



## Artículo especial

# V Reunión de Consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático sobre receptores de riesgo elevado, escenarios actuales de inmunosupresión y manejo del hepatocarcinoma en espera de trasplante<sup>☆</sup>



Fernando Pardo<sup>a,\*</sup>, José Antonio Pons<sup>b</sup>, Javier Briceño<sup>c</sup> y en nombre de la Sociedad Española de Trasplante Hepático<sup>◇</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cirugía Hepatobiliar y Trasplantes, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

<sup>b</sup> Unidad de Hepatología y Trasplante Hepático, Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

<sup>c</sup> Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 15 de abril de 2015

Aceptado el 17 de abril de 2015

On-line el 15 de julio de 2015

## Palabras clave:

Trasplante hepático

Hepatocarcinoma

Inmunosupresión

Receptor de riesgo

## RESUMEN

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

© 2015 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## V Consensus Meeting of the Spanish Society for Liver Transplant on high-risk recipients, immunosuppression scenarios and management of hepatocarcinoma on the transplant waiting list

## ABSTRACT

With the aim to promote the elaboration of consensus documents on state of the art topics in liver transplantation with multidisciplinary management, the Spanish Society for Liver

## Keywords:

Liver transplant

<sup>☆</sup> De acuerdo con los autores y los editores, este artículo se publica simultáneamente y de forma íntegra en la revista Gastroenterología y Hepatología <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2015.06.008>.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [javibriceño@hotmail.com](mailto:javibriceño@hotmail.com) (J. Briceño).

◇ El Anexo 1 muestra los equipos de trasplante hepático participantes en la V Reunión de Consenso de la Sociedad de Trasplante Hepático. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ciresp.2015.04.007>

0009-739X/© 2015 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Hepatocarcinoma  
 Immunosuppression  
 High-risk receptor

Transplantation (SETH) organized the V Consensus Meeting with the participation of experts from all the Spanish liver transplant programs. In this edition, the following topics were revised, and we present the summary: 1. High-risk receptors; 2. Immunosuppression scenarios; and 3. Management of the patient with hepatocarcinoma in the waiting list.

© 2015 AEC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Preámbulo

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

## RECEPTORES DE RIESGO ELEVADO

Coordinadores: Itxarone Bilbao y Manuel de la Mata

## Introducción

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

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

**Tabla 1 – Factores de riesgo**

MELD > 30
Requerimientos UCI
Ventilación mecánica
Disfunción renal
Trombosis portal
Obesidad
Diabetes mellitus
Malnutrición grave
Hipertensión portopulmonar
Síndrome hepatopulmonar
Retrasplante con MELD > 25

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

El \*\*desequilibrio entre la demanda de trasplante y la oferta de donantes ha crecido con los años debido a una expansión creciente de las indicaciones de trasplante y a la complejidad de los receptores, derivada de su edad avanzada en proporción creciente, morbilidad acumulada, MELD (Model for End Stage Liver Disease) elevado y status psicosocial comprometido.

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

La relación de factores de riesgo que pueden reducir la supervivencia postrasplante es larga y creciente<sup>9</sup>, por añadir de modo progresivo contraindicaciones antes consideradas absolutas y posteriormente relativas. No hay un límite absoluto de edad, la positividad de la serología VIH no es excluyente, se relativiza la duración del tiempo de abstinencia alcohólica, se buscan soluciones técnicas para la trombosis portal y se aceptan los riesgos de trasplantar a pacientes con cirugía previa u obesidad. Solo la enfermedad cardiopulmonar muy grave o un estado de sepsis recabarían suficiente consenso para contraindicar de modo absoluto el trasplante hepático (tabla 1).

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

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

## MELD elevado

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

términos de supervivencia que justifica el trasplante, si bien a expensas de hospitalizaciones prolongadas y un coste elevado. Se ha comunicado que los pacientes con MELD superior a 35 generan costes muy elevados<sup>14,15</sup>.

Un estudio reciente coincide en el escaso poder predictivo de la puntuación MELD como variable aislada en la predicción de la supervivencia postrasplante y describe que entre los pacientes con MELD < 10 y MELD > 30 solo se observa un 10% de diferencia en la supervivencia a los 5 años<sup>4</sup>. No obstante, en modelos multivariantes y asociado a otras variables sí puede contribuir a seleccionar a candidatos de mal pronóstico. Esto mismo puede ser reproducido en otros estudios<sup>16</sup>. En una revisión sistemática que incluye 37 estudios y un total de 53.691 pacientes de 15 países se concluye que solo en 2 de ellos se describe una capacidad predictiva de la puntuación MELD pretrasplante sobre la supervivencia postoperatoria, con una c-statistic > 0,7<sup>17</sup>.

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

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

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

### Aplicabilidad de los baremos pronósticos

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

Es ampliamente aceptado que aunque la puntuación MELD es útil en la predicción de la mortalidad pretrasplante, no tiene capacidad de estimar la supervivencia postoperatoria, en la que necesariamente intervienen variables dependientes de la calidad del donante, de la técnica quirúrgica y del

manejo perioperatorio del paciente. El modelo SOFT, que incluye variables del receptor y del donante, ha sido recientemente validado en cohortes de receptores de riesgo<sup>22,23</sup> con razonable capacidad predictiva.

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

En uno de estos estudios, mediante análisis multivariante, la necesidad de diálisis pretrasplante y de ventilación mecánica, una puntuación MELD elevada y una edad avanzada resultaron ser predictivos de una estancia hospitalaria postrasplante superior a 60 días. Este subgrupo de pacientes con hospitalización prolongada tuvo una supervivencia del paciente y del injerto significativamente inferiores, y el procedimiento de trasplante resultó ser significativamente más costoso<sup>4</sup>.

### Variabilidad en la práctica clínica

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

¿Cuánto añade a la mortalidad supuestamente asociada a una puntuación MELD cada uno de los factores de riesgo identificados: diabetes, insuficiencia renal, cardiopatía, trombosis portal? Esto es lo que se supone han intentado los diferentes baremos con un éxito limitado, y lo que también se supone que ha tratado de mejorar la aproximación mediante modelos basados en \*\*ANN<sup>26</sup>.

### RECOMENDACIONES

- 1 No se ha establecido una puntuación MELD en límite alto para contraindicar el trasplante hepático. Grado de evidencia III-B.
- 2 En estudios con análisis multivariantes, la puntuación MELD, asociada a otras variables relacionadas con requerimientos de cuidados intensivos o con la calidad del donante, puede contribuir a la identificación de receptores de mal pronóstico. Grado de evidencia II-A.
- 3 Los modelos pronósticos de evolución postrasplante tienen una limitada utilidad para excluir a pacientes con acumulación de factores de riesgo en su acceso a la lista de espera. Grado de evidencia II-B.
- 4 La edad avanzada es un factor de riesgo cuyo límite es variable entre las unidades de trasplante, pero debe ser evaluada teniendo en cuenta el incremento de la esperanza de vida. Grado de evidencia III-B.

## Trombosis portal

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

Existen 2 metaanálisis y algunas revisiones del manejo pre y postrasplante de la trombosis portal y de la conveniencia de instaurar anticoagulación. En un análisis exhaustivo de la literatura desde el año 1986, tan solo 41 artículos cumplían los requisitos de calidad para poder obtener de ellos conclusiones y recomendaciones. Todos los artículos revisados, excepto 3, son estudios retrospectivos<sup>27-30</sup>.

### Incidencia y prevalencia de la trombosis portal

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

### Tipología y clasificación

Existen múltiples clasificaciones, algunas basadas en aspectos morfológicos<sup>32</sup> y otras basadas en aspectos del tratamiento técnico o quirúrgico requerido<sup>33-38</sup>. De todas ellas, la más aceptada es la clasificación de Yerdel<sup>35</sup>, ya que abarca no solo el aspecto morfológico, sino que hace referencia a la presencia de adecuados vasos colaterales que potencialmente pudieran ser usados en una reconstrucción extraanatómica del flujo portal. Se distinguen 4 grados. En el grado I el trombo afecta parcialmente (< 50% de la luz) al tronco principal de la vena porta, con o sin mínima extensión a la vena mesentérica superior. El grado II representa la trombosis completa o de más del 50% de la luz del vaso, con o sin mínima extensión a la vena mesentérica superior. El grado III incluye los casos de trombosis completa de la vena porta y de la vena mesentérica superior proximal, siendo patente la parte distal de la misma. El grado IV identifica a la trombosis completa de la vena porta y de la vena mesentérica superior tanto proximal como distal.

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

### Manejo preoperatorio

Existen 3 aspectos interesantes en el manejo preoperatorio de la trombosis portal en lista de espera: elegir la prueba diagnóstica de imagen idónea, seleccionar a los candidatos de la lista que requieren un seguimiento más estricto por tener una mayor probabilidad de desarrollar una trombosis portal, y

en tercer lugar, lograr revertir el trombo o, como mínimo, evitar su progresión.

### Pruebas diagnósticas

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

### Factores de riesgo que favorecen la trombosis portal

Muchos autores tratan de encontrar una asociación de peso entre determinadas mutaciones genéticas asociadas a estados de hipo-hipercoagulabilidad y el desarrollo de trombosis portal, pero solo algunos trabajos aislados han encontrado alguna asociación<sup>39,40</sup>. Otros factores de riesgo descritos en diferentes artículos son la cirrosis autoinmune y la cirrosis criptogenética<sup>41</sup>, y la cirrosis alcohólica en varones tratados previamente de hemorragia digestiva alta<sup>35</sup>. Contrariamente a lo esperado, la trombosis portal no se asocia a MELD elevado, pero en cambio dicha asociación sí afecta a los resultados. Así, la coincidencia de trombosis portal completa y MELD por encima de 25 se asocia a mayor mortalidad<sup>42</sup>.

No está clara la periodicidad de solicitud de las pruebas de imagen mientras el paciente está en lista de espera. Algunos autores han demostrado que el aumento en la frecuencia de las pruebas de imagen no aumenta la tasa de detección de la trombosis portal<sup>43</sup>. No obstante, hay unanimidad entre los grupos en que una ecografía cada 3 meses y un angio-TAC cada 6 meses parece una frecuencia razonable.

### Anticoagulación versus shunt intrahepático percutáneo

La finalidad tanto de la anticoagulación como del shunt intrahepático percutáneo (TIPS) es revertir el trombo o, como mínimo, evitar su progresión. Todos los estudios que recomiendan cualquiera de los 2 procedimientos están basados en pocos pacientes y son estudios no aleatorizados, por lo que el grado de recomendación es bajo (IIIB).

La anticoagulación consigue una recanalización total en el 40-75% de los casos de trombosis portal parcial. En cambio, raramente consigue recanalización en la trombosis completa, si bien logra evitar la extensión del trombo<sup>44-46</sup>. La efectividad parece ser mayor cuanto menor es el tiempo transcurrido entre el diagnóstico y el inicio de la anticoagulación. Se recomienda que este intervalo sea inferior a 6 meses, aunque este dato es a veces imposible de determinar por tratarse de un hallazgo fortuito. Previo al inicio de la anticoagulación es obligatorio excluir una enfermedad cardíaca o pulmonar grave, la presencia de un hepatocarcinoma y un trombo

tumoral, y antecedentes de hemorragia digestiva alta reciente. También estaría indicado realizar una endoscopia previa, con ligadura profiláctica de varices y administración de betabloqueantes, ya que el riesgo de sangrado secundario a la anticoagulación es del 5%<sup>47</sup>.

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

La aplicabilidad del TIPS oscila entre el 70 y el 100% de los casos, de acuerdo con las series retrospectivas con mayor número de pacientes<sup>48-50</sup>. Sin embargo, hay que tener en cuenta que ninguno de estos artículos es prospectivo ni hace un análisis por intención de tratamiento. El TIPS ha de ser colocado en un centro experimentado para evitar la malposición de su extremo distal y su interferencia técnica con un futuro trasplante. Tampoco estaría recomendado en pacientes con MELD > 18, por la alta probabilidad de empeoramiento clínico y de la función hepática (tabla 2).

