

***INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES  
DEL TRASPLANTE  
Y RETRASPLANTE HEPÁTICO.***

Organización Nacional de Trasplantes (ONT)  
Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS)

Madrid, Noviembre de 1995

**Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS)  
Instituto de Salud Carlos III  
Ministerio de Sanidad y Consumo**

**c/ Sinesio Delgado nº 6 - Pabellón 3  
28029 - MADRID (SPAIN)**

Tfno.: 91 - 323-03-57  
323-43-59

Fax.: 91 - 323-19-43

**Este documento es un Informe Técnico de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS) del Instituto de Salud Carlos III del Ministerio de Sanidad y Consumo.**

**Agradecimiento:**

A Virginia García Mantilla por su colaboración en la edición de este documento.

**Para citar este informe:**

Ministerio de Sanidad y Consumo - Instituto de Salud Carlos III  
Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS).  
*Indicaciones y Contraindicaciones del Trasplante y Retrasplante Hepático.*  
Madrid: AETS - Instituto de Salud Carlos III, Noviembre de 1995.

Este texto puede ser reproducido siempre que se cite su procedencia y no se vulnere su integridad.

## **Participantes:**

Dr. Gerardo Clemente Ricote  
Jefe de Sección de Hepatología.  
Medicina de Aparato Digestivo.  
Hospital "Gregorio Marañón". Madrid.

Dr. José Conde Olasagasti  
Director de la Agencia de Evaluación de Tecnología Sanitaria.  
Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo.  
Madrid.

Dr. Juan Figueras Felip  
Servicio de Cirugía General y Digestivo.  
Unidad de Trasplante Hepático.  
Hospital de Bellvitge. L' ospitalet de Llobregat, Barcelona.

Dra. Paloma Jara  
Servicio de Hepatología  
Hospital Infantil "La Paz". Madrid.

Dr. Antonio López San Román  
Coordinación de Trasplantes  
Servicio de Gastroenterología  
Hospital Ramon y Cajal. Madrid.

Dr. Manuel de la Mata García  
Servicio de Digestivo. Unidad de Trasplante Hepático.  
Hospital Reina Sofía. Córdoba.

Dr. Albino Navarro Izquierdo  
Coordinador Autonómico de Madrid  
Organización Nacional de Trasplantes. Madrid.

Dr. Antonio Sáenz Calvo  
Agencia de Evaluación de Tecnología Sanitaria.  
Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo.  
Madrid.

<b>ÍNDICE</b>	<b>PÁGINA</b>
Metodología	5
1. Introducción	7
2. Aspectos generales de las indicaciones, contraindicaciones y factores de riesgo para el trasplante hepático	12
3. Trasplante en enfermedades colestásicas	14
4. Indicaciones y contraindicaciones de crónica parenquimosa	16
5. Trasplantes en hepatitis virales	18
6. Fallo hepático fulminante	20
7. Tumores	21
8. Trasplante hepático pediátrico	24
9. Retrasplante	26
10. Criterios de prioridad para trasplante y retrasplante hepático	27
11. Resumen y conclusiones	29
12. Bibliografía	33
13. Summary and conclusions	37
14. Abstract	41
Figuras	43

### **Abreviaturas mas utilizadas:**

ABEH	Atresia de vías biliares
BOE	Boletín Oficial del Estado
CCAA	Comunidades Autónomas
CBP	Cirrosis biliar primaria
CEP	Colangitis esclerosante primaria
CHC	Carcinoma hepatocelular
DNA-VHB	Ácido desoxirribonucleico del virus de la hepatitis B
ELTR	European Liver Trasplant Register
FHF	Fallo hepático fulminante
HBeAg	Antígeno e del virus de la hepatitis B
HBIg	Gammaglobulina hiperinmune del virus de la hepatitis B
HIV	Virus de la inmunodeficiencia humana
ONT	Organización Nacional de Trasplantes
PCR	Reacción en cadena de la polimerasa
RNA-VHC	Ácido ribonucleico del virus de la hepatitis C
RTH	Retrasplante hepático
THO	Trasplante hepático ortotópico
VHB	Virus de la hepatitis B
VHC	Virus de la hepatitis C

### **METODOLOGÍA**

Este documento nació por la iniciativa conjunta de la Organización Nacional de Trasplantes (ONT) y la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (AETS), ante la necesidad compartida por los diferentes equipos de trasplante hepático de disponer de un documento marco que exprese la realidad actual del trasplante y retrasplante hepático en España, y que recoja las indicaciones y contraindicaciones comúnmente aceptadas de estas técnicas, y los criterios de prioridad para el acceso a esta terapéutica.

Se propuso y formó un grupo de trabajo, en el que se incluyeron a cirujanos, gastroenterólogos, pediatras, coordinadores de trasplante hepático, y representantes de la ONT y AETS, que además fueron las organizaciones encargadas de dar apoyo logístico a todo el grupo a lo largo del proceso.

Se elaboró un guión de trabajo, distribuyéndose cada uno de los capítulos entre los diferentes miembros del grupo. Cada miembro se responsabilizó y encargó de su redacción, búsqueda bibliográfica e inclusión de tablas y figuras explicativas, siendo enviado por correo a los demás para su revisión crítica. Posteriormente, en reuniones periódicas, el grupo debatió sobre cada uno de los capítulos, realizándose observaciones, y consensuando cambios, elaborándose un primer borrador.

Este documento inicial fué enviado para su lectura a todos los equipos españoles de trasplante hepático, pidiendo su colaboración en forma de sugerencias y opiniones. Recibidas éstas, fueron examinadas por el grupo, valorándolas e incluyéndolas en los capítulos correspondientes.

Finalmente, en noviembre de 1995, se presenta éste documento, fruto de la colaboración entre el grupo de expertos consultados, las aportaciones de los equipos de trasplante hepático, la ONT y la AETS.

## 1.-INTRODUCCIÓN

El trasplante hepático ortotópico (THO) es una de las prestaciones sanitarias, sujetas a la legislación especial en la materia, recogidas en el R.D. (BOE de 10 de febrero de 1995) sobre ordenación de prestaciones sanitarias del Sistema Nacional de la Salud.

El THO consiste en la exéresis del hígado enfermo seguida de la colocación en el mismo lugar anatómico de un hígado sano procedente de un donante de órganos <sup>1,2</sup>. Se trata de un procedimiento médico-quirúrgico complejo y sofisticado que precisa de una amplia implicación de los servicios de un centro médico avanzado.

En algunos de los pacientes con hepatopatías progresivas e irreversibles puede ser un tratamiento altamente efectivo (en niños y en cirrosis alcohólicas) y de eficacia debatida en la hepatopatía viral con alta tasa de replicación viral y en tumores. Adicionalmente, presenta un riesgo de mortalidad no despreciable, aunque en disminución.

Progresivamente, y de forma notoria desde 1988-89, han mejorado las expectativas de supervivencia del trasplante en estos pacientes, posiblemente debido a cambios selectivos en la indicación de candidatos, perfeccionamiento de las técnicas quirúrgicas e introducción de nuevos agentes inmunosupresores <sup>3</sup> (ver tabla 1 y fig. 1).

**Tabla 1.-** Evolución de la supervivencia al año del THO, según el European Liver Trasplant Registry (ELTR).

<b>Año de realización del trasplante.</b>	<b>Supervivencia al año del trasplante</b>
1968-1983	30%
1984-1987	55%
1988-1989	70%
<b>1990-1994 *</b>	<b>78% *</b>

\* Datos correspondientes sólo a España.

### **Datos sobre el trasplante hepático en España en 1994 <sup>4</sup>.**

En el año 1994 murieron en España 8.000 personas por cirrosis hepática, y hubo 960 donantes de órganos, de los que 712 fueron de hígado. Finalmente fueron trasplantados 614 y desechados 98 hígados. Estas cifras suponen un crecimiento exponencial en THO en los últimos años (fig.2).

Estas donaciones de órganos y trasplantes de hígado suponen las tasas por millón de habitantes más elevadas del mundo, y precisamente haber llegado a estas tasas junto a una tendencia de menor mortalidad en las patologías clásicamente suministradoras de injertos, harán muy difícil que aumente el número de THO.

La media de tiempo de espera de THO ha sido menor en España que en otros países europeos. El 50% de los pacientes en lista de espera de THO en España fueron trasplantados antes de 2 meses y el 80% antes de 6, mientras que los casos urgentes esperaron una media de  $16\pm 20$  horas.

En contraste con estas cifras que denotan un beneficio en la supervivencia, no se debe olvidar que existe un progresivo crecimiento de la lista de espera y que, al ser el número de candidatos mayor que el de hígados disponibles, en 1994 fallecieron 60 pacientes esperando un hígado para ser trasplantados (fig.3).

En la tabla 2 se observa la evolución de la lista de espera y el THO, según la Organización Nacional de Trasplantes (ONT). La edad media de estos receptores fué de  $47\pm 10$  años en adultos, 2 varones por cada mujer, y de  $7\pm 2$  años en niños.

**Tabla 2.-** Evolución de la lista de espera y trasplantes de hígado durante 1994, en España.

<b>Pacientes receptores incluidos en la lista de espera en 1994</b>	<b>Adultos</b>	<b>Niños</b>	<b>Totales</b>
Receptores al 1/1/94	153	6	159
Inclusiones en 1994	751	78	829
Total en lista 1994	887	84	971
Exclusiones	88	8	96
Exitus pretrasplante	55	5	60
Trasplantados 1ª vez	508	44	552
Retrasplantados	49	13	62
<b>Trasplantes totales</b>	<b>557</b>	<b>57</b>	<b>614</b>
Receptores a 31/12/94	204	14	218

### Indicaciones de trasplante hepático <sup>4</sup>.

Las indicaciones en 1994, de trasplante hepático en adultos y niños, según datos recogidos por la ONT (ver fig. 4,5 y tabla 3) fueron:

**Tabla 3.** Indicaciones de THO en adultos y niños en 1994.

<b>Indicación en adultos</b>	<b>Distribución n %</b>	<b>Indicación en pediatría</b>	<b>Distribución n %</b>
Cirrosis *	421 / 75%	Atresia VB	17 / 30%
Retrasplante	49 / 9%	Retrasplante	13 / 22%
HF	33 / 6%	Fallo agudo	12 / 21%
Tumores	23 / 4%	Metabólicas	9 / 16%
Metabólicas	17 / 3%	Cirrosis	6 / 11%
Otras	14 / 3%	Otras	-
Total	557 / 100%	Total	57 / 100%

\* Incluye parenquimatosas (alcohólicas y virales), y colostásicas. HF: Hepatitis fulminante. Atresia VB: Atresia vías biliares.

