

## Receptores de trasplante hepático de alto riesgo

V. Cuervas-Mons Martínez

Unidad de Trasplante Hepático. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. España.

Debido a los buenos resultados del trasplante hepático, cada año aumenta el número de pacientes que se incluyen en lista de espera. A pesar de las elevadas tasas de donación de hígados de cadáver y de las estrategias para aumentar el número de injertos disponibles para trasplante, tales como la partición hepática, el trasplante «en dominó», el uso de donantes añosos o el trasplante de donante vivo, existe una discrepancia entre el número de candidatos potenciales a trasplante y el número de donaciones efectivas, lo que condiciona un incremento en el número de pacientes y de la mortalidad durante la permanencia en la lista de espera para trasplante.

Si no hubiera disparidad entre el número de candidatos potenciales y el número de órganos de cadáver disponibles para trasplantar, el trasplante hepático estaría indicado en todos los pacientes cuyo pronóstico mejorara con este tratamiento. Pero ésta no es la situación. Para utilizar bien este recurso limitado, es preciso seleccionar adecuadamente a los candidatos. De manera ideal, el trasplante hepático debería reservarse a los pacientes que cumplirían 2 requisitos: muchas probabilidades de fallecer sin trasplante a corto o medio plazo y muchas posibilidades de sobrevivir prolongadamente con el trasplante.

### TRASPLANTE HEPÁTICO DE RIESGO: CONCEPTO

Por trasplante de riesgo se entiende aquel en el que, por sus características, es previsible que el resultado obtenido sea inferior al esperado globalmente, según los informes de los registros, nacionales e internacionales, de trasplante hepático. Este concepto es importante para dar al paciente una información adecuada de los riesgos que puede tener un paciente con sus características, y también para optimizar los resultados del trasplante.

Los principales parámetros utilizados para considerar un resultado inferior al esperado son la supervivencia del injerto y del paciente. Otros parámetros son el consumo de recursos hospitalarios por morbilidad y el coste económico. Arbitrariamente, se acepta como trasplante de riesgo aquel en que el resultado esperable es un 10% inferior al valor obtenido globalmente en los registros. Ya que la supervivencia del paciente y el injerto al año del trasplante, en los pacientes trasplantados durante los últimos 20 años, es del 80 y el 70%<sup>1,2</sup>, respectivamente, podemos definir como trasplante de riesgo aquel en que es previsible que la supervivencia al año del trasplante sea del 70% (o menos) para el paciente, o del 60% (o menos) para el injerto.

### TRASPLANTE DE RIESGO: CAUSAS

Las causas por las que un trasplante se puede catalogar de riesgo pueden ser dependientes de la etiología de la enfermedad o independientes de ella. Entre las causas dependientes de la etiología están la realización de trasplante por hepatocarcinoma o por virus de la hepatitis C y el re-trasplante por fracaso del injerto inicial. Entre los factores independientes de la etiología que aumentan el riesgo del trasplante se incluyen la edad, el grado de insuficiencia hepática, el tipo de cuidados médicos requeridos antes del trasplante y la diabetes, la comorbilidad renal y la hipertensión portopulmonar.

### Factores dependientes de la etiología

*Hepatocarcinoma.* El carcinoma hepatocelular (CHC) constituye más del 5% del total de las tumoraciones malignas, y su incidencia está aumentando en todo el mundo. El factor de riesgo más importante para su desarrollo es la cirrosis hepática, con frecuencia asociada a infección por los virus de la hepatitis B o C.

En los inicios del trasplante hepático, el CHC era la indicación más frecuente de trasplante. Durante los primeros años del trasplante, el 40% de los pacientes se trasplanta-

Correspondencia: Dr. V. Cuervas-Mons Martínez.  
Unidad de Trasplante Hepático. Hospital Universitario Puerta de Hierro.  
San Martín de Porres, 4. 28035 Madrid. España.  
Correo electrónico: valentin.cuervasmons@uam.es

ban por cáncer de hígado, porcentaje que ha ido disminuyendo progresivamente hasta ser menos del 15% de los pacientes trasplantados a partir de la década de los años noventa<sup>1,2</sup>. Al analizar los resultados obtenidos con el CHC, se observó que este grupo tenía globalmente la peor supervivencia a largo plazo de todas las indicaciones (un 18-69% a los 3 años)<sup>1,2</sup>, y la recidiva tumoral era la causa de muerte más frecuente en estos pacientes.