### Técnica quirúrgica

De acuerdo con la literatura<sup>27-29</sup>, la técnica utilizada depende del grado de la trombosis. Así para los grados I, II y III de Yerdel habitualmente son usadas las llamadas técnicas anatómicas (trombectomía o tromboendovenectomía)<sup>51</sup> en el 75% de los casos, la colocación de un injerto venoso desde la vena mesentérica superior del receptor a la vena porta del donante en el 8,4% de los casos, o la anastomosis de la vena porta del donante a una colateral venosa del receptor en el 2,4% de los casos. Para el grado IV de Yerdel es necesario recurrir a técnicas no anatómicas, como son la hemitransposición en un 3,3%, la anastomosis renoportal en un 1,4% (recomendada sobre todo en pacientes que tienen un shunt esplenorrenal espontáneo o quirúrgico) y la arterialización de la vena porta en un 0,2% del total de casos. La elección de las diferentes técnicas extraanatómicas dependerá de la presencia de un shunt esplenorrenal y de la experiencia del grupo. Por último, no

podemos olvidar el trasplante hepatointestinal como alternativa radical cuando la trombosis es muy extensa.

### Resultados postrasplante hepático

El análisis global de todos los pacientes trasplantados con trombosis portal<sup>1-3,52-54</sup> muestra una mayor mortalidad a 30 días (10,5%) y a un año (18,8%) en comparación con los pacientes trasplantados hepáticos con vena porta permeable (7,7 y 15,4%, respectivamente). Sin embargo, algunas series más recientes solo muestran estas diferencias en relación con la técnica utilizada, dando importancia a si se trata de técnicas anatómicas o no anatómicas, lo cual a su vez está en clara relación con el grado de la trombosis<sup>55</sup>. Así, según la clasificación de Yerdel, la mortalidad a 30 días es del 2,34, del 5, del 8,6 y del 27% y la mortalidad al año es del 13, del 35, del 33 y del 50% para los grados I, II, III y IV, respectivamente.

En cuanto a la morbilidad<sup>1-3,52-54</sup>, la evidencia más sólida reside en la mayor probabilidad de re-trombosis en el postrasplante (10,3% de los casos), aunque su incidencia también estaría en relación con los grados de Yerdel: 3,5, 10,7, 22,2 y 17% para los grados I, II, III y IV, respectivamente. La re-trombosis precoz puede conducir a la pérdida del injerto, por lo que parece razonable recomendar la anticoagulación, sobre todo en los grados severos. Sin embargo, no hay evidencia clínica para indicar qué tipo de anticoagulación ni durante cuánto tiempo. Otras complicaciones dignas de mención son la hemorragia gastrointestinal secundaria a la persistencia de hipertensión portal (sobre todo en relación con las técnicas extraanatómicas), la ascitis, la insuficiencia renal y la sepsis.

Aunque los resultados de las series asiáticas<sup>56,57</sup> demuestran buenos resultados con una buena planificación de la estrategia quirúrgica, en general, el grado IV de Yerdel, que requiere técnicas extraanatómicas complejas, no debería constituir una indicación de trasplante hepático de donante vivo.

### RECOMENDACIONES

- 1 La trombosis portal es un factor de riesgo para la realización del trasplante hepático, pero no puede considerarse una contraindicación absoluta, ni siquiera en sus formas más extensas (trombosis de tipo IV de la clasificación de Yerdel). Grado de evidencia I-B.
- 2 El estudio mediante técnicas de imagen (ecografía doppler y angio-TAC) debe formar parte de modo obligado del protocolo de evaluación de los potenciales receptores de trasplante hepático. Grado de evidencia I-A.
- 3 No hay evidencias sólidas sobre las pautas de anticoagulación en pacientes en lista de espera con trombosis portal, aunque de hacerse, se recomienda que su administración sea precoz con respecto del momento del diagnóstico. Grado de evidencia II-B.
- 4 No hay evidencias sobre la eficacia de la implantación de TIPS en pacientes en lista de espera con trombosis portal, que de llevarse a cabo requerirían equipos con elevada experiencia para evitar dificultades técnicas durante la cirugía. Grado de evidencia III-B.
- 5 La supervivencia de los pacientes trasplantados con trombosis portal completa (grado IV) es reducida, pero no existe

**Tabla 2 – Ventajas e inconvenientes del uso de anticoagulación y TIPS en candidatos con trombosis portal**

Anticoagulación	TIPS
<b>Pros</b>	
No invasivo y bastante seguro	Aplicabilidad 70-100%
Eficaz en trombosis parcial	Recanalización en trombosis total
Fácil de revertir en el TH	
<b>Contras</b>	
Interfiere con el trasplante si está mal colocado	Interfiere con el MELD
Riesgo de sangrado potencial	Contraindicado en MELD > 18
Baja eficacia en trombosis total	Riesgo de encefalopatía
Adaptado de Francoz et al. <sup>29</sup> .	



consenso en que de modo aislado implique la exclusión del candidato de la lista de espera. Grado de evidencia III-B.

6 La trombosis portal grado IV requiere una exhaustiva planificación y manejo en unidades de trasplante con suficiente experiencia previa en técnicas de reconstrucción extraanatómicas. Grado de evidencia III-B.

## Obesidad

La obesidad es una patología de incidencia creciente en la población general<sup>58</sup>. España se sitúa en una zona endémica intermedia, con una prevalencia del 10-15% entre los varones y del 15-20% entre las mujeres. Entre los pacientes en lista de espera de trasplante hepático la prevalencia de candidatos con un IMC > 30% alcanza tasas entre el 15 y el 35%<sup>59-61</sup>. Además, entre el 45 y el 64% de todos los pacientes trasplantados hepáticos irán ganando peso de forma progresiva durante los 3-5 primeros años postrasplante, y hasta un 30% se convertirán en obesos. Existe un único metaanálisis<sup>62</sup> que analiza un total de 316 artículos publicados en los últimos 20 años, de los cuales solo 13 cumplen los criterios de calidad establecidos. No obstante, las recomendaciones extraídas de este metaanálisis tienen un bajo grado de evidencia, ya que todos ellos son retrospectivos y la definición de obesidad no es homogénea.

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

La evaluación nutricional en el candidato a trasplante hepático con hepatopatía terminal es difícil, ya que los parámetros convencionales nutricionales no son siempre aplicables. Casi todos los autores coinciden en que tanto la desnutrición como el sobrepeso son de difícil manejo en el candidato a trasplante hepático<sup>63,64</sup>. A falta de una clasificación de la obesidad ajustada a la presencia de ascitis, anasarca e hipoalbuminemia dilucional<sup>65</sup>, la clasificación más aceptada es la de la OMS<sup>66</sup>, que define el sobrepeso cuando el IMC está entre 25-30 kg/m<sup>2</sup>, la obesidad moderada (clase I) cuando el IMC es de 30-35 kg/m<sup>2</sup>, obesidad severa (clase II) cuando el IMC es de 35-40 kg/m<sup>2</sup>, y obesidad mórbida (clase III) cuando el IMC > 40 kg/m<sup>2</sup>.

No hay consenso sobre un grado de obesidad máximo para acceder a la lista de espera de trasplante hepático, y de hecho ningún autor la considera *per se* como una contraindicación absoluta. La guía de práctica clínica americana<sup>67</sup> establece que el IMC > 40 kg/m<sup>2</sup> es una contraindicación relativa (grado de evidencia II-B).

Diferentes estudios demuestran con un grado de evidencia I-B que los obesos de clase I o superior, según la clasificación de la OMS, han de seguir consejo dietético y nutricional por especialistas en nutrición<sup>5</sup>. Algunos autores han querido reclamar el impacto que tiene el intervencionismo dietético y nutricional sobre los pacientes en lista de espera, pero solo lo han podido demostrar en casos de desnutrición<sup>61</sup>. En pacientes con un IMC > 45 kg/m<sup>2</sup> persistente, los resultados de supervivencia para varones (HR: 1,52; IC 95%: 1,03-2,24; p = 0,035) y mujeres (HR: 0,99; IC 95%: 0,65-1,5; p = 0,96), fueron bastante similares a los que disminuyeron su IMC < 45 kg/m<sup>2</sup>.

No hay consenso ni suficiente experiencia para recomendar un intervencionismo más agresivo, como la cirugía bariátrica en lista de espera. Los estudios descritos hasta la

fecha<sup>67,68</sup> son retrospectivos, de muy escaso número de pacientes y con casos muy seleccionados, con un periodo ventana entre la cirugía bariátrica y el trasplante de más de un año. La cirugía bariátrica podría tener un papel en pacientes en fases muy precoces de su hepatopatía<sup>69</sup>, pero no estaría indicada en fases avanzadas de la misma<sup>70</sup>. Otra opción descrita por algunos autores es la realización de la cirugía bariátrica al finalizar el trasplante hepático<sup>71</sup>, o meses después del trasplante<sup>72,73</sup>. En ambos casos se requiere una excelente planificación del procedimiento y del tipo de cirugía bariátrica, para evitar complicaciones como pérdida excesiva de peso, malabsorción de nutrientes e inmunosupresores con mayor riesgo de rechazo, o inaccesibilidad al duodeno y a la vía biliar.

### Abordaje de la obesidad en el postrasplante hepático

La ganancia ponderal progresiva entre los pacientes trasplantados hepáticos es una realidad sin una clara explicación científica<sup>74</sup>. Según el registro de diabetes y enfermedades renales (NIDDK) de la base de datos de trasplante hepático en Estados Unidos (SRTR), la ganancia ponderal es de 1 kg por año de trasplante<sup>75,76</sup>. En nuestro medio<sup>60</sup> la ganancia ponderal también es de 1 kg por año, siendo progresiva durante los 5 primeros años y siendo máxima entre el primer y el segundo años<sup>59</sup>.

La obesidad postrasplante alcanza al 18-30% de todos los pacientes, según los diferentes autores<sup>77</sup>, pero aquellos que han sido trasplantados por esteatohepatitis no alcohólica requieren un control muy estricto de la obesidad y el síndrome metabólico, ya que es la patología que tiene una mayor incidencia de ganancia ponderal<sup>75</sup>.

La supervivencia postrasplante de pacientes obesos tiene resultados contradictorios<sup>62,78-80</sup>. Mientras algunos autores reportan mayor mortalidad en los pacientes obesos, otros autores demuestran la misma supervivencia. La razón de esta discrepancia podría explicarse, como dice M.T. Foster<sup>81</sup>, por el hecho de que, en el tema de la obesidad, la calidad es más importante que la cantidad. En cambio, casi todos los autores<sup>78</sup> son unánimes en afirmar que el paciente obeso sometido a trasplante hepático requiere mayor estancia hospitalaria, y en UCI<sup>80</sup> tiene mayor incidencia de infecciones y de síndrome metabólico<sup>79</sup>. Tampoco hay estudios que demuestren la mejor pauta inmunosupresora en pacientes obesos sometidos a trasplante hepático.

Como conclusión, y de acuerdo con la revisión de Charlton<sup>75</sup>, podemos consensuar que la obesidad *per se* no es una contraindicación absoluta para el trasplante hepático. Sin embargo, es necesario hacer una valoración exhaustiva de la presencia de otras comorbilidades, como diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia y antecedentes cardiovasculares en pacientes añosos, ya que el efecto aditivo de todas estas variables influye negativamente en la supervivencia<sup>82</sup>.

## RECOMENDACIONES

1 La obesidad no es una contraindicación absoluta para el trasplante hepático, pero debe realizarse una evaluación exhaustiva de factores de riesgo y comorbilidad por su impacto negativo en la supervivencia. Grado de evidencia II-B.

- 2 No se ha demostrado que el intervencionismo dietético y nutricional sobre el paciente en lista de espera mejore los resultados del trasplante hepático. Grado de evidencia II-B.
- 3 Los resultados obtenidos hasta el momento actual no permiten recomendar un tipo de técnica, ni un momento concreto (pre, intra o postrasplante), para un eventual tratamiento quirúrgico de la obesidad en el paciente candidato a un trasplante hepático. Grado de evidencia III-B.