### Supervivencia del trasplante hepático <sup>4</sup>.

Según datos de la ONT, desde 1984 se han realizado en España 2.708 trasplantes hepáticos, de ellos el 85% en los últimos 5 años. Actualmente, en España viven 1.980 receptores de injertos hepáticos (fig.6).

La mejoría en las tasas de supervivencia en el THO se asocia a:

- . Indicación correcta
- . Selección precoz del paciente
- . Compatibilidad del injerto
- . Cirugía programada frente a la urgente
- . Técnica inmunosupresora adecuada
- . y para el retrasplante, detección precoz de fallo del injerto y establecimiento de indicación de retrasplante.

Tanto en el registro europeo (ELTR), como en las series españolas (la ONT actúa como coordinadora pero no existe un registro oficial español), se ha ido consiguiendo una progresiva mejor tasa de supervivencia, que hoy día se acerca al 78% al año y 70% a los 5 años en adultos, mientras que en niños se mantiene en el 80% al año y 5 años. Por otra parte, la supervivencia al año de los trasplantes realizados urgentemente es menor (50-60%), que la de los realizados con indicación programada (70-80%).

En el registro europeo existen diferencias en la supervivencia relacionadas con las diferentes indicaciones de trasplante. Las hepatopatías parenquimatosas y colestásicas presentan una supervivencia de un 75% al año y 72% a los 5 años, mientras que el fallo hepático fulminante tiene una disminución rápida de supervivencia, hasta el 60% en el primer año, aunque sobrepasada esta etapa se mantiene con un 55% a los 5 años. La peor evolución corresponde a los pacientes con tumores. En estos casos la estadística muestra una disminución continua de la supervivencia, con un 62% al año y 42% a los 5 años (fig.7).

No todas las indicaciones tienen el mismo peso porcentual en los THO realizados (como ya se ha visto en la tabla 3). La indicación más frecuente, el 75% de los casos, son las hepatopatías parenquimatosas y colestásicas. En este subgrupo la supervivencia obtenida por los equipos de trasplante hepático españoles es similar al ELTR, 76% vs 75%.

Sin embargo, cuando se trata de tumores, en algunas series españolas la supervivencia es mayor en los trasplantados por hepatocarcinoma frente al registro europeo (79% vs 62% al año, o muy superior, 71% vs 42% a los 5 años), si bien su número es pequeño pues representan sólo el 4% de los THO en adultos en nuestro país (23 casos en 1994). Estas diferencias podrían deberse a una mejor selección de los pacientes y quimioembolización previa de los tumores.

### **Retrasplante hepático.**

En España existe menor tasa (10%) que en Europa (12%) o Estados Unidos (16%) y mayor supervivencia al año (62,5% frente al 50%). La causa de retrasplante, si se exceptúa el fallo primario del injerto, fue el rechazo crónico (49%), complicaciones vasculares (22%), recidiva de la enfermedad (19%) y otros.

Estas diferencias en las tasas y supervivencia podrían estar relacionadas con el menor tiempo que llevan funcionando el grueso de los injertos hepáticos de pacientes españoles y con la mayor supervivencia obtenida por todos los equipos desde 1988-89. Por tanto, se puede esperar un incremento en la tasa de retrasplante en los próximos años, fundamentalmente por evolución a insuficiencia hepática en las hepatopatías crónicas de origen vírico tratadas con trasplante hepático.

En la fig. 8 se observa como la supervivencia del retrasplante disminuye cuando se trata de una actuación urgente frente a la cirugía electiva.

### **Aspectos económicos**

En el caso del renal se dispone de la diálisis como alternativa de tratamiento, y adicionalmente no se produce una sobrecarga económica, ya que el coste de tratamiento del paciente trasplantado renal es 8 veces menor que el de la diálisis. Sin embargo, en el paciente hepático candidato a THO no hay posibilidad de "diálisis hepática" ni por tanto alternativa de mantenimiento, por ello la comparación económica con otros trasplantes debe tener en cuenta y valorar esta falta de alternativas terapéuticas.

En España, algunos grupos de gestión (Hospital "Ramón y Cajal" de Madrid, "La Fe" de Valencia), han estudiado el coste del THO, aunque manejando diferentes parámetros o respondiendo a la demanda de información por parte de la asistencia privada, por lo que no existe una cifra homogénea. No obstante, se puede decir que en el Sistema Nacional de Salud, el coste de la cirugía de THO y cuidados en el primer mes postrasplante varía entre 5.7 y 8.5 millones de pts, dependiendo del volumen de trasplantes (5.7 millones/trasplante en un centro con 45 THO/año), evolución y modalidad de guardias médicas. Después del primer año el coste de mantenimiento es similar al trasplantado renal.

En comparación con estas cifras, el coste de tratamiento conservador de un paciente cirrótico descompensado, con una media de 2-4 ingresos hospitalarios en el último año de su vida, debido a hemorragias digestivas, ascitis, peritonitis espontánea u otras complicaciones, puede llegar a ser parecido al de un THO.

### **Motivo y objetivo del informe.**

Ocho de las 17 Comunidades Autónomas españolas (CCAA) disponen de uno o varios centros de trasplante hepático, hasta un total de 17 equipos, y aunque la media de indicaciones de THO por millón de personas (pmp) fué de 25 en 1994, variaban entre 6 y 55 entre las diferentes CCAA, y la tasa de THO pmp osciló entre 8 y 28 según CCAA (fig. 9).

Estas considerables diferencias entre CCAA sugieren que se puede y debe avanzar en la línea de armonizar los criterios de selección de trasplante hepático en todo el Estado, con la intención de garantizar la equidad en el acceso a éste por parte de todos los ciudadanos.

Por otra parte, a pesar de las tasas elevadas de donación de órganos, hay y habrá una limitación en la obtención de éstos, por lo que se puede esperar que no se cubran todas las necesidades y que existan más candidatos que hígados disponibles. En este sentido se puede señalar que en el año 1994 fueron deshechados por diferentes motivos 98 hígados, mientras que 60 pacientes fallecieron en lista de espera de THO.

Teniendo presentes estas diferencias y limitaciones, es obligado establecer criterios de selección, y avanzar en los criterios de priorización de los candidatos a esta terapéutica, con el objetivo final de mejorar y optimizar el aprovechamiento de los injertos y la supervivencia de los receptores.

## 2.- ASPECTOS GENERALES DE LAS INDICACIONES, CONTRAINDICACIONES Y FACTORES DE RIESGO PARA EL TRASPLANTE DE HÍGADO.

### 2.1.-INDICACIÓN GENERAL DE TRASPLANTE HEPÁTICO

El THO puede estar indicado en una persona con enfermedad hepatobiliar progresiva e irreversible, cuando se hayan agotado otras terapéuticas, y cuya esperanza de supervivencia al año sea inferior a la del propio trasplante, cuando cumpla una serie de criterios de indicación y no presente contraindicación.

Estas indicaciones y contraindicaciones generales del THO pueden sufrir modificaciones dependiendo de la situación clínica de cada paciente, el diagnóstico y repercusión sistémica de su patología y el momento adecuado para recibir el injerto hepático. Estos factores condicionan y matizan cada una de las indicaciones de THO y serán revisados en cada uno de los apartados siguientes.

Por otra parte la disponibilidad de órganos para trasplante obliga a establecer criterios de prioridad, que se verán en el apartado 10.

**Tabla 4.** Enfermedades que con más frecuencia son susceptibles de trasplante hepático.

Colestasis crónicas
Cirrosis biliar primaria
Cirrosis biliar secundaria
Colangitis esclerosante primaria
Atresia de vías biliares
Cirrosis de origen no biliar
Cirrosis criptogénica
Cirrosis posthepatítica
Cirrosis alcohólica
Insuficiencia hepática aguda (fulminante, subfulminante)
Hepatitis vírica
Hepatitis tóxica
Tumores hepáticos
Malignos
Benignos
Alteraciones congénitas
Trastornos metabólicos: hemocromatosis, enf. Wilson
déficit de alfa-1-antitripsina, tirosinemia, glucogenosis
Enf. de Caroli

Modificado de A. Rimola (1), y V. Cuervas-Mons (2).

## 2.2.- CONTRAINDICACIONES ABSOLUTAS

**Tabla 5.-** Contraindicaciones de trasplante hepático.

- . Alcoholismo o adicción a drogas activos.
- . Infección por el virus de inmunodeficiencia humana.
- . Insuficiencia o disfunción grave de otro parénquima que no sea tributario de tratamiento curativo.
- . Infección extrahepática no controlada.
- . Tumor maligno extrahepático, primario o secundario.

## 2.3.- CONDICIONES QUE DIFICULTAN EL TRASPLANTE. CONTRAINDICACIONES RELATIVAS.

**Tabla 6.-** Factores de riesgo pretrasplante hepático

- . Edad biológica avanzada.
- . Cirugía previa de abdomen superior.
- . Afectación multiorgánica grave.
- . Síndrome hepatorenal
- . Riesgo de complicación neurológica, epilepsia, aneurismas cerebrales.
- . Etiología por fallo hepático fulminante
- . Curso subfulminante del fallo agudo
- . Etiología por virus B
- . Etiología por virus C con RNA-VHC positivo en suero
- . Hepatocarcinoma
- . Alcoholismo con abstinencia reciente
- . Grado C de Child-Pugh (ver tabla 10)
- . Encefalopatía hepática
- . Insuficiencia renal con creatinina en suero de más de 2 mg/dl y aclaramiento menor de 50 ml/min.
- . Trombosis portal/hipoplasia/calcificación vena porta
- . Obesidad, malnutrición grave.
- . Diabetes mellitus con requerimientos de insulina
- . Retrasplante crónico
- . Trasplante combinado
- . Requerimiento de Unidad de Cuidados Intensivos.