La supervivencia del paciente y la tasa de recidiva tumoral después del trasplante hepático dependen del estadio tumoral. Los pacientes con CHC avanzado, con invasión vascular macroscópica o con diseminación extrahepática (ganglios linfáticos o metástasis a distancia), tienen supervivencias prolongadas en muy pocos casos, en contraste con la excelente supervivencia a largo plazo de los pacientes trasplantados en estadio tumoral menos avanzado. Así, cuando se realiza el trasplante por un único nódulo tumoral, de diámetro inferior o igual a 5 cm y sin invasión vascular, o en presencia de 3 lesiones tumorales o menos, todas ellas menores de 3 cm de diámetro (parámetros conocidos como criterios de Milán), la supervivencia del paciente a los 5 años del trasplante es del 70%, similar a la obtenida con las enfermedades crónicas no malignas, y con una tasa de recidiva tumoral inferior al 15%<sup>3</sup>.

En la actualidad, la mayoría de los centros restringen el trasplante hepático para el hepatocarcinoma que cumple los criterios de Milán. Sin embargo, la aplicabilidad del trasplante hepático en el CHC utilizando estos criterios restrictivos es muy limitada, y se han comunicado tasas de exclusión de la lista de espera, por crecimiento del tumor excediendo los criterios de Milán, de hasta el 24% de los pacientes<sup>4,5</sup>. Por eso, algunos grupos han ampliado los criterios de trasplante hasta 6,5 cm cuando se trata de un tumor solitario, o hasta 8 cm de diámetro tumoral total si son hasta 3 nódulos, con diámetro menor de 4,5 cm cada uno, en ausencia de invasión vascular (estadio III T3). Utilizando estos criterios, denominados criterios de la Universidad de California en San Francisco (UCSF), se han descrito supervivencias de los pacientes del 86% a los 2 años (15)<sup>6</sup>, supervivencia similar a la de los pacientes trasplantados por enfermedades no tumorales. Sin embargo, estos buenos resultados con trasplante hepático en hepatocarcinomas que exceden los criterios de Milán no han sido corroborados por otros autores. La realización de quimioembolización transarterial preoperatoria en los pacientes con hepatocarcinoma que excede los criterios de Milán reduce el tamaño tumoral y permite una disminución en el estadio tumoral antes del trasplante, si bien esta reducción del tamaño tumoral no se acompaña de un beneficio en la supervivencia después del trasplante<sup>7</sup>. En consecuencia, se debe considerar un trasplante de riesgo al trasplante hepático por CHC que excede los criterios de Milán.

*Cirrosis por virus C.* La cirrosis secundaria a infección por virus de la hepatitis C (VHC) es una de las causas más frecuentes de trasplante hepático en el mundo occidental, fue la causa de un 35-40% de los primeros tras-

plantes en Europa<sup>1,2</sup> y existen estimaciones que indican que la realización de trasplante hepático por cirrosis por VHC se quintuplicará alrededor del año 2008<sup>8</sup>.

La recidiva de la infección por VHC después del trasplante es universal y causa lesiones crónicas en el injerto en la mayoría de los pacientes<sup>9,10</sup>. Además, la historia natural de la infección del injerto hepático por el VHC es diferente de la de la infección en el paciente inmunocompetente, ya que la velocidad de progresión de la fibrosis es mayor<sup>11</sup>, y se ha producido cirrosis en el 20-30% de los injertos a los 5 años del trasplante<sup>12</sup>; una vez establecida la cirrosis, el riesgo de descompensación al año es del 42%<sup>13</sup>. Además, otro 2-5% de los pacientes pierden el injerto durante el primer año del trasplante por hepatitis colestática grave sin cirrosis<sup>9</sup>.

Hoy en día existe suficiente información como para asegurar que la supervivencia del injerto y del paciente después del trasplante hepático en los pacientes con infección por VHC es significativamente menor que la de los pacientes sin infección por este virus<sup>1,2,14</sup>. Además, la recidiva de la cirrosis VHC es la causa más frecuente de muerte después del trasplante hepático en estos pacientes. Es posible que, en un futuro no lejano, la gammaglobulina hiperinmune contra el virus de la hepatitis C, eficaz para prevenir la infección por virus C en animales de experimentación, y los nuevos antivirales específicos contra el virus C, como los inhibidores de la proteasa, puedan ofrecer una prolongada supervivencia después del trasplante a la mayoría de los pacientes con cirrosis por virus C. Hasta que estas posibilidades terapéuticas no sean una realidad, debe considerarse de riesgo al trasplante por cirrosis por virus C.