## Enfermedad coronaria

La enfermedad coronaria se ha descrito en el 16,2 al 60% de los pacientes potencialmente candidatos a trasplante hepático, y su presencia aumenta la morbimortalidad peri y postoperatoria<sup>83-85</sup>. La diabetes mellitus es el factor de riesgo asociado de mayor importancia. El cribado de la enfermedad coronaria debe incluirse en el protocolo de evaluación pretrasplante, especialmente en este grupo de pacientes, en los que se recomienda la realización de angiografía coronaria<sup>86</sup>.

En pacientes sin factores de riesgo la incidencia de complicaciones cardíacas en el curso del trasplante hepático es baja, pero es difícil conocer la prevalencia de enfermedad coronaria, basada solo en pruebas no invasivas, ya que no se conoce bien la sensibilidad de las mismas, que solo podría testarse frente al patrón oro de la coronariografía<sup>87</sup>.

Se ha propuesto la realización de coronariografía en aquellos candidatos de alto riesgo, definiendo estos como aquellos que reúnan más de 2 factores de riesgo, de acuerdo con la AHA/ACCF (diabetes mellitus, cardiopatía previa, hipertrofia ventricular izquierda, edad superior a 60 años, tabaquismo, hipertensión arterial y dislipidemia)<sup>88</sup>. La TC coronaria puede detectar calcificaciones y estenosis en los vasos coronarios, pero no se conoce bien su precisión diagnóstica en estudios comparativos con la angiografía coronaria<sup>87,89,90</sup>. Se ha descrito una asociación entre la etiología cirrótica de causa criptogenética o asociada a esteatohepatitis no alcohólica con la aparición de isquemia miocárdica postoperatoria<sup>91</sup>. En este estudio, un análisis de regresión logística reveló 3 factores de riesgo relacionados con la aparición de síndrome coronario agudo postrasplante (edad, historia de cardiopatía isquémica y requerimientos pretrasplante de vasopresores). Por otra parte, un análisis multivariante identificó la puntuación MELD y el desarrollo de fallo renal agudo como variables asociadas a mortalidad global de causa cardiológica. Esta información puede ser de utilidad para seleccionar pacientes en los que profundizar en el estudio cardiológico.

## RECOMENDACIONES

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

## ESCENARIOS DE INMUNOSUPRESIÓN

En la V Reunión de Consenso se consideraron 4 escenarios en los que la inmunosupresión puede desempeñar un papel importante: las neoplasias *de novo*, la hepatitis C, el hepatocarcinoma (HCC) y la insuficiencia renal.

### Neoplasias *de novo*

Los receptores de trasplantes de órganos sólidos tienen mayor riesgo de desarrollar neoplasia maligna que la población general, sobre todo a medio y largo plazo<sup>92</sup>. Además, las neoplasias *de novo* son una causa importante de morbimortalidad tras el trasplante hepático<sup>93,94</sup>.

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

La primera actuación para prevenir el desarrollo de neoplasias *de novo* debe ser actuar sobre los factores generales de riesgo de neoplasia, como tabaco, alcohol o radiación solar, que son importantes en la población general y en los pacientes trasplantados (publicaciones sobre tabaco, alcohol, radiación solar). La actuación sobre estos factores es eficaz para disminuir el riesgo de neoplasia, como lo demuestra el hecho que los pacientes trasplantados que dejan de fumar tienen un menor riesgo de desarrollo de neoplasia<sup>95</sup>.

Diversos estudios han valorado la influencia del tipo de inhibidor de calcineurina (ICN) utilizado ciclosporina o tacrolimus en el riesgo de desarrollo de neoplasias, si bien los resultados son contradictorios. Así, algunos estudios sugieren mayor incidencia de neoplasias *de novo* en los pacientes tratados con tacrolimus<sup>96,97</sup>, mientras que otros estudios la encuentran con la ciclosporina<sup>97</sup>. Ante la ausencia de evidencia no puede recomendarse qué ICN utilizar para disminuir el riesgo de neoplasia *de novo* postrasplante.

El papel oncogénico de los agentes antilinfocitarios (OKT3 y ATG) se conoce desde hace años. Su uso se asocia a mayor riesgo de neoplasias en general<sup>97</sup> y de linfomas en particular<sup>98</sup>. Por ello, se recomienda evitar su uso. Esta recomendación no es extensiva a los anticuerpos monoclonales frente a CD25 (basiliximab y daclizumab).

Los inhibidores de mTOR (*mammalian target of rapamycin* [imTOR]) —sirolimus y everolimus— tienen capacidad antiproliferativa y se usan como quimioterápicos en pacientes con cáncer. Por ello, se han depositado muchas esperanzas en que la inmunosupresión utilizando estos fármacos suponga un menor riesgo de desarrollo de neoplasia. Los pacientes que reciben inmunosupresión con imTOR tienen menos riesgo de desarrollo de neoplasias cutáneas no melanóticas, tanto en trasplante hepático<sup>99</sup> como en trasplante renal<sup>100</sup>, pero este hecho no justifica su uso en la inmunosupresión inicial en todos los pacientes, ya que este tipo de lesiones muy raramente son mortales<sup>101</sup>. El efecto de estos fármacos sobre el desarrollo de neoplasias no cutáneas es mucho menos claro<sup>102</sup>. En ensayos clínicos de varios años de seguimiento y con números importantes de pacientes no se han evidenciado diferencias en la incidencia de neoplasias no cutáneas entre pacientes tratados con imTOR y en pacientes que mantienen el tratamiento con ICN<sup>100</sup>.

No está claro que la intensidad del tratamiento inmunosupresor se asocie a una mayor o menor prevalencia de neoplasia. Algunos estudios sugieren que un tratamiento inmunosupresor más potente puede predisponer a un mayor riesgo de neoplasia<sup>98,103</sup>. Además, algunos efectos secundarios de la inmunosupresión son dosis-dependientes, como la toxicidad renal, diabetes, dislipidemia, hipertensión arterial. Por ello, la recomendación es evitar una inmunosupresión excesiva.

En pacientes que han desarrollado una neoplasia postrasplante se puede, en algunos casos, plantear cambios en la inmunosupresión, con un efecto beneficioso sobre la evolución posterior. En los pacientes con sarcoma de Kaposi la sustitución de ICN por imTOR influye favorablemente sobre la enfermedad<sup>104</sup>. También, en los pacientes con linfoma postrasplante, la reducción de la potencia inmunosupresora se asocia a una mejor evolución<sup>105</sup>. En todos los casos, la reducción de la inmunosupresión debe hacerse de forma individualizada, teniendo en cuenta el tiempo transcurrido desde el trasplante.

En los pacientes con cáncer de piel no melanótico, la sustitución de ICN por imTOR reduce el riesgo del desarrollo de un segundo cáncer de piel<sup>106</sup>. Sin embargo, debe valorarse el riesgo inmunológico, y no se considera justificado este cambio de inmunosupresión rutinariamente en todos los pacientes, ya que el cáncer de piel no melanótico no supone un riesgo vital para el paciente.

Por último, aunque en la práctica clínica es frecuente la sustitución de ICN por imTOR en los pacientes que han tenido un tumor sólido<sup>107</sup>, la ausencia de evidencia científica de su utilidad no permite hacer una recomendación. Cuando se usa esta estrategia debe tenerse en cuenta la posible interferencia con el tratamiento antineoplásico, ya que los imTOR pueden aumentar la aplasia medular causada por los quimioterápicos. Por otro lado, puesto que inhiben la cicatrización, pueden dar lugar a complicaciones en caso de tratamiento quirúrgico.

## RECOMENDACIONES

1. En pacientes que no han desarrollado neoplasia:

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

2. En pacientes que han desarrollado neoplasia:

- En pacientes con sarcoma de Kaposi los inhibidores de calcineurina deben sustituirse por everolimus o sirolimus.
- En pacientes con síndromes linfoproliferativos postrasplante debe intentar reducirse la inmunosupresión. No puede recomendarse el uso generalizado en sirolimus o everolimus.

## Hepatitis C

La historia natural de la hepatitis C tras el trasplante hepático es más acelerada que en la población general. Uno de los factores que influyen en esta evolución más acelerada es el tratamiento inmunosupresor. En este sentido, la conferencia de consenso de la SETH de 2010<sup>108</sup> y otras revisiones<sup>109</sup> han evaluado el papel de los distintos inmunosupresores en la gravedad de la recidiva de la hepatitis C. Las conclusiones de la anterior sesión de consenso siguen siendo válidas: 1) no puede recomendarse la utilización de un ICN determinado (ciclosporina o tacrolimus) por su influencia sobre la evolución postrasplante de la hepatitis C; 2) debe evitarse el uso de altas dosis de esteroides para el tratamiento de episodios leves de rechazo, porque se asocian a recidivas más agresivas; 3) pueden utilizarse regímenes libres de esteroides, pero cuando se usan esteroides deben interrumpirse de forma progresiva, no antes del sexto mes postrasplante, y 4) no hay evidencia de que micofenolato mofetil o los anticuerpos frente a CD25 influyan sobre la evolución de la recidiva de la hepatitis C. En general, la recomendación global de la sesión de consenso de 2010 fue evitar una inmunosupresión excesiva, haciendo especial hincapié en evitar el uso de altas dosis de esteroides.

Los tratamientos frente a la infección por el virus de la hepatitis C con los nuevos antivirales de acción directa cambiarán totalmente esta situación<sup>110</sup>. Su gran eficacia, con tasas de respuesta viral sostenida por encima del 80-90%, cambiarán el pronóstico de la hepatitis C postrasplante, ya que la respuesta al tratamiento antiviral tras el trasplante se asocia a una evidente mejoría de la supervivencia<sup>111</sup>. Por ello, la recomendación fundamental es que los candidatos a trasplante hepático puedan recibir tratamiento con los nuevos antivirales de acción directa antes y/o después del trasplante hepático. En una situación de plena disponibilidad de antivirales de acción directa es previsible que la influencia del tratamiento inmunosupresor sobre la evolución de la recidiva postrasplante de la hepatitis C sea mínima.

## RECOMENDACIONES

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

## Hepatocarcinoma

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

En estudios retrospectivos se ha objetivado una correlación directa entre los niveles elevados de ICN durante los primeros



meses postrasplante y el riesgo de recidiva tumoral en los pacientes trasplantados de acuerdo con los criterios de Milán<sup>112</sup>. Por eso, se aconseja evitar la sobredosificación de los ICN, aconsejándose niveles valle de tacrolimus < 10 ng/ml y de ciclosporina < 300 ng/ml<sup>113</sup>.

El papel de la inmunosupresión en el HCC se evaluó en 2 escenarios diferentes:

#### **Papel de los imTOR en la prevención de la recidiva del hepatocarcinoma**

Varios estudios retrospectivos y revisiones sistemáticas muestran que los imTOR reducen el riesgo de recidiva tumoral en los pacientes con HCC. Sin embargo, la evidencia científica es muy baja<sup>114,115</sup>.

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

No existe evidencia científica suficiente para recomendar el uso generalizado de inhibidores de mTOR para reducir el riesgo de recidiva del HCC en el postrasplante hepático<sup>116</sup>.

#### **Papel de los imTOR en el tratamiento de la recidiva del hepatocarcinoma**

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

Hay pequeñas series en las que la combinación de imTOR y sorafenib se ha usado con seguridad<sup>117</sup>. No existen ensayos clínicos que demuestren un beneficio en la supervivencia.

### **RECOMENDACIONES**

1. Evitar dosis elevadas de inhibidor de calcineurina en el primer mes postrasplante. Grado de evidencia I-A.
2. No existe evidencia suficiente para recomendar el uso de imTOR para la prevención de la recidiva tumoral. Grado de evidencia II-B.
3. No existe evidencia suficiente para recomendar el empleo de imTOR en el tratamiento de la recidiva tumoral postrasplante. Grado de evidencia II-B.