### 3.- TRASPLANTE EN ENFERMEDADES COLESTÁSICAS

#### 3.1.- CIRROSIS BILIAR PRIMARIA

La cirrosis biliar primaria (CBP), enfermedad crónica del hígado de naturaleza colestática, está causada por una destrucción progresiva de los conductillos biliares intrahepáticos. Su origen es probablemente autoinmune y afecta mayoritariamente a mujeres de 30 a 60 años de edad.

Tiene una fase asintomática que puede durar muchos años, hasta la aparición de una serie de síntomas de los que el prurito es el más importante. En esta fase la bilirrubina permanece normal o discretamente elevada. Finalmente se establecen datos clínico analíticos de insuficiencia hepática, con complicaciones graves, que reducen drásticamente la expectativa de vida de estos pacientes.

No existe tratamiento médico que mejore la supervivencia de estos pacientes. Diversas situaciones pueden conducir a la necesidad de THO: ascitis de difícil control, peritonitis bacteriana espontánea y enfermedad ósea grave. La hemorragia digestiva varicosa indica la necesidad de trasplante, a menos que aparezca en una fase precoz. El prurito intratable y la astenia invalidante son indicaciones de THO por afectar marcadamente a la calidad de vida (Tabla 7) <sup>5</sup>.

**Tabla 7.-** Indicaciones de trasplante ortotópico hepático (THO), en la cirrosis biliar primaria (CBP).

Es suficiente cumplir uno de los siguientes criterios:

1. Bilirrubina sérica superior a 6 mg/dl
2. Disfunción hepática grado B/C de Child-Pugh
3. Hemorragia digestiva aguda varicosa en grado B/C de Child
4. Prurito intratable/astenia invalidante
5. Enfermedad ósea grave/osteodistrofia
6. Desarrollo de hepatocarcinoma (ver THO en tumores)
7. Ascitis/peritonitis bacteriana espontánea
8. Los criterios de las hepatopatías parenquimatosas.

Los modelos matemáticos pronósticos basados en análisis multivariante, que permiten cuantificar la expectativa de vida de estos pacientes, han demostrado que la bilirrubina es el dato de mayor valor pronóstico y por encima de 6 mg/dl debe indicarse el trasplante, porque éste ofrece una expectativa de vida mayor que la decisión de no trasplantar <sup>6</sup>.

Una vez trasplantados la supervivencia es del 75% a los 5 años, netamente superior a la esperada según la historia natural de esta enfermedad, además de mejorar la calidad de vida de manera ostensible <sup>5,6</sup>.

Las cifras de supervivencia se relacionan con el grado de disfunción hepática pretrasplante, y de nuevo es la bilirrubina el mejor predictor de mortalidad postrasplante, en torno al 50% en el primer año cuando es superior a 19 mg/dl pretrasplante, pues esta disfunción hepática sostenida en el tiempo habrá condicionado alteraciones extrahepáticas en el estado de salud con el que estos pacientes llegan al trasplante <sup>7</sup>.

### **3.2.- COLANGITIS ESCLEROSANTE PRIMARIA**

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una enfermedad crónica de naturaleza colestásica y causa desconocida. Se produce una destrucción por necrosis e inflamación de la vía biliar intra y extrahepática. Afecta a varones jóvenes y conduce a cirrosis biliar.

Son frecuentes los episodios de colangitis y pueden producirse también complicaciones hemorrágicas debidas a la hipertensión portal. En un 75% de los casos se asocia a enfermedad inflamatoria crónica intestinal, que no limita la indicación y realización de THO.

En un porcentaje variable entre el 5 y el 25% de los casos puede desarrollarse un colangiocarcinoma, cuyo hallazgo contraindica el THO por el riesgo casi universal de recidiva. Debido a esta potencial evolución se hace aconsejable no retrasar el momento del trasplante <sup>8</sup>.

La historia natural de esta enfermedad también se ha intentado perfilar con diversos modelos pronósticos. En ellos se concluye que la cifra de bilirrubina y la evolución a colangiocarcinoma son factores determinantes en la expectativa de vida, y por tanto en la indicación de THO <sup>9,10</sup>.

El THO es el tratamiento de elección en la fase de cirrosis biliar e insuficiencia hepática avanzada. De manera específica la colangitis de repetición en esta enfermedad es indicación de trasplante. La supervivencia de estos pacientes trasplantados es del 75% a los 5 años <sup>6</sup>.

### **3.3.- OTRAS COLESTASIS**

Aunque es una indicación muy poco frecuente puede desarrollarse una cirrosis biliar secundaria en relación con cirugía de la vía biliar complicada (estenosis postquirúrgicas, lesión de la vía biliar postcirugía de la hidatidosis, etc.). Estos casos comportan un mayor riesgo quirúrgico y deben ser cuidadosamente evaluados. La elección del momento quirúrgico es superponible al descrito para la CBP.

Con frecuencia mucho menor, casi anecdótica, puede considerarse al trasplante de hígado para otras causas de colestasis, como la enfermedad de Caroli, en que una dilatación quística de la vía biliar intrahepática puede conducir a colangitis de repetición, que termina en una disfunción hepática grave.

#### 4.- INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DE TRASPLANTE EN ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA PARENQUIMATOSA

Cuando una enfermedad tóxica o viral conduce a cirrosis descompensada la supervivencia se reduce a 1-3 años, por lo que es en esta situación cuando se realiza la indicación del THO.

La clasificación de Child-Pugh <sup>11</sup> (tabla 8) realizada en cirróticos tiene valor pronóstico en cuanto a su gravedad y expectativas de supervivencia, y los divide en tres grados, A, B y C. En el grado A existen datos que muestran una supervivencia del 75-100% a los 3 años, el B del 40-85% y el C del 20-45%.

**Tabla 8.-** Clasificación de Child-Pugh.

<b>Parámetro</b>	<b>1 punto</b>	<b>2 puntos</b>	<b>3 puntos</b>
Albúmina	> 3,5 g/dl	2,8-3,5 g/dl	< 2,8 g/dl
Bilirrubina	< 2 mg/dl	2-3 mg/dl	> 3 g/l
Encefalopatía	no	I-II	III-IV
Ascitis	no	leve-moderada	a tensión
Tiempo de protrombina (> seg. del control)	1-4	5-6	> de 6

\* Para determinar los grados se van sumando los puntos correspondientes según la situación del paciente con respecto a cada uno de los diferentes parámetros. Grado A: 5-6 puntos. Grado B: 7-9 puntos. Grado C: más de 10 puntos.

Según esta clasificación, un paciente cirrótico en grado A o B (hasta 8 puntos) debe ser remitido al hepatólogo para ser evaluado, mientras que un grado C o B (a partir de 8), es indicación de THO. Otros parámetros tienen un valor pronóstico independiente para la supervivencia y se recogen en la tabla 8. Su aparición supone una disminución de la supervivencia del 50% en 2 años, por lo que son indicación de THO <sup>12,13</sup>.

**Tabla 9.-** Indicaciones de THO en cirróticos.

<p>Cirrosis que cumpla alguna de éstas características:</p> <p>Grado B o C de Child-Pugh</p> <p>Tensión arterial media &lt; 85 mm Hg</p> <p>Hiponatremia (Na sérico &lt; 135 mEq/l)</p> <p>Filtrado glomerular &lt; 50 ml/min</p> <p>Sodio urinario &lt; 10 mEq/24 horas</p> <p>Tendencia a la desnutrición severa</p> <p>Antecedentes de peritonitis bacteriana espontánea.</p>
--

El grupo de cirróticos de etiología alcohólica presenta dos características singulares. La primera es que forman el mayor volumen en cuanto a número de pacientes trasplantados, y la segunda es que si se deja realmente de beber alcohol 6 meses antes del trasplante, de una manera objetiva y controlada medicamente, la supervivencia del THO supera el 80% al año, y la recaída en el alcoholismo postrasplante es menor del 10%.

## **5.-TRASPLANTE EN HEPATITIS VIRALES**

### **5.1.-HEPATITIS VIRAL B**

La hepatitis viral B puede requerir trasplante por el desarrollo de enfermedad hepática terminal o por fallo hepático fulminante (FHF). Sin embargo, las enfermedades hepáticas secundarias a este virus constituyen una indicación de trasplante cuestionada por algunos centros trasplantadores.

La falta de unanimidad se debe a que estos casos, y más en aquellos que presentan signos de replicación viral, definidos por la presencia de DNA-VHB y HBeAg<sup>14,15</sup>, pueden llegar a producir una recidiva viral sobre el injerto, responsable de que la supervivencia sea de un 43% a los 24 meses, frente al 75% en los trasplantados sin replicación viral. Dicha recidiva viral se sigue de hepatitis aguda sobre el injerto, cirrosis, e incluso carcinoma hepatocelular (CHC).

En un intento de disminuir la recidiva sobre el injerto, varios centros han utilizado inmunoprofilaxis continua con gammaglobulina hiperinmune B (HBIG), pero sus resultados han sido contradictorios<sup>16,17</sup>. El mejor resultado se ha registrado en pacientes con escasa replicación viral pretrasplante y profilaxis durante 1 año postrasplante, frente a los pacientes que no recibían profilaxis.

En cualquier caso, la presencia de DNA-VHB pretrasplante predice una mala evolución, porque la recidiva en el injerto suele conducir, con mayor rapidez que en los pacientes no trasplantados, a una insuficiencia hepática fatal postrasplante<sup>18</sup>.

La contraindicación fundamental para el THO en los pacientes con hepatopatías crónicas terminales de etiología viral B, es pues, la existencia de replicación viral activa demostrada mediante la presencia de HBeAg y DNA-VHB<sup>23</sup>.

### **5.2.- HEPATITIS VIRAL C**

Es la infección viral que con más frecuencia conduce al trasplante hepático, y se debe a que tiene una mayor evolución a la cronicidad. Al mismo tiempo, constituye una de las principales causas de disfunción del injerto por recidiva de la enfermedad, y además actualmente no existe la posibilidad de realizar inmunoprofilaxis pasiva<sup>19,20</sup>.

Si el paciente tiene RNA-VHC pretrasplante, la recidiva en el injerto será del 100%. Sin embargo, a diferencia de la hepatitis B, presenta una mejor evolución en el tiempo y la supervivencia a los 5 años puede ser incluso del 70%, a pesar de volver a presentar cirrosis. La mejor evolución podría ser explicada porque en estos casos seguidos durante 5 años, el paciente desarrolla de nuevo cirrosis pero no insuficiencia hepática<sup>21,22</sup>.