*Retrasplante.* El retrasplante constituye aproximadamente el 10% de todos los trasplantes realizados en España<sup>1</sup> y en Europa<sup>2</sup>, y es previsible que este porcentaje se incremente en el futuro, debido a la mayor frecuencia de fallos tardíos del injerto por recidiva de la enfermedad original.

La supervivencia después del retrasplante es menor que después del primer trasplante, y continúa disminuyendo conforme aumenta el número de retrasplantes realizados en un paciente determinado. Así, la supervivencia al año del primer trasplante es del 75%, y disminuye al 53% después del primer retrasplante y al 47% después del segundo retrasplante (ambos,  $p < 0,0001$  respecto al primer trasplante)<sup>1</sup>.

En un trabajo realizado en la UCSF se analizaron los factores de mal pronóstico después del retrasplante y se observó que la gravedad de la disfunción del injerto, medida por las escalas de Child-Pugh y MELD, se correlacionó con la supervivencia después del retrasplante<sup>15</sup>. La puntuación en la escala de Child-Pugh igual o mayor que 10 fue el parámetro con mayor valor pronóstico de muerte después del retrasplante. No falleció ninguno de los 16 pacientes con puntuación Child-Pugh inferior a 10, frente a 12 fallecimientos entre los 24 pacientes con Child-Pugh igual o mayor que 10 (supervivencia actuarial, el 50 y el 40% al año y a los 5 años, respectivamente;  $p < 0,0006$ , prueba de rangos logarítmicos). Una puntuación mayor

de 25 en la escala MELD también fue un parámetro de mal pronóstico (riesgo relativo [RR] = 4,7;  $p = 0,046$ ). Los pacientes con menos de 25 puntos en la escala MELD tuvieron una supervivencia del 89% al año y del 79% a los 5 años, en comparación con el 53 y el 47%, respectivamente, para los pacientes con MELD mayor de 25 (prueba de rangos logarítmicos,  $p < 0,038$ ). Además de la puntuación en las escalas Child-Pugh o MELD, tuvieron valor pronóstico independiente la presencia de encefalopatía hepática (RR = 10,9;  $p = 0,002$ ), la estancia en cuidados intensivos antes del trasplante (RR = 13,0;  $p = 0,022$ ), la recidiva del VHC como causa del trasplante (RR = 3,4;  $p = 0,037$ ) y el valor de creatinina sérica igual o mayor de 2 mg/dl (RR = 3,4;  $p < 0,039$ ). El trasplante por recidiva del virus de la hepatitis C fue otro factor independiente de mal pronóstico después del trasplante, hecho ya señalado por otros autores<sup>16-18</sup>.

En la actualidad existe un intenso debate sobre si se debe o no realizar el trasplante por recidiva del VHC. En general, existe una cierta reticencia a la inclusión de dichos pacientes en lista de trasplante, especialmente si la recidiva es grave y precoz, lo que condiciona la pérdida del injerto en un breve lapso (habitualmente en menos de 1 año). Este rechazo está condicionado por una morbimortalidad postoperatoria en los pacientes trasplantados por cirrosis secundaria a infección por el VHC mayor que la de los trasplantados por otras etiologías, la edad avanzada de los pacientes, frecuentemente con factores de comorbilidad (insuficiencia renal, diabetes mellitus, etc.) y la escasez de órganos donantes, frente al progresivo aumento de candidatos a un primer trasplante. En este sentido, cabe recordar que la mortalidad en lista de espera, en nuestro medio, oscila entre el 7 y el 9%.

