Evaluar de forma periódica la situación clínica del paciente, a fin de establecer la priorización con que se asignan los órganos disponibles.

◆ Optimización del paciente en lista de espera.

El paciente en lista de TH requiere controles analíticos, estudios de imagen y ajuste terapéutico que eviten el desarrollo de complicaciones y/o progresión tumoral que suponga la exclusión del paciente de la lista de espera, y que mejoren la situación con que el paciente accederá al TH, a fin de minimizar la morbimortalidad periperatoria.

En este sentido son importantes un adecuado soporte nutricional, el tratamiento precoz de las infecciones, y asegurar la profilaxis de las complicaciones mayores asociadas a la hipertensión portal (hemorragia de origen varicoso, peritonitis espontánea, deterioro de la función renal, etc...).

◆ Evaluación periódica del paciente en lista.

El orden de asignación de órganos, es decir, la priorización en el acceso al trasplante hepático, tiene dos perspectivas:

1.- Principio de beneficio individual: los pacientes que tienen más riesgo de morir sin el trasplante, o los que tienen más riesgo de progresión tumoral y de ser excluidos en lista, son quienes deberían ser trasplantados en primer lugar.

2.- Principio de beneficio colectivo: un bien escaso, y un procedimiento limitado, como es el TH, ha de ser optimizado en cuanto a resultados (en términos de supervivencia del paciente y del injerto), y a costes. En este sentido, se deberían asignar de la manera más eficiente los órganos: el paciente con más riesgo, con situa-

TABLA IV.-

CRITERIOS DE KING'S COLLEGE

FHF por paracetamol:

- Considerar TH: lactato arterial > 3'5 mm/L tras sueroterapia intensa
- TH si pH < 7'30 o lactato arterial > 3 mm/L tras adecuada reposición de volumen
- TH si en 24 horas: EH III-IV y Cr > 3'4 mg/dL e INR > 6'5 (TP > 100s)

FHF no inducido por paracetamol:

- TH si INR > 6'5 (TP > 100s) y EH de cualquier grado o si EH de cualquier grado y 3 de los siguientes criterios:
 - Edad <10 o >40 años
 - Ictericia durante más de 7 días antes del desarrollo de EH
 - INR > 3'5 (TP > 50s)
 - Bi > 17 mg/dL
 - Etiología desfavorable (noA/no B, drogas)

ción clínica más deteriorada, tiene más comorbilidad y riesgo de mortalidad perioperatoria.

Combinando ambos principios, una adecuada gestión de la lista de espera supone que el paciente ha de ser evaluado de manera periódica para establecer su riesgo individual, individualizando los cuidados que minimicen el riesgo perioperatorio, y para establecer el adecuado "matching" o "asignación del injerto", que optimice los resultados a medio y largo plazo. De esta manera, en general, un paciente en lista requiere de manera periódica:

- Control analítico completo, y cálculo de los distintos índices pronósticos que establecen su mortalidad esperable sin el TH (MELD, MELD-Na, etc...).
- Control con técnicas de imagen sobre:
 - Aparición o progresión del hepatocarcinoma.
 - Permeabilidad de las estructuras vasculares hepáticas.

A nivel individual, en función de la indicación y de la situación global del paciente, puede ser preciso otro tipo de control que establezca la priorización en lista, y la adopción de medidas terapéuticas o profilácticas específicas (control gasométrico en el síndrome hepatopulmonar, tratamiento antiviral, corrección de déficits nutricionales, etc...).

BIBLIOGRAFÍA

1. Resultados del Registro español de trasplante hepático. Accesible en: <http://www.ont.es>
2. R Matesanz, G d I R. Liver transplantation: the Spanish experience. *Digestive and Liver Disease Supplements* 2009;3:75-81.
3. Murray KF and RL Carithers Jr. AASLD practice guidelines: Evaluation of the patient for liver transplantation. *Hepatology* 2005;41(6):1407-32.
4. M Prieto, GC, F Casafont, N Cuende, V Cuervas-Mons, J Figueras et al. Documento de consenso de indicaciones de trasplante hepático. *Gastroenterology and Hepatology* 2003;26(6):355-75.
5. Malinchoc M, KP, Gordon FD, Peine CJ, Rank J. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000;31: 863-71.
6. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33: 464-70.
7. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003;124(1):91-6.
8. Cálculo del MELD. Accesible en: <http://optn.transplant.hrsa.gov/resources/MeldPeldCalculator.asp?index=98>.
9. Biggins SW, Kim WR, Terrault NA, et al. Evidence-based incorporation of serum sodium concentration into MELD. *Gastroenterology* 2006;130(6):1652-60.
10. Ruf AE, Kremers WK, Chavez LL, Descalzi VI, Podesta LG, Villamil FJ. Addition of serum sodium into the MELD score predicts waiting list mortality better than MELD alone. *Liver Transpl* 2005;11(3):336-43.
11. Wiesner R, Lake JR, Freeman RB, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) exception guidelines. *Liver Transpl* 2006;12(12 Suppl 3):S85-7.
12. Francoz C, Belghiti J, Castaing D, et al. Model for end-stage liver disease exceptions in the context of the French model for end-stage liver disease score-based liver allocation system. *Liver Transpl* 2011;17(10):1137-51.
13. Zarrinpar A, Kaldas F, Busuttil RW. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an update. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2011;10(3):234-42.
14. Sharma P, Harper AM, Hernandez JL, et al. Reduced priority MELD score for hepatocellular carcinoma does not adversely impact candidate survival awaiting liver transplantation. *Am J Transplant* 2006;6(8):1957-62.
15. Sala M, Forner A, Varela M, et al. Prognostic prediction in patients with hepatocellular carcinoma. *Semin Liver Dis* 2005;25(2):171-80.
16. William M Lee, Anne M Larson, R Todd Stravitz. AASLD Position Paper: The Management of acute liver failure: update 2011. *Hepatology*, 2011.
17. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989;97(2):439-45.
18. McPhail MJ, Wendon JA, Bernal W. Meta-analysis of performance of King's College Hospital Criteria in prediction of outcome in nonparacetamol-induced acute liver failure. *J Hepatol* 2010;53:492-9.