En los pacientes con replicación viral demostrada mediante determinación de RNA del virus C por PCR, no existe contraindicación "absoluta" de realizar THO. No obstante, el alto porcentaje de recidiva en el injerto y la agresiva evolución de algunos pacientes obliga a ser cauto<sup>23</sup>.

En este sentido se puede esperar que en los próximos años aumente la tasa de retrasplante, que en parte se deberá a un incremento en el grado de hepatopatía crónica en trasplantados con hepatitis C con replicación viral presente.

## 6.- FALLO HEPATICO FULMINANTE

El fallo hepático fulminante (FHF) es una insuficiencia hepática aguda grave en sujeto con hígado previamente sano y que conduce a la aparición de encefalopatía antes de 8 semanas <sup>24</sup>. En España su causa más común es la infección viral, seguida de tóxicos. El FHF <sup>25</sup> presenta una mortalidad cercana al 75% <sup>24</sup>. Es mayor en España dónde el FHF por paracetamol, de pronóstico más favorable <sup>26,27</sup>, es más raro.

Frente a ello, el THO ha mejorado la supervivencia hasta el 60% al año <sup>28</sup>, y por tanto, es el tratamiento de elección del FHF cuando reúne criterios de indicación de trasplante.

Se debería extender la información de que cuando en la evolución de un paciente con hepatitis aguda, la actividad de protrombina disminuya hasta un 50% o menos, se debe consultar inmediatamente con un centro de trasplantes. Este contacto es obligatorio ante cualquier signo de encefalopatía, y no se debe retrasar la remisión del paciente, aunque no exista diagnóstico etiológico.

Los siguientes factores señalan una mala evolución con tratamiento conservador y por tanto indican la necesidad del trasplante (Tabla 10):

**Tabla 10.-** Indicaciones de THO en el FHF.

Factores de mala evolución con tratamiento conservador y que justifican la indicación de THO.
<ol style="list-style-type: none"><li>1. Etiología viral no A no B, fármacos distintos al paracetamol, toxinas.</li><li>2. Edad menor de 10 años o mayor de 40.</li><li>3. Intervalo entre aparición de ictericia y desarrollo de encefalopatía superior a una semana.</li><li>4. Bilirrubina mayor de 18 mg/dl (300 mmol/l)</li><li>5. Act. de protrombina inferior al 25% (después de vit K), o INR superior a 3.5</li><li>6. Niveles de factor V inferiores a 20% (menores de 30 años), o inferiores a 30% (mayores de 30 años).</li><li>7. Encefalopatía grados III-IV.</li><li>8. Si el tiempo de protrombina es mayor de 100 segundos o coexisten 3 o más de los factores anteriores, hay indicación de trasplante.</li></ol>
Factores de mala evolución en el FHF por paracetamol y que justifican la indicación de THO.
<ol style="list-style-type: none"><li>1. pH arterial menor de 7.3</li><li>2. Creatinina sérica mayor de 3.4 mg/dl</li><li>3. Actividad de protrombina inferior al 15%</li></ol>

**Tabla 11.-** Contraindicaciones de THO en el FHF.

<ol style="list-style-type: none"><li>1. Las generales para el trasplante hepático.</li><li>2. Deterioro neurológico irreversible.</li><li>3. Infección extrahepática no controlada.</li></ol>
--

## 7.- TUMORES

Los malos resultados a largo plazo debido a las recidivas hacen necesario un replanteamiento de esta indicación.

### CARCINOMA HEPATOCELULAR

El carcinoma hepatocelular (CHC) suele presentarse en el contexto de la cirrosis hepática y tiene muy mal pronóstico<sup>29</sup>. La probabilidad de que un paciente con cirrosis compensada desarrolle un CHC es del 20% al cabo de 5 años, y la expectativa de vida a partir del diagnóstico de este tumor es de 6 meses<sup>30</sup>.

Se considera que menos del 30% de los CHC son resecables<sup>31</sup>. En estos últimos casos hay que valorar que tras la cirugía el resto de hígado no resecado permanece con cirrosis, sigue evolucionando a insuficiencia hepática y, si vive lo suficiente, puede desarrollar otro hepatoma.

En los últimos años, algunos grupos han publicado, que la resección quirúrgica aún en tumores pequeños, solitarios, y seleccionados, en cirrosis hepáticas bien compensadas presentan un 100% de recidiva a los 5 años<sup>32</sup>. Por tanto, la resección parcial parece ser un tratamiento paliativo.

No obstante, algún grupo español<sup>33</sup> ha conseguido identificar un grupo "favorable" de pacientes en el que recomendarían la resección como primera indicación terapéutica. Este grupo "favorable", cuya primera opción terapéutica podría ser la resección quirúrgica del tumor, estaría formado por pacientes Child A portadores de un CHC único y menor de 3 cm de diámetro.

Si el tumor no es resecable y se decide trasplantar, los datos demuestran que el THO tiene un índice de recidiva tumoral inaceptablemente alto, que lo contraindica<sup>34</sup>.

No obstante, algunos estudios controlados no aleatorizados, comparando resección quirúrgica y THO en el CHC sobre cirrosis en casos seleccionados han mostrado unos resultados superiores con el THO<sup>35,36</sup>. Finalmente, los buenos resultados obtenidos con el THO en los CHC descubiertos incidentalmente en pacientes cirróticos, sugieren que el THO puede ser una indicación válida en pacientes muy bien seleccionados, donde sería imprescindible descartar las metástasis a distancia y la invasión extrahepática incluyendo los ganglios hiliares<sup>37</sup>.

En el diagnóstico de extensión tumoral intrahepático se pueden utilizar dos clasificaciones, la TNM<sup>38,39</sup> y la de Bismuth que se basa en el número de nódulos y el tamaño de los mismos<sup>36</sup>. La dificultad principal estriba en detectar todos los nódulos satélites, la presencia o ausencia de cápsula, el tamaño y la invasión vascular macroscópica, y en que el diagnóstico definitivo es postoperatorio. Por lo tanto, en general se considera que es de suma importancia valorar preoperatoriamente la función hepática utilizando la clasificación de Child-Pugh en la toma de decisiones (ver fig 10).

El método más sensible para determinar la extensión tumoral es la arteriografía con lipiodol y el TC-lipiodol<sup>38</sup>, que además permite la quimioembolización y produce grados muy importantes de necrosis tumoral del CHC. Además hay que considerar la gammagrafía ósea, el TAC craneal y toracoabdominal.

**Tabla 12.-** Clasificación TNM.

<p>Estadio tumoral:</p> <p>T1 Solitario &lt;2 cm sin invasión vascular</p> <p>T2 Solitario &lt;2 cm con invasión vascular microscópica</p> <p>    Solitario &gt;2 cm sin invasión vascular</p> <p>    Múltiple unilobar &lt;2 cm sin invasión vascular</p> <p>T3 Solitario &gt;2 cm con invasión vascular microscópica</p> <p>    Múltiple unilobar &lt;2 cm con invasión vascular</p> <p>    Múltiple unilobar &gt;2 cm sin invasión vascular</p> <p>T4 Múltiple bilobar</p> <p>    Invasión macroscópica rama principal venosa</p>
--

**Tabla 13.-** Indicaciones de trasplante en el carcinoma hepatocelular.

<p>Indicaciones de trasplante hepático.</p> <p>1. Se deben cumplir éstas características:</p> <p>    T1,T2,T3, sin metástasis ganglionares o a distancia</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor unilobular</li> <li>• Unico o con pocos nódulos satélites.</li> <li>• No invasión vascular macroscópica.</li> </ul> <p>2. Según tamaño y número de los nódulos:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor unilobular</li> <li>• Menos de 3 cm de diámetro</li> <li>• Menos de 3 nódulos</li> </ul>
---

**Tabla 14.-** Contraindicaciones de trasplante hepático en el carcinoma hepatocelular por el alto grado de recurrencia.

<p>1. Los que no cumplan las condiciones anteriores.</p> <p>2. Las contraindicaciones generales de THO.</p> <p>3. Tumores bilobulares, multicéntricos, o difusos.</p> <p>4. Invasión vascular macroscópica de una rama principal de la vena porta, o de la suprahepática o con fístulas arteriovenosas.</p>
---

**Tabla 15.-** Factores de mal pronóstico pretrasplante:

- |   |
|---|
| <ol style="list-style-type: none"><li>1. Alfafetoproteína mayor de 400 ng/l.</li><li>2. Ausencia de cápsula tumoral.</li><li>3. Invasión vascular microscópica.</li></ol> |
|---|

El **hepatocarcinoma fibrolamelar** es una variedad de CHC que presenta crecimiento menos agresivo, aunque alcanza grandes tamaños, acostumbra a afectar a gente más joven y sin antecedentes de hepatopatía. El mejor tratamiento es la resección hepática parcial. Pero en caso de afectar ambos lóbulos, siempre que no exista enfermedad extrahepática o metástasis a distancia, el THO ha conseguido resultados a largo plazo mejores que en las otras variedades de CHC <sup>39</sup>.

## **COLANGIOCARCINOMA**

Puede presentarse en su variedad intraparenquimatosa o distal que es indistinguible del CHC excepto por la biopsia y la ausencia de elevación de alfafetoproteína. En cuanto a la extensión tumoral se recomienda seguir las mismas reglas que para el CHC, debiendo reservarse el THO para aquellos tumores únicos o unilobulares sin metástasis a distancia, ausencia de invasión extrahepática o ganglionar y que no sean resecables mediante hepatectomía parcial.

La variedad escirra del colangiocarcinoma o tumor de Klastkin, aunque es de crecimiento lento tiene muy mal pronóstico porque invade rápidamente estructuras vasculares vecinas. Su lugar de presentación más habitual es la bifurcación de los conductos hepáticos y por tanto la resección quirúrgica es difícilmente completa. Todas las publicaciones que hacen referencia al THO como alternativa terapéutica, aunque presentan unos buenos resultados a corto plazo, tienen un porcentaje de recidivas a largo plazo inaceptablemente altos <sup>34,40,41</sup>. Así pues, el THO parece una alternativa poco aconsejable, excepto en casos excepcionales en que sean descubrimientos incidentales en el contexto de una colangitis esclerosante y que en la intervención se descarte invasión ganglionar <sup>42</sup>.

## **METÁSTASIS DE TUMORES ENDOCRINOS**

Estos tumores pueden afectar al tubo digestivo (carcinoides, insulinoma, glucagonoma, feocromocitoma y otros apudomas) su crecimiento es muy lento, aunque la clínica sistémica por ser tumores secretores puede ser muy molesta para el paciente. La exéresis quirúrgica del tumor principal, si existen metástasis hepáticas, no frenará la sintomatología.

El THO consigue buenos resultados (50-60% de supervivencia a los 5 años) en este tipo de metástasis de crecimiento lento, con mejora aceptable de la sintomatología. No obstante, debido a la escasez de injertos hepáticos el THO debería reservarse para aquellos casos sintomáticos en que el tumor principal esté controlado por la cirugía, no exista enfermedad extrahepática y las metástasis sean sintomáticas y no respondan a otras terapéuticas.

## **8.- TRASPLANTE HEPÁTICO PEDIÁTRICO**

### **8.1.- INDICACIONES**

En los niños la principal indicación de trasplante es la atresia biliar extrahepática (30-40%), y en segundo lugar las enfermedades metabólicas (20%), siendo las más frecuentes el déficit de alfa 1 antitripsina, el síndrome de Alagille, y la tirosinemia. Los trasplantes por hepatitis viral son menos frecuentes y rara vez por cronicidad sino por fallo hepático fulminante (20%). Finalmente las colestasis intrahepáticas suponen un 10% <sup>41,44</sup>.

#### **Atresia biliar extrahepática (ABEH).**

Afecta a 1 de cada 8.000 nacidos y precisa del trasplante en un 80% de los casos. La obliteración de la vía biliar puede solucionarse con una portoenterostomía en las primeras 8-12 semanas de edad, pero suele coexistir una lesión fibrosa portal progresiva que conduce a cirrosis, hipertensión portal e insuficiencia hepática <sup>45</sup>.

Trás la portoenterostomía, un 20% de los niños evolucionan con desaparición de la ictericia y pronóstico más favorable. No obstante, persistirá un grado variable y progresivo de fibrosis e hipertensión portal que cuando produzcan manifestaciones como hemorragia digestiva, ascitis o datos bioquímicos de insuficiencia establecerán la indicación de trasplante.

En la atresia biliar los datos funcionales de insuficiencia hepática se manifiestan en estadios muy terminales, y por tanto, no son buenos marcadores. La necesidad de trasplante debe basarse en el grado de ictericia postportoenterostomía <sup>46</sup>.

#### **Colestasis intrahepáticas genéticas e idiopáticas**

El trasplante se considera si las manifestaciones colestásicas son refractarias al tratamiento médico, y condicionan una mala calidad de vida por la sumación de prurito, malnutrición, hiperlipemia, xantomatosis, osteopatía y neuropatía.

#### **Enfermedades metabólicas**

Se pueden dar tres casos diferentes:

- Enfermedades originadas por un déficit enzimático hepático con repercusión sólo hepática (p.e. tirosinemia tipo I). En este caso el trasplante será curativo.
- Cuando el defecto radica en el hígado pero la lesión repercute en otro órgano (oxalosis, déficit de glucuronil-transferasa, alteraciones del ciclo de la urea) el trasplante hepático está indicado para prevenir la lesión extrahepática.
- Cuando existe un déficit enzimático multiorgánico hay poca experiencia sobre la capacidad del trasplante para atenuar la enfermedad extrahepática, y por tanto no parece estar indicado.

Entre las metabopatías hepáticas de la infancia, la más frecuente es el déficit de alfa-1-antitripsina. Aunque muchos de estos pacientes no necesitarán trasplante, éste estará indicado cuando la colestasis se mantenga desde el nacimiento con signos de hipertensión portal precoz, o bien ésta sea tardía pero progresiva.

El trasplante ha constituido el tratamiento fundamental de la tirosinemia tipo I. Sin embargo, dados los buenos resultados preliminares observados desde el año 1992 con NTBC, un bloqueante de la vía metabólica de la tirosina en un paso anterior al afectado en la enfermedad, la indicación de trasplante queda restringida a los niños sin respuesta a este tratamiento y a aquellos que han desarrollado un hepatocarcinoma.

El trasplante hepático en la fibrosis quística es más reciente debido a la habitual presencia de compromiso de la función pulmonar, que en muchos casos plantea la necesidad de trasplante pulmonar, generalmente antes del hepático. La enfermedad conduce a cirrosis en un 25% de los casos.

Cómo en el caso del adulto, el fallo hepático fulminante conlleva una elevada mortalidad, y el trasplante se considera la única medida terapéutica que incide claramente en una mejoría de la supervivencia<sup>47,48</sup>.

En general, los resultados de supervivencia obtenidos con THO en los niños son mejores (80% al año y a los 5 años) que en los THO en adultos.

## **8.2.- CONTRAINDICACIONES**

Como en el adulto, la existencia de infección sistémica, enfermedad extrahepática no hepatodependiente (progresiva y sin tratamiento eficaz), y presencia de VIH suponen contraindicación de trasplante.

## 9.- RETRASPLANTE

El trasplante hepático (RTH) es una alternativa, que ha supuesto una mejoría significativa en la supervivencia de los pacientes con disfunción grave del injerto.

El trasplante se utiliza con más frecuencia en las series norteamericanas (12-30%)<sup>49,50</sup> que en las españolas (10%). El caso español podría explicarse porque el grueso de los trasplantes comenzaron más tarde, con mejores índices de morbilidad quirúrgica y supervivencia. Estas cifras tienden a disminuir si la indicación de THO es precoz y se lleva a cabo en pacientes muy seleccionados.

La supervivencia del primer trasplante (78-70%), disminuye hasta el 50-40% al año y a los 5 años con el trasplante múltiple (figura 5).

Debido a la disminución tan importante en la supervivencia a partir del segundo trasplante y a la limitada disponibilidad de órganos, debe valorarse la no realización de más de un trasplante e incluso contraindicarlo en determinadas circunstancias (Tabla 16).

**Tabla 16.-** Retrasplante hepático (RTH).

Puede ser indicación de trasplante (RTH):
Fallo hepático primario (1ª semana postrasplante) Trombosis arterial precoz o tardía Complicaciones biliares sin otra alternativa terapéutica Rechazo ductopénico con pérdida de conductos biliares Recidiva de enfermedades colestásicas Complicación técnica solucionable con el RTH
Contraindicación de trasplante:
Recidivas virales B y precoz C sobre el injerto, aunque se asocien otras complicaciones teóricamente solucionables con el RTH. Existencia de sepsis Daño neurológico (encefalopatía grado III-IV) Fracaso de 2 o más órganos Recidiva tumoral

Un 20-25% de niños trasplantados precisan trasplante por imposibilidad de control médico o quirúrgico de las complicaciones del injerto. Las principales indicaciones son la trombosis de la arteria hepática, el daño primario o isquémico del injerto y el rechazo crónico. Se contraindica únicamente cuando existe un daño neurológico irreversible.

## **10 .-CRITERIOS DE PRIORIDAD PARA TRASPLANTE Y RETRASPLANTE HEPÁTICO.**

La naturaleza necesariamente limitada de recursos destinados a la atención sanitaria ha obligado, obliga y obligará, a elegir entre opciones, a jerarquizar las necesidades según su importancia, para así asignar correctamente esos recursos. Así se pretende responder al principio ético de equidad que rige en todos los Sistemas Sanitarios Públicos avanzados.

Esta necesidad de optar, que es angustiosa e importante siempre, resulta particularmente relevante en el caso de los trasplantes de órganos, situación en la que la limitación de recursos no siempre viene dada por restricciones económicas, sino por el inevitable techo de la oferta de donantes con independencia de los medios que se quieran dedicar a esa actividad. Siempre habrá un desajuste entre el número de órganos disponibles y el de potenciales receptores, lo que obliga a establecer criterios y principios con arreglo a los cuales elegir a los mejores receptores de entre todos los posibles.

El principio general universalmente aceptado es que el órgano disponible debe ser trasplantado al receptor que en ese momento pueda obtener mayor beneficio, supuesto que la operación sea técnica y logísticamente posible.

Partiendo de ese principio en España se trabaja con dos criterios mayores aceptados por todos los equipos dedicados al trasplante hepático. Tales criterios son:

A) El órgano disponible debe destinarse en un primer nivel de prioridad a aquel paciente que, teniendo una esperanza razonable de supervivencia, presente un riesgo de fallecimiento inmediato si no accede rápidamente a un trasplante hepático.

B) Supuesto que no haya ningún caso en la situación anterior, el órgano disponible debe asignarse a aquel paciente en el que las posibilidades de éxito teórico, medida en años de supervivencia tras el trasplante sean mayores.

Utilizando estos criterios se ha construido la escala de prioridades, y dentro de ella la Urgencia Cero, situación clínica tal que produciría la muerte si no se accede con rapidez a un trasplante hepático que permita asegurar posibilidades de éxito. En esta situación se incluye la insuficiencia hepática aguda grave en ausencia de hepatopatía previa, y el retrasplante en los primeros siete días (fallo primario del injerto). En estos casos hay prioridad nacional con unos criterios claros y revisados anualmente (suponen casi un 10% de los trasplantes anuales).

Los donantes infantiles se destinan a receptores infantiles en ausencia de otro receptor en el que se den simultáneamente las dos prioridades anteriormente citadas. Serán los que más beneficios en años de vida ganados van a obtener.

Es preciso sin embargo avanzar en el conocimiento de resultados para poder aplicar prácticamente con mayor extensión el segundo criterio mayor.

No parece lógico, ni ético, asignar por ejemplo, un hígado a un paciente con una probabilidad de supervivencia del 30% a los 5 años, si existe receptor en el que esa probabilidad sea del 80 ó 90%.

Existen dificultades técnicas y organizativas para llevar hasta sus últimas consecuencias el desarrollo de ese criterio, pero ello no justifica el que se renuncie a su aplicación.

En todo caso y como se ha señalado más arriba el pre-requisito insoslayable para establecer escalas correctas de priorización es el conocimiento de resultados en cada una de las categorías de pacientes trasplantados en nuestro propio país.

Dentro de la idea de mejorar las probabilidades de éxito teóricas, en España se utilizan criterios de prioridad territorial. Éstos consisten en aproximar lo mas posible donación y trasplante con tres objetivos fundamentales.

- Disminuir el tiempo de isquemia fría en beneficio de los resultados.
- Disminuir los desplazamientos con disminución de riesgos y costes.
- Promover la donación al aproximar el proceso donación-trasplante.

## **11.- RESUMEN Y CONCLUSIONES.**

### **11.1.-RESUMEN**

1.- El trasplante hepático ortotópico (THO) consiste en extraer el hígado enfermo y colocar en su lugar un hígado sano procedente de un donante. Para algunas hepatopatías progresivas irreversibles supone la posibilidad de curación (en niños, y en cirróticos alcohólicos), en otros casos es un tratamiento debatido (hepatitis viral con replicación y tumores).

2.- Presenta un riesgo de mortalidad no despreciable, aunque desde 1988-89, se han producido cambios en la indicación, técnicas quirúrgicas y en los agentes inmunosupresores, que han mejorado la supervivencia hasta llegar al 78% al año.

3.- En España desde 1984 se han realizado 2.708 THO, el 85% desde 1989, viviendo actualmente 1.980 receptores de injertos hepáticos. En 1994 murieron 8.000 personas por cirrosis hepática, y hubo 712 donantes de hígado. Aunque no todas las cirrosis sean indicación de trasplante, existe mayor número de candidatos que donantes, por lo que 60 pacientes en lista de espera fallecieron en 1994 sin haber podido obtener un órgano.

4.- Estas donaciones de órganos y trasplantes de hígado suponen las tasas por millón de habitantes más elevadas del mundo. Precisamente haber llegado a estas tasas junto a una tendencia de menor mortalidad en las patologías clásicamente suministradoras de injertos, harán muy difícil que aumente el número de THO.

5.- En España no existe registro oficial de trasplantes. Para realizar una comparación de indicaciones o de supervivencia, se utilizan datos del registro europeo (ELTR) y de diferentes series españolas comunicadas o publicadas.

6.- Según datos facilitados por la Organización Nacional de Trasplantes, se ha ido consiguiendo una mejor tasa de supervivencia, que en los años 1989 a 1994 en adultos es del 70% a los 5 años y en niños del 80%. En los THO urgentes la supervivencia al año es menor, 50-60%, que en los programados.

7.- El grueso de las indicaciones de THO en adultos son la cirrosis (75%), y a mucha distancia los demás: retrasplante, fallo hepático fulminante, tumores. En los niños destacan la atresia de vías biliares (30%), retrasplante (25%), fallo hepático fulminante (21%), metabólicas (15%), y otras.

8.-Respecto a la supervivencia en los diferentes subgrupos de patologías se conocen los siguientes datos:

- Los resultados obtenidos por los diferentes equipos de trasplante hepático españoles en la supervivencia del subgrupo de cirrosis son similares al registro europeo de trasplantes (ELTR): 76% al año y del 70% a los 5 años.

- En la cirrosis por hepatitis B, con replicación viral pretrasplante, se puede producir una recidiva viral sobre el injerto, responsable de que la supervivencia sea de un 43% a los 24 meses, frente al 75% en los trasplantados sin replicación viral.
- En la cirrosis por hepatitis C, con replicación viral pretrasplante, la recidiva en el injerto será del 100%. Pero, a diferencia de la hepatitis B, presenta una mejor evolución en el tiempo y la supervivencia a los 5 años puede ser incluso del 70%, a pesar de volver a presentar cirrosis.
- En todas las series el fallo hepático fulminante tiene una disminución rápida de supervivencia en el primer año, pero pasada esta etapa se mantiene con un 55% a los 5 años.
- A diferencia del registro europeo, en algunas series españolas la supervivencia es algo mayor en los trasplantados por carcinoma hepatocelular, pudiendo estar relacionado con una mejor selección y quimioembolización previa de los tumores.
- Los resultados obtenidos por el THO en niños son mejores que en el adulto con una supervivencia del 80% al año y a los 5 años.

9.- En definitiva la supervivencia del THO depende de la indicación correcta y selección precoz del paciente, la ausencia de contraindicaciones, la compatibilidad de los injertos, la técnica quirúrgica programada frente a la urgente, la utilización adecuada de los inmunosupresores y la detección precoz de fallo del injerto e indicación de retrasplante.

10.-En España existe menor tasa de retrasplante (10%) que en Europa o Estados Unidos (12-16%) y mayor supervivencia al año (62,5% frente al 50%). Diferencias que podrían estar relacionadas con el menor tiempo que llevan funcionando el grueso de los injertos hepáticos de pacientes españoles, y con la mayor supervivencia obtenida por todos los equipos desde 1988-89.

11.-En el Sistema Nacional de Salud la Seguridad Social el coste económico del acto quirúrgico y cuidados en el primer mes postrasplante hepático varía entre 5.7 y 8.5 millones de pts. A partir del primer año del THO el coste es similar al trasplantado renal. El coste del tratamiento conservador de un paciente cirrótico terminal puede llegar a ser similar al del THO.

12.-Ocho de las 17 Comunidades Autónomas españolas (CCAA) disponen de 17 equipos de trasplante hepático. Existen variaciones significativas en el número de indicaciones de THO por habitante entre las diferentes CCAA y también en el número de THO realizados.

13.-Estas diferencias sugieren que se avance en la línea de armonizar los criterios de selección de las hepatopatías susceptibles de trasplantar, en todo el Estado, con la intención de garantizar la equidad en el acceso al trasplante. Asimismo se debería avanzar en la adecuada priorización de los candidatos a esta terapéutica, con el objetivo de mejorar el aprovechamiento de los injertos y la supervivencia de los receptores.

14.-En general, el THO está indicado en una persona con enfermedad hepatobiliar progresiva e irreversible cuando se hayan agotado otras terapéuticas, y cuya esperanza de vida al año sea inferior a la del propio trasplante. Estas enfermedades son colestasis crónicas, cirrosis de origen no biliar, insuficiencia hepática aguda, tumores hepáticos y alteraciones congénitas.

15.-Las contraindicaciones absolutas de trasplante hepático son el alcoholismo o adicción a drogas activas, la infección por el virus de inmunodeficiencia humana, la insuficiencia o disfunción grave de otro parénquima que no sea tributario de tratamiento curativo, la infección extrahepática no controlada y el tumor maligno extrahepático, primario o secundario. No obstante existen otros factores que pueden dificultar el trasplante.

16.-Estas indicaciones y contraindicaciones generales del THO, están sujetas a modificaciones que dependen de la situación clínica de cada paciente, el diagnóstico y repercusión sistémica de su patología y el momento adecuado para recibir el injerto hepático. Estos factores condicionan y matizan cada una de las indicaciones de THO y han sido revisados a lo largo de este informe. Por otra parte la limitación en la disponibilidad de órganos para trasplante han obligado a establecer criterios de prioridad, que también han sido contemplados en el informe (figura 11).

## **11.2.- CONCLUSIONES**

1.-Existen mayor número de candidatos a trasplante hepático que donantes. Estos no van a aumentar mucho más por encima de las cifras actuales, mientras que el número que se puede esperar de THO en los próximos años se situará alrededor de 600-800 casos anuales, por lo que habrá pacientes que pueden fallecer en lista de espera. Por tanto hay que establecer criterios estrictos de selección.

2.-La supervivencia global de los pacientes con THO es buena si la comparamos con Europa o Estados Unidos (70% a los 5 años y del 80% en niños). La supervivencia es menor en los THO urgentes, que en los programados, por lo que se debería detectar más precozmente la insuficiencia hepática e indicar el trasplante. Asimismo, se deberá intentar detectar precozmente el fallo del injerto para indicar o no retrasplante.

3.-La mayor cantidad de recursos se deberían utilizar en los THO con mejores resultados, como en las cirrosis alcohólicas (con abstinencia comprobada), colestásicas y en todas las indicaciones en niños. Otros THO con resultados aceptables son el fallo hepático fulminante, las enfermedades por VHB sin replicación viral, y VHC.

4.-Los recursos disponibles deben restringirse en las indicaciones de trasplante, y de retrasplante, con peores resultados como los casos de VHB con replicación viral y en los tumores, salvo que cumplan los criterios de indicación. Los tumores presentan resultados mediocres o incluso inaceptables a largo plazo debido a las recidivas. Por tanto, no se puede justificar la indicación de trasplante hepático en aquellos pacientes que presenten contraindicaciones absolutas, para no crear falsas expectativas y graves problemas tanto en el paciente como en los familiares.

5.-En el colangiocarcinoma y metástasis hepáticas de otros tumores está contraindicado el trasplante. Asimismo, salvo situaciones excepcionales está contraindicado el THO en las metástasis endocrinas.

6.-Los médicos deberían conocer la posibilidad de tratamiento con THO y el pronóstico en las diferentes indicaciones con el fin último de disminuir las diferencias entre CCAA y aumentar la equidad en la distribución de órganos.

7.-El sistema de priorización de pacientes se basa en 2 criterios mayores:

- 1.- Riesgo de fallecimiento inmediato si no se accede rápidamente a un trasplante hepático,
- 2.- Posibilidades de éxito, contabilizandolas en años de vida obtenidos.

Dentro de éstos criterios, la priorización territorial, intenta aproximar donación y trasplante para disminuir el tiempo de isquemia fría en beneficio de los resultados, disminuir los desplazamientos y promover la donación al aproximar el proceso donación-trasplante. Con el primer criterio se da prioridad al fallo fulminante y con el segundo a los receptores infantiles.

Es preciso avanzar en el desarrollo y aplicación del segundo criterio de priorización para lo que resulta imprescindible avanzar en el conocimiento de resultados a medio y largo plazo para cada una de las categorías de pacientes.

8.-Las menores tasas de retrasplante en España frente al resto de Europa o Estados Unidos y mayor supervivencia al año, podrían estar relacionadas con el menor tiempo que llevan funcionando los THO españoles. Por ello que se puede esperar, en nuestro país en los próximos años, un aumento en la proporción de retrasplante.

9.-El coste económico del THO varía entre 5.7 y 8.5 millones de pts. del año 1994. Este coste es similar al de los pacientes con cirrosis hepática descompensada. A partir del primer año, el coste disminuye siendo similar al del trasplante renal.

10.-Se hace imprescindible la institución de un Registro Español de Trasplantes Hepáticos, en orden a unificar la codificación, avanzar en el conocimiento de resultados a medio y largo plazo para cada una de las categorías de pacientes y analizar la utilización de los medios.

## 12.- BIBLIOGRAFIA

1. Rimola A. Trasplante hepático. *Med Clin (Barc)* 1991;97:388-394.
2. Cuervas-Mons V. Trasplante hepático. Barcelona, Sandoz Pharma SAE 1993.
3. Matesanz R. Presente y futuro de los trasplantes en España. *Rev Clín Esp* 1995:203-205
4. Organización Nacional de Trasplantes. Memoria-ONT 1994. *Rev Esp Trasp* 1995;4(2):65-75.
5. Benhamou Jp. Indications for liver transplantation in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1994;20:11S-13S
6. Wiesner RH, Porayko MK, Dickson ER, Gores GJ, LaRusso NF, Hay JE, Wahlstrom HE, et al. Selection and timing of liver transplantation in primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *Hepatology* 1992;16:1290-1299
7. Neuberger JM, Gunson BK, Buckels JAC, Elias E, Mc Master P. Referral of patients with primary biliary cirrhosis for liver transplantation. *Gut* 1990;31:1069-1072
8. Rosen CB, Nagorney DM, Wiesner RH, Coffey RJ jr, LaRusso NF. Cholangiocarcinoma complicating primary sclerosing cholangitis. *Ann Surg* 1991;213:21-25.
9. Wiesner RH, Grambsch PM, Dickson ER, Ludwig J, McCarty RL, Hunter EB, Fleming TR, et al. Primary sclerosing cholangitis: natural history, prognostic factors, and survival analysis. *Hepatology* 1989;10:430-436
10. Farrant JM, Hayllar KM, Wilkinson M, Kavani J, Portmann B, Westaby D, Williams R. Natural history and prognostic variables in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 1991;100:1710-1717.
11. Pugh RNG, Murray-Lyon IM, Dawson SL. et al. Transection of oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg* 1973; 60: 646-9
12. Llach J, Gines P, Arroyo V et al. Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems, and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites. *Gastroenterology* 1988; 94: 482-7
13. Tito L, Rimola A, Llach J, et al. Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: frequency and predictive factors. *Hepatology* 1988; 8: 27-31
14. Samuel D, Bismuth A, Mathieu D, et al. Passive immunoprophylaxis after liver transplantation in HBsAg positive patients. *Lancet* 1991; 337: 813-5.

15. Davies SE, Portman BC, O'Grady JG, et al. Hepatic histological findings after transplantation for chronic hepatitis B virus infection, including a unique pattern of fibrosing cholestatic hepatitis. *Hepatology* 1991; 113: 150-7.
16. Lauchart W, Muller R, Pichlmayr R. Immunoprophylaxis of hepatitis B virus reinfection in recipients of human liver allograft. *Transplant Proc* 1987; 19:2387-9.
17. Lauchart W, Muller R, Pichlmayr R. Long term immunoprophylaxis of hepatitis B virus reinfection in recipients of human liver allograft. *Transplant Proc* 1987; 19: 4051-3.
18. Samuel D, Muller R, Alexander G, et al. Liver transplantation in European patients with the hepatitis B surface antigen. *N Engl J Med* 1993; 329: 1842-7.
19. Rakela J. Hepatitis C viral infection in liver transplant patients: how bad is it really?. *Gastroenterology* 1992; 103, 1: 338-339.
20. McCaughan GW, O'Brien E, Sheil AGR. A follow up of 53 patients alive beyond 2 years following liver transplantation. *Journal of gastroenterology and Hepatology* 1993;8:569-573.
21. Müller H, Otto G, Goeser T, Arnold J, Pfaff E, Theilmann L. Recurrence of hepatitis C virus after liver transplantation. *Transplantation* 1992; 54,4:743-745.
22. Ferrell L, Wright T, Roberts J, Ascher N, Lake J. Hepatitis C viral infection in liver transplant recipients. *Hepatology* 1992;16,4:865-876.
23. Samuel D, Feray C, Bismuth H. Liver transplantation for chronic viral hepatitis. In: Arroyo V, Bosch J, Rodes J. *Treatments in hepatology* (eds) Masson. Barcelona 1995, pp. 195-202.
24. Lidofsky SD. Liver transplantation for fulminant hepatic failure. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22:257-269
25. Webberley M, Neuberger J. Changing indications in liver transplantation. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1994;8:495-515
26. O'Grady JG, Alexander GJM, Hayllar KM et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989;97:439-443.
27. Vickers C, Neuberger J, Buckers J et al. Transplantation of the liver in adults and children with fulminant hepatic failure. *J Hepatol* 1988;7:143-148.
28. Lake JR. Changing indications for liver transplantation. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22:213-229
29. Okuda K, Ohnishi K. *Neoplasms of the liver*. Tokio: Springer-Verlag, 3, 1987.

30. Escorsell A, Bruix J, Bru J, et al. Incidencia de carcinoma hepatocelular en pacientes con cirrosis hepática. Rentabilidad de la detección precoz. *Gastroenterol Hepatol* 1992;15:271-2
31. Bismuth H, Houssin D, Ornowsky J, Merrigi F. Liver resections in cirrhotic patients: A western experience. *World J Surg* 1986;10:311-317
32. Pichlmayr R, Ringe B, Wittekind C et al. Liver grafting for malignant liver tumors. *Transpl Proc* 1989;21:2403-2405
33. Fuster J, García-Valdecasas JC, Grande L, Tabet J, Bruix J, Anglada MT, et al. Hepatocellular carcinoma and cirrhosis. Results of surgical treatment in an European series. *Ann Surg*. (Aceptado para publicación).
34. Belghiti J, Panis Y, Farges O, Benhamou JP, Fekete F. Intrahepatic recurrence after resection of hepatocellular carcinoma complicating cirrhosis. *Ann Surg* 1991;214:114-117
35. Iwatsuki S, Starzl TE, Sheahan D et al. Hepatic resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 1991;214:221-229
36. Bismuth H, Chiche L, Adam R et al. Liver resection versus transplantation for hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients. *Ann Surg* 1993;218:145-153
37. Ringe B, WittekindC, Bechstein WO, Bunzendahl H, Pichlmayr R. The role of liver transplantation in hepatobiliary malignancy. A retrospective analysis of 95 patients with particular regard to tumor stage and recurrence. *Ann Surg* 1989:88-98
38. Valls C, Pamies JJ, Sancho C, et al. Computed tomography after lipiodol chemoembolization. *Eur Radiol* 1994;4:238-242
39. Jaurrieta E, Fabregat J, Figueras J, et al. Liver transplantation in hepatocellular carcinoma. *Transpl Int* 1992;5(S1):S196-S197
40. Iwatsuki S, Gordon RD, Shaw BWjr, Starzl TE. Role of liver transplantation in cancer therapy. *Ann Surg* 1985;202:401-407
41. Goldstein RM, Stone M, Tillery GW, et al. Is liver transplantation indicated for cholangiocarcinoma?. *Am J Surg* 1993;166:768-772
42. Miros M, Kerlin P, Walker N, harper J, Lynch S, Strong R. Predicting cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis before liver transplantation. *Gut* 1991;32:1369-1379
43. Jara P, Díaz MC, Hierro L, Camarena C, De la Vega A, Gasco C et al. Indications for selection for liver trasplantation in children. *Transplantation Proceedings* 1989,21:2450-2451.

44. Devictor D, Desplanques L, Debray D, Ozier Y, Dubousset AM, Valayer J, Houssin D, Bernard O, Huault G. Emergency liver transplantation for fulminant liver failure in infants and children. *Hepatology* 1992;16:1156-1162.
45. Laurent J, Gauthier F, Bernard O, Hadchouel M, Odievre M, Valayer J, Alagille D. Long term outcome after surgery for biliary atresia. Study of 40 patients surviving more than 10 years. *Gastroenterology* 1990;99:1793-1797
46. Whittington PF, Balistreri WF. Liver Transplantation in pediatrics: indications, contraindications and pretransplant management. *J Pediatr* 1991;118:169-177
47. Brant de Carvalho F, Reding R, Falchetti D, de Ville de Goyet J, de Hemptinne B, Sokal E, Otte JB. Analysis of liver graft loss in infants and children below 4 years. *Transplant Proc* 1991;23:1454-1455
48. De Ville de Goyet J, Hausleithner V, Reding R, Lerut J, Janssen M, Otte JB. Impact of innovative techniques on the waiting list and results in pediatric liver transplantation. *Transplantation* 1993;56:1130-1136
49. Ringe B, Neuhaus P, Lauchart W, et al. Experience with hepatic retransplantation. *Transplant Proc* 1986; 38: 366-94.
50. Shaw BWJr, Gordon RD, Iwatsuki S, et al. Hepatic retransplantation. *Transplant Proc* 1985; 17(1): 264-71.

## 13.- SUMMARY AND CONCLUSIONS.

### 13.1.- SUMMARY

1. Orthotopic Liver Transplantation (OLT), consist to remove the diseased liver of a person and replace it by a healthy one recovered from a donor. For some irreversible and progressive hepatopathies is the only way to cure (particularly in children and alcoholic cirrhosis). Otherwise is a debated treatment procedure (positive replication viral hepatitis, and tumors).
2. OLT presents a mortality risk not to be despised, although from 1988-1989 changes in the indications, in the surgical procedures and immunosupresors agents, conduced to improve the surviving rates as much as 78% in the first post-trasplant year.
3. In Spain from 1.984, 2.708 OLT have been made, 85% from 1989. Among them, actually live 1.980 hepatic receptors. Last year 8.000 persons with alcoholic cirrhosis died. Compared with these data, in the last year 712 hepatic donors were obtained. Although not all cirrhotic patients had indications for OLT, it is obvious that exists more candidates for transplantation than donors. So, during 1.994, 60 patients died while were included in the OLT waiting list.
4. The spanish data for organ donation, and liver trasplantation means the highest rates per million persons in the world. However it is difficult to increase the number of donors. First, because the rates are already very high and second, because the common causes of cerebral death are dropping.
5. There is not an Official Transplantation Registre in Spain. To compare or process data of indications or survival, data from European Liver Transplant Registre (ELTR), some published spanish series and those ones from a coordination centre, Organización Nacional de Trasplantes (ONT), are used.
6. Spanish National Trasplant Organization (ONT) data shows good surviving rates. Between 1.989-1.994 that rate reached 70% at the fifth post-trasplant year in adults, and 80% in children. Emergency versus programmed OLT presents a surviving rate of 50-60%, during the first year.
7. The main indication for OLT in adults was cirrhosis (75% of cases), and far behind retrasplantation, fulminant liver failure, and tumors. In chidren pointed out biliar atresia (30%), retrasplantation, fulminant liver failure, metabolic disorders and others.
8. Concerning to the surviving rates between different types of pathologies it is known the following data:
  - In the cirrhosis subgroup, the survival outcomes of the spanish liver trasplant teams are similar to the ELTR outcomes, 76% at the first year and 70% at the fith year.