### **Insuficiencia renal**

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

La disfunción renal postrasplante hepático es frecuente y tiene efectos adversos sobre la calidad de vida y la sobrevida del paciente. Varios fármacos que se administran de forma rutinaria después del trasplante pueden contribuir a ella. Los ICN pueden producir una reducción reversible del flujo sanguíneo renal y del

filtrado glomerular. Este efecto reversible se debe a una vasoconstricción relativa de las arteriolas aferentes glomerulares. Se trata de un efecto fisiológico que de algún modo está relacionado con la concentración plasmática, y la mayoría de las veces es totalmente reversible. El uso de ICN también puede asociarse a fibrosis intersticial renal progresiva y pérdida tubular, y la toxicidad puede acelerarse si existe una patología renal subyacente, hecho que es relativamente frecuente debido al incremento de edad de los receptores. Además, los ICN pueden influir indirectamente sobre la disfunción renal, induciendo hipertensión y alteraciones en la regulación de la glucemia<sup>118</sup>. También se ha demostrado que los imTOR prolongan la recuperación del daño por isquemia/reperfusión, posiblemente debido a una inhibición de los factores de crecimiento epitelial y endotelial. Aparte de sus efectos directos, los imTOR acentúan la toxicidad de los ICN a través de mecanismos que todavía no se conocen bien. La combinación de un ICN, especialmente ciclosporina, y un imTOR disminuye la \*\*GFR en mayor medida que un ICN solo, y en modelos animales esta combinación aumenta la fibrosis renal asociada al ICN. Por último, los imTOR se asocian a proteinuria y a empeoramiento significativo de la proteinuria preexistente. Esto podría asociarse a toxicidad directa a nivel de podocitos o a toxicidad indirecta, mediante la alteración de la reparación vascular glomerular<sup>119</sup>.

La incidencia de disfunción renal grave puede llegar a ser del 18% a los 5 años postrasplante hepático<sup>120</sup>, e incluso mayor con el paso del tiempo. La prevención de la insuficiencia renal debe comenzar por el control de los factores de riesgo, como diabetes o hipertensión arterial. En relación con la inmunosupresión, deben analizarse 2 cuestiones fundamentales:

A. *Momento del cambio de inmunosupresión en la prevención o tratamiento de la insuficiencia renal*

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

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

- Las pautas en las que se reducen los ICN utilizando MMF o imTOR (este último a partir del primer mes) han demostrado su eficacia en la preservación de la función renal a medio plazo.
- No hay evidencia de que una de estas 2 pautas sea superior a la otra, si bien los pacientes con proteinuria significativa (> 0,5 g/día) no deberían ser tratados con imTOR, salvo en circunstancias especiales.
- A largo plazo es posible reducir o interrumpir los ICN y tratar con monoterapia con MMF o imTOR, teniendo en cuenta que esta estrategia se asocia a un mayor riesgo de rechazo<sup>121-123</sup>.

## RECOMENDACIONES

1. En receptores con disfunción renal pretrasplante o con factores de riesgo de desarrollar insuficiencia renal posttrasplante se recomiendan esquemas de inmunosupresión de protección renal. Grado de evidencia I-A.
2. En esquemas de protección renal no existe diferencia entre el empleo de MMF e imTOR, pudiendo quedar ambos en monoterapia a medio y largo plazo. Grado de evidencia II-A.

## Manejo del paciente con hepatocarcinoma en lista de espera

Coordinadores: Emilio Ramos Rubio y Martín Prieto Castillo

Este documento resume la práctica clínica habitual y las recomendaciones de los grupos de trasplante hepático (TH) españoles en relación con el «manejo» en lista de espera de TH de los pacientes con HCC.

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

## Introducción

Los temas relacionados con el manejo de los pacientes con HCC en lista de espera de trasplantes son fundamentalmente la priorización, el tratamiento en lista y la rutina de seguimiento. Además, se añadieron a la discusión 2 temas más específicos:

- Condiciones de retirada de la lista y actitud frente a pacientes que presentan progresión tumoral, más allá de los criterios de Milán.
- Actitud frente a pacientes resecaos, pero trasplantables, que presentan criterios histológicos de mal pronóstico en la pieza de resección.

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

Otro aspecto a tener en cuenta y que dificulta la obtención de un consenso es que no todos los grupos españoles aplican los mismos criterios de indicación de TH para los pacientes con HCC. Algunos grupos aplican una moderada ampliación de criterios de Milán para la inclusión en lista y otros no excluyen sistemáticamente del TH a los pacientes que progresan en lista de espera más allá de dichos criterios.

## Priorización en lista de espera

La aplicación del MELD en la priorización de pacientes en lista de espera ha obligado a introducir excepciones al mismo para

dar oportunidad de ser trasplantados a los pacientes que presentan una buena función hepática. Los pacientes con HCC representan el paradigma de esta situación. La sistemática habitual consiste en identificar una puntuación MELD que asegure una igualdad de oportunidades de trasplante entre pacientes con patología tumoral y no tumoral<sup>124</sup>. Esta puntuación se otorga a los casos de HCC con más riesgo de progresión tumoral y, por lo tanto, de ser excluidos de la lista de espera (*drop-out*). Esta sistemática tiene el inconveniente de que una misma puntuación no es aplicable a todas las poblaciones, y probablemente la puntuación ideal pueda variar a lo largo del tiempo. En este aspecto influye, con seguridad, el significativo aumento de la incidencia de pacientes con HCC en determinadas áreas geográficas.

El sistema de priorización de la UNOS divide a los pacientes que cumplen los criterios de Milán en 2 estadios: T1 (una lesión < 2 cm) y T2 (lesión única de 2 a 5 cm o 2-3 lesiones todas ellas ≤ 3 cm). En la actualidad, y después de varias modificaciones del sistema de priorización, solo los pacientes en estadio T2 son priorizados por la UNOS, recibiendo 22 puntos, lo que es equivalente a un riesgo de mortalidad del 15% a los 3 meses. A pesar de ello, los datos sugieren que los pacientes con HCC tienen más posibilidades de recibir un injerto que los pacientes con patología benigna. En la opinión de Mehta et al.<sup>125</sup>, deberían excluirse también de la priorización un subgrupo de pacientes T2 con bajo riesgo de *drop-out* (1,6% a los 2 años). Este subgrupo, que representa alrededor del 20% de los casos, se puede identificar por las siguientes características: diámetro de 2 a 3 cm, respuesta completa al tratamiento locorregional (TLR) y valores de alfa-fetoproteína (AFP) ≤ 20 ng/ml.

En el ámbito europeo, la conferencia de consenso que se realizó en Zúrich sobre TH en pacientes con HCC<sup>126</sup> no estableció ninguna recomendación en cuanto a la priorización de los pacientes en lista de espera. En cuanto a España, en una encuesta realizada en 17 grupos de trasplante<sup>127</sup>, 15 decían aplicar algún tipo de priorización en pacientes con HCC. La mayoría utilizaba el sistema MELD y se adjudicaban más puntos a los pacientes con tumores múltiples o solitarios de más de 3 cm. La puntuación se incrementaba al prolongarse el tiempo en lista de espera.

Como alternativa a la aplicación del score MELD, se ha propuesto el cálculo de una puntuación específica para cada paciente con HCC mediante la aplicación de una fórmula matemática. De esta manera se obtiene un *continuum* de puntuaciones que pretende establecer de manera más real el riesgo de progresión de cada paciente. En la publicación de Toso et al.<sup>128</sup> el score se elabora mediante una ecuación que incluye las siguientes variables: edad, MELD, diagnóstico, número de nódulos de HCC, tamaño y valores de AFP.

Los autores consideran que la ecuación propuesta podría no ser aplicable en todas las poblaciones y pudiera requerir un ajuste si cambian las condiciones de la lista de espera. Por otra parte, la puntuación MELD y la calculada con esta ecuación no son compatibles, por lo que es necesario establecer una correlación en función de la predicción del riesgo de *drop-out*. Se calcula así el denominado «*dropout equivalent MELD*» (deMELD), cuya capacidad de predicción de progresión tumoral fue validada posteriormente en un estudio realizado por los mismos autores<sup>129</sup>.

Además del perjuicio que se ocasiona a los pacientes con patología no tumoral, uno de los inconvenientes de caer en

una «priorización excesiva» de los pacientes con HCC es que puede asociarse a un empeoramiento de los resultados de supervivencia y recidiva<sup>130</sup> después del TH. Recientemente se han publicado algunos artículos que sugieren que un tiempo corto en lista de espera de los pacientes con HC se asocia a un mayor riesgo de recidiva<sup>131</sup>. En el estudio de Samoylova et al.<sup>132</sup> la incidencia de recidiva al año fue inferior en los pacientes que estuvieron en lista de espera durante más de 120 días (2,2% vs 3,9%;  $p = 0,002$ ), por lo que los autores recomiendan que los pacientes con HC permanezcan un periodo mínimo en lista de espera de 3 meses. Sin embargo, la publicación de Bitterman et al.<sup>133</sup>, en la que se analizan datos de la \*\*OPTN, no encuentra que la prolongación del tiempo en lista de espera favorezca una selección de tumores con características histológicas más favorables.

## RECOMENDACIONES

1. El consenso entre los grupos españoles es que los pacientes en lista de espera de trasplante hepático con tumores con alto riesgo de *drop-out* deben recibir algún tipo de priorización para evitar su salida de la lista por progresión tumoral. La definición más aceptada de tumor de «alto riesgo» incluye los hepatocarcinomas solitarios de más de 3 cm de diámetro y los tumores multinodulares. Sin embargo, no hay consenso en considerar el fracaso de la aplicación de al menos 2 tratamientos locorreregionales como un criterio de priorización. Tampoco existe consenso en la actitud frente a los pacientes de bajo riesgo, que son priorizados por algo más del 50% de los grupos. Grado de evidencia I-A.
2. Para la gestión de la priorización se recomienda utilizar la puntuación MELD, asignando un valor que favorezca la equidad en la posibilidad de ser trasplantado entre pacientes tumorales y pacientes con patología benigna. No es posible establecer una puntuación concreta aplicable en todas las situaciones, pero las utilizadas habitualmente en la práctica están entre los 15 y los 19 puntos. Algunos grupos incrementan periódicamente dicha puntuación al prolongarse el tiempo en lista. Grado de evidencia I-B.
3. Considerando la dificultad que implica establecer una puntuación que asegure la condición de equidad, se recomienda comparar periódicamente la incidencia de *drop-outs* entre pacientes con hepatocarcinoma y con patología benigna. No hay datos para establecer con qué periodicidad debe hacerse la revisión de resultados, y por tanto cada grupo debe valorarlo en función de los posibles cambios que sufra la situación de su lista de espera. Grado de evidencia III.
4. Cuando el tiempo en lista de espera es de corta duración, se considera razonable gestionar la priorización basándose en criterios clínicos, ya que la aplicación rígida de la puntuación MELD no ofrece probablemente ninguna ventaja. Grado de evidencia III.
5. Finalmente, no existe ninguna evidencia consistente para recomendar un tiempo de observación mínimo previo al TH para los pacientes que cumplan los criterios de Milán. Grado de evidencia II-B.

## Tratamiento en lista

En relación con el tratamiento en lista de espera, a pesar de que no hay evidencias sólidas de su eficacia, en la actualidad sigue recomendándose la quimioembolización (QE) o la radiofrecuencia (RF) en caso de tumores con riesgo alto de recidiva (T2 de la UNOS) y cuando el tiempo estimado en lista de espera va a ser superior a 6 meses<sup>134</sup>. Esta es la recomendación n.º 24 de la conferencia de consenso de Zúrich, y tiene probablemente más relevancia en el caso de pacientes con tumores con un tamaño cercano a los 5 cm o con niveles elevados de AFP<sup>135</sup>.

No hay evidencias consistentes a favor del tratamiento neoadyuvante de los tumores con bajo riesgo de progresión<sup>135</sup>. La recomendación n.º 23 de la conferencia de consenso de Zúrich establece que «ante la ausencia de evidencia sólida, no es posible realizar ninguna recomendación en cuanto al «tratamiento puente» en lista de espera de los pacientes en estadio T1 de la UNOS». A pesar de ello, muchos grupos tratan sistemáticamente a todos los pacientes cuyo tiempo en lista de espera se prevé prolongado.

Según la recomendación n.º 25 de la conferencia de consenso de Zúrich<sup>126</sup> no hay datos que permitan establecer cuál es el mejor método terapéutico neoadyuvante. Sin embargo, los procedimientos de destrucción tumoral consiguen necrosis completa en un mayor porcentaje de casos<sup>136-138</sup>. Por este motivo, suelen preferirse cuando su aplicación es posible<sup>135</sup>. Otros TLR, como la \*\*RDT externa o la utilización de esferas de Y-90, requieren más estudios.

En un artículo reciente de DuBay et al.<sup>139</sup> la aplicación de RF como terapia puente al TH no proporcionó ninguna ventaja significativa en cuanto a la proporción de *drop-outs* o recidiva tumoral después del TH. La evolución post TH dependió principalmente de la estadificación tumoral en el explante. Sin embargo, hay que señalar que el grupo de pacientes tratados con RF tuvo un tiempo en lista de espera más prolongado.

Entre los 17 grupos españoles que respondieron a la encuesta antes mencionada<sup>137</sup>, 7 trataban a todos los pacientes con HCC en lista de espera y 10 solo a los T2 de la UNOS. La elección del método de tratamiento dependió del tamaño y del número de nódulos, aunque 2 de los grupos indicaban siempre QE.

La aplicación de un TLR seguida de un tiempo de observación se considera imprescindible para indicar el TH en pacientes con criterios expandidos. A partir de esta experiencia otros autores han recomendado la aplicación de esta misma estrategia para todos los pacientes con HCC, independientemente de su estadificación<sup>140</sup>, excepto en aquellos casos en los que no resulte posible aplicar un tratamiento ablativo.

Recientemente se ha sugerido que la administración de sorafenib en lista de espera pudiera retrasar la progresión tumoral en caso de tumores en estadio T2<sup>141</sup>. Sin embargo, algunas evidencias sugieren que esta estrategia se asocia a un aumento en la incidencia de complicaciones biliares y de rechazo agudo<sup>142</sup>.

## RECOMENDACIONES

1. La recomendación de consenso es la de tratar a todos los pacientes cuyo tiempo estimado de espera sea superior a 6 meses, independientemente de si el paciente presenta un HCC de alto o bajo riesgo de *drop-out*. En la práctica esto significa que la mayoría de pacientes de los grupos con tiempos de lista de espera prolongados recibirán tratamiento, mientras que los grupos con tiempos cortos en lista de espera indicarán tratamiento neoadyuvante con menos frecuencia. Grado de evidencia II-B.
2. La mayoría de los grupos apoyan la utilización de los procedimientos de destrucción tumoral mediante radiofrecuencia o microondas siempre que lo permitan las características del tumor y del paciente. Con algunas excepciones, la QE se reserva para los pacientes con tumores multinodulares, de tamaño superior a 3 cm o con contraindicaciones para la radiofrecuencia. La imposibilidad de realizar cualquier tipo de TLR no se debe considerar un criterio de priorización. Grado de evidencia II-B.
3. Todos los grupos están de acuerdo en que la obtención de una necrosis completa y mantenida en el tiempo de tumores solitarios menores de 3 cm no se debe considerar un motivo para excluir al paciente de la lista de espera. Grado de evidencia II-A.
4. Finalmente, otra conclusión aceptada por todos los grupos es que no existen evidencias para recomendar el tratamiento con sorafenib en lista de espera. Grado de evidencia II-B.

## Rutina de seguimiento en lista de espera

En relación con este aspecto, existe acuerdo en la literatura científica acerca de la necesidad de aplicar un programa de seguimiento mediante técnicas de imagen en los pacientes en lista de espera. La recomendación n.º 22 de la conferencia de consenso de Zúrich establece la necesidad de una monitorización periódica de los pacientes en lista de espera mediante TC dinámica o RM. Sin embargo, la revisión del grupo de trabajo de Kneteman et al.<sup>143</sup> pone de manifiesto que esta recomendación no está basada en estudios específicos sino en los datos de la precisión de las diferentes técnicas de imagen, en el conocimiento de la historia natural del HCC y en los resultados de los programas de vigilancia. Se concluye que los pacientes en lista de espera deben ser monitorizados cada 3 meses con TC multidetector con 3 fases o RM. No hay todavía evidencias para recomendar la utilización de otras exploraciones, como la PET/TC.

También se ha destacado en diversas publicaciones la utilidad de realizar determinaciones periódicas de los valores de AFP. La recomendación n.º 12 de la conferencia de consenso de Zúrich<sup>126</sup> concluye que los niveles de AFP añaden información pronóstica relevante, pero no se establecen unos criterios de aplicación práctica.

Algunas evidencias sugieren que los pacientes con niveles elevados de AFP presentan con más frecuencia invasión vascular y tumores poco diferenciados, por lo que presentan un mayor riesgo de progresión tumoral<sup>144</sup>. Este podría ser un motivo para priorizar a los pacientes en lista de espera, En la encuesta realizada entre los grupos españoles en 2013<sup>127</sup>, 5

grupos consideraban como factor de priorización un nivel de AFP mayor de 200 ng/ml. Sin embargo, una elevación más importante de los valores de AFP podría implicar una contraindicación para el TH o justificar la necesidad de mantener un periodo de observación después de la aplicación de un TLR.

En el estudio de Hameed et al.<sup>145</sup>, un nivel de AFP > 1.000 ng/ml que no se redujo a menos de 500 ng/ml a pesar de la aplicación de un TLR resultó ser un marcador pronóstico negativo de la biología tumoral y se asoció a un riesgo elevado de recidiva postrasplante. Por lo tanto, esta circunstancia podría ser considerada como un criterio de exclusión para el TH. Según los autores, la aplicación de este criterio excluiría al 5% de los candidatos y lograría una reducción de la incidencia de recidiva del 20%. Sin embargo, el punto de corte con valor pronóstico más aceptado de los niveles de AFP se sitúa en 400 ng/ml. En la revisión de Merani et al.<sup>146</sup>, los pacientes que presentaban niveles mayores de 400 ng/ml en el momento de ser incluidos en lista pero en los que se logró una reducción de los mismos (< 400 ng/ml) mediante la aplicación de un TLR tuvieron unos resultados de supervivencia por intención de tratamiento similares a los obtenidos en pacientes con niveles de AFP siempre inferiores a 400 ng/ml y mejores que aquellos en los que no se logró la reducción de los valores de AFP.

## RECOMENDACIONES

1. Dadas las características de crecimiento habituales del hepatocarcinoma, se recomienda la reestadificación periódica de los pacientes en lista de espera, con una periodicidad mínima de 3 meses. La exploración puede hacerse mediante TC helicoidal o RM. La TC toracoabdominal permite una estadificación más amplia, mientras que la RM tiene un valor añadido en la estadificación hepática. Algunos grupos apoyan la utilización de PET/TC, pero aún faltan datos sólidos que confirmen la utilidad de su aplicación sistemática. Grado de evidencia I-A.
2. Se recomienda la determinación trimestral de los valores AFP en los pacientes en lista de espera. Una elevación «moderada» (200 ng/ml) de los mismos representa para el 50% de los grupos un criterio de priorización. Sin embargo, hay un amplio consenso en considerar que una elevación por encima de 400 ng/ml o un incremento rápido de los niveles de AFP deberían hacer sospechar una posible progresión tumoral. En esta situación debe realizarse una reestadificación y un seguimiento más estrecho. Finalmente, el 50% de los grupos considera que si los valores de AFP superan los 1.000 ng/ml debe valorarse la exclusión temporal o definitiva de la lista de espera. Grado de evidencia II-B.

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

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



La estrategia n.º 2 es la propuesta en la recomendación n.º 26 de la conferencia de consenso de Zúrich<sup>126</sup> y en el artículo del grupo de trabajo de Kneteman et al.<sup>143</sup>. Esta estrategia se basa en que la respuesta al TLR se considera un buen dato para valorar la agresividad biológica de un tumor concreto. La valoración de la respuesta debería hacerse aplicando los criterios mRECIST<sup>136</sup>.

En la encuesta de 17 grupos españoles publicada en 2013<sup>127</sup>, 11 grupos excluían de la lista a los pacientes que progresaban más allá de los criterios habituales del grupo. En los otros 6, solo se excluían si aparecía invasión vascular macroscópica, enfermedad extrahepática o se observaba un rápido crecimiento tumoral.

## RECOMENDACIONES

1. La recomendación de consenso es la de no excluir sistemáticamente a estos pacientes de lista de espera. Sin embargo, más del 50% de los grupos recomienda la exclusión temporal y la aplicación de tratamientos locorregionales. Si se logra que el paciente vuelva a cumplir los criterios de Milán según mRECIST, puede ser de nuevo incluido en lista después de un periodo de observación de 3 a 6 meses. Grado de evidencia III.
2. El resto de los grupos también consideran que deben aplicarse tratamientos locorregionales, pero no se excluye al paciente de la lista siempre que no se aprecie la presencia de enfermedad extrahepática, invasión vascular macroscópica, la enfermedad hepática no supere ampliamente los criterios de Milán (de manera tentativa se proponen como límite los criterios «up to seven») y el paciente mantenga un buen *performance status*. Grado de evidencia III.

## Pacientes con tumores resecaos potencialmente trasplantables que presentan criterios histológicos de mal pronóstico en la pieza de resección

La resección parece ser un tratamiento puente seguro antes del TH<sup>147</sup>, y podría tener aplicación en pacientes seleccionados con tiempos de espera previstos mayores de un año<sup>148</sup>. Sin embargo, en la actualidad es raramente usada con este objetivo.

Al contrario que los TLR, la resección permite obtener un estudio histológico completo del tumor, facilitando así una mejor valoración del riesgo de recidiva tumoral. Este conocimiento podría ser potencialmente útil para decidir si el paciente debe ser sometido únicamente a seguimiento o si debe ofrecerse el TH de manera preventiva. Aunque esta posibilidad es atractiva<sup>149,150</sup>, su aplicación en la práctica no parece estar muy extendida.

En algunos países los pacientes resecaos no pueden ser considerados para TH excepto si presentan una recidiva. Como consecuencia, y al contrario de lo que sucede con la radiofrecuencia, esta estrategia no puede ser aplicada. En la opinión de Majno et al.<sup>135</sup>, esta norma debería ser revisada.

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

## RECOMENDACIONES

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

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Anexo 1. Equipos de trasplante hepático participantes en la V Reunión de Consenso de la Sociedad de Trasplante Hepático

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

<i>Secretario</i>	
Javier Briceño Delgado	Hospital Universitario Reina Sofía
<i>Vocales</i>	
Itxarone Bilbao	Hospital Vall d'Hebron
Rubén Ciria Bru	Hospital Universitario Reina Sofía
José Luis Fernández Aguilar	Hospital Regional Universitario
Magdalena Salcedo	Hospital General Universitario Gregorio Marañón
Víctor Sánchez Turrión	Hospital Universitario Puerta de Hierro
Trinidad Serrano	Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa

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

#### Grupo 01 Receptores de riesgo elevado

<i>Coordinadores</i>	
Itxarone Bilbao	Hospital Universitario Vall d'Hebron
Manuel de la Mata	Hospital Universitario Reina Sofía
<i>Participantes</i>	
Manuel Abradelo	Hospital Universitario 12 de Octubre
Isolina Baños Pérez	Hospital Universitario Puerta de Hierro
Asterio Barrera	Hospital Universitario Río Hortega
Manuel Barrera	Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria
David Calatayud	Hospital Universitario Clínica
Delia d'Avola	Clínica Universitaria de Navarra
José Luis Fernández Aguilar	Hospital Regional Universitario de Málaga



**Anexo 1 (Continuación)**

Francisco Galeano	Hospital Universitario Infanta Cristina
Francisco Agustín García Gil	Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa
Daniel Garrote	Hospital Universitario Virgen de las Nieves
Mikel Gastaca	Hospital de Cruces
Manuel Gómez Gutiérrez	Hospital Universitario Juan Canalejo
Manuel López Santamaría	Hospital Universitario La Paz Infantil
Javier Nuño Vázquez-Daga	Hospital Universitario Ramon y Cajal
Ricardo Robles	Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca
Gonzalo Rodríguez Laiz	Hospital General Universitario de Alicante
Juan Carlos Rodríguez Sanjuan	Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
Angel Rubín	Hospital Universitario y Politécnico La Fe
José Manuel Sousa	Hospital Universitario Virgen del Rocío
Santiago Tomé	Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela
F. Javier Xiol	Hospital Universitario de Bellvitge

**Grupo 02 Escenarios de inmunosupresión***Coordinadores*

José Ignacio Herrero	Clínica Universitaria de Navarra
Evaristo Varo	Hospital Clínico Universitario de Santiago

*Participantes*

Victoria Aguilera	Hospital Universitario y Politécnico La Fe
José María Álamo	Hospital Universitario Virgen del Rocío
Pablo Bellot	Hospital General Universitario de Alicante
Javier Briceño	Hospital Universitario Reina Sofía
Lluís Castells	Hospital Universitario Vall d'Hebron
Gonzalo Crespo	Hospital Universitario Clínic de Barcelona
Valentín Cuervas-Mons	Hospital Universitario Puerta de Hierro
Emilio Fábrega	Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
Luisa González Diéguez	Hospital Universitario Central de Asturias
Javier Graus	Hospital Universitario Ramon y Cajal
Paloma Jara	Hospital Universitario La Paz Infantil
Carlos Jiménez	Hospital Universitario 12 de Octubre
Miguel Jiménez	Hospital Regional Universitario de Málaga
Laura Lladó	Hospital Universitario de Bellvitge
Esther Molina	Hospital Clínico Universitario de Santiago
Isidoro Narvaez	Hospital Universitario Infanta Cristina

**Anexo 1 (Continuación)**

Jorge Ortiz de Urbina	Hospital de Cruces
Elena Otón	Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria
José Antonio Pons	Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca
Magdalena Salcedo	Hospital Universitario Gregorio Marañón
Gloria Sánchez Antolín	Hospital Universitario Río Hortega
Trinidad Serrano	Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa

**Grupo 03 Manejo en lista del hepatocarcinoma***Coordinadores*

Martín Prieto	Hospital Universitario y Politécnico La Fe
Emilio Ramos	Hospital Universitario de Bellvitge

*Participantes*

Rafael Bañares	Hospital Universitario Gregorio Marañón
Rafael Bárcena	Hospital Universitario Ramon y Cajal
Gerardo Blanco	Hospital Universitario Infanta Cristina
Francisco Javier Bustamante	Hospital de Cruces
Fernando Casafont	Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
Ramon Charco	Hospital Universitario Vall d'Hebron
Manuel Delgado	Hospital Universitario Juan Canalejo
Javier Fernández Castroagudín	Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela
Teresa Ferrer	Hospital Universitario Virgen del Rocío
Yiliam Fundora	Hospital Universitario Virgen de las Nieves
Josep Fuster	Hospital Universitario Clínic
Carmen García Bernardo	Hospital Universitario Central de Asturias
Félix García Pajares	Hospital Universitario Río Hortega
Rafael López Andújar	Hospital Universitario La Fe
Sara Lorente Pérez	Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa
José Luis Montero	Hospital Universitario. Reina Sofía
Fernando Pardo	Clínica Universitaria de Navarra
Sonia Pascual	Hospital General Universitario de Alicante
Pablo Ramírez	Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca
Juan Miguel Rodrigo	Hospital Regional Universitario de Málaga
Víctor Sánchez Turrión	Hospital Universitario Puerta de Hierro
María Arántzazu Varona Bosque	Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria

## BIBLIOGRAFÍA

1. Registro Español de Trasplante Hepático [consultado 8 Oct 2014]. Disponible en: <http://www.sethepatico.org>
2. James O. Guidelines for selection of patients for liver transplantation in the era of donor-organ shortage. *Lancet*. 1999;354:1636-9.
3. Neuberger J, Gimson A, Davies M, Akyol M, O'Grady J, Burroughs A, et al., for Liver Advisory Group of UK Blood and Transplant. Selection of patients for liver transplantation and allocation of donated livers in the UK. *Gut*. 2008;57:252-7.
4. Nachmany I, Dvorchik I, de Vera M, Fontes P, Demetris A, Humar A, et al. A validated model for predicting outcome after liver transplantation: Implications on transplanting the extremely sick. *Transplant Int*. 2013;26:1108-15.
5. Martin P, Dimartini A, Feng S, Brown R, Fallon M. Evaluation for liver transplantation in adults: 2013 Practice guideline by the American Association of the Study of Liver Diseases and the American Society of Transplantation. *Hepatology*. 2014;59:1144-65.
6. Disponible en: <http://www.ont.es/infesp/Paginas/DatosdeDonacionyTrasplante.aspx> [consultado 8 Oct 2014].
7. Knight M, Barber K, Gimson A, Collett D, Neuberger J. Implications of changing the minimal survival benefit in liver transplantation. *Liver Transpl*. 2012;18:549-57.
8. Keller EJ, Kwo PY, Helft PR. Ethical considerations surrounding survival benefit-based liver allocation. *Liver Transpl*. 2014;20:140-6.
9. Cuervas-Mons V. Receptores de trasplante hepático de alto riesgo. *Gastroenterol Hepatol*. 2006;29:65-9.
10. Briceño J, Ciria R, de la Mata M. Donor-recipient matching: Myths and realities. *J Hepatol*. 2013;58:811-20.
11. Merion RM. When is a patient too well and when is a patient too sick for a liver transplant? *Liver Transpl*. 2004;10 Suppl 2:S69-73.
12. Freeman RB, Wiesner R. Should we change the priority for liver allocation for patients with the highest MELD score? *Hepatology*. 2012;55:14-5.
13. Sharma P, Schaubel DE, Gong Q, Guidinger M, Merion RM. End-stage liver disease candidates at the highest MELD scores have higher waitlist mortality than status-1 A candidates. *Hepatology*. 2012;55:192-8.
14. Abouljoud MS, Brown KA, Nerenz DR. Sicker patients with end-stage liver disease cost more: A quick fix. An editorial on assessing variation in the costs of care among patients awaiting liver transplantation. *Am J Transpl*. 2014;14:9-10.
15. Axelrod DA, Dzebisashvili N, Lentine K, Segev DL, Dickson R, Tuttle-Newhall E, et al. Assessing variation in the costs of care among patients awaiting liver transplantation. *Am J Transplant*. 2014;14:70-8.
16. Bruns H, Lozanovski VJ, Schultze D, Hillebrand N, Hinz U, Büchler MW, et al. Peter Schemmer prediction of postoperative mortality in liver transplantation in the era of MELD-based liver allocation: A multivariate analysis. *Plos One*. 2014;9:e98782.
17. Kristin KB, Stafinski TD, Menon D. Predicting Survival after Liver Transplantation Based on Pre-Transplant MELD Score: a Systematic Review of the Literature. *Plos One*. 2013;8:e80661.
18. De la Mata M, Cuende N, Huet J, Bernardos A, Ferrón JA, Santoyo J, et al. Model for end-stage liver disease score-based allocation of donors for liver transplantation: A Spanish multicenter experience. *Transplantation*. 2006;82:1429-35.
19. Northup PG, Intagliata NM, Shah NL, Pelletier SJ, Berg CL, Argo CK. Excess mortality on the liver transplant waiting list: Unintended policy consequences and model for end-stage liver disease (MELD) inflation. *Hepatology*. 2015;61:285-91.
20. Schaubel DE, Sima CS, Goodrich NP, Feng S, Merion RM. The survival benefit of deceased donor liver transplantation as a function of candidate disease severity and donor quality. *Am J Transplant*. 2008;8:419-25.
21. Schaubel DE, Guidinger MK, Biggins SW, Kalbfleisch JD, Pomfret EA, Sharma P, et al. Survival benefit-based deceased-donor liver allocation. *Am J Transplant*. 2009;9(pt 2):970-81.
22. Rana A, Hardy MA, Halazum KJ, Woodland DC, Ratner LE, Samstein B, et al. Survival outcomes following liver transplantation (SOFT) score: A novel method to predict patient survival following liver transplantation. *Am J Transplant*. 2008;8:2537.
23. Rana A, Jie T, Porubsky M, Habib S, Rilo H, Kaplan B, et al. The survival outcomes following liver transplantation (SOFT) score: Validation with contemporaneous data and stratification of high-risk cohorts. *Clin Transplant*. 2013;27:627-32.
24. Desai NM, Mange KC, Crawford MD, Abt PL, Frank AM, Markmann JW, et al. Predicting outcome after liver transplantation: Utility of the model for end-stage liver disease and a newly derived discrimination function. *Transplantation*. 2004;77:99-106.
25. Burroughs AK, Sabin CA, Rolles K, Delvart V, Karam V, Buckels J, et al. 3-month and 12-month mortality after first liver transplant in adults in Europe: Predictive models for outcome. *Lancet*. 2006;367:225-32.
26. Briceño J, Cruz-Ramírez M, Prieto M, Navasa M, Ortiz de Urbina J, Orti R, et al. Use of artificial intelligence as an innovative donor-recipient matching model for liver transplantation: Results from a multicenter Spanish study. *J Hepatol*. 2014;61:1020-8.
27. Rodríguez-Castro KI, Porte RJ, Nadal E, Germani G, Burra P, Senzolo M. Management of nonneoplastic portal vein thrombosis in the setting of liver transplantation: a systematic review. *Transplantation*. 2012;94:1145-53.
28. Ponziani FR, Zocco MA, Senzolo M, Pompili M, Gasbarrini A, Avolio AW. Portal vein thrombosis and liver transplantation: implications for waiting list period, surgical approach, early and late follow-up. *Transplant Rev*. 2014;28:92-101.
29. Francoz C, Valla D, Durand F. Portal vein thrombosis, cirrhosis, and liver transplantation. *J Hepatol*. 2012;57:203-12.
30. Huard G, Bilodeau M. Management of anticoagulation for portal vein thrombosis in individuals with cirrhosis: A systematic review. *International Journal of Hepatology*. 2012;8:672986.
31. Francoz C, Belghiti J, Vilgarin V, Sommacale D, Paradis V, Condat B, et al. Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: usefulness of screening and anticoagulation. *Gut*. 2005;54:691.
32. Nonami T, Yokoyama I, Iwatsuki S, Starzl TE. The incidence of portal vein thrombosis at liver transplantation. *Hepatology*. 1992;16:1195.
33. Stieber AC, Zetti G, Todo S, Tzakis AG, Fung JJ, Marino I, et al. The spectrum of portal vein thrombosis in liver transplantation. *Ann Surg*. 1991;213:199.
34. Gayowski TJ, Marino IR, Doyle HR, Echeverri L, Miele L, Todo S, et al. A high incidence of native portal vein thrombosis in veterans undergoing liver transplantation. *J Surg Res*. 1996;60:333.
35. Yerdel MA, Gunson B, Mirza D, Karayalçin K, Olliff S, Buckels J, et al. Portal vein thrombosis in adults undergoing liver transplantation: risk factors, screening, management, and outcome. *Transplantation*. 2000;69:1873.

36. Jamieson NV. Changing perspectives in portal vein thrombosis and liver transplantation. *Transplantation*. 2000;69:1772.
37. Charco R, Fuster J, Fondevila C, Ferrer J, Mans E, García-Valdecasas JC. Portal vein thrombosis in liver transplantation. *Transplant Proc*. 2005;37:3904.
38. Bauer J, Johnson S, Durham J, Ludkowski M, Trotter J, Bak T, et al. The role of TIPS for portal vein patency in liver transplant patients with portal vein thrombosis. *Liver Transpl*. 2006;12:1544.
39. Amitrano L, Brancaccio V, Guardascione MA, Margaglione M, Iannaccone L, D'Andrea G, et al. Inherited coagulation disorders in cirrhotic patients with portal vein thrombosis. *Hepatology*. 2000;31:345.
40. Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, Margaglione M, Manguso F, Iannaccone L, et al. Risk factors and clinical presentation of portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Hepatol*. 2004;40:736.
41. Davidson BR, Gibson M, Dick R, Burroughs A, Rolles K. Incidence, risk factors, management, and outcome of portal vein abnormalities at orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 1994;57:1174.
42. Egawa H, Tanaka K, Kasahara M, Takada Y, Oike F, Ogawa K, et al. Single center experience of 39 patients with preoperative portal vein thrombosis among 404 adult living donor liver transplantations. *Liver Transpl*. 2006;12:1512.
43. Dumortier J, Czyglik O, Poncet G, Blanchet MC, Boucaud C, Henry L, et al. Eversion thrombectomy for portal vein thrombosis during liver transplantation. *Am J Transpl*. 2002;2:934.
44. Senzolo M, Sartori T, Rossetto V. Prospective evaluation of anticoagulation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of portal vein thrombosis in cirrhosis. *Liver Int*. 2012;32:919-27.
45. Francoz C, Belghiti J, Vilgrain V, Sommacale D, Paradis V, Condat B, et al. Splanchnic vein thrombosis in candidates for liver transplantation: usefulness of screening and anticoagulation. *Gut*. 2005;54:691-7.
46. Amitrano L, Guardascione MA, Menchise A, Martino R, Scaglione M, Giovine S, et al. Safety and efficacy of anticoagulation therapy with low molecular weight heparin for portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol*. 2010;44:448-51.
47. Zecchini R, Ferrari A, Bernabucci V, Lei B, Vukotic R, de Maria N, et al. Anticoagulant therapy is safe and effective in preventing portal vein thrombosis (PVT) in advanced cirrhotic patients: A prospective randomized controlled study. *J Hepatol*. 2010;52:S459.
48. Han G, Qi X, He C, Yin Z, Wang J, Xia J, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis with symptomatic portal hypertension in liver cirrhosis. *J Hepatol*. 2011;54:78-88.
49. Luca A, Miraglia R, Caruso S, Milazzo M, Sapere C, Maruzzelli L, et al. Short and long-term effects of the transjugular intrahepatic portosystemic shunt on portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *Gut*. 2011;60:846-52.
50. Senzolo M, Tibbals J, Cholongitas E, Triantos CK, Burroughs AK, Patch D. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis with and without cavernous transformation. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:767-75.
51. Robles R, Fernandez JA, Hernández Q, Marín C, Ramírez P, Sánchez-Bueno F, et al. Eversion thromboendovenectomy in organized portal vein thrombosis during liver transplantation. *Clin Transplant*. 2004;18:79-84.
52. Nikitin D, Jennings LW, Khan T, Vasani S, Ruiz R, Sanchez EQ, et al. Twenty years' follow-up of portal vein conduits in liver transplantation. *Liver Transpl*. 2009;15:400.
53. Hibi T, Nishida S, Levi D, Selvaggi G, Tekin A, Fan J, et al. When and why portal vein thrombosis matters in liver transplantation. A critical audit of 174 cases. *Ann Surg*. 2014;259:760-6.
54. Bangui P, Lim C, Salloum C, Andreani P, Sebbagh M, Hoti E, et al. Caval inflow to the graft for liver transplantation in patients with diffuse portal vein thrombosis. A 12-year experience. *Ann Surg*. 2011;254:1008-16.
55. Englesbe MJ, Schaubel DE, Cai S, Guidinger MK, Merion RM. Portal vein thrombosis and liver transplant survival benefit. *Liver Transpl*. 2010;16:999-1005.
56. Wu T-H, Lin Y-S, Lee C-F, Wu T-J, Yu M-C, Chan K-M. Clinical analysis and strategy for liver transplantation in patients with pre-existing portal vein thrombosis. *Chang Gung Medi J*. 2011;34:426-33.
57. Moon DB, Lee SG, Ahn CS, Hwang S, Kim KH, Ha TY, et al. Management of extensive nontumorous portal vein thrombosis in adult living donor liver transplantation. *Transplantation*. 2014;97:S23-9.
58. World Health Organization [consultado 8 Oct 2014]. Disponible en: [www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en](http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en)
59. Bilbao I, Guevara A, Dopazo D, Castells L, Lázaro JL, Sapisochin G, Campos I, Charco R. Abstract y Comunicación oral. Obesidad y síndrome metabólico tras el trasplante hepático a lo largo de 15 años [consultado 8 Oct 2014]. Disponible en: [https://www.setrasplante.org/SET\\_Madrid\\_2012](https://www.setrasplante.org/SET_Madrid_2012)
60. Bilbao I, Castells L, Dopazo C, Lázaro J, Caralt M, de la Serna S, Moreira C, Charco R. Abstract y comunicación oral n: 26. Impacto del índice de masa corporal en la supervivencia a largo plazo de los pacientes trasplantados hepáticos [consultado 8 Oct 2014]. Disponible en: <https://www.setrasplante.org/SET>
61. Orci L, Majno PE, Berney T, Morel P, Mentha G, Toso C. The impact of wait list body mass index changes on the outcome after liver transplantation. *Transpl Int*. 2013;26:170-6.
62. Saab S, Lalezari D, Pruthi P, Alper T, Tong MJ. The impact of obesity on patient survival in liver transplant recipients: A meta-analysis. *Liver Int*. 2015;35:164-70.
63. Montejo González JC, Calvo Hernández MV. Trasplante hepático. Implicaciones nutricionales. *Nutr Hosp*. 2008;23 Supl. 2:34-40.
64. Le Cornu KA, McKiernan FJ, Kapadia SA, Neuberger JM. A prospective randomized study of preoperative nutritional supplementation in patients awaiting elective orthotopic liver transplantation. *Transplantation*. 2000;69:1364-9.
65. Tanaka T, Renner EL, Seitzner N, Therapondos G, Lilly LB. The impact of obesity as determined by modified body mass index on long-term outcome after liver transplantation: Canadian single-center experience. *Transplant Proc*. 2013;45:2288-94.
66. Global Database on Body Mass Index — World Health Organization [consultado 8 Oct 2014]. Disponible en: [www.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://www.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html)
67. Lin MY, Tavakol MM, Sarin A, Amirkiai SM, Rogers SJ, Carter JT, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy is safe and efficacious for pretransplant candidates. *Surg Obes Relat Dis*. 2013;9:653-8.
68. Choudhary NS, Saigal S, Saraf N, Puri R, Soin A. Innovative approach using an intragastric balloon for weight loss in a morbidly obese patient undergoing liver transplantation. *Liver Transpl*. 2013;19:235.
69. Weingarten TN, Mantilla CB, Swain JM, Kendrick ML, Oberhansley JM, Burcham RJ, et al. Nonalcoholic steatohepatitis (NASH) does not increase complications after laparoscopic bariatric surgery. *Obes Surg*. 2011;21:1714-20.



70. Mosko JD, Nguyen GC. Increased perioperative mortality following bariatric surgery among patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2011;9:897-901.
71. Heimbach JK, Watt KDS, Poterucha JJ, Francisco Ziller N, Cecco SD, Charlton MR, et al. Combined liver transplantation and gastric sleeve resection for patients with medically complicated obesity and end-stage liver disease. *American Journal of Transplantation.* 2013;13:363-8.
72. Butte J, Devaud N, Jarufe NP, Boza C, Pérez G, Torres J, et al. Sleeve gastrectomy as treatment for severe obesity after orthotopic liver transplantation. *Obes Surg.* 2007;17:1517-9.
73. Al-Nowaylati AR, al-Haddad JS, Dorman RB, Alsaied OA, Lake JR, Chinakotta S, et al. Gastric bypass after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2013;19:1324-9.
74. Anastasio LR, de Angelis Pereira MC, Vilela EG, Lima AS, Correia MI. Overweight in liver transplant recipients. *Rev Col Bras Cir.* 2013;40:502-506.
75. Charlton M. Obesity, hyperlipidemia, and metabolic syndrome. *Liver Transpl.* 2009;15:S83-9.
76. Kouz J, Vincent C, Leong A, Dorais M, Rakel A. Weight gain after orthotopic liver transplantation: Is NAFLD cirrhosis a risk factor for greater weight gain? *Liver Transpl.* 2014;20:1266-74.
77. Anastácio LR, Ferreira LG, Liboredo JC, Ribeiro HS, Lima AS, Vilela EG, et al. Overweight, obesity and weight gain up to three years after liver transplantation. *Nutr Hosp.* 2012;27:1351-6.
78. Hakeem AR, Cockbain AJ, Raza SS, Pollard SG, Toogood GJ, Attia MA, et al. Increased morbidity in overweight and obese liver transplant recipients: A single-center experience of 1325 patients from the United Kingdom. *Liver Transpl.* 2013;19:551-62.
79. Perez-Proto SE, Quintini C, Reynolds LF, You J, Cywinski JB, Sessler DI, et al. Comparable graft and patient survival in lean and obese liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2013;19:907-15.
80. Shinghal A, Wilson GC, Wima K, Quillin RC, Cuffy M, Anwar N, et al. Impact of recipient morbid obesity on outcomes after liver transplantation. *Transpl Int.* 2015;28:148-55.
81. Foster MT, Pagliassotti MJ. Metabolic alterations following visceral fat removal and expansion: Beyond anatomic location. *Adipocyte.* 2012;1:192-9.
82. Dare AJ, Plank LD, Phillips AR, Gane EJ, Harrison B, Orr D, et al. Additive effect of pretransplant obesity, diabetes, and cardiovascular risk factors on outcomes after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2014;20:281-90.
83. Manoushagian S, Meshkov A. Evaluation of solid organ transplant candidates for coronary artery disease. *Am J Transpl.* 2014;4:2228-34.
84. Dare AJ, Plank LD, Phillips AR, Gane EJ, Harrison B, Orr D, et al. Additive effect of pretransplant obesity, diabetes and cardiovascular risk factors on outcomes after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2014;20:281-90.
85. Gologorsky E, Pretto Jr EA, Fukazawa K. Coronary artery disease and its risk factors in patients presenting for liver transplantation. *J Clin Anesth.* 2013;25:618-23.
86. Carey WD, Dumot JA, Pimentel RR, Barnes DS, Hobbs RE, Henderson JM, et al. The prevalence of coronary artery disease in liver transplant candidates over age 50. *Transplantation.* 1995;59:859-64.
87. Hardwaj AA, Heuman DM, Jovin IS. Coronary events in patients undergoing orthotopic liver transplantation: Perioperative evaluation and management. *Clin Transpl.* 2013;27:E207-15.
88. Lentine KL, Costa SP, Weir MR, Robb JF, Fleisher LA, Kasiske BL, et al. Cardiac disease evaluation and management among kidney and liver transplantation candidates: A scientific statement from the American Heart Association and the American College of Cardiology Foundation. *Circulation.* 2012;61:7-66.
89. Cassagneau P, Jacquier A, Giorgi R, Amabile N, Gaubert JY, Cohen F, et al. Prognostic value of preoperative coronary computed tomography in patients treated by orthotopic liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2012;24:558-62.
90. Ehtisham J, Altieri M, Salame E, Saloux E, Ollivier I, Hamon M. Coronary artery disease in orthotopic liver transplantation: Pretransplant assessment and management. *Liver Transpl.* 2010;16:550-7.
91. Nicolau-Raducu R, Gitman M, Ganier D, Loss GE, Cohen AJ, Patel H, et al. Adverse cardiac events after orthotopic liver transplantation: A cross-sectional study in 389 consecutive patients. *Liver Transpl.* 2015;21:13-21.
92. Herrero JI. De novo malignancies following liver transplantation: Impact and recommendations. *Liver Transpl.* 2009;15 Suppl 2:S90-4.
93. Watt KDS, Pedersen RA, Kremers WK, Heimbach JK, Charlton MR. Evolution of causes and risk factors for mortality post-liver transplant: Results of the NIDDK long-term follow-up study. *Am J Transplant.* 2010;10:1420-7.
94. Rubin A, Sánchez-Montes C, Aguilera V, Juan FS, Ferrer I, Moya A, et al. Long-term outcome of long-term liver transplant survivors. *Transplant Int.* 2013;26:740-50.
95. Herrero JI, Pardo F, D'Avola D, Alegre F, Rotellar F, Inarrairaegui M, et al. Risk factors of lung, head and neck, esophageal, and kidney and urinary tract carcinomas after liver transplantation: The effect of smoking withdrawal. *Liver Transpl.* 2011;17:402-8.
96. Wimmer CD, Angele MK, Schwarz B, Pratschke S, Rentsch M, Khandoga A, et al. Impact of cyclosporine versus tacrolimus on the incidence of de novo malignancy following liver transplantation: A single center experience with 609 patients. *Transplant Int.* 2013;26:999-1006.
97. Sampaio MS, Cho YW, Qazi Y, Bunnapradist S, Hutchinson IV, Shah T. Posttransplant malignancies in solid organ adult recipients. *Transplantation.* 2012;94:990-8.
98. Tjon ASW, Nicolaas JS, Kwekkeboom J, de Man RA, Kazemier G, Tilanus HW, et al. Increased incidence of early de novo cancer in liver graft recipients treated with cyclosporine: An association with C2 monitoring and recipient age. *Liver Transpl.* 2010;16:837-46.
99. Swinnen LJ, Costanzo-Nordin MR, Fisher SG, O'Sullivan EJ, Johnson MR, Heroux AL, et al. Increased incidence of lymphoproliferative disorder after immunosuppression with the monoclonal antibody OKT3 in cardiac-transplant recipients. *N Engl J Med.* 1990;323:1723-8.
100. Abdelmalek MF, Humar A, Stickel F, Andreone P, Pascher A, Barroso E, et al. Sirolimus conversion regimen versus continued calcineurin inhibitors in liver allograft recipients: A randomized trial. *Am J Transplant.* 2012;12:694-705.
101. Knoll GA, Kokolo MB, Mallick R, Beck A, Buenaventura CD, Ducharme R, et al. Effect of sirolimus on malignancy and survival after kidney transplantation: Systematic review and meta-analysis of individual patient data. *BMJ.* 2014;349:g6679-8.
102. Euvrard S, kanitakis J. Skin cancers after liver transplantation: What to do? *J Hepatol.* 2006;44:27-32.
103. Benlloch S, Berenguer M, Prieto M, Moreno R, Juan FS, Rayon M, et al. De novo internal neoplasms after liver transplantation: Increased risk and aggressive behavior in recent years? *Am J Transplant.* 2004;4:596-604.
104. Stallone G, Schena A, Infante B, di Paolo S, Loverre A, Maggio G, et al. Sirolimus for Kaposi's sarcoma in renal-transplant recipients. *N Engl J Med.* 2005;352:1317-23.
105. Reshef R, Vardhanabhuti S, Luskin MR, Heitjan DF, Hadjiliadis D, Goral S, et al. Reduction of

- immunosuppression as initial therapy for posttransplantation lymphoproliferative disorder. *Am J Transplant.* 2011;11:336-47.
106. Euvrard S, Morelon E, Rostaing L, Goffin E, Brocard A, Tromme I, et al. Sirolimus and secondary skin-cancer prevention in kidney transplantation. *N Engl J Med.* 2012;367:329-39.
  107. Gomez-Camarero J, Salcedo M, Rincon D, Iacono OL, Ripoll C, Hernando A, et al. Use of everolimus as a rescue immunosuppressive therapy in liver transplant patients with neoplasms. *Transplantation.* 2007;84:786-91.
  108. Berenguer M, Charco R, Manuel Pascasio J, Ignacio Herrero J, on behalf of the Sociedad Española de Trasplante Hepático. Spanish Society of Liver Transplantation (SETH) consensus recommendations on hepatitis C virus and liver transplantation. *Liver Int Internet.* 2012;32:712-31.
  109. Samonakis DN, Germani G, Burroughs AK. Immunosuppression and HCV recurrence after liver transplantation. *J Hepatol.* 2012;973-83.
  110. Kwo PY, Mantry PS, Coakley E, Te HS, Vargas HE, Brown Jr R, et al. An Interferon-free antiviral regimen for HCV after liver transplantation. *N Engl J Med.* 2014;371:2375-82.
  111. Veldt BJ, Poterucha JJ, Watt KDS, Wiesner RH, Hay JE, Kremers WK, et al. Impact of pegylated interferon and ribavirin treatment on graft survival in liver transplant patients with recurrent hepatitis C infection. *Am J Transplant.* 2008;8:2426-33.
  112. Rodríguez-Perálvarez M, de la Mata M, Burroughs AK. Liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant.* 2014;19:253-60.
  113. Ivarez MRG-P, Germani G, Papastergiou V, Tsochatzis E, Thalassinou E, Luong TV, et al. Early tacrolimus exposure after liver transplantation: Relationship with moderate/severe acute rejection and long-term outcome. *J Hepatol.* 2013;58:262-70.
  114. Cholongitas E, Mamou C, Rodríguez-Castro KI, Burra P. Mammalian target of rapamycin inhibitors are associated with lower rates of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: A systematic review. *Transplant Int.* 2014;27:1039-49.
  115. Klintmalm GB, Nashan B. The role of mTOR Inhibitors in liver transplantation: Reviewing the evidence. *Journal of Transplantation.* 2014;2014:1-45.
  116. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A, et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: An international consensus conference report. *Lancet Oncology.* 2011;13:e11-22.
  117. Gomez-Martin C, Bustamante J, Castroagudin JF, Salcedo M, Garralda E, Testillano M, et al. Efficacy and safety of sorafenib in combination with mammalian target of rapamycin inhibitors for recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2011;18:45-52.
  118. Stallone G, Infante B, Pontrelli P, Gigante M, Montemurno E, Loverre A, et al. Sirolimus and proteinuria in renal transplant patients: Evidence for a dose-dependent effect on slit diaphragm-associated proteins. *Transplantation.* 2011;91:997-1004.
  119. Ojo AO, Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Leichtman AB, Young EW, et al. Chronic renal failure after transplantation of a nonrenal organ. *N Engl J Med.* 2003;349:931-40.
  120. Herrero JI, Quiroga J, Sangro B, Giralda M, Gómez-Manero N, Pardo F, et al. Conversion of liver transplant recipients on cyclosporine with renal impairment to mycophenolate mofetil. *Liver Transpl Surg.* 1999;5:414.
  121. Ponton C, Vizcaíno L, Tomé S, Otero E, Molina E, Castroagudin JF, et al. Improvement of renal function after conversion to mycophenolate mofetil combined with low-level calcineurin inhibitor in liver transplant recipients with chronic renal dysfunction. *Transplant Proc.* 2010;42:656-9.
  122. Planas JMM, Martínez VC-M, González ER, Cruz AG, López-Monclus J, Sánchez-Turrion V, et al. Mycophenolate mofetil can be used as monotherapy late after liver transplantation. *Am J Transplant.* 2004;4:1650-5.
  123. De Simone P, Nevens F, de Carlis L, Metselaar HJ, Beckebaum S, Saliba F, et al. Everolimus with reduced tacrolimus improves renal function in de novo liver transplant recipients: A randomized controlled trial. *Am J Transplant.* 2012;12:3008-20.
  124. Vitale A, Volk ML, de Feo TM, Burra P, Frigo AC, Ramirez Morales R, et al. A method for establishing allocation equity among patients with and without hepatocellular carcinoma on a common liver transplant waiting list. *J Hepatol.* 2014;60:290-7.
  125. Mehta N, Dodge JL, Goel A, Roberts JP, Hirose R, Yao FY. Identification of liver transplant candidates with hepatocellular carcinoma and a very low dropout risk: Implications for the current organ allocation policy. *Liver Transplant.* 2013;19:1343-53.
  126. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: An international consensus conference report. *Lancet Oncol.* 2012;13:e11-22.
  127. Ramos E, Ortiz de Urbina J, Santoyo J, Varo E. Grado de homogeneidad de los grupos españoles de trasplante hepático en el tratamiento del hepatocarcinoma. *Med Clin (Barc).* 2013;141:406-10.
  128. Toso C, Dupuis-Lozeron E, Majno P, Berney T, Kneteman NM, Perneger T, et al. A model for dropout assessment of candidates with or without hepatocellular carcinoma on a common liver transplant waiting list. *Hepatology.* 2012;56:150-6.
  129. Toso C, Majno P, Berney T, Morel P, Mentha G, Combescure C. Validation of a dropout assessment model of candidates with/without hepatocellular carcinoma on a common liver transplant waiting list. *Transpl Int.* 2014;27:686-95.
  130. Halazun KJ, Patzer RE, Rana AA, Verna EC, Griesemer AD, Parsons RF, et al. Standing the test of time: Outcomes of a decade of prioritizing patients with hepatocellular carcinoma, results of the UNOS natural geographic experiment. *Hepatology.* 2014;60:1957-62.
  131. Schlansky B, Chen Y, Scott DL, Austin D, Naugler WE. Waiting time predicts survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma: A cohort study using the United Network for Organ Sharing registry. *Liver Transpl.* 2014;20:1045-56.
  132. Samoylova ML, Dodge JL, Yao FY, Roberts JP. Time to transplantation as a predictor of hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2014 Aug;20:937-44.
  133. Bitterman T, Hoteit MA, Abt PL, Forde KA, Goldberg D. Waiting time and explant pathology in transplant recipients with hepatocellular carcinoma: A novel study using national data. *Am J Transplant.* 2014;14:1657-63.
  134. Galuppo R, McCall A, Gedaly R. The role of bridging therapy in hepatocellular carcinoma. *Int J Hepatol.* 2013;1-8.
  135. Majno P, Lencioni R, Mornex F, Girard N, Poon RT, Cherqui D. Is the treatment of hepatocellular carcinoma on the waiting list necessary? *Liver Transpl.* 2011;17: S98-108.
  136. Cescon M, Cucchetti A, Ravaioli M, Pinna AD. Hepatocellular carcinoma locoregional therapies for patients in the waiting list. Impact on transplantability and recurrence rate. *J Hepatol.* 2013;58:609-18.
  137. Martin AP, Goldstein RM, Dempster J, Netto GJ, Katabi N, Derrick HC, et al. Radiofrequency thermal ablation of hepatocellular carcinoma before liver transplantation—a



- clinical and histological examination. *Clin Transpl.* 2006;20:695-705.
138. Pompili M, Mirante VG, Rondinara G, Fassati LR, Piscaglia F, Agnes S, et al. Percutaneous ablation procedures in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma submitted to liver transplantation: Assessment of efficacy at explant analysis and of safety for tumor recurrence. *Liver Transpl.* 2005;11:1117-26.
139. DuBay DA, Sandroussi Ch, Kachura JR, Sing HC, Beecroft JR, Vollmer CM, et al. Radiofrequency ablation of hepatocellular carcinoma as a bridge to liver transplantation. *HPB (Oxford)*. 2011;13:24-32.
140. Roberts JP, Venook A, Kerlan R, Francis YAO. Hepatocellular carcinoma: Ablate and wait versus rapid transplantation. *Liver Transpl.* 2010;16:925-9.
141. Vitale A, Volk ML, Pastorelli D, Lonardi S, Farinati F, Burra P, et al. Use of sorafenib in patients with hepatocellular carcinoma before liver transplantation: A cost-benefit analysis while awaiting data on sorafenib safety. *Hepatology.* 2010;51:165-73.
142. Truesdale AE, Caldwell SH, Shah NL, Argo CK, Al-Osaimi AMS, Schmitt TM, et al. Sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma prior to liver transplant is associated with increased complications after transplant. *Transpl Int.* 2011;4:991-8.
143. Kneteman N, Livraghi T, Madoff D, de Santibañez E, Kew M. Tools for monitoring patients with hepatocellular carcinoma on the waiting list and after liver transplantation. *Liver Transpl.* 2011;17:S117-27.
144. Duvoux C, Roudot-Thoraval F, Decaens T, Pessione F, Badran H, Piardi T, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: A model including alpha-fetoprotein improves the performance of Milan Criteria. *Gastroenterology.* 2012;143:986-94.
145. Hameed B, Mehta N, Sapisochin G, Roberts JP, Yao FