

**V REUNIÓN DE CONSENSO DE LA SOCIEDAD  
ESPAÑOLA DE TRASPLANTE HEPÁTICO (SETH).  
Madrid, 17 de octubre de 2014.**

**INTRODUCCIÓN**

Con objeto de promover la elaboración de documentos de consenso sobre temas de actualidad en trasplante hepático de abordaje multidisciplinario, la Sociedad Española de Trasplante Hepático (SETH) ha realizado la V Reunión de Consenso con participación de expertos de todos los programas de trasplante hepático españoles. En esta edición, se han abordado los siguientes temas, cuyo resumen ofrecemos a continuación: 1. Receptores de riesgo elevado; 2. Escenarios de inmunosupresión; y 3. Manejo del paciente con hepatocarcinoma en lista de espera.

# 1. RECEPTORES DE RIESGO ELEVADO

**Coordinadores: Itxarone Bilbao y Manuel de la Mata**

## Introducción

La supervivencia de los pacientes trasplantados de hígado ha alcanzado en la mayoría de los centros de trasplante cifras del 70% y 60% a los 5 y 10 años respectivamente. Sin embargo, entre un 10 y un 20% de los pacientes fallecen en el primer año postrasplante debido a complicaciones relacionadas con un fallo del injerto hepático, por complicaciones técnicas, infecciones o por fallo multiorgánico (1).

Una proporción elevada de la mortalidad postrasplante temprana se acumula en receptores con factores de riesgo o contraindicaciones relativas. No existe una definición bien establecida de lo que describimos como receptor de alto o de demasiado riesgo. Esta definición puede enfocarse en términos de supervivencia mínima esperada (50% a los 5 años) (2,3), o de morbilidad y duración de la hospitalización (4). La evaluación cuidadosa y exhaustiva de los potenciales candidatos a trasplante hepático es esencial en momentos con creciente demanda de trasplante y amplias listas de espera (5).

La probabilidad de acceder al trasplante se sitúa en nuestro entorno alrededor del 50% (6). Parece razonable realizar un esfuerzo de selección dirigido a incluir en la lista de espera aquellos pacientes con mayor probabilidad de superar el procedimiento de trasplante, así como revisar de modo periódico las expectativas de supervivencia (7).

El desbalance entre la demanda de trasplante y la oferta de donantes ha crecido con los años debido a una expansión creciente de las indicaciones de trasplante y a la complejidad de los receptores, derivada de su edad avanzada en proporción creciente, morbilidad acumulada, MELD elevado, status psicosocial comprometido.

La inclusión en lista de espera de un receptor puede regirse por el principio de justicia individual, que concede la máxima prioridad a los pacientes más graves o por el de la utilidad de la donación, según el cual, debería prevalecer el beneficio en términos de supervivencia sobre la expectativa de vida sin trasplante. Otros criterios como el de coste-efectividad deben también ser considerados (8).

La relación de factores de riesgo que pueden reducir la supervivencia postrasplante es larga y creciente (9), por añadir de modo progresivo contraindicaciones antes consideradas absolutas y posteriormente relativas. No hay un límite absoluto de edad, la positividad de la serología VIH no es excluyente, se relativiza la duración del tiempo de abstinencia alcohólica, se buscan soluciones técnicas para la trombosis portal y se aceptan los riesgos de trasplantar a pacientes con cirugía previa u obesidad. Solo la enfermedad cardiopulmonar muy grave o un estado de sepsis recabaría suficiente consenso para contraindicar de modo absoluto el trasplante hepático (Tabla1).

El acceso al trasplante de los pacientes más graves se asocia con una mayor probabilidad de muerte postrasplante. Es necesaria la identificación de criterios de exclusión que eviten la pérdida de injertos con mayor potencial de evolución favorable en otros pacientes. Se dispone de diferentes modelos pronósticos que incluyen variables del receptor, del donante y de la cirugía, que pueden ser de utilidad en la identificación de candidatos de riesgo elevado (10).

Dada la imposibilidad de revisar en un solo documento los múltiples factores de riesgo, se ha priorizado en esta revisión el asociado a una puntuación MELD elevada, la trombosis portal, la obesidad y la cardiopatía coronaria.

## **1.1 MELD elevado**

No se ha establecido un límite alto en la puntuación MELD por encima del cual pueda considerarse que el trasplante hepático será fútil y por tanto deba ser catalogado como una contraindicación absoluta. Se han realizado conferencias de consenso (11) y algunos estudios que concluyen que aún en receptores con puntuaciones MELD muy elevadas, por encima de 30 y de 40 puntos (12,13),

puede obtenerse un beneficio en términos de supervivencia que justifican el trasplante, si bien a expensas de hospitalizaciones prolongadas y un coste elevado. Se ha comunicado que los pacientes con MELD superior a 35 generan costes muy elevados (14,15).

Un estudio reciente coincide en el escaso poder predictivo de la puntuación MELD como variable aislada en la predicción de la supervivencia postrasplante y describe que entre los pacientes con MELD < 10 y MELD > 30 solo se observa un 10% de diferencia en la supervivencia a los 5 años (4). No obstante, en modelos multivariantes y asociado a otras variables, sí que puede contribuir a seleccionar a candidatos de mal pronóstico. Esto mismo puede ser reproducido en otros estudios (16). En una revisión sistemática que incluye 37 estudios y un total de 53691 pacientes de 15 países se concluye que solo en dos de ellos se describe una capacidad predictiva de la puntuación MELD pretrasplante sobre la supervivencia postoperatoria con una c-statistic > 0.7 (17).

La mayoría de los centros de trasplante utilizan la puntuación MELD para priorizar las listas de espera. Este modelo de asignación donante-receptor fue diseñado para favorecer el acceso al trasplante de los pacientes más graves y disminuir la mortalidad en lista de espera (18). No obstante, recientemente se ha comunicado que la asignación empírica de puntos a las llamadas excepciones al MELD, principalmente el hepatocarcinoma, puede condicionar que el acceso al trasplante de los pacientes con insuficiencia hepatocelular se retrase, con repercusión en una elevación de la puntuación MELD o una mayor mortalidad pretrasplante (19).

Con todo, es cierto que para aquellos receptores que acceden al trasplante, se ha descrito que el porcentaje de ellos que recibe un beneficio del mismo aumenta de modo paralelo a la puntuación MELD (20,21). De igual modo debemos admitir que este acceso priorizado al injerto puede derivar con frecuencia mayor a la deseada en un trasplante fútil y en la muerte en lista de espera de otro receptor con una mayor probabilidad de supervivencia.

Los pacientes con MELD elevado que fallecen en periodos cortos de tiempo en lista de espera podrían comportarse como los hepatocarcinomas

biológicamente muy agresivos que progresan rápidamente y son excluidos de la lista de espera. No se dispone de datos contrastados que nos permitan establecer el periodo de tiempo que un paciente en situación de insuficiencia hepática grave puede conservar sus sistemas vitales con garantías de superar con éxito el procedimiento de trasplante. Es interesante que las diferencias entre centros en términos de supervivencia son probablemente mayores en el subgrupo de pacientes con MELD elevado (12,13).

### **Aplicabilidad de los baremos pronósticos**

Se ha elaborado un buen número de modelos pronósticos que tratan de predecir la supervivencia postrasplante. Estos modelos están centrados en unos casos en el receptor, en otros en el donante y hay por último modelos que incluyen variables del paciente y del injerto. Estos diferentes modelos y su utilidad en la distribución de los donantes han sido revisados recientemente (10).

Es ampliamente aceptado que aunque la puntuación MELD es útil en la predicción de la mortalidad pretrasplante, no tiene capacidad de estimar la supervivencia postoperatoria, en la que necesariamente intervienen variables dependientes de la calidad del donante, de la técnica quirúrgica y del manejo perioperatorio del paciente. El modelo SOFT, que incluye variables del receptor y del donante, ha sido recientemente validado en cohortes de receptores de riesgo (22,23) con razonable capacidad predictiva.

Algunos de los estudios realizados proporcionan análisis multivariantes que recogen variables que perfilan un paciente con requerimientos de cuidados intensivos (diálisis, intubación), de edad avanzada, que recibe donantes añosos, con tiempos de isquemia prolongados (24,25).

En uno de estos estudios, mediante análisis multivariante, la necesidad de diálisis pretrasplante y de ventilación mecánica, una puntuación MELD elevada y una edad avanzada, resultaron ser predictivos de una estancia hospitalaria postrasplante superior a 60 días. Este subgrupo de pacientes con hospitalización prolongada tuvo una supervivencia del paciente y del injerto

significativamente inferiores, y el procedimiento de trasplante resultó ser significativamente más costoso (4).

### **Variabilidad en la práctica clínica**

Existe una gran variabilidad en la práctica asistencial del trasplante hepático, que se mantiene de modo especialmente relevante en el proceso de selección de los receptores y en el acceso al trasplante hepático. La selección de candidatos se lleva a cabo en sesiones multidisciplinarias donde es patente la influencia de los médicos responsables, el grado de empatía con los pacientes, su previsible adherencia a las recomendaciones de tratamiento y la presión externa ejercida por los propios enfermos, su familia y los médicos de los hospitales de origen. Es también causa de variabilidad la diferente configuración de los equipos quirúrgicos y su predisposición a asumir retos técnicos en pacientes cada vez más complejos. Por último, es innegable el impacto anímico de la evolución positiva o negativa que hayan seguido los trasplantes realizados en el periodo reciente.

¿Cuánto añade a la mortalidad supuestamente asociada a una puntuación MELD cada uno de los factores de riesgo identificados: Diabetes, Insuficiencia Renal, Cardiopatía, Trombosis Portal ?. Esto es lo que se supone han intentado los diferentes baremos con un éxito limitado y lo que también se supone que ha tratado de mejorar la aproximación mediante modelos basados en ANN (26).

### **RECOMENDACIONES**

1. No se ha establecido una puntuación MELD en límite alto para contraindicar el trasplante hepático (III-B).
2. En estudios con análisis multivariantes, la puntuación MELD, asociada a otras variables relacionadas con requerimientos de cuidados intensivos o con la calidad del donante, puede contribuir a la identificación de receptores de mal pronóstico (II-A)

3. Los modelos pronósticos de evolución postrasplante tienen una limitada utilidad para excluir a pacientes con acumulación de factores de riesgo en su acceso a la lista de espera (II-B).

4. La edad avanzada es un factor de riesgo cuyo límite es variable entre las unidades de trasplante, pero debe ser evaluada teniendo en cuenta el incremento de la esperanza de vida (III-B)

## **1.2 Trombosis portal**

La trombosis portal constituye una contraindicación relativa para el trasplante hepático, pero no hay unanimidad sobre su condición de absoluta según su grado de extensión.

Existen dos meta-análisis y algunas revisiones del manejo pre y post-trasplante de la trombosis portal y de la conveniencia de instaurar anticoagulación. En un análisis exhaustivo de la literatura desde el año 1986, tan solo 41 artículos cumplían los requisitos de calidad para poder obtener de ellos conclusiones y recomendaciones. Todos los artículos revisados, excepto tres, son estudios retrospectivos (27-30).

### **Incidencia y prevalencia de la trombosis portal**

La incidencia de la trombosis portal *de novo* en el paciente en lista de espera no está bien estudiada, pero podría rondar el 7,4% (31). La prevalencia es mejor conocida ( $9,7\% \pm 4,5\%$ ), pero con un rango muy amplio que va de 2,1 a 23,3%, que traduce las diferentes políticas de inclusión de pacientes en lista de espera. Aquellos grupos que consideran la trombosis portal como una contraindicación, reportarán prevalencias bajas. La diferencia de criterios a la hora de comunicar los eventos también podría contribuir a la diferencia de cifras. Por tanto, sería deseable a la hora de publicar resultados, que todos los autores siguieran una misma clasificación o definición del evento.

## **Tipología y Clasificación**

Existen múltiples clasificaciones, algunas basadas en aspectos morfológicos (32) y otras basadas en aspectos del tratamiento técnico o quirúrgico requerido (33-38). De todas ellas, la más aceptada es la clasificación de Yerdel (35), ya que abarca no solo el aspecto morfológico, sino que hace referencia a la presencia de adecuados vasos colaterales que potencialmente pudieran ser usados en una reconstrucción extra-anatómica del flujo portal. Se distinguen cuatro grados: En el grado I el trombo afecta parcialmente (< 50% de la luz) al tronco principal de la vena porta, con o sin mínima extensión a la vena mesentérica superior. El grado II representa la trombosis completa o de más del 50% de la luz del vaso, con o sin mínima extensión a la vena mesentérica superior. El grado III incluye los casos de trombosis completa de la vena porta y de la vena mesentérica superior proximal, siendo patente la parte distal de la misma. El grado IV identifica a la trombosis completa de la vena porta y de la vena mesentérica superior tanto proximal como distal.

De acuerdo a clasificaciones morfológicas, el 56,2% de las trombosis reportadas en la literatura son trombosis parciales y el 43,3% son totales. De acuerdo a la clasificación de Yerdel, el 46,4% son grado I, el 36,4% son grado II, el 11,1% son grado III y el 14% son grado IV.

## **Manejo preoperatorio**

Existen tres aspectos interesantes en el manejo preoperatorio de la trombosis portal en lista de espera: Elegir la prueba diagnóstica de imagen idónea, seleccionar a los candidatos de la lista que requieren un seguimiento más estricto por tener una mayor probabilidad de desarrollar una trombosis portal, y en tercer lugar, lograr revertir el trombo o como mínimo evitar su progresión.



### Pruebas diagnósticas.

Ecografía, angio-TAC abdominal y resonancia magnética son las pruebas más utilizadas. La ecografía es válida para diagnosticar la trombosis total de la vena porta y de sus ramas intrahepáticas, además de informar sobre la dirección del flujo portal. El angio-TAC proporciona información sobre el estado de la vena mesentérica superior, de la existencia de shunts post-sistémicos y del estado de la vena renal y de la vena cava. Entre los grupos de trasplante hepático de nuestro país existe consenso en que la prueba *princeps* en todo candidato a trasplante hepático es el angio-TAC abdominal, ya que aporta la información mas completa sobre la envergadura de la trombosis y da información sobre la estrategia quirúrgica que debe realizarse durante el trasplante hepático. No obstante, la sensibilidad de cualquiera de las tres pruebas diagnósticas es de 92% a 100% para la trombosis portal grado III y IV y en cambio de 14,3% a 50% para la trombosis grado I y II (27).

### Factores de riesgo que favorecen la trombosis portal.

Muchos autores tratan de encontrar una asociación de peso entre determinadas mutaciones genéticas asociadas a estados de hipo-hipercoagulabilidad y el desarrollo de trombosis portal, pero solo algunos trabajos aislados han encontrado alguna asociación (39,40). Otros factores de riesgo descritos en diferentes artículos son la cirrosis autoinmune y la cirrosis criptogenética (41), y la cirrosis alcohólica en varones tratados previamente de hemorragia digestiva alta (42). Contrariamente a lo esperado la trombosis portal no se asocia a MELD elevado, pero en cambio dicha asociación si afecta a los resultados. Así, la coincidencia de trombosis portal completa y MELD por encima de 25, se asocia a mayor mortalidad (43).

No está clara la periodicidad de solicitud de las pruebas de imagen mientras el paciente está en lista de espera. Algunos autores han demostrado que el aumento en la frecuencia de las pruebas de imagen no aumenta la tasa de detección de la trombosis portal (44). No obstante hay unanimidad entre los

grupos en que una ecografía cada 3 meses y un angioTAC cada 6 meses parece una frecuencia razonable.

### Anticoagulación versus TIPS

La finalidad tanto de la anticoagulación como del shunt intrahepático percutáneo (TIPS) es revertir el trombo o como mínimo evitar su progresión. Todos los estudios que recomiendan cualquiera de los dos procedimientos están basados en pocos pacientes y son estudios no randomizados, por lo que el grado de recomendación es bajo (IIIB).

La anticoagulación consigue una recanalización total en el 40-75% de los casos de trombosis portal parcial. En cambio, raramente consigue recanalización en la trombosis completa, si bien logra evitar la extensión del trombo (45-47). La efectividad parece ser mayor cuanto menor es el tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el inicio de la anticoagulación. Se recomienda que este intervalo sea inferior a 6 meses, aunque este dato es a veces imposible de determinar por tratarse de un hallazgo fortuito. Previo al inicio de la anticoagulación es obligatorio excluir una enfermedad cardíaca o pulmonar grave, la presencia de un hepatocarcinoma y un trombo tumoral, y antecedentes de hemorragia digestiva alta reciente. También estaría indicado realizar una endoscopia previa, con ligadura profiláctica de varices y administración de betabloqueantes, ya que el riesgo de sangrado secundario a la anticoagulación es de 5% (48).

No hay consenso respecto al mejor tipo de anticoagulación (29,30). La heparina de bajo peso molecular tiene el inconveniente de requerir inyecciones subcutáneas y no contar con un antídoto rápido cuando surge el trasplante. Los antagonistas de la vitamina K tienen el inconveniente de aumentar el INR e interferir con la puntuación MELD, pero en cambio sí cuentan con un antídoto potente y rápido. Por último los inhibidores de la trombina o del factor X activado ofrecen la ventaja de su administración oral, pero se desconoce la manera de revertir su acción y no hay experiencia en pacientes cirróticos.

La aplicabilidad del TIPS oscila entre el 70 y el 100% de los casos, de acuerdo a las series retrospectivas con mayor número de pacientes (49-51). Sin embargo hay que tener en cuenta que ninguno de estos artículos son prospectivos ni hacen un análisis por intención de tratamiento. El TIPS ha de ser colocado en un centro experimentado para evitar la malposición de su extremo distal y su interferencia técnica con un futuro trasplante. Tampoco estaría recomendado en pacientes con MELD > 18 por la alta probabilidad de empeoramiento clínico y de la función hepática.

### **Técnica quirúrgica**

De acuerdo a la literatura (27-29), la técnica utilizada depende del grado de la trombosis. Así para los grados I, II y III de Yerdel habitualmente son usadas las llamadas técnicas anatómicas (trombectomía o tromboendovenectomía) (52) en un 75% de los casos, la colocación de un injerto venoso desde la vena mesentérica superior del receptor a la vena porta del donante en un 8,4% de los casos, o la anastomosis de la vena porta del donante a una colateral venosa del receptor en un 2,4% de los casos. Para el grado IV de Yerdel es necesario recurrir a técnicas no anatómicas, como son la hemi-transposición en un 3,3%, la anastomosis reno-portal en un 1,4% (recomendada sobre todo en pacientes que tienen un shunt espleno-renal espontáneo o quirúrgico) y la arterialización de la vena porta en un 0,2% del total de casos. La elección de las diferentes técnicas extra-anatómicas dependerá de la presencia de un shunt espleno-renal y de la experiencia del grupo. Por último no podemos olvidar el trasplante hepato-intestinal como alternativa radical cuando la trombosis es muy extensa.

### **Resultados post-trasplante hepático**

El análisis global de todos los pacientes trasplantados con trombosis portal (1-3, 53-55) muestra una mayor mortalidad a 30 días (10,5%) y a un año (18,8%)

en comparación con los pacientes trasplantados hepáticos con vena porta permeable (7,7% y 15,4% respectivamente). Sin embargo algunas series más recientes solo muestran estas diferencias en relación a la técnica utilizada, dando importancia a si se trata de técnicas anatómicas o no anatómicas, lo cual a su vez está en clara relación con el grado de la trombosis (56). Así según la clasificación de Yerdel, la mortalidad a 30 días es de 2,34%, 5%, 8,6% y 27% y la mortalidad al año es de 13%, 35%, 33% y 50%, para los grados I,II,III y IV respectivamente.

En cuanto a la morbilidad (1-3,53-55) la evidencia más sólida reside en la mayor probabilidad de re-trombosis en el post-trasplante (10,3% de los casos), aunque su incidencia también estaría en relación a los grados de Yerdel: 3,5%, 10,7%, 22,2% y 17% para los grados I,II,III y IV respectivamente. La re-trombosis precoz puede conducir a la pérdida del injerto, por lo que parece razonable recomendar la anticoagulación sobre todo en los grados severos. Sin embargo no hay evidencia clínica para indicar qué tipo de anticoagulación ni durante cuánto tiempo. Otras complicaciones dignas de mención son: la hemorragia gastrointestinal secundaria a la persistencia de hipertensión portal (sobre todo en relación a las técnicas extra-anatómicas), la ascitis, la insuficiencia renal y la sepsis.

Aunque los resultados de las series asiáticas (57,58) demuestran buenos resultados con una buena planificación de la estrategia quirúrgica, en general, el grado IV de Yerdel que requiere técnicas extra-anatómicas complejas, no debería constituir una indicación de trasplante hepático de donante vivo.

## RECOMENDACIONES

1. La trombosis portal es un factor de riesgo para la realización del trasplante hepático, pero no puede considerarse una contraindicación absoluta, ni siquiera en sus formas más extensas (trombosis de tipo IV de la clasificación de Yerdel). Grado de evidencia I-B

2. El estudio mediante técnicas de imagen (ecografía doppler y angio-TAC) debe formar parte de modo obligado del protocolo de evaluación de los potenciales receptores de trasplante hepático. Grado de evidencia I-A
3. No hay evidencias sólidas sobre las pautas de anticoagulación en pacientes en lista de espera con trombosis portal, aunque de hacerse, se recomienda que su administración sea precoz con respecto del momento del diagnóstico. Grado de evidencia II-B
4. No hay evidencias sobre la eficacia de la implantación de TIPS en pacientes en lista de espera con trombosis portal, que de llevarse a cabo requerirían equipos con elevada experiencia para evitar dificultades técnicas durante la cirugía. Grado de evidencia III-B
5. La supervivencia de los pacientes trasplantados con trombosis portal completa (grado IV) es reducida, pero no existe consenso en que de modo aislado implique la exclusión del candidato de la lista de espera. Grado de evidencia III-B
6. La trombosis portal grado IV requiere una exhaustiva planificación y manejo en unidades de trasplante con suficiente experiencia previa en técnicas de reconstrucción extra-anatómicas. Grado de evidencia III-B

### **1.3 Obesidad**

La obesidad es una patología de incidencia creciente en la población general (59). España se sitúa en una zona endémica intermedia, con una prevalencia del 10-15% entre los varones y del 15-20% entre las mujeres. Entre los pacientes en lista de espera de trasplante hepático la prevalencia de candidatos con un IMC > 30 % alcanza tasas entre 15%-35% (60-62). Además entre el 45% y el 64% de todos los pacientes trasplantados hepáticos irán ganando peso de forma progresiva durante los 3-5 primeros años post-trasplante y hasta un 30% se convertirán en obesos. Existe un único meta-análisis (63) que analiza un total de 316 artículos publicados en los últimos 20

años, de los cuales solo 13 cumplen los criterios de calidad establecidos. No obstante las recomendaciones extraídas de este meta-análisis tienen un bajo grado de evidencia ya que todos ellos son retrospectivos y la definición de obesidad no es homogénea.

### Abordaje de la obesidad en el candidato a trasplante

La evaluación nutricional en el candidato a trasplante hepático con hepatopatía terminal es difícil, ya que los parámetros convencionales nutricionales no son siempre aplicables. Casi todos los autores coinciden en que tanto la desnutrición como el sobrepeso son de difícil manejo en el candidato a trasplante hepático (64,65). A falta de una clasificación de la obesidad ajustada a la presencia de ascitis, anasarca e hipoalbuminemia dilucional (66) la clasificación más aceptada es la de la OMS (67) que define el sobrepeso cuando el IMC está entre 25-30 kg/m<sup>2</sup>, la obesidad moderada (Clase I) cuando el IMC es de 30-35 Kg/m<sup>2</sup>, obesidad severa (Clase II) cuando el IMC es de 35-40 kg/m<sup>2</sup>, y obesidad mórbida (Clase III) cuando el IMC > 40 kg/m<sup>2</sup>.

No hay consenso sobre un grado de obesidad máximo para acceder a la lista de espera de trasplante hepático y de hecho ningún autor la considera per se como una contraindicación absoluta. La guía de práctica clínica americana (68) establece que el IMC > 40 kg/m<sup>2</sup> es una contraindicación relativa (grado de evidencia II-B).

Diferentes estudios demuestran con un grado de evidencia I-B que los obesos de clase I o superior, según la clasificación de la OMS, han de seguir consejo dietético y nutricional por especialistas en nutrición (5). Algunos autores han querido reclamar el impacto que tiene el intervencionismo dietético y nutricional sobre los pacientes en lista de espera, pero solo lo han podido demostrar en casos de desnutrición (62). En pacientes con un IMC > 45 kg/m<sup>2</sup> persistente, los resultados de supervivencia para varones (HR 1,52 con 95% IC 1,03-2,24 ; p=0,035) y mujeres (HR 0,99 con 95% IC 0,65-1,5 ; p=0,96), fueron bastante similares a los que disminuyeron su IMC < 45 kg/m<sup>2</sup>.

No hay consenso ni suficiente experiencia para recomendar un intervencionismo más agresivo, como la cirugía bariátrica en lista de espera. Los estudios descritos hasta la fecha (68,69) son retrospectivos, de muy escaso número de pacientes y con casos muy seleccionados con un periodo ventana entre la cirugía bariátrica y el trasplante de más de un año. La cirugía bariátrica podría tener un papel en pacientes en fases muy precoces de su hepatopatía (70), pero no estaría indicada en fases avanzadas de la misma (71). Otra opción descrita por algunos autores es la realización de la cirugía bariátrica al finalizar el trasplante hepático (72), o meses después del trasplante (73, 74). En ambos casos se requiere una excelente planificación del procedimiento y del tipo de cirugía bariátrica, para evitar complicaciones como pérdida excesiva de peso, malabsorción de nutrientes e inmunosupresores con mayor riesgo de rechazo, o inaccesibilidad al duodeno y a la vía biliar.

#### Abordaje de la obesidad en el post-trasplante hepático

La ganancia ponderal progresiva entre los pacientes trasplantados hepáticos es una realidad sin una clara explicación científica (75). Según el registro de diabetes y enfermedades renales (NIDDK) de la base de datos de trasplante hepático en EEUU (SRTR), la ganancia ponderal es de 1 kg por año de trasplante (76, 77). En nuestro medio (61) la ganancia ponderal también es de un kg por año, siendo progresiva durante los 5 primeros años y siendo máxima entre el primer y segundo año (60).

La obesidad post-trasplante alcanza al 18%-30% de todos los pacientes según los diferentes autores (78), pero aquellos que han sido trasplantados por esteatohepatitis no alcohólica requieren un control muy estricto de la obesidad y el síndrome metabólico, ya que es la patología que tiene una mayor incidencia de ganancia ponderal (76).

La supervivencia post-trasplante de pacientes obesos tiene resultados contradictorios (63,79-81). Mientras algunos autores reportan mayor mortalidad en los pacientes obesos, otros autores demuestran la misma supervivencia. La razón de esta discrepancia podría explicarse, como dice MT Foster (82), por el

hecho de que en el tema de la obesidad, la calidad es más importante que la cantidad. En cambio, casi todos los autores (79) son unánimes en afirmar que el paciente obeso sometido a trasplante hepático requiere mayor estancia hospitalaria y en UCI (81) tiene mayor incidencia de infecciones y de síndrome metabólico (80). Tampoco hay estudios que demuestren la mejor pauta inmunosupresora en pacientes obesos sometidos a trasplante hepático.

Como conclusión y de acuerdo a la revisión de Charlton (76) podemos consensuar que la obesidad per se no es una contraindicación absoluta para el trasplante hepático, sin embargo es necesario hacer una valoración exhaustiva de la presencia de otras comorbilidades como diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipemia y antecedentes cardiovasculares en pacientes añosos, ya que el efecto aditivo de todas estas variables influye negativamente en la supervivencia (83).

## RECOMENDACIONES

1. La obesidad no es una contraindicación absoluta para el trasplante hepático, pero debe realizarse una evaluación exhaustiva de factores de riesgo y comorbilidad por su impacto negativo en la supervivencia. Grado de evidencia II-B
2. No se ha demostrado que el intervencionismo dietético y nutricional sobre el paciente en lista de espera mejore los resultados del trasplante hepático. Grado de evidencia II-B
3. Los resultados obtenidos hasta el momento actual, no permiten recomendar un tipo de técnica, ni un momento concreto (pre, intra o postrasplante) para un eventual tratamiento quirúrgico de la obesidad en el paciente candidato a un trasplante hepático. Grado de evidencia III-B



## 1.4 Enfermedad coronaria

La enfermedad coronaria se ha descrito en el 16.2 al 60% de los pacientes potencialmente candidatos a trasplante hepático y su presencia aumenta la morbimortalidad peri y postoperatoria (84-86). La diabetes mellitus es el factor de riesgo asociado de mayor importancia. El despistaje de la enfermedad coronaria debe incluirse en el protocolo de evaluación pretrasplante, especialmente en este grupo de pacientes, en los que se recomienda la realización de angiografía coronaria (87).

En pacientes sin factores de riesgo la incidencia de complicaciones cardíacas en el curso del trasplante hepático es baja, pero es difícil conocer la prevalencia de enfermedad coronaria, basada solo en pruebas no invasivas, ya que no se conoce bien la sensibilidad de las mismas, que solo podría testarse frente al patrón oro de la coronariografía (88).

Se ha propuesto la realización de coronariografía en aquellos candidatos de alto riesgo, definiendo éstos como aquellos que reúnan más de dos factores de riesgo, de acuerdo a la AHA/ACCF (Diabetes mellitus, cardiopatía previa, hipertrofia ventricular izquierda, edad superior a 60 años, tabaquismo, hipertensión arterial y dislipemia) (89). La TC coronaria puede detectar calcificaciones y estenosis en los vasos coronarios, pero no se conoce bien su precisión diagnóstica en estudios comparativos con la angiografía coronaria (88,90,91). Se ha descrito una asociación entre la etiología cirrótica de causa criptogenética o asociada a esteatohepatitis no alcohólica con la aparición de isquemia miocárdica postoperatoria (92). En este estudio, un análisis de regresión logística reveló tres factores de riesgo relacionados con la aparición de síndrome coronario agudo postrasplante (edad, historia de cardiopatía isquémica y requerimientos pretrasplante de vasopresores). Por otra parte, un análisis multivariante identificó la puntuación MELD y el desarrollo de fallo renal agudo como variables asociadas a mortalidad global de causa cardiológica. Esta información puede ser de utilidad para seleccionar pacientes en los que profundizar en el estudio cardiológico.

## RECOMENDACIONES

1. Los pacientes candidatos a trasplante hepático deben ser evaluados para descartar enfermedad coronaria. En receptores con acumulación de factores de riesgo, debe considerarse la realización de coronariografía (I-A).

## 2. ESCENARIOS DE INMUNOSUPRESIÓN

**Coordinadores: Jose Ignacio Herrero y Evaristo Varo**

En la V Reunión de Consenso, se consideraron cuatro escenarios en los que la inmunosupresión puede desempeñar un papel importante: las neoplasias *de novo*, la hepatitis C, el hepatocarcinoma (HCC) y la insuficiencia renal.

### 2.1 Neoplasias *de novo*

Los receptores de trasplantes de órganos sólidos tienen mayor riesgo de desarrollar neoplasia maligna que la población general sobre todo a medio y largo plazo (93). Además, las neoplasias *de novo* son una causa importante de morbilidad y mortalidad tras el trasplante hepático (94,95).

El papel de la inmunosupresión en las neoplasias *de novo*, se evaluó en dos escenarios diferentes: 1) cambios en la inmunosupresión para intentar prevenir el desarrollo de neoplasias *de novo*, y 2) cambios en la inmunosupresión en los pacientes que ya han desarrollado una neoplasia.

La primera actuación para prevenir el desarrollo de neoplasias *de novo* debe ser actuar sobre los factores generales de riesgo de neoplasia, como tabaco, alcohol o radiación solar, que son importantes en la población general y en los pacientes trasplantados (papers sobre tabaco, alcohol, radiación solar). La actuación sobre estos factores es eficaz para disminuir el riesgo de neoplasia, como lo demuestra el hecho que los pacientes trasplantados que dejan de fumar tienen un menor riesgo de desarrollo de neoplasia (96).

Diversos estudios han valorado la influencia del tipo de inhibidor de calcineurina (ICN) utilizado (ciclosporina o tacrolimus) en el riesgo de desarrollo de neoplasias, si bien los resultados son contradictorios. Así, algunos estudios sugieren mayor incidencia de neoplasias *de novo* en los pacientes tratados con tacrolimus (97,98), mientras que otros estudios la encuentran con la

ciclosporina (98). Ante la ausencia de evidencia no puede recomendarse que ICN utilizar para disminuir el riesgo de neoplasia de novo postrasplante.

El papel oncogénico de los agentes antilinfocitarias (OKT3 y ATG) se conoce desde hace años. Su uso se asocia a mayor riesgo de neoplasias en general (98) y de linfomas en particular (99). Por ello, se recomienda evitar su uso. Esta recomendación no es extensiva a los anticuerpos monoclonales frente a CD25 (basiliximab y daclizumab).

Los inhibidores de mTOR (*mammalian target of rapamycin*) (imTOR) -sirolimus y everolimus- tienen capacidad antiproliferativa y se usan como quimioterápicos en pacientes con cáncer. Por ello, se han depositado muchas esperanzas en que la inmunosupresión utilizando estos fármacos suponga un menor riesgo de desarrollo de neoplasia. Los pacientes que reciben inmunosupresión con imTOR tienen menos riesgo de desarrollo de neoplasias cutáneas no melanóticas, tanto en trasplante hepático (100) como en trasplante renal (101), pero este hecho no justifica su uso en la inmunosupresión inicial en todos los pacientes, ya que este tipo de lesiones muy raramente es mortal (102). El efecto de estos fármacos sobre el desarrollo de neoplasias no cutáneas es mucho menos claro. En ensayos clínicos de varios años de seguimiento y con números importantes de pacientes no se han evidenciado diferencias en la incidencia de neoplasias no cutáneas entre pacientes tratados con imTOR y en pacientes que mantienen el tratamiento con ICN (101).

No está claro que la intensidad del tratamiento inmunosupresor se asocie a una mayor o menor prevalencia de neoplasia. Algunos estudios sugieren que un tratamiento inmunosupresor más potente puede predisponer a un mayor riesgo de neoplasia (99,104). Además, algunos efectos secundarios de la inmunosupresión son dosis-dependientes, como la toxicidad renal, diabetes, dislipemia, hipertensión arterial. Por ello, la recomendación es evitar una inmunosupresión excesiva.

En pacientes que han desarrollado una neoplasia postrasplante se puede, en algunos casos, plantear cambios en la inmunosupresión, con un efecto beneficioso sobre la evolución posterior. En los pacientes con sarcoma de Kaposi la sustitución de ICN por imTOR influye favorablemente sobre la

enfermedad (105). También, en los pacientes con linfoma postrasplante, la reducción de la potencia inmunosupresora se asocia a una mejor evolución (106). En todos los casos, la reducción de la inmunosupresión debe hacerse de forma individualizada, teniendo en cuenta el tiempo transcurrido desde el trasplante.

En los pacientes con cáncer de piel no melanótico, la sustitución de ICN por imTOR reduce el riesgo del desarrollo de un segundo cáncer de piel (107). Sin embargo, debe valorarse el riesgo inmunológico, y no se considera justificado este cambio de inmunosupresión rutinariamente en todos los pacientes, ya que el cáncer de piel no melanótico no supone un riesgo vital para el paciente

Por último, aunque en la práctica clínica es frecuente la sustitución de ICN por imTOR en los pacientes que han tenido un tumor sólido (108), la ausencia de evidencia científica de su utilidad no permite hacer una recomendación. Cuando se usa esta estrategia debe tenerse en cuenta la posible interferencia con el tratamiento antineoplásico, ya que los imTOR pueden aumentar la aplasia medular causada por los quimioterápicos. Por otro lado, puesto que inhiben la cicatrización, pueden dar lugar a complicaciones en caso de tratamiento quirúrgico.

#### RECOMENDACIONES:

##### I. En pacientes que no han desarrollado neoplasia.

- Debe actuarse sobre los factores de riesgo de neoplasia
- Debe evitarse el uso de globulinas antilinfocíticas (OKT3 y ATG)
- En general, debe evitarse una inmunosupresión excesiva
- No puede recomendarse el uso de un inhibidor de calcineurina (ciclosporina o tacrolimus) sobre otro.
- No puede recomendarse el uso generalizado de sirolimus o everolimus.

##### II. En pacientes que han desarrollado neoplasia.

- En pacientes con sarcoma de Kaposi, debe sustituirse los inhibidores de calcineurina por everolimus o sirolimus.
- En pacientes con síndromes linfoproliferativos post-trasplante, debe intentarse reducirse la inmunosupresión.

No puede recomendarse el uso generalizado en sirolimus o everolimus.

## **2.2 Hepatitis C**

La historia natural de la hepatitis C tras el trasplante hepático es más acelerada que en la población general. Uno de los factores que influyen en esta evolución más acelerada es el tratamiento inmunosupresor. En este sentido, la conferencia de consenso de la SETH de 2010 (109) y otras revisiones (110) han evaluado el papel de los distintos inmunosupresores en la gravedad de la recidiva de la hepatitis C. Las conclusiones de la anterior sesión de consenso siguen siendo válidas: 1) no puede recomendarse la utilización de un ICN determinado (ciclosporina o tacrolimus) por su influencia sobre la evolución postrasplante de la hepatitis C; 2) debe evitarse el uso de altas dosis de esteroides para el tratamiento de episodios leves de rechazo, porque se asocian a recidivas más agresivas; 3) pueden utilizarse regímenes libres de esteroides, pero cuando se usan esteroides deben interrumpirse de forma progresiva, no antes del sexto mes post-trasplante; 4) no hay evidencia de que micofenolato mofetil o los anticuerpos frente a CD25 influyan sobre la evolución de la recidiva de la hepatitis C. En general, la recomendación global de la sesión de consenso de 2010 fue evitar una inmunosupresión excesiva, haciendo especial hincapié en evitar el uso de altas dosis de esteroides.

Los tratamientos frente a la infección por el virus de la hepatitis C con los nuevos antivirales de acción directa cambiarán totalmente esta situación (111). Su gran eficacia, con tasas de respuesta viral sostenida por encima del 80-90% cambiarán el pronóstico de la hepatitis C postrasplante ya que la respuesta al tratamiento antiviral tras el trasplante se asocia a una evidente mejoría de la supervivencia (112). Por ello, la recomendación fundamental es que los candidatos a trasplante hepático puedan recibir tratamiento con los nuevos antivirales de acción directa antes y/o después del trasplante hepático. En una situación de plena disponibilidad de antivirales de acción directa, es previsible que la influencia del tratamiento inmunosupresor sobre la evolución de la recidiva postrasplante de la hepatitis C será mínima.

## RECOMENDACIONES:

1. Evitar un exceso de medicación inmunosupresora.
2. No existe un ICN con ventajas frente a la infección por VHC.
3. Las dosis esteroides deben escalonarse con una reducción progresiva postrasplante.
4. La introducción de nuevos fármacos antivirales modificará la influencia de la medicación inmunosupresora en pacientes con hepatitis C.

## Hepatocarcinoma

El HCC es una de las principales indicaciones de trasplante en España, llegando a más del 20% de los trasplantes anuales. Así mismo, es el órgano que más frecuentemente se trasplanta por un tipo de cáncer. Por ello, el manejo inmunosupresor en estos pacientes debería ser peculiar y especialmente individualizado .

En estudios retrospectivos se ha objetivado una correlación directa entre los niveles elevados de ICN durante los primeros meses post-trasplante y el riesgo de recidiva tumoral en los pacientes trasplantados de acuerdo a los criterios de Milán (113). Por eso, se aconseja evitar la sobredosificación de los ICN, aconsejándose niveles valle de tacrolimus < 10 ng/ml y de ciclosporina < 300 ng/ml (114).