- In hepatitis B cirrhosis, with positive viral pretransplant replication, it is possible to produce a viral relapse in the liver graft. This is responsible of a 43% survival at 24th month, compared with 75% in the liver graft receptor without viral replication.
  - In hepatitis C cirrhosis with positive pretransplant viral replication, the recidive in the graft will reach 100%. But unlike hepatitis B, hepatitis C presents better clinical course, and the survival at the fifth year could reach 70% in spite of the presence of a new cirrhosis.
  - All series of fulminant liver failure shows a quick surviving drop during the first post-transplantation year. In posterior years the surviving rate is maintained around 55%.
  - Unlike the OLT European Registre, the survival of the OLT in hepatocelular carcinoma in some spanish series is bigger. It could be due a better selection and a previous tumor chemoembolization.
  - OLT children outcomes are better than in adults, with a surviving rate of 80% at the first and the fifth post-trasplantation year.
9. Finally OLT surviving rate depends of a suitable indication, proper patient selection, contraindication absence, graft compatibilities, programmed versus emergency surgical procedures, right use of immunosupresor therapy agents, and quick graft failure sign detection with retransplantation procedure.
  10. In Spain exists a lesser retransplantation rate (10%), than in Europe or US (12-16%), and a better surviving rate at the first year (62% versus 50%). These differences could be related with the last period of time (1.989-1.994) in which were made most part of the spanish OLT and with the high survival rate that all the spanish OLT team have got from 1.988.
  11. In the spanish National Health System (SNS), the economic cost of each OLT surgical procedure and first post-trasplant month is around 55.000 \$ (47.000-67.000). Lessen when the team does 40 or more OLT per year. After the first post-trasplantation year the OLT cost is similar to renal trasplantatyion. The maintenance treatment cost of a terminal cirrhotic patient could be similar to the surgical procedure.
  12. Eight of the seventeen spanish Autonomic Communities (CCAA) have liver trasplantation teams, with a total of 17 teams. Between CCAA exists significative differences in indication and number of OLT performed, per inhabitant.
  13. These differences suggest that it is necessary to advance in the way for proper selection criteria of the hepatopathies susceptibles to trasplantation, with the aim to assure the equity of access to an OLT, if necessary. It needs also to advance to determine priorities of the candidates to this kind of therapy, with the aim to improve the graft management and the survival of the receptors.

14. OLT is indicated if a person has irreversible and progressive hepatobiliar disease, whether other therapeutic approaches has a lack of results and its hope of survival in the next 12 months is lesser than that obtained with OLT. Those diseases are chronic cholestasis, non biliary cirrhosis, fulminant liver failure and acute hepatic insufficiency, congenital disorders and some cases of liver tumors.
15. Absolute OLT contraindications are active alcoholism or drug addiction, human immunodeficiency viral disease, serious body tissue insufficiency without possible cure, non controled extrahepatic infection , and malignant primary or secondary extrahepatic tumor. Nevertheless, other factors could difficult the trasplant.
16. These OLT indications and contraindications could change depending of the individual clinical status, diagnosis, systemic extension and proper time to obtain the donor liver. These factors have a different weight in the OLT indication and are reviewed in this Technical Report. The limitations in the obtainig organ process has obliged to establish priority criteria, also reviewed in this Technical Report.

### **13.2.- CONCLUSIONS**

1. There are more candidates for Orthotopic Liver Trasplantatation (OLT) than donors of a healthy liver. Donors will not reach more than the actual amount (700 per year), while the number of OLT needs in the next years could be around 600-800 annual cases. Therefore some patients could die while included in the OLT waiting list. That issue make it necessary to establish stringent criteria selection.
2. The global survival of the spanish OLT patients is good (70% at the fifth year in adults, 80% in children) if comparation is established with European or US data. Because the surviving rate is better in programmed versus emergency OLT, efforts should be made to detect in a precocious state the hepatic insufficiency and then to indicate the trasplantation. Likewise it is necessary to detect quickly the primary fail of the graft, as a sygn of transplant reject and the need of indicating or not the retrasplantation.
3. The high amount of resources should be used in OLT with best prognosis, like in alcoholic cirrhosis (if withdrawal is confirmed), cholestatic diseases and all indications in children. Other OLT with acepatble outcomes are fulminant liver failure, non replication hepatitis B virus related diseases, and hepatitis C virus related diseases.
4. The disposable resources should be restricted in OLT with the worst prognosis, as in the positive replication hepatitis B virus related diseases, and tumors (except cases within the indication criteria). OLT in tumors presents middle or even unacceptable outcomes because relapses. Because it will produce false expectations both to the patient and to the family, is not justified to indicate an OLT in those patients with absolute contraindications.

5. In colangiocarcinoma and other tumor metastasis in liver, the trasplantation is contraindicated. Therefore OLT is contraindicated in endocrinological metastasis except in a very few defined situations.
6. In and out patient practitioners should know the therapeutical approach to OLT and the prognosis in its different indications. Its last aim is to lessen the OLT rate differences between Autonomic Communities and to increase the equity in organ distribution.
7. The patient prioritization system is based in two main criteria:
  - 1.- Immediate death risk if there is not a quick access to an OLT.
  - 2.- Succesfull outcome possibilities, in terms of years of life obtained.
8. Geographical prioritization is included in those main criteria. It tries to approach donors and trasplantation to reduce the graft cold ischaemic period in order to obtain better outcomes, to lessen the health officers travels, and to promote the act of donation because the physical approaching of the donation-trasplantation proccess. The first criteria means a priority for fulminant failure and the second one means the same to paediatric receptors.
9. To advance in the second criteria prioritization development is absolutely neccesary to know better the medium and large term outcomes for each one of the patients subgroups.
10. Lesser rate of retrasplantation and highest survival per year in Spain versus Europe and US could be related with the lesser time the liver trasplant is actually working in Spain. So, we could wait an increase in retrasplantation rate in next years in our country.
11. OLT economic cost range is between 47.000-67.000 \$ in 1.994. This cost is similar to the treatment of patients with descompensated liver cirrhosis. After first year the cost will reduce to figures close to the kidney trasplant.

An spanish official Liver Trasplant Registre is absolutely due in order to unify coding, to know medium and large term outcomes and to analyse the needed and the used resources .

## 14.- ABSTRACT:

### **Indications and contraindications of the liver trasplantation and retrasplantation.**

[Indicaciones y contraindicaciones del trasplante y del retrasplante hepático] (Dec 1995). Author(s): Sáenz A, Navarro A, Conde J, Matesanz R. Agency: AETS (Agencia de Evaluación de Tecnología Sanitaria), Madrid. Contact: Sáenz A. # pages / # references: 50 pgs / 45 refs. Price: Free. Language: Spanish. English summary: Yes. Technology: Liver Trasplantation / Liver Retrasplantation (LR)/ Orthotopic liver trasplantation (OLT). MeSH keywords: Chronic Liver disease / Orthotopic Liver Trasplantation / Cirrhosis / Biliary atresia / Retrasplantation. Purpose of assessment: This report is a joint initiative of the Spanish National Trasplant Organization (Organización Nacional de Trasplantes, ONT) and the Agency for Health Technology Assessment (Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, AETS). The aim of this report is the answering to the needs of the different liver trasplantation teams, to develop a basic text that contents the spanish`s today state of the liver trasplantation and retrasplantation, with its indications and contraindications and the priority criteria to access at these technological and surgical procedures.

Clinical review: Bibliographic review. Inhouse production, experts comments and external revision by all of the spanish liver trasplantation teams.

Cost / economic analysis: Cost analysis for OLT.

Primary data collection: Articles published since 1989 to 1994.

Data sources: Medline. Information synthesis. Contributions from different health care professionals from the OLT medical and surgical teams. External review.

Content of report / main findings: For some irreversible and progressive hepatopathies OLT is the only way to cure (particularly in children and alcoholic cirrhosis). Otherwise is a debated treatment procedure (positive replication viral hepatitis, and tumors). OLT presents a non negligible mortality risk, although from 1988-1989 changes conduced to improve the five year survival rate as much as 78%. The spanish data for organ donation, and liver trasplantation means the highest rates per million persons in the world. The main indication for OLT in adults was cirrhosis (75% of cases), and far behind retrasplantation, fulminant liver failure, and tumors. In children pointed out biliar atresia (30%), retrasplantation, fulminant liver failure, metabolic disorders and others. Spanish data shows good survival rates. That rate reached 70% at the fifth post-trasplant year in adults, and 80% in children. Urgent versus programmed OLT presents a survival rate of 50-60%, during the first year. Unlike the OLT European Registry, the survival of the OLT in hepatocelular carcinoma in some spanish series is higher. It could be due to a better selection and to a previous tumor chemoembolization. In the Spanish National Health System (SNS), the economic cost of each OLT surgical procedure included the first post-trasplant month is around 55.000 \$ (47.000-67.000).

Recommendation / Conclusion: The higher amount of resources should be used in OLT with the best prognosis, like in alcoholic cirrhosis (if alcohol withdrawal is confirmed), cholestatic diseases and all indications in children. Other OLT with acceptable outcomes are fulminant liver failure, non replication hepatitis B virus related diseases, and hepatitis C virus related diseases. A spanish

comprehensive Liver Trasplant Registry is now a fundamental need in order to unify coding, to know medium and large term outcomes and to analyse the need and the use of resources.

## ***FIGURAS***

**NOTA:** "para acceder a estas gráficas retorne a la hoja de presentación de este informe"

**NOTE:** "to see these graphs, please return to the presentation page of this report"