Algunos autores abogan por el trasplante en pacientes seleccionados con recidiva del virus C en el injerto, especialmente los pacientes que no han desarrollado insuficiencia renal ni presentan hiperbilirrubinemia importante<sup>19</sup>. En un estudio realizado en 1.356 pacientes adultos a los que se realizó trasplante en Estados Unidos durante 1990 y 1996, Rosen et al<sup>20</sup> analizaron numerosas variables del donante y del receptor en 900 de estos pacientes escogidos al azar, y crearon modelos de riesgo proporcional que validaron en los 456 pacientes restantes. Estos autores encontraron 5 variables con valor pronóstico: la edad, la cifra de bilirrubina sérica, el valor de creatinina sérica, el estadio en la clasificación UNOS en el momento del trasplante y la causa de fallo del injerto. Con estas 5 variables, los autores construyeron un modelo que tuvo valor para predecir la supervivencia después del trasplante. La infección por el VHC tuvo valor pronóstico independiente en el análisis univariante (RR = 1.236;  $p = 0,032$ ) y en el multivariante, pero su inclusión no añadió ningún valor a la fórmula. Este y otros trabajos<sup>21</sup> indican que, para maximizar la utilidad el trasplante en los pacientes con recidiva por virus C, debería realizarse con puntuaciones de MELD menores que en los pacientes con primer trasplante. Esta aproximación entra en colisión con la filosofía de ofertar el trasplante a los pacientes con mayores probabilidades de fallecer en breve.

### Factores no dependientes de la etiología

**Edad.** El límite de edad para el receptor de trasplante hepático establecido en la década de los ochenta es mucho menos restrictivo hoy en día. Así, durante los primeros años se solía contraindicar el trasplante a pacientes mayores de 60 años, mientras que los pacientes mayores de 60 años representan actualmente el 20% de los pacientes trasplantados en Europa y en España<sup>12</sup>. El trasplante en pacientes mayores de 65 años es cada vez más frecuente y su supervivencia al año (89,7%) y a los 3 años del trasplante es similar a la de los pacientes adultos más jóvenes (93%)<sup>22</sup>. Por ello, el trasplante en el paciente de edad avanzada no puede considerarse de riesgo, si bien la supervivencia a los 5 años es menor en los pacientes mayores de 65 años (65,9%) que en el resto de los pacientes (75,2%)<sup>22</sup>.

**Grado de insuficiencia hepática.** El modelo de enfermedad hepática terminal, conocido por las siglas MELD (Model for End-stage Liver Disease), ha sido aceptado para clasificar la gravedad de la enfermedad hepática crónica. La escala MELD utilizada para clasificar la gravedad de la enfermedad hepática crónica en los pacientes en lista de espera para trasplante es una modificación de una escala utilizada inicialmente para valorar la supervivencia después de la realización de una derivación portosistémica percutánea intrahepática<sup>23</sup>. En este trabajo, la escala MELD fue superior a la escala Child-Pugh para predecir la supervivencia de los pacientes con derivación portosistémica percutánea intrahepática<sup>23</sup>.

La escala MELD calcula una puntuación utilizando la cifra de bilirrubina sérica, el cociente internacional normalizado (International Normalized Ratio; INR) para el tiempo de protrombina y la creatinina sérica. La gran ventaja de la escala MELD sobre otras, como la de Child-Pugh, es que se calcula exclusivamente a partir de parámetros objetivos. La fórmula original para el MELD es  $0,957 \times \log_e(\text{creatinina sérica en mg/dl}) + 0,378 \times \log_e(\text{bilirrubina total en mg/dl}) + 1,12 \times \log_e(\text{INR}) + 0,643 \times (\text{etiología: } 0 \text{ si la enfermedad es colestásica o alcohólica, } 1 \text{ cualquier otra etiología})$ . Esta fórmula está disponible en Internet en la dirección: [www.mayo.edu/int-med/gi/model/mayomodl.htm](http://www.mayo.edu/int-med/gi/model/mayomodl.htm). Esta fórmula ha sido modificada por la red de intercambio de órganos estadounidense (UNOS; United Network for Organ Sharing), eliminando la corrección según la etiología de la enfermedad y multiplicando el resultado por 10. La fórmula utilizada por UNOS es  $[0,957 \times \log_e(\text{creatinina en mg/dl}) + 0,378 \times \log_e(\text{bilirrubina en mg/dl}) + 1,12 \times \log_e(\text{INR}) + 0,643] \times 10$ . Esta escala MELD modificada ha sido útil para predecir la supervivencia de los pacientes con enfermedad hepática crónica<sup>24</sup> y el riesgo de mortalidad en lista de espera de trasplante hepático<sup>25</sup>. Desde febrero de 2002, la escala MELD se utiliza en Estados Unidos para estratificar a los pacientes con enfermedad hepática crónica según el riesgo de morir en la lista de espera.