El papel de la inmunosupresión en el hepatocarcinoma, se evaluó en dos escenarios diferentes:

### A) Papel de los imTOR en la prevención de la recidiva del HCC:

Varios estudios retrospectivos y revisiones sistemáticas muestran que los imTOR reducen el riesgo de recidiva tumoral en los pacientes con HCC. Sin embargo, la evidencia científica es muy baja (115,116).

Se ha generalizado en la práctica clínica el uso de imTOR en los pacientes con HCC de alto riesgo de recidiva (alfa-fetoproteína > 200 ng/ml, HCC que exceden los criterios de Milán en la pieza de explante, invasión vascular, tumor pobremente diferenciado). A pesar de ello, no se ha demostrado que esta práctica clínica suponga un beneficio para el paciente.

No existe evidencia científica suficiente para recomendar el uso generalizado de inhibidores de mTOR para reducir el riesgo de recidiva *del HCC* en el postrasplante hepático (117).

B) Papel de los imTOR en el tratamiento de la recidiva del HCC.

No hay evidencia de que el uso de los imTOR mejore el pronóstico de los pacientes con recidiva de HCC.

Hay pequeñas series en las que la combinación de imTOR y sorafenib se ha usado con seguridad (118). No existen ensayos clínicos que demuestren un beneficio en la supervivencia.

#### RECOMENDACIONES:

1. Evitar dosis elevadas de ICN en el primer mes postrasplante.
2. No existe evidencia suficiente para recomendar el uso de iMTOR para la prevención de la recidiva tumoral.
3. No existe evidencia suficiente para recomendar el empleo de iMTOR en el tratamiento de la recidiva tumoral postrasplante.

### **2.3 Insuficiencia Renal**

Los candidatos a trasplante hepático tienen con frecuencia cierto grado de insuficiencia renal, ya sea insuficiencia renal funcional, glomerulonefritis asociada a ciertas enfermedades hepáticas (como glomerulonefritis mesangial y cirrosis etílica o glomerulonefritis membranoproliferativa y hepatitis C) o en relación con otras patologías, como nefroangiosclerosis o nefropatía diabética.

La disfunción renal postrasplante hepático es frecuente y tiene efectos adversos sobre la calidad de vida y la sobrevida del paciente. Varios fármacos que se administran de forma rutinaria después del trasplante pueden contribuir a ella. Los ICN pueden producir una reducción reversible del flujo sanguíneo renal y del filtrado glomerular. Este efecto reversible se debe a una vasoconstricción relativa de las arteriolas aferentes glomerulares. Se trata de un efecto fisiológico que de algún modo está relacionado con la concentración plasmática, y la mayoría de las veces es totalmente reversible. El uso de ICN también puede asociarse a fibrosis intersticial renal progresiva y pérdida tubular, y la toxicidad puede acelerarse si existe una patología renal subyacente, hecho que es relativamente frecuente debido al incremento de



edad de los receptores. Además, los ICN pueden influir indirectamente sobre la disfunción renal, induciendo hipertensión y alteraciones en la regulación de la glicemia (119). También se ha demostrado que los imTOR prolongan la recuperación del daño por isquemia/reperfusión, posiblemente debido a una inhibición de los factores de crecimiento epitelial y endotelial. Aparte de sus efectos directos, los imTOR acentúan la toxicidad de los ICN a través de mecanismos que todavía no se conocen bien. La combinación de un ICN , especialmente ciclosporina, y un imTOR disminuye la GFR en mayor medida que un ICN solo, y en modelos animales esta combinación aumenta la fibrosis renal asociada al ICN. Por último, los imTOR se asocian a proteinuria y a empeoramiento significativo de la proteinuria preexistente. Esto podría asociarse a toxicidad directa a nivel de podocitos o a toxicidad indirecta, mediante la alteración de la reparación vascular glomerular (120).

La incidencia de disfunción renal grave puede llegar a ser del 18% a los 5 años postrasplante hepático (121), e incluso mayor con el paso del tiempo. La prevención de la insuficiencia renal debe comenzar por el control de los factores de riesgo, como diabetes o hipertensión arterial. En relación con la inmunosupresión, deben analizarse dos cuestiones fundamentales:

A) Momento del cambio de inmunosupresión en la prevención o tratamiento de la insuficiencia Renal

- En los pacientes con insuficiencia renal previa al trasplante o en pacientes con alto riesgo de insuficiencia renal postoperatoria, se aconseja la reducción de dosis / retraso en el inicio de los ICN, usando (o no) anticuerpos mono- policlonales y/o micofenolato mofetil (MMF)
- Hay evidencia de que la pauta anterior es beneficiosa para la preservación de la función renal a corto y medio plazo, pero no hay consenso acerca de su uso generalizado, fundamentalmente por la falta de estudios acerca de su repercusión global.

B) Uso de imTOR o MMF en la prevención o en el tratamiento de la disfunción renal postrasplante hepático

- Las pautas en las que se reducen los ICN, utilizando MMF o imTOR (este último, a partir del 1º mes) han demostrado su eficacia en la preservación de la función renal a medio plazo.
- No hay evidencia de que una de estas dos pautas sea superior a la otra; si bien, los pacientes con proteinuria significativa ( > 0.5 gr/día) no deberían ser tratados con imTOR, salvo en circunstancias especiales
- A largo plazo es posible reducir o interrumpir los ICN y tratar con monoterapia con MMF o imTOR, teniendo en cuenta que esta estrategia se asocia a un mayor riesgo de rechazo (122, 123, 124).

#### RECOMENDACIONES:

1. En receptores con disfunción renal pretrasplante o con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia renal postrasplante se recomiendan esquemas de inmunosupresión de protección renal.
2. En esquemas de protección renal, no existe diferencia entre el empleo de MMF e iMTOR, pudiendo quedar ambos en monoterapia a medio y largo plazo.

### 3. MANEJO DEL PACIENTE CON HEPATOCARCINOMA EN LISTA DE ESPERA.

**Coordinadores: Emilio Ramos Rubio, Martín Prieto Castillo**

Este documento resume la práctica clínica habitual y las recomendaciones de los grupos de TH españoles en relación con el “manejo” en lista de espera de TH de los pacientes con hepatocarcinoma (HC).

Las conclusiones y recomendaciones se establecieron mediante la discusión en una reunión presencial con revisión de la bibliografía reciente y las respuestas a un cuestionario elaborado al efecto.

#### **Introducción**

Los temas relacionados con el manejo de los pacientes con HC en lista de espera de trasplantes son fundamentalmente la **priorización**, el **tratamiento en lista** y la **rutina de seguimiento**. Además, se añadieron a la discusión dos temas más específicos:

-Condiciones de retirada de la lista y actitud frente a pacientes que presentan progresión tumoral, más allá de los criterios de Milán.

-Actitud frente a pacientes resecaos, pero trasplantables que presentan criterios histológicos de mal pronóstico en la pieza de resección.

En la literatura no existen evidencias sólidas acerca de cuáles deben ser los protocolos de actuación más adecuados para cada uno de estos temas. Por otra parte, probablemente no exista un protocolo de actuación único e ideal aplicable a todas las poblaciones o grupos de trasplante, ya que en su idoneidad pueden influir aspectos como el número de pacientes en lista de espera, el porcentaje de pacientes con HC y el tiempo de espera en cada una de las unidades

Otro aspecto a tener en cuenta y que dificulta la obtención de un consenso es que no todos los grupos españoles aplican los mismos criterios de indicación de TH para los pacientes con HC. Algunos grupos aplican una moderada

ampliación de criterios de Milán para la inclusión en lista y otros no excluyen sistemáticamente del TH a los pacientes que progresan en lista de espera más allá de dichos criterios.

### 3.1 Priorización en lista de espera

La aplicación del MELD en la priorización de pacientes en lista de espera ha obligado a introducir excepciones al mismo para dar oportunidad de ser trasplantados a los pacientes que presentan una buena función hepática. Los pacientes con HC representan el paradigma de esta situación. La sistemática habitual consiste en identificar una puntuación MELD que asegure una igualdad de oportunidades de trasplante entre pacientes con patología tumoral y no tumoral (125). Esta puntuación se otorga a los casos de HC con más riesgo de progresión tumoral y por lo tanto de ser excluidos de la lista de espera (drop-out). Esta sistemática tiene el inconveniente de que una misma puntuación no es aplicable a todas las poblaciones y probablemente la puntuación ideal pueda variar a lo largo del tiempo. En este aspecto influye, con seguridad, el significativo aumento de la incidencia de pacientes con HC en determinadas áreas geográficas.

El sistema de priorización de la UNOS divide a los pacientes que cumplen los criterios de Milán en dos estadios: T1 (1 lesión < 2 cm) y T2 (lesión única de 2 a 5 cm o 2-3 lesiones todas ellas  $\leq$  3 cm). En la actualidad y después de varias modificaciones del sistema de priorización, sólo los pacientes en estadio T2 son priorizados por la UNOS, recibiendo 22 puntos, lo que es equivalente a un riesgo de mortalidad del 15% a los 3 meses. A pesar de ello los datos sugieren que los pacientes con HC tienen más posibilidades de recibir un injerto que los pacientes con patología benigna. En la opinión de **Mehta et al** (126) deberían excluirse también de la priorización un subgrupo de pacientes T2 con bajo riesgo de drop-out (1,6% a los 2 años). Este subgrupo que representa alrededor del 20% de los casos, se puede identificar por las siguientes

características: diámetro de 2 a 3 cm, respuesta completa al tratamiento loco-regional (TLR) y valores de alfa-feto proteína (AFP)  $\leq 20$  ng/mL.

En el ámbito europeo, la conferencia de consenso que se realizó en Zurich sobre TH en pacientes con HC (127) no estableció ninguna recomendación en cuanto a la priorización de los pacientes en lista de espera. En cuanto a España, en una encuesta realizada en 17 grupos de trasplante (128), 15 decían aplicar algún tipo de priorización en pacientes con HC. La mayoría utilizaba el sistema MELD y se adjudicaban más puntos a los pacientes con tumores múltiples o solitarios de más de 3 cm. La puntuación se incrementaba al prolongarse el tiempo en lista de espera.

Como alternativa a la aplicación del score MELD, se ha propuesto el cálculo de una puntuación específica para cada paciente con HC, mediante la aplicación de una fórmula matemática. De esta manera se obtiene un continuum de puntuaciones que pretende establecer de manera más real el riesgo de progresión de cada paciente. En la publicación de **Toso et al** (129) el score se elabora mediante una ecuación que incluye las siguientes variables: edad, MELD, diagnóstico, número de nódulos de HC, tamaño y valores de AFP.

Los autores consideran que la ecuación propuesta podría no ser aplicable en todas poblaciones y pudiera requerir un ajuste si cambian las condiciones de la lista de espera. Por otra parte, la puntuación MELD y la calculada con esta ecuación no son compatibles, por lo que es necesario establecer una correlación en función de la predicción del riesgo de “drop-out”. Se calcula así el denominado “dropout equivalent MELD” (deMELD) cuya capacidad de predicción de progresión tumoral fue validada posteriormente en un estudio realizado por los mismos autores (130).

Además del perjuicio que se ocasiona a los pacientes con patología no tumoral, uno de los inconvenientes de caer en una “priorización excesiva” de los

pacientes con HC es que puede asociarse a un empeoramiento de los resultados de supervivencia y recidiva (131) después del TH. Recientemente se han publicado algunos artículos que sugieren que un tiempo corto en lista de espera de los pacientes con HC se asocia a un mayor riesgo de recidiva (132). En el estudio de **Samoylova et al** (133) la incidencia de recidiva al año fue inferior en los pacientes que estuvieron en lista de espera durante más de 120 días (2,2% vs 3,9%,  $p=0,002$ ), por lo que los autores recomiendan que los pacientes con HC permanezcan a un periodo mínimo en lista de espera de 3 meses. Sin embargo, la publicación de **Bitterman et al** (134), en la que se analizan datos de la OPTN, no encuentra que la prolongación del tiempo en lista de espera favorezca una selección de tumores con características histológicas más favorables.

## RECOMENDACIONES

1. El consenso entre los grupos españoles es que los pacientes en lista de espera de trasplante hepático con tumores con alto riesgo de “drop-out”, deben recibir algún tipo de priorización para evitar su salida de la lista por progresión tumoral. La definición más aceptada de tumor de “alto riesgo” incluye los hepatocarcinomas solitarios de más de 3 cm de diámetro y los tumores múltinodulares. Sin embargo, no hay consenso en considerar el fracaso de la aplicación de al menos 2 tratamientos loco-regionales (TLR) como un criterio de priorización. Tampoco existe consenso en la actitud frente a los pacientes de bajo riesgo, que son priorizados por algo más del 50% de los grupos.
2. Para la gestión de la priorización se recomienda utilizar la puntuación MELD, asignando un valor que favorezca la equidad en la posibilidad de ser trasplantado entre pacientes tumorales y pacientes con patología benigna. No es posible establecer una puntuación concreta aplicable en todas las situaciones, pero las utilizadas habitualmente en la práctica están entre los 15 y los 19 puntos. Algunos grupos incrementan periódicamente dicha puntuación al prolongarse el tiempo en lista.

3. Considerando la dificultad que implica establecer una puntuación que asegure la condición de equidad, se recomienda comparar periódicamente la incidencia de drop-outs entre pacientes con hepatocarcinoma y con patología benigna. No hay datos para establecer con que periodicidad debe hacerse la revisión de resultados y por tanto cada grupo debe valorarlo en función de los posibles cambios que sufra la situación de su lista de espera.

4. Cuando el tiempo en lista de espera es de corta duración, se considera razonable gestionar la priorización basándose en criterios clínicos ya que la aplicación rígida de la puntuación MELD no ofrece probablemente ninguna ventaja.

5. Finalmente, no existe ninguna evidencia consistente para recomendar un tiempo de observación mínimo previo al TH para los pacientes que cumplan los criterios de Milán.

### **3.2 Tratamiento en lista**

En relación con el tratamiento en lista de espera, a pesar que no hay evidencias sólidas de su eficacia, en la actualidad sigue recomendándose la quimioembolización (QE) o la radiofrecuencia (RF) en caso de tumores con riesgo alto de recidiva (T2 de la UNOS) y cuando el tiempo estimado en lista de espera va a ser superior a 6 meses (135). Esta es la recomendación nº 24 de la conferencia de consenso de Zúrich y tiene probablemente más relevancia en el caso de pacientes con tumores con un tamaño cercano a los 5 cm o con niveles elevados de AFP (136).

No hay evidencias consistentes a favor del tratamiento neoadyuvante de los tumores con bajo riesgo de progresión (136). La recomendación nº 23 de la conferencia de consenso de Zúrich establece que “ante la ausencia de evidencia sólida, no es posible realizar ninguna recomendación en cuanto al “tratamiento puente” en lista de espera de los pacientes en estadio T1 de la UNOS”. A pesar de ello, muchos grupos tratan sistemáticamente a todos los pacientes cuyo tiempo en lista de espera se prevé prolongado.

Según la recomendación nº 25 de la conferencia de consenso de Zurich (127) no hay datos que permitan establecer cuál es el mejor método terapéutico neoadyuvante. Sin embargo, los procedimientos de destrucción tumoral consiguen necrosis completa en un mayor porcentaje de casos (137, 138, 139) Por este motivo, suelen preferirse cuando su aplicación es posible (136). Otros tratamientos locorregionales (TLR) como la RDT externa o la utilización de esferas de Y-90 requieren más estudios.

En un artículo reciente de **DuBay et al** (140) la aplicación de RF como terapia puente al TH no proporcionó ninguna ventaja significativa en cuanto a la proporción de drop-outs o recidiva tumoral después del TH. La evolución post TH dependió principalmente de la estadificación tumoral en el explante. Sin embargo, hay que señalar que el grupo de pacientes tratados con RF tuvo un tiempo en lista de espera más prolongado.

Entre los 17 grupos españoles que respondieron a la encuesta antes mencionada (138) 7 trataban a todos los pacientes con HC en lista de espera y 10 sólo a los T2 de la UNOS. La elección del método de tratamiento dependió del tamaño y del número de nódulos, aunque dos de los grupos indicaban siempre QE.

La aplicación de un tratamiento loco- regional (TLR) seguida de un tiempo de observación se considera imprescindible para indicar el TH en pacientes con criterios expandidos. A partir de esta experiencia otros autores han recomendado la aplicación de esta misma estrategia para todos los pacientes con HC independientemente de su estadificación (141) excepto en aquellos casos en los que no resulte posible aplicar un tratamiento ablativo.



Recientemente se ha sugerido que la administración de sorafenib en lista de espera pudiera retrasar la progresión tumoral en caso de tumores en estadio T2 (142) Sin embargo, algunas evidencias sugieren que esta estrategia se asocia a un aumento en la incidencia de complicaciones biliares y de rechazo agudo (143).

## RECOMENDACIONES

1. La recomendación de consenso es la de tratar a todos los pacientes cuyo tiempo estimado de espera sea superior a 6 meses independientemente de si el paciente presenta un HCC de alto o bajo riesgo de drop-out. En la práctica esto significa que la mayoría de pacientes de los grupos con tiempos de lista de espera prolongados recibirán tratamiento, mientras que los grupos con tiempos cortos en lista de espera indicarán tratamiento neoadyuvante con menos frecuencia.

2. La mayoría de los grupos apoyan la utilización de los procedimientos de destrucción tumoral mediante radiofrecuencia o microondas siempre que lo permitan las características del tumor y del paciente. Con algunas excepciones, la QE se reserva para los pacientes con tumores multinodulares, de tamaño superior a 3 cm o con contraindicaciones para la radiofrecuencia. La imposibilidad de realizar cualquier tipo de TLR no se debe considerar un criterio de priorización.

3. Todos los grupos están de acuerdo en que la obtención de una necrosis completa y mantenida en el tiempo de tumores solitarios menores de 3 cm no se debe considerar un motivo para excluir al paciente de la lista de espera.

4. Finalmente otra conclusión aceptada por todos los grupos es que no existen evidencias para recomendar el tratamiento con sorafenib en lista de espera.

### 3.3. Rutina de seguimiento en lista de espera

En relación con este aspecto existe acuerdo en la literatura científica acerca de la necesidad de aplicar un programa de seguimiento mediante técnicas de imagen en los pacientes en lista de espera. La recomendación nº 22 de la conferencia de consenso de Zurich establece la necesidad de una monitorización periódica de los pacientes en lista de espera mediante TC dinámico o RM. Sin embargo, la revisión del grupo de trabajo **Kneteman et al** (144) pone de manifiesto que esta recomendación no está basada en estudios específicos sino en los datos de la precisión de las diferentes técnicas de imagen, en el conocimiento de la historia natural del HC y en los resultados de los programas de vigilancia. Se concluye que los pacientes en lista de espera deben ser monitorizados cada 3 meses con TC multidetector con tres fases o RM. No hay todavía evidencias para recomendar la utilización de otras exploraciones como el PET/TC.

También se ha destacado en diversas publicaciones la utilidad de realizar determinaciones periódicas de los valores de AFP. La recomendación nº 12 de la conferencia de consenso de Zurich (127) concluye que los niveles de AFP añaden información pronóstica relevante, pero no se establecen unos criterios de aplicación práctica.

Algunas evidencias sugieren que los pacientes con niveles elevados de AFP presentan con más frecuencia invasión vascular y tumores poco diferenciados, por lo que presentan un mayor riesgo de progresión tumoral (145) Este podría ser un motivo para priorizar a los pacientes en lista de espera, En la encuesta realizada entre los grupos españoles en 2013 (128) 5 grupos consideraban como factor de priorización un nivel de AFP mayor de 200 ng/mL. Sin embargo, una elevación más importante de los valores de AFP podría implicar una contraindicación para el TH o justificar la necesidad de mantener un periodo de observación después de la aplicación de un TLR.

En el estudio de **Hameed et al** (146) un nivel de AFP > 1000 ng/mL que no se redujo a menos 500 ng/mL a pesar de la aplicación de un TLR resultó ser un marcador pronóstico negativo de la biología tumoral y se asoció a un riesgo elevado de recidiva post trasplante. Por lo tanto, esta circunstancia podría ser considerada como un criterio de exclusión para el TH. Según los autores la aplicación de este criterio excluiría al 5% de los candidatos y lograría una reducción de la incidencia de recidiva del 20%. Sin embargo, el punto de corte con valor pronóstico más aceptado de los niveles de AFP se sitúa en 400 ng/mL, En la revisión de **Merani et al** (147) los pacientes que presentaban niveles mayores 400 ng/mL en el momento de ser incluidos en lista pero en los que se logró una reducción de los mismos (< 400 ngr/mL) mediante la aplicación de un TLR, tuvieron unos resultados de supervivencia por intención de tratamiento similares a los obtenidos en pacientes con niveles de AFP siempre inferiores a 400 ng/mL y mejores que aquellos en los que no se logró la reducción de los valores de AFP.

## RECOMENDACIONES

1. Dadas las características de crecimiento habituales del HCC se recomienda la reestadificación periódica de los pacientes en lista de espera, con una periodicidad mínima de 3 meses. La exploración puede hacerse mediante TC helicoidal o RM. La TC tóraco-abdominal permite una estadificación más amplia, mientras que la RM tiene un valor añadido en la estadificación hepática. Algunos grupos apoyan la utilización de PET/TC, pero aún faltan datos sólidos que confirmen la utilidad de su aplicación sistemática.

2. Se recomienda la determinación trimestral de los valores AFP en los pacientes en lista de espera. Una elevación “moderada” (200 ng/mL) de los mismos representa para el 50% de los grupos un criterio de priorización. Sin embargo, hay un amplio consenso en considerar que una elevación por encima de 400 ng/mL o un incremento rápido de los niveles de AFP deberían hacer sospechar una posible progresión tumoral. En esta situación debe realizarse

una reestadificación y un seguimiento más estrecho. Finalmente el 50% de los grupos considera que si los valores de AFP superan los 1000 ng/mL debe valorarse la exclusión temporal o definitiva de la lista de espera.

### **3.4 Pacientes en lista de espera que presentan progresión tumoral más allá de los criterios de Milán**

En esta situación los posibles estrategias que pueden aplicarse son las siguientes: 1) la exclusión definitiva del paciente de la lista, 2) la aplicación de un TLR y en caso de que el paciente vuelva a cumplir los criterios de Milán reincluir al paciente en lista de TH y 3) mantener al paciente en lista a pesar de la progresión siempre que no supere unos límites determinados.

La estrategia nº 2 es la propuesta en la recomendación nº 26 de la conferencia de consenso de Zurich (127) y en el artículo del grupo de trabajo de **Kneteman et al** (144). Esta estrategia se basa en que la respuesta al TLR se considera un buen dato para valorar la agresividad biológica de un tumor concreto. La valoración de la respuesta debería hacerse aplicando los criterios mRECIST (137).

En la encuesta de 17 grupos españoles publicada en 2013 (128), 11 grupos excluían de la lista a los pacientes que progresaban más allá de los criterios habituales del grupo. En los otros 6, sólo se excluían si aparecía invasión vascular macroscópica, enfermedad extrahepática o se observaba un rápido crecimiento tumoral.

## **RECOMENDACIONES**

1. La recomendación de consenso es la de no excluir sistemáticamente a estos pacientes de lista de espera. Sin embargo, más del 50% de los grupos recomienda la exclusión temporal y la aplicación de tratamientos locorregionales. Si se logra que el paciente vuelva a cumplir los criterios de Milán según mRECIST, puede ser de nuevo incluido en lista después de un periodo de observación de 3 a 6 meses.

2. El resto de los grupos también considera que deben aplicarse tratamientos locorreccionales, pero no se excluye al paciente de la lista siempre que no se aprecie la presencia de enfermedad extrahepática, invasión vascular macroscópica, la enfermedad hepática no supere ampliamente los criterios de Milán (de manera tentativa se proponen como límite los criterios “up to seven”) y el paciente mantenga un buen performance status.

### **3.5 Pacientes con tumores resecados potencialmente trasplantables que presentan criterios histológicos de mal pronóstico en la pieza de resección.**

La resección parece ser un tratamiento puente seguro antes del TH (148) y podría tener aplicación en pacientes seleccionados con tiempos de espera previsto mayores de un año (149). Sin embargo, en la actualidad es raramente usada con este objetivo.

Al contrario que los TLR, la resección permite obtener un estudio histológico completo del tumor, facilitando así una mejor valoración del riesgo de recidiva tumoral. Este conocimiento podría ser potencialmente útil para decidir si el paciente debe ser sometido únicamente a seguimiento o si debe ofrecerse el TH de manera preventiva. Aunque esta posibilidad es atractiva (150, 151), su aplicación en la práctica no parece estar muy extendida

En algunos países los pacientes resecados no pueden ser considerados para TH excepto si presentan una recidiva. Como consecuencia, y al contrario de lo que sucede con la radiofrecuencia, esta estrategia no puede ser aplicada. En la opinión de **Majno et al** (136) esta norma debería ser revisada.

En la encuesta publicada en 2013 sólo 8 de los 17 grupos que dieron su opinión incluían directamente en lista de espera a los pacientes con datos histológicos de mal pronóstico.

## RECOMENDACIONES

1. De la discusión establecida entre los grupos españoles de trasplante puede concluirse que alrededor del 50% de los grupos considera que la cirugía puede ser un tratamiento puente previo al TH en casos seleccionados. Por otra parte, en la actualidad, la casi totalidad de los grupos recomienda la inclusión en lista de los pacientes con HCs resecaados, que presentan signos histológicos de mal pronóstico en la pieza de resección. Estos pacientes no deben recibir otra priorización que la relacionada con los criterios morfológicos de su tumor.

## REFERENCIAS

1. Registro Español de Trasplante Hepático (<http://www.sethepatico.org>).
2. Neuberger J, James O. Guidelines for selection of patients for liver transplantation in the era of donor- organ shortage. *Lancet* 1999;354:1636-1639.
3. Neuberger J, Gimson A, Davies M, Akyol M, O'Grady J, Burroughs A, Hudson M; for Liver Advisory Group of UK Blood and Transplant. Selection of patients for liver transplantation and allocation of donated livers in the UK. *Gut* 2008;57:252-257.
4. Nachmany I, Dvorchik I, De Vera M, Fontes P, Demetris A, Humar A, Marsh. A validated model for predicting outcome after liver transplantation: implications on transplanting the extremely sick. *Transplant Int* 2013;26:1108-1115.
5. P Martin, A Dimartini, S Feng, R Brown, M Fallon. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 Practice guideline by the American Association or the study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology* 2014; 59:1144-1165.
6. <http://www.ont.es/infesp/Paginas/DatosdeDonacionyTrasplante.aspx>
7. Knight M, Barber K, Gimson A, Collett D, Neuberger J. Implications of changing the minimal survival benefit in liver transplantation. *Liver Transpl.* 2012;18:549-57.
8. Eric J. Keller, Paul Y. Kwo, and Paul R. Helft. Ethical Considerations Surrounding Survival Benefit–Based Liver Allocation *Liver Transpl* 2014;20:140-146.
9. V Cuervas-Mons. Receptores de trasplante hepático de alto riesgo. *Gastroenterol Hepatol* 2006; 29 : 65-69.
10. J Briceño, R Ciria, M de la Mata. Donor-Recipient matching: Myths and realities. *Journal of Hepatology* 2013; 58: 811-820.

11. Merion RM. When is a patient too well and when is a patient too sick for a liver transplant? *Liver Transpl.* 2004;10(Suppl 2):S69-73.
12. RB Freeman, R Wiesner. Should we change the priority for liver allocation for patients with the highest MELD score ?. *Hepatology* 2012;55:14-15.
13. Sharma P, Schaubel DE, Gong Q, Guidinger M, Merion RM. End-stage liver disease candidates at the highest MELD scores have higher waitlist mortality than status-1A candidates. *Hepatology* 2012;55:192–198.
14. Abouljoud MS, Brown KA, Nerenz DR. Sicker patients with end-stage liver disease cost more: A quick fix ? An editorial on assessing variation in the costs of care among patients awaiting liver transplantation. *Am J Transpl* 2014;14:9-10.
15. Axelrod DA, Dzebisashvili N, Lentine K, et al. Assessing variation in the costs of care among patients awaiting liver transplantation. *Am J Transplant* 2014; 14: 70–78.
16. Helge Bruns, Vladimir J. Lozanovski., Daniel Schultze, Norbert Hillebrand, Ulf Hinz, Markus W. Büchler, Peter Schemmer. Prediction of Postoperative Mortality in Liver Transplantation in the Era of MELD-Based Liver Allocation: A Multivariate Analysis. *Plos One* 2014;9:e98782.
17. Kristin B. Klein, Taenia D. Stafinski, Devidas Menon. Predicting Survival after Liver Transplantation Based on Pre-Transplant MELD Score: a Systematic Review of the Literature. *Plos One* 2013;8:e80661.
18. de la Mata M, Cuende N, Huet J, Bernardos A, Ferrón JA, Santoyo J, Pascasio JM, Rodrigo J, Solórzano G, Martín-Vivaldi R, Alonso M. Model for end-stage liver disease score-based allocation of donors for liver transplantation: a spanish multicenter experience. *Transplantation.* 2006;82:1429-35.
19. P G Northup, N M Intagliata, N L Shah, S J Pelletier, C L Berg, C K Argo. Excess Mortality on the Liver Transplant Waiting List: Unintended Policy Consequences and Model for End-stage Liver Disease (MELD) Inflation.



Hepatology 2015;61:285-91.

20. Schaubel DE, Sima CS, Goodrich NP, Feng S, Merion RM. The survival benefit of deceased donor liver transplantation as a function of candidate disease severity and donor quality. *Am J Transplant* 2008;8:419-425.

21. Schaubel DE, Guidinger MK, Biggins SW, Kalbfleisch JD, Pomfret EA, Sharma P, Merion RM. Survival benefit-based deceased-donor liver allocation. *Am J Transplant* 2009;9(pt 2):970-981.

22. Rana A, Hardy MA, Halazum KJ et al. Survival outcomes following liver transplantation (SOFT) score: a novel method to predict patient survival following liver transplantation. *Am J Transplant* 2008; 8: 2537.

23. Abbas Rana, Tun Jie, Marian Porubsky, Shahid Habib, Horacio Rilo, Bruce Kaplan, Angelika Gruessner and Rainer Gruessner. The survival outcomes following liver transplantation (SOFT) score: validation with contemporaneous data and stratification of high-risk cohorts. *Clin Transplant* 2013; 27: 627–632.

24. Desai NM, Mange KC, Crawford MD, Abt PL, Frank AM, Markmann JW, Velidedeoglu E, Chapman WC, Markmann JF. Predicting outcome after liver transplantation: utility of the model for end-stage liver disease and a newly derived discrimination function. *Transplantation*. 2004;77:99-106.

25. Burroughs AK, Sabin CA, Rolles K et al. 3-month and 12-month mortality after first liver transplant in adults in Europe: predictive models for outcome. *Lancet*. 2006;367:225-32.

26. Briceño J, Cruz-Ramírez M, Prieto M, et al. Use of artificial intelligence as an innovative donor-recipient matching model for liver transplantation: Results from a multicenter Spanish study. *J Hepatol*. 2014;61:1020-8.

27. Rodriguez-Castro KI, Porte RJ, Nadal E, Germani G, Burra P, Senzolo M *Transplantation* 2012; 94 : 1145-1153.

28. Ponziani FR, Zocco MA, Senzolo M, Pompili M, Gasbarrini A, Avolio AW. *Transplantation Reviews* 2014; 28 : 92-101.
29. Francoz C, Valla D, Durand F. Portal vein thrombosis, cirrhosis, and liver transplantation. *Journal of Hepatology* 2012; 57: 203-212.
30. Huard G and Bilodeau M. Management of anticoagulation for portal vein thrombosis in individuals with cirrhosis: A systematic review. *Inter Journal of Hepatology* 2012. Article ID 672986. doi :10.1155.
31. Francoz C, Belghiti J, Vilgarin V, et al. Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: usefulness of screening and anticoagulation. *Gut* 2005; 54 : 691.
32. Nonami T, Yokoyama I, Iwatsuki S, et al. The incidence of portal vein thrombosis at liver transplantation. *Hepatology* 1992; 16: 1195.
33. Stieber AC, Zetti G, Todo S, et al. The spectrum of portal vein thrombosis in liver transplantation. *Ann Surg* 1991; 213: 199.
34. Gayowski TJ, Marino IR, Doyle HR, et al. A high incidence of native portal vein thrombosis in veterans undergoing liver transplantation. *J Surg Res* 1996; 60: 333.
35. Yerdel MA, Gunson B, Mirza D, et al. Portal vein thrombosis in adults undergoing liver transplantation: risk factors, screening, management, and outcome. *Transplantation* 2000; 69: 1873.
36. Jamieson NV. Changing perspectives in portal vein thrombosis and liver transplantation. *Transplantation* 2000; 69: 1772.
37. Charco R, Fuster J, Fondevila C, et al. Portal vein thrombosis in liver transplantation. *Transplant Proc* 2005; 37: 3904.
38. Bauer J, Johnson S, Durham J, et al. The role of TIPS for portal vein patency in liver transplant patients with portal vein thrombosis. *Liver Transpl* 2006; 12: 1544.

39. Amitrano L, Brancaccio V, Guardascione MA, et al. Inherited coagulation disorders in cirrhotic patients with portal vein thrombosis. *Hepatology* 2000; 31: 345.
40. Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, et al. Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol* 2004; 40: 736.
41. Davidson BR, Gibson M, Dick R, et al. Incidence, risk factors, management, and outcome of portal vein abnormalities at orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 1994; 57: 1174.
42. Yerdel MA, Gunson B, Mirza D, et al. Portal vein thrombosis in adults undergoing liver transplantation: risk factors, screening, management, and outcome. *Transplantation* 2000; 69: 1873.
43. Egawa H, Tanaka K, Kasahara M, et al. Single center experience of 39 patients with preoperative portal vein thrombosis among 404 adult living donor liver transplantations. *Liver Transpl* 2006; 12: 1512.
44. Dumortier J, Czyglik O, Poncet G, et al. Eversion thrombectomy for portal vein thrombosis during liver transplantation. *Am J Transpl* 2002; 2: 934.
45. M. Senzolo, T. Sartori, and V. Rossetto, "Prospective evaluation of anticoagulation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of portal vein thrombosis in cirrhosis," *Liver International*, vol. 32, pp. 919–927, 2012.
46. C. Francoz, J. Belghiti, V. Vilgrain et al., "Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: usefulness of screening and anticoagulation," *Gut* 2005; vol. 54, no. 5, pp. 691– 697
47. L. Amitrano, M. A. Guardascione, A. Menchise et al., "Safety and efficacy of anticoagulation therapy with low molecular weight heparin for portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis," *Journal of Clinical Gastroenterology*, 2010; vol. 44, no. 6, pp. 448–451.

48. Zecchini R, Ferrari A, Bernabucci V, Lei B, Vukotic R, De Maria N, et al. Anticoagulant therapy is safe and effective in preventing portal vein thrombosis (PVT) in advanced cirrhotic patients: a prospective randomized controlled study. *J Hepatol* 2010;52:S459
49. Han G, Qi X, He C, Yin Z, Wang J, Xia J, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis with symptomatic portal hypertension in liver cirrhosis. *J Hepatol* 2011;54:78–88.
50. Luca A, Miraglia R, Caruso S, Milazzo M, Sapere C, Maruzzelli L, et al. Short and long-term effects of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt on portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *Gut* 2011;60:846–852.
51. Senzolo M, Tibbals J, Cholongitas E, Triantos CK, Burroughs AK, Patch D. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis with and without cavernous transformation. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:767–775.
52. Robles R, Fernandez JA, Hernández Q, Marín C, Ramírez P, Sánchez-Bueno F, Luján JA, Rodríguez JM, Acosta F, Parrilla P. Eversion thromboendovenectomy in organized portal vein thrombosis during liver transplantation. *Clin Transplant*. 2004;18:79-84.
53. Nikitin D, Jennings LW, Khan T, et al. Twenty years' follow-up of portal vein conduits in liver transplantation. *Liver Transpl* 2009; 15: 400.
54. Hibi T, Nishida S, Levi D, Selvaggi G, Tekin A, Fan J, Ruiz P, Tzakis AG. When and why portal vein thrombosis matters in liver transplantation. A critical audit of 174 cases. *Annals of surgery* 2014; 259: 760-766
55. Bangui P, Lim C, Salloum C, Andreani P, Sebbagh M, Hoti E, Ichai P, Saliba F, Adam R, Castaing D, Azoulay D. Caval inflow to the graft for liver transplantation in patients with diffuse portal vein thrombosis. A 12-year experience. *Annals of Surgery* 2011; 254: 1008-1016.
56. Englesbe MJ, Schaubel DE, Cai S, Guidinger MK, Merion RM. Portal vein thrombosis and liver transplant survival benefit. *Liver Transpl* 2010;16:999–1005.

57. Tsung-Han Wu; Yann-Sheng Lin; Chen-Fang Lee, Ting-Jung Wu; Ming-Chin Yu; Kun-Ming Chan; Wei-Chen Lee. Clinical Analysis and Strategy for Liver Transplantation in Patients with Pre-existing Portal Vein Thrombosis. *Chang Gung Medi J* 2011; 34: 426-433.
58. Moon DB, Lee SG, Ahn CS, Hwang S, Kim KH, Ha TY, et al. Management of extensive nontumorous portal vein thrombosis in adult living donor liver transplantation. *Transplantation* 2014; 97 : S23-S29
59. [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en).
60. I Bilbao A Guevara, C Dopazo, L Castells, JL Lázaro, G Sapisochin, I Campos, RCharco. Abstract y Comunicación oral. Obesidad y síndrome metabólico tras el trasplante hepático a lo largo de 15 años. <https://www.setrasplante.org/SET> Madrid 2012.
- 61.- I Bilbao, L Castells , C Dopazo, J Lázaro , M Caralt, S de la Serna, C Moreira, R Charco Abstract y comunicación oral nº 26. Impacto del índice de masa corporal en la supervivencia a largo plazo de los pacientes trasplantados hepáticos. <https://www.setrasplante.org/SET> Valencia 2014.
62. Orci L, Majno PE, Berney T, Morel P, Mentha G, Toso C. The impact of wait list body mass index changes on the outcome after liver transplantation. *Transplant International* 2013; 26: 170-176)
63. Sammy Saab<sup>1,2</sup>, David Lalezari<sup>3</sup>, Paridhima Pruthi<sup>1</sup>, Theodore Alper<sup>1</sup> and Myron J. Tong<sup>1,4</sup>The impact of obesity on patient survival in liver transplant recipients: a meta-analysis. *Liver International* 2014 ISSN 1478-3223 doi: 10; 1111/liv 12431
64. J. C. Montejo González y M.<sup>a</sup> V. Calvo Hernández. Trasplante hepático. Implicaciones nutricionales *Nutr Hosp.* 2008;23(Supl. 2):34-40)
65. Le Cornu KA, McKiernan FJ, Kapadia SA, Neuberger JM. A prospective randomized study of preoperative nutritional supplementation in patients awaiting elective orthotopic liver transplantation. *Transplantation* 2000; 69:1364-1369.

66. Tanaka T, Renner EL, Seitzner N, Therapondos G, Lilly LB. The impact of obesity as determined by modified body mass index on long-term outcome after liver transplantation: Canadian single-center experience. *Transplant Proc* 2013; 45: 2288-94,
67. Global Database on Body Mass Index - World Health Organization [www.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://www.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html)
68. Lin MY, Tavakol MM, Sarin A, Amirkiai SM, Rogers SJ, Carter JT, Posselt AM. Laparoscopic sleeve gastrectomy is safe and efficacious for pretransplant candidates. *Surg Obes Relat Dis* 2013; 9 (5) : 653-658.
69. Choudhary NS, Saigal S, Saraf N, Puri R, Soin A. Innovative approach using an intragastric balloon for weight loss in a morbidly obese patient undergoing liver transplantation. *Liver transplantation* 2013; 19 : 235.
70. Weingarten TN, Swain JM, Kendrick ML, et al. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) does not increase complications after laparoscopic bariatric surgery. *Obes Surg* 2011; 21: 1714–1720.
71. Mosko JD, Nguyen GC. Increased perioperativemortality following bariatric surgery among patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011; 9: 897–901.
72. J. K. Heimbach,, K. D. S. Watt, J. J. Poterucha, N. Francisco Ziller, S. D. Cecco, M. R. Charlton, J. E. Hay, R. H. Wiesner, W. Sanchez, C. B. Rosen and J. M. Swain. Combined Liver Transplantation and Gastric Sleeve Resection for Patients With Medically Complicated Obesity and End-Stage Liver Disease. *American Journal of Transplantation* 2013; 13: 363-368. doi: 10.1111/j.1600-6143.2012.04318.x
73. Butte J, Devaud N, Jarufe NP, et al. Sleeve gastrectomy as treatment for severe obesity after orthotopic liver transplantation. *Obes Surg* 2007; 17: 1517–1519.
74. Al-Nowaylati AR, Al-Haddad JS, Dorman RB, Alsaied OA, Lake JR, Chinakotta S, et al. Gastric bypass after liver transplantation. *Liver transplantation* 2013; 19 : 1324-1329.

75. Anastasio LR , De Angelis Pereira MC, Vilela EG, Lima AS, Correia MI. Overweight in liver transplant recipients. *Rev Col Bras Cir* 2013; 40 (6) : 502-506)
76. Charlton M. Obesity, hyperlipidemia, and metabolic syndrome. *Liver transplantation* 2009; 15: S83-S89.
77. Jasmine Kouz, Catherine Vincent, Aaron Leong, Marc Dorais and Agnes Rakei. Weight Gain After Orthotopic Liver Transplantation: Is NAFLD Cirrhosis A Risk Factor For Greater Weight Gain?. *Liver transplantation* 2014.1 Accepted Article', doi: 10.1002/lt.23951
78. Anastácio LR, Ferreira LG, Liboredo JC, Ribeiro HS, Lima AS, Vilela EG, Correia MITD. Overweight, obesity and weight gain un to three years after liver transplantation. *Nutricion Hospitalaria* 2012; 27 (4) : 1351-1356.
79. Hakeem AR, Cockbain AJ, Raza SS, Pollard SG, Toogood GJ, Attia MA, Ahmad N, Hidalgo EL, Prasad KR, Menon KV. Increased morbidity in overweight and obese liver transplant recipients : a single-center experience of 1325 patients from the United kingdom. *Liver Transplantation* 2013; 19 (5) : 551-562.
80. Perez-Proto SE, Quintini C, Reynolds LF, You J, Cywinski JB, Sessler DI, Miller C. Comparable graft and patient survival in lean and obese liver transplant recipients. *Liver transpl* 2013; 19 (8): 907-915.
81. A Shinghal, G C wilson, K Wima, RC Quillin, M Cuffy, N Anwar, TE Kaiser, F Paterno, T S Diwan, ES Woodle, DE Abbot, SA Shah. Impact of recipient morbid obesity on outcomes after liver transplantation. *Transplant International* 2014; doi10.1111/tri.12483.
82. Michelle T. Foster and Michael J. Pagliassotti. Metabolic alterations following visceral fat removal and expansion. *Beyond anatomic location. Adipocyte* 2012; 1:4, 192–199.
83. Dare AJ, Plank LD, Phillips AR, Gane EJ, Harrison B, Orr D, et al. *Liver Transplantation* 2014 ; 20 : 281-290.

84. Manoushagian S, Meshkov A. Evaluation of solid organ transplant candidates for coronary artery disease. *Am J Transpl* 2014;4:2228–2234
85. Dare AJ, Plank LD, Phillips AR, Gane EJ, Harrison B, Orr D, Jiang Y, Bartlett AS. Additive effect of pretransplant obesity, diabetes and cardiovascular risk factors on outcomes after liver transplantation. *Liver transpl* 2014;20:281-290.
86. Gologorsky E, Pretto EA Jr, Fukazawa K. Coronary artery disease and its risk factors in patients presenting for liver transplantation. *J Clin Anesth.* 2013;25:618-23.
87. Carey WD, Dumot JA, Pimentel RR, et al. The prevalence of coronary artery disease in liver transplant candidates over age 50. *Transplantation* 1995; 59: 859–864.
88. Hardwaj AA, Heuman DM, Jovin IS. Coronary events in patients undergoing orthotopic liver transplantation: Perioperative evaluation and management. *Clin Transpl* 2013; 27: E207–E215.
89. Lentine KL, Costa SP, Weir MR, et al. Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates: A scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *Circulation* 2012; 617–663.
90. Cassagneau P, Jacquier A, Giorgi R, Amabile N, Gaubert JY, Cohen F, Muller C, Jolibert M, Louis G, Varoquaux A, Vidal V, Bartoli JM, Moulin G. Prognostic value of preoperative coronary computed tomography in patients treated by orthotopic liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012 May;24(5):558-62.
91. Ehtisham J, Altieri M, Salame E, Saloux E, Ollivier I, Hamon M. Coronary artery disease in orthotopic liver transplantation: Pretransplant assessment and management. *Liver Transpl* 2010; 16: 550–557.
92. Nicolau-Raducu R, Gitman M, Ganier D, et al. Adverse cardiac events after orthotopic liver transplantation: A cross-sectional study in 389 consecutive



patients.

93. Herrero JI. De novo malignancies following liver transplantation: impact and recommendations. *Liver Transpl.* 2009 Nov;15 Suppl 2:S90–4.
94. Watt KDS, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Charlton MR. Evolution of Causes and Risk Factors for Mortality Post-Liver Transplant: Results of the NIDDK Long-Term Follow-Up Study. *Am J Transplant.* 2010 May 10;10(6):1420–7.
95. Rubin A, Sánchez-Montes C, Aguilera V, Juan FS, Ferrer I, Moya A, et al. Long-term outcome of “long-term liver transplant survivors.” *Transplant Int.* 2013 May 28;26(7):740–50.
96. Herrero JI, Pardo F, D’Avola D, Alegre F, Rotellar F, Inarrairaegui M, et al. Risk factors of lung, head and neck, esophageal, and kidney and urinary tract carcinomas after liver transplantation: the effect of smoking withdrawal. *Liver Transpl.* 2011 Apr;17(4):402–8.
97. Wimmer CD, Angele MK, Schwarz B, Pratschke S, Rentsch M, Khandoga A, et al. Impact of cyclosporine versus tacrolimus on the incidence of de novomalignancy following liver transplantation: a single center experience with 609 patients. *Transplant Int.* 2013 Aug 17;:n/a–n/a.
98. Sampaio MS, Cho YW, Qazi Y, Bunnapradist S, Hutchinson IV, Shah T. Posttransplant Malignancies in Solid Organ Adult Recipients. *Transplantation Journal.* 2012 Nov;94(10):990–8.
99. Tjon ASW, Nicolaas JS, Kwekkeboom J, de Man RA, Kazemier G, Tilanus HW, et al. Increased incidence of early de novo cancer in liver graft recipients treated with cyclosporine: An association with C2 monitoring and recipient age. *Liver Transpl.* 2010 Mar 8;16(7):837–46.
100. Swinnen LJ, Costanzo-Nordin MR, Fisher SG, O’Sullivan EJ, Johnson MR, Heroux AL, et al. Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med.* 1990 Dec 20;323(25):1723–8.

101. Abdelmalek MF, Humar A, Stickel F, Andreone P, Pascher A, Barroso E, et al. Sirolimus Conversion Regimen Versus Continued Calcineurin Inhibitors in Liver Allograft Recipients: A Randomized Trial. *Am J Transplant.* 2012 Jan 10;12(3):694–705.
102. Knoll GA, Kokolo MB, Mallick R, Beck A, Buenaventura CD, Ducharme R, et al. Effect of sirolimus on malignancy and survival after kidney transplantation: systematic review and meta-analysis of individual patient data. *BMJ.* 2014 Nov 24;349(nov24 1):g6679–9.
103. Euvrard S, kanitakis J. Skin cancers after liver transplantation: What to do? *J Hepatol.* 2006 Jan;44(1):27–32.
104. Benlloch S, Berenguer M, Prieto M, Moreno R, Juan FS, Rayon M, et al. De Novo Internal Neoplasms after Liver Transplantation: Increased Risk and Aggressive Behavior in Recent Years? *Am J Transplant.* 2004 Apr;4(4):596–604.
105. Stallone G, Schena A, Infante B, Di Paolo S, Loverre A, Maggio G, et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med.* 2005 Mar 31;352(13):1317–23.
106. Reshef R, Vardhanabhuti S, Luskin MR, Heitjan DF, Hadjiliadis D, Goral S, et al. Reduction of Immunosuppression as Initial Therapy for Posttransplantation Lymphoproliferative Disorder. *Am J Transplant.* 2011 Jan 10;11(2):336–47.
107. Euvrard S, Morelon E, Rostaing L, Goffin E, Brocard A, Tromme I, et al. Sirolimus and Secondary Skin-Cancer Prevention in Kidney Transplantation. *N Engl J Med.* 2012 Jul 26;367(4):329–39.
108. Gomez-Camarero J, Salcedo M, Rincon D, Iacono OL, Ripoll C, Hernando A, et al. Use of Everolimus as a Rescue Immunosuppressive Therapy in Liver Transplant Patients With Neoplasms. *Transplantation Journal.* 2007 Sep;84(6):786–91.
109. Berenguer M, Charco R, Manuel Pascasio J, Ignacio Herrero J, on behalf

of the Sociedad Española de Trasplante Hepático. Spanish society of liver transplantation (SETH) consensus recommendations on hepatitis C virus and liver transplantation. *Liver Int* [Internet]. 2012 Jan 4;32(5):712–31.

110. Samonakis DN, Germani G, Burroughs AK. Immunosuppression and HCV recurrence after liver transplantation. *J Hepatol. European Association for the Study of the Liver*; 2012 Apr 1;56(4):973–83.

111. Kwo PY, Mantry PS, Coakley E, Te HS, Vargas HE, Brown R Jr., et al. An Interferon-free Antiviral Regimen for HCV after Liver Transplantation. *N Engl J Med*. 2014 Dec 18;371(25):2375–82.

112. Veldt BJ, Poterucha JJ, Watt KDS, Wiesner RH, Hay JE, Kremers WK, et al. Impact of Pegylated Interferon and Ribavirin Treatment on Graft Survival in Liver Transplant Patients with Recurrent Hepatitis C Infection. *Am J Transplant*. 2008 Nov;8(11):2426–33.

113. Rodríguez-Perálvarez M, la Mata de M, Burroughs AK. Liver transplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation*. 2014 Jun;19(3):253–60.

114. Ivarez MRG-P, Germani G, Papastergiou V, Tsochatzis E, Thalassinos E, Luong TV, et al. Early tacrolimus exposure after liver transplantation: Relationship with moderate/severe acute rejection and long-term outcome. *J Hepatol*. 2013 Feb 1;58(2):262–70.

115. Cholongitas E, Mamou C, Rodríguez-Castro KI, Burra P. Mammalian target of rapamycin inhibitors are associated with lower rates of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: a systematic review. *Transplant Int*. 2014 Jul 18;27(10):1039–49.

116. Klintmalm GB, Nashan B. The Role of mTOR Inhibitors in Liver Transplantation: Reviewing the Evidence. *Journal of Transplantation*. 2014;2014(1):1–45.

117. Clavien PA, Lesurtel M, Bossyut PMM, Gores GJ, Langer B, Perrier A, et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an

international consensus conference report. *Lancet Oncology*; 2011;13(1):e11–e22.

118. Gomez-Martin C, Bustamante J, Castroagudin JF, Salcedo M, Garralda E, Testillano M, et al. Efficacy and safety of sorafenib in combination with mammalian target of rapamycin inhibitors for recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Liver Transpl*. 2011 Dec 21;18(1):45–52.

118. Naesens M, Kuypers DRJ, Sarwal M. Calcineurin Inhibitor Nephrotoxicity. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2009 Feb 18.

119. Stallone G, Infante B, Pontrelli P, Gigante M, Montemurno E, Loverre A, et al. Sirolimus and Proteinuria in Renal Transplant Patients: Evidence for a Dose-Dependent Effect on Slit Diaphragm-Associated Proteins. *Transplantation Journal*. 2011 May;91(9):997–1004.

120. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med*. 2003 Sep 4;349(10):931–40.

121. Herrero JI, Quiroga J, Sangro B, et al. Conversion of liver transplant recipients on cyclosporine with renal impairment to mycophenolate mofetil. *Liver Transpl Surg* 1999;5:414.

122. Ponton C, Vizcaíno L, Tomé S, Otero E, Molina E, Castroagudin JF, et al. Improvement of Renal Function After Conversion to Mycophenolate Mofetil Combined With Low-Level Calcineurin Inhibitor in Liver Transplant Recipients With Chronic Renal Dysfunction. *TPS*. Elsevier Inc; 2010 Mar 1;42(2):656–9.

123. Planas JMM, Martínez VC-M, Gonzalez ER, Cruz AG, Lopez-Monclus J, Sanchez-Turrion V, et al. Mycophenolate Mofetil Can Be Used as Monotherapy Late After Liver Transplantation. *Am J Transplant*. 2004 Oct;4(10):1650–5.

124. De Simone P, Nevens F, De Carlis L, Metselaar HJ, BECKEBAUM S, Saliba F, et al. Everolimus With Reduced Tacrolimus Improves Renal Function in De Novo Liver Transplant Recipients: A Randomized Controlled Trial. *Am J Transplant*. 2012 Aug 6;12(11):3008–20.

125. Vitale A, Volk ML, De Feo TM, Burra P, Frigo AC, Ramirez Morales R, et al. A method for establishing allocation equity among patients with and without hepatocellular carcinoma on a common liver transplant waiting list. *J Hepatol*. 2014 Feb;60(2):290-7.

126. Mehta N, Dodge JL, Goel A, Roberts JP, Hirose R y Yao FY. Identification of Liver Transplant Candidates With Hepatocellular Carcinoma and a Very Low Dropout Risk: Implications for the Current Organ Allocation Policy. *Liver Transplant* 19:1343-1353, 2013.

127. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. *Am J Surg* 133(1):e11-22, 2012.

128. Ramos E, Ortiz de Urbina J, Santoyo J, Varo E et al. Grado de homogeneidad de los grupos españoles de trasplante hepático en el tratamiento del hepatocarcinoma. *Med Clin (Barc)* 141 (9):406-410, 2013

129. Toso Ch, Dupuis-Lozeron E, Majno P, Berney Th, Kneteman NM, Perneger T et al. A Model for Dropout Assessment of Candidates With or Without Hepatocellular Carcinoma On a Common. Liver Transplant Waiting List *Hepatology* 56: 150-156, 2012

130. Toso C, Majno P, Berney T, Morel P, Mentha G, Combescure C. Validation of a dropout assessment model of candidates with/without hepatocellular carcinoma on a common liver transplant waiting list. *Transpl Int*. 2014 Jul;27(7):686-95

131. Halazun KJ, Patzer RE, Rana AA, Verna EC, Griesemer AD, Parsons RF et al. Standing the Test of Time: Outcomes of a Decade of Prioritizing Patients

With Hepatocellular Carcinoma, Results of the UNOS Natural Geographic Experiment. *Hepatology* Jun 20, 2014 (Epub ahead of print).

132. Schlansky B, Chen Y, Scott DL, Austin D, Naugler WE. Waiting time predicts survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: a cohort study using the United Network for Organ Sharing registry. *Liver Transpl.* 2014 Sep;20(9):1045-56

133. Samoylova ML, Dodge JL, Yao FY, Roberts JP. Time to transplantation as a predictor of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2014 Aug;20(8):937-44

134. Bitterman T, Hoteit MA, Abt PL, Forde KA, Goldberg D. Waiting Time and Explant Pathology in Transplant Recipients With Hepatocellular Carcinoma: A Novel Study Using National Data. *American Journal of Transplantation* 2014; 14: 1657–1663.

135. Galuppo R, McCall A, and Gedaly R. The Role of Bridging Therapy in Hepatocellular Carcinoma. *Int J Hepatol* 1-8, 2013.

136. Majno P, Lencioni R, Mornex F, Girard N, Poon RT and Cherqui D. Is the Treatment of Hepatocellular Carcinoma on the Waiting List Necessary? *Liver transplantation* 17:S98-108, 2011

137. Cescon M, Cucchetti A, Ravaioli M, Pinna AD. Hepatocellular carcinoma locoregional therapies for patients in the waiting list. Impact on transplantability and recurrence rate. *Journal of Hepatology* 58:609-618, 2013

138. Martin AP, Goldstein RM, Dempster J, et al. Radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma before liver transplantation—a clinical and histological examination. *Clin Transplant* 2006; 20: 695–705.
139. Pompili M, Mirante VG, Rondinara G, et al. Percutaneous ablation procedures in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma submitted to liver transplantation: assessment of efficacy at explant analysis and of safety for tumor recurrence. *Liver Transpl* 2005;11: 1117–26.
140. DuBay DA, Sandroussi Ch, Kachura JR, Sing Ho Ch, Beecroft JR, Vollmer ChM et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation DuBay et al (*HPB* 2011, 13:24-32
141. Roberts JP, Venook A, Kerlan R, Francis Yao. Hepatocellular Carcinoma: Ablate and Wait Versus Rapid Transplantation. *Liver Transplantation* 2010, 16:925-929
142. Vitale A, Volk ML, Pastorelli D, Lonardi S, Farinati F, Burra P et al. Use of Sorafenib in Patients With Hepatocellular Carcinoma Before Liver Transplantation: A Cost-Benefit Analysis While Awaiting Data on Sorafenib Safety. *Hepatology* 51,165-173, 2010.
143. Truesdale AE, Caldwell SH, Shah NL, Argo CK, Al-Osaimi AMS, Schmitt TM et al. Sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma prior to liver transplant is associated with increased complications after transplant. *Transpl Int* 4(10):991-998, 2011.
144. Kneteman N, Livraghi T, Madoff D, de Santibañez E, Kew M. Tools for Monitoring Patients With Hepatocellular Carcinoma on the Waiting List and After Liver Transplantation. *Liver Transplantation* 17:S117-127, 2011
145. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T et al. Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: A Model Including

alfa-Fetoprotein Improves the Performance of Milan Criteria.  
GASTROENTEROLOGY 2012;143:986–994

146. Hameed B, Mehta N, Sapisochin G, Roberts JP, Yao FY. Alpha-Fetoprotein Level > 1000 ng/mL as an Exclusion Criterion for Liver Transplantation in Patients With Hepatocellular Carcinoma Meeting the Milan Criteria. *Liver Transplant* 20:945-951,2014.

147. Merani S, Majno P, Knetemann NM, Berney Th, Morel Ph, Mentha G et al. The impact of waiting list alpha-fetoprotein changes on the outcome of liver transplant for hepatocellular carcinoma. *Journal of Hepatology* 2011 55:814-819

148. Cherqui D, Laurent A, Mocellin N, Tayar C, Luciani A, Van Nhieu JT, et al. Liver resection for transplantable hepatocellular carcinoma: long-term survival and role of secondary liver transplantation. *Ann Surg* 2009;250:738-746.

149. Llovet JM, Mas X, Aponte JJ, Fuster J, Navasa M, Christensen E, et al. Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation. *Gut* 2002;50:123-128.

150. Sala M, Fuster J, Llovet JM, Navasa M, Sole´ M, Varela M, et al. High pathological risk of recurrence after surgical resection for hepatocellular carcinoma: an indication for salvage liver transplantation. *Liver Transpl* 2004;10: 1294-1300.

151. Scatton O, Zalinski S, Terris B, Lefevre JH, Casali A, Massault PP, et al. Hepatocellular carcinoma developed on compensated cirrhosis: resection as a selection tool for liver transplantation. *Liver Transpl* 2008;14:779-788.

## **TABLAS**



### **Tabla 1. Factores de riesgo**

MELD > 30

Requerimientos UCI

Ventilación mecánica

Disfunción renal

Trombosis portal

Obesidad

Diabetes mellitus

Malnutrición grave

Hipertensión portopulmonar

Síndrome hepatopulmonar

Retrasplante con MELD>25

**Tabla 2. Adaptado de Francoz C, Valla D, Durand F. Portal vein thrombosis, cirrhosis, and liver transplantation. Journal of Hepatology 2012; 57: 203-212.**

**Anticoagulación TIPS**

<b>Pros</b>	No invasivo y bastante seguro	Aplicabilidad 70-100%
	Eficaz en trombosis parcial	Recanalización en trombosis total
	Fácil de revertir en el TH	
<b>Contra</b>	Interfiere con el MELD	Interfiere con el trasplante si está mal colocado
	Riesgo de sangrado potencial	Contraindicado en MELD > 18
	Baja eficacia en trombosis total	Riesgo de encefalopatía

## **Comité Científico de la Sociedad Española de Trasplante Hepático**

### **Secretario**

Javier Briceño Delgado

Hospital Universitario Reina Sofía

### **Vocales**

Itxarone Bilbao

Hospital Vall d'Hebron

Rubén Ciria Bru

Hospital Universitario Reina Sofía

José Luis Fernández Aguilar

Hospital Regional Universitario

Magdalena Salcedo

Hospital General Universitario Gregorio  
Marañón

Víctor Sánchez Turrión

Hospital Universitario Puerta de Hierro

Trinidad Serrano

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa

## **Participantes en la V Reunión de Consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático**

### **Grupo 01 Receptores de riesgo elevado**

#### **Coordinadores**

Itxarone Bilbao

Hospital Universitario Vall d'Hebron

Manuel de la Mata

Hospital Universitario Reina Sofía

#### **Participantes**

Manuel Abradelo

Hospital Universitario 12 de Octubre

Isolina Baños Pérez

Hospital Universitario Puerta de Hierro

Asterio Barrera

Hospital Universitario Río Hortega

Manuel Barrera

Hospital Universitario Nuestra Señora de la  
Candelaria

David Calatayud

Hospital Universitario Clínic

Delia D'Avola

Clínica Universitaria de Navarra

José Luis Fernández Aguilar

Hospital Regional Universitario de Málaga

Francisco Galeano

Hospital Universitario Infanta Cristina

Francisco Agustín García Gil

Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa

Daniel Garrote

Hospital Universitario Virgen de las Nieves

Mikel Gastaca

Hospital de Cruces

Manuel Gómez Gutiérrez

Hospital Universitario Juan Canalejo

Manuel López Santamaría

Hospital Universitario La Paz Infantil

Javier Nuño Vázquez-Daga

Hospital Universitario Ramon y Cajal

Ricardo Robles

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca

Gonzalo Rodríguez Laiz

Hospital General Universitario de Alicante

Juan Carlos Rodríguez Sanjuan

Hospital Universitario Marqués de  
Valdecilla

Angel Rubín

Hospital Universitario y Politécnico La Fe

José Manuel Sousa

Hospital Universitario Virgen del Rocío

Santiago Tomé

Hospital Clínico Universitario de Santiago  
de Compostela

F. Javier Xiol

Hospital Universitario de Bellvitge

## Grupo 02 Escenarios de inmunosupresión

### Coordinadores

José Ignacio Herrero  
Evaristo Varo

Clínica Universitaria de Navarra  
Hospital Clínico Universitario de Santiago

### Participantes

Victoria Aguilera  
José María Álamo  
Pablo Bellot  
Javier Briceño  
Lluís Castells  
Gonzalo Crespo  
Valentín Cuervas-Mons  
Emilio Fábrega

Hospital Universitario y Politécnico La Fe  
Hospital Universitario Virgen del Rocío  
Hospital General Universitario de Alicante  
Hospital Universitario Reina Sofía  
Hospital Universitario Vall d'Hebron  
Hospital Universitario Clínic de Barcelona  
Hospital Universitario Puerta de Hierro  
Hospital Universitario Marqués de  
Valdecilla

Luisa González Diéguez  
Javier Graus  
Paloma Jara  
Carlos Jiménez  
Miguel Jiménez  
Laura Lladó  
Esther Molina  
Isidoro Narvaez  
Jorge Ortiz de Urbina  
Elena Otón

Hospital Universitario Central de Asturias  
Hospital Universitario Ramon y Cajal  
Hospital Universitario La Paz Infantil  
Hospital Universitario 12 de Octubre  
Hospital Regional Universitario de Málaga  
Hospital Universitario de Bellvitge  
Hospital Clínico Universitario de Santiago  
Hospital Universitario Infanta Cristina  
Hospital de Cruces  
Hospital Universitario Nuestra Señora de la  
Candelaria

José Antonio Pons  
Magdalena Salcedo  
Gloria Sánchez Antolín  
Trinidad Serrano

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca  
Hospital Universitario Gregorio Marañón  
Hospital Universitario Río Hortega  
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa

## Grupo 03 Manejo en lista del hepatocarcinoma

### Coordinadores

Martín Prieto  
Emilio Ramos

Hospital Universitario y Politécnico La Fe  
Hospital Universitario de Bellvitge

### Participantes

Rafael Bañares  
Rafael Bárcena  
Gerardo Blanco  
Francisco Javier Bustamante  
Fernando Casafont

Hospital Universitario Gregorio Marañón  
Hospital Universitario Ramon y Cajal  
Hospital Universitario Infanta Cristina  
Hospital de Cruces  
Hospital Universitario Marqués de  
Valdecilla

Ramon Charco  
Manuel Delgado  
Javier Fernández Castroagudín

Hospital Universitario Vall d'Hebron  
Hospital Universitario Juan Canalejo  
Hospital Clínico Universitario de Santiago  
de Compostela

Teresa Ferrer  
Yiliam Fundora  
Josep Fuster  
Carmen García Bernardo  
Félix García Pajares

Hospital Universitario Virgen del Rocío  
Hospital Universitario Virgen de las Nieves  
Hospital Universitario Clínic  
Hospital Universitario Central de Asturias  
Hospital Universitario Río Hortega

Rafael López Andújar  
Sara Lorente Pérez  
José Luis Montero  
Fernando Pardo  
Sonia Pascual  
Pablo Ramírez  
Juan Miguel Rodrigo  
Víctor Sánchez Turrión  
María Arántzazu Varona Bosque

Hospital Universitario La Fe  
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa  
Hospital Universitario. Reina Sofía  
Clínica Universitaria de Navarra  
Hospital General Universitario de Alicante  
Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca  
Hospital Regional Universitario de Málaga  
Hospital Universitario Puerta de Hierro  
Hospital Universitario Nuestra Señora de la  
Candelaria