La escala MELD también es útil para predecir la morbilidad y la supervivencia después del trasplante. Así, se ha

comunicado que la utilización de recursos (medidos en porcentaje de reoperación, positividad de hemocultivos, días en UCI, días de intubación, días de hospitalización y coste hospitalario) después del trasplante hepático de cadáver es significativamente mayor, en todos los parámetros, en los pacientes con MELD igual o mayor que 27 que en los pacientes con valores menores. Onaka et al<sup>26</sup> estudiaron retrospectivamente a 669 pacientes adultos a los que se realizó un primer trasplante hepático por hepatopatía crónica. Se calculó el valor en la escala MELD (según la fórmula UNOS) con los valores obtenidos inmediatamente antes del trasplante. Se estratificó a los pacientes en 3 grupos según que el valor del MELD fuera menor de 15, entre 15 y 24, y 25 o mayor. La diferencia en la supervivencia entre los pacientes con menor y con mayor puntuación en el MELD fue del 15,3% a los 90 días después del trasplante, el 14% a los 180 días, el 18,9% al primer año, el 14,9% a los 18 meses, y el 18,7% a los 2 años. Todas estas diferencias alcanzaron significación estadística. Dentro de cada grupo se estratificó a los pacientes según la etiología de la enfermedad de base. En todos los grupos la supervivencia al año fue menor en los pacientes con hepatitis C y mayor en los pacientes con enfermedades colestásicas<sup>26</sup>. Otros autores han comunicado que el riesgo relativo de muerte durante el primer mes después del trasplante hepático, determinado por el valor del MELD y ajustado según las edades del receptor y el donante y la existencia de trasplante previo, fue 1,5 para valores de MELD de 31, y de 2 para valores de MELD de 35<sup>27</sup>. Según datos del registro de trasplante hepático de la UNOS, la supervivencia no ajustada del paciente después del trasplante hepático de cadáver para los pacientes adultos con 21-30 puntos en la escala MELD antes del trasplante fue del 95,8% al mes y del 86,8% al año, en comparación con supervivencia del 88,7 y el 73,3% al mes y al año del trasplante, respectivamente, para los pacientes con más de 30 puntos<sup>22</sup>. Por ello, algunas unidades de trasplante excluyen de la lista de espera a los pacientes con MELD igual o superior a 30 puntos, por considerar que el riesgo quirúrgico es muy alto<sup>27</sup>.

*Tipo de cuidados médicos requeridos.* El tipo de cuidados médicos requeridos en el momento de recibir el trasplante (en casa, hospitalizado en planta u hospitalizado en cuidados intensivos) sirve también para identificar los trasplantes de riesgo. Así, según datos del registro de trasplante hepático de la UNOS, la supervivencia no ajustada del injerto después del trasplante hepático de cadáver a los 3 meses del trasplante en los pacientes que en el momento del trasplante precisaban cuidados intensivos (68,2%) es significativamente inferior que la de los pacientes que están en casa (88,3%) u hospitalizados en planta (85,6%)<sup>22</sup>.

*Grado de disfunción renal.* La insuficiencia renal es un problema frecuente en los pacientes en lista de espera para trasplante, con una incidencia que oscila en el 10-33%<sup>28</sup>. En el registro de trasplante hepático de la UNOS, antes del trasplante presenta insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina, 40-70 ml/min) el 22% de los

pacientes, insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina, 20-40 ml/min) el 8%, e insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 20 ml/min) el 3%<sup>28</sup>. La creatinina sérica previa al trasplante es uno de los parámetros valorados en la escala MELD y un factor predictor de sepsis postoperatoria, estancia más prolongada en UCI, mayor necesidad de diálisis postoperatoria, mayor coste económico y menor supervivencia del injerto y del paciente a corto plazo. Según el registro de trasplante hepático de la UNOS, basado en 12.778 pacientes, la supervivencia del paciente al primer año del trasplante en los pacientes con insuficiencia renal pretrasplante moderada (68%) o grave (62%) es inferior que en los pacientes con insuficiencia renal leve (78%) o con función renal normal (83%)<sup>28</sup>. Por ello, el trasplante hepático en insuficiencia renal previa al trasplante, con aclaramiento de creatinina inferior a 40 ml/min, debe considerarse de riesgo.

*Diabetes mellitus.* La diabetes mellitus es frecuente en los pacientes en espera de trasplante hepático. Según datos del Registro prospectivo de Factores de Riesgo Cardiovascular, que incluye a 2.068 pacientes adultos que han recibido un primer trasplante hepático en España, el 21,3% de los pacientes son diabéticos antes del trasplante y el 12,8% precisa insulina para controlar la diabetes (datos no publicados).

La diabetes mellitus previa al trasplante aumenta el riesgo del trasplante. En un trabajo publicado por John et al<sup>29</sup> se analizó la evolución postrasplante de 57 pacientes con diabetes (3 tipo I, 54 tipo II), y se comparó con la de 114 pacientes no diabéticos, emparejados por edad, sexo y raza y con características demográficas y basales similares, a excepción de la creatinina sérica pretrasplante, que fue mayor en los diabéticos. Los pacientes diabéticos tuvieron más complicaciones cardiovasculares (61,4%), renales (59,7%), infecciosas graves (54,4%), neurológicas (31,6%), respiratorias (24,6%), hematológicas (19,3%) y oftalmológicas (10,5%) y mayor incidencia de rechazo agudo (50,9%) que los pacientes no diabéticos (21,9%,  $p < 0,001$ ; 20,2%,  $p < 0,001$ ; 29,8%,  $p = 0,002$ ; 7,0%,  $p < 0,001$ ; 7,0%,  $p = 0,001$ ; 2,6%,  $p = 0,001$ ; 0,9%,  $p = 0,01$ , y 25,4%,  $p = 0,0009$ , respectivamente). Además, los pacientes diabéticos tuvieron menor supervivencia a los 5 años (40%) que los no diabéticos (70%;  $p = 0,002$ )<sup>29</sup>. Shields et al<sup>30</sup> estudiaron a 78 (el 7,8% del total de la serie) pacientes con diabetes mellitus (38 con insulina, 25 con antidiabéticos orales y 15 con dieta) y compararon su evolución postrasplante con los de 78 controles no diabéticos de iguales sexo, edad y fecha de trasplante hepático y con los del total de la serie de 928 adultos no diabéticos trasplantados en su unidad en la misma época. La supervivencia de los pacientes diabéticos fue significativamente inferior ( $p = 0,002$ ) que la de los controles no diabéticos y que la de los adultos no diabéticos ( $p = 0,004$ ). La necesidad de tratamiento con insulina fue un factor de riesgo en esta serie, ya que la supervivencia de los pacientes diabéticos que precisaban tratamiento con insulina fue significativamente inferior ( $p = 0,05$ ) a la de los diabéticos que no precisaban insulina<sup>30</sup>.

**Hipertensión portopulmonar.** El grado de hipertensión portopulmonar es otro factor que identifica un trasplante hepático de riesgo. Así, se ha comunicado que la supervivencia después del trasplante de los pacientes con hipertensión pulmonar moderada (presión arterial pulmonar media [PAPm], 35-50 mmHg) (60%) o grave (PAPm > 50 mmHg) (60%) es significativamente menor que la de los pacientes con hipertensión pulmonar leve (PAPm, 25-35 mmHg) (83%)<sup>31</sup>.

## CONCLUSIONES

Según la información disponible, se puede considerar trasplante hepático de riesgo cuando se da alguna de las siguientes circunstancias:

1. Hepatocarcinoma que excede los criterios de Milán.
2. Trasplante hepático por cirrosis secundaria a VHC.
3. Retrasplante por fallo del injerto, con una puntuación igual o mayor que 10 en la escala de Child-Pugh o igual o mayor que 25 en la escala MELD, especialmente si es por recidiva de la hepatitis C en el injerto.
4. Primer trasplante por enfermedad hepática crónica con más de 30 puntos en la escala MELD.
5. Necesidad de cuidados intensivos (intubación) en el momento previo al trasplante.
6. Insuficiencia renal previa al trasplante con aclaramiento de creatinina inferior a 40 ml/min.
7. Diabetes mellitus previa al trasplante que precisa insulina para controlarla.
8. Hipertensión pulmonar previa al trasplante moderada-grave (PAPm > 35 mmHg).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Registro Español de Trasplante Hepático. Séptima memoria 1984-2004. Disponible en: [www.msc.es/ont/registro hepático](http://www.msc.es/ont/registro_hepatico)
2. European Liver Transplant Registry. Disponible en: [www.eltr.org](http://www.eltr.org)
3. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. *N Engl J Med.* 1996;334:693-9.
4. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention to treat analysis of surgical treatment for hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. *Hepatology.* 1999;30:1434-40.
5. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: analysis of survival according to the intention-to-treat principle and dropout from the waiting list. *Liver Transpl.* 2002;8:873-8.
6. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: comparison of the proposed UCSF criteria with the Milan criteria and the Pittsburgh modified TNM criteria. *Liver Transpl.* 2002;8:765-74.
7. Graziadei IW, Sandmueller H, Waldenberger P, et al. Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome. *Liver Transpl.* 2003;9:557-63.
8. Wong JB, McQuillan GM, McHutchison JG, et al. Estimating future hepatitis C morbidity, mortality, and costs in the United States. *Am J Public Health.* 2000;90:1562-9.
9. Gane E, Portmann B, Naoumov N, et al. Long-term outcome of hepatitis C infection after liver transplantation. *N Engl J Med.* 1996; 334:815-20.
10. Prieto M, Berenguer M, Rayón M, et al. High incidence of allograft cirrhosis in hepatitis C virus genotype 1b infection following transplantation: Relationship with rejection episodes. *Hepatology.* 1999;29:250-6.
11. Berenguer M, Ferrell L, Watson J, et al. HCV-related fibrosis progression following liver transplantation: Increase in recent years. *J Hepatol.* 2000;32:673-84.
12. Berenguer M, Lopez-Labrador FX, Wright TL. Hepatitis C and liver transplantation. *J Hepatol.* 2001;35:666-78.
13. Berenguer M, Prieto M, Rayón JM, et al. Natural history of clinically compensated HCV-related graft cirrhosis following liver transplantation. *Hepatology.* 2000;32:852-8.
14. Neumann UP, Bahra M, Puhl G, et al. Long-term evolution of chronic hepatitis C after liver transplantation: a ten years of follow-up. *Transplantation.* 2004;77:226-31.
15. Yao Francis Y, Saab S, Bass NM, et al. Prediction of survival after liver retransplantation for late graft failure based on preoperative prognostic scores. *Hepatology.* 2004;39:230-8.
16. Roayaie S, Schiano TD, Thung SN, et al. Results of retransplantation for recurrent hepatitis C. *Hepatology.* 2003;38:1428-36.
17. Yoo HY, Maheshwari A, Thuluvath PJ. Retransplantation of liver: primary graft nonfunction and hepatitis C virus are associated with worse outcome. *Liver Transpl.* 2003 9:897-904.
18. Berenguer M, Prieto M, Palau A, et al. Severe recurrent hepatitis C after liver retransplantation for hepatitis C virus-related graft cirrhosis. *Liver Transpl.* 2003;9:228-35.
19. Neff GW, O'Brien CB, Nery J, et al. Factors that identify survival after liver retransplantation for allograft failure caused by recurrent hepatitis C infection. *Liver Transpl.* 2004;10:1497-503.
20. Rosen HR, Madden JP, Martn P. A model to predict survival following liver retransplantation. *Hepatology.* 1999;29:365-70.
21. Burton JR Jr, Sonnenberg A, Rosen HR. Retransplantation for recurrent hepatitis C in the MELD era: maximizing utility. *Liver Transpl.* 2004;10:S59-64.
22. The OPTN/SRTR Annual Report. Disponible en: [www.optn.org/data/annualReport.asp](http://www.optn.org/data/annualReport.asp)
23. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, et al. A model to predict poor survival in patients undergoing intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology.* 2000;31:864-71.
24. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology.* 2001;33:464-70.
25. 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.
26. Onaca NN, Levy MF, Sanchez EQ, et al. A correlation between the pretransplantation MELD score and mortality in the first two years after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2003;9: 117-23.
27. Eckhoff DE. *Curr Opin Organ Transplant.* 2004;9:87-9.
28. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing liver transplantation. *Hepatology.* 2002;35:1179-85.
29. John PR, Thuluvath PJ. Outcome of liver transplantation in patients with diabetes mellitus: a case-control study. *Hepatology.* 2001;34:889-95.
30. Shields PL, Tang H, Neuberger JM, et al. Poor outcome in patients with diabetes mellitus undergoing liver transplantation. *Transplantation.* 1999;68:530-5.
31. Krowka MJ, Plevak DJ, Findlay JY, et al. Pulmonary hemodynamics and perioperative cardiopulmonary-related mortality in patients with portopulmonary hypertension undergoing liver transplantation. *Liver Transpl.* 2000;6:443-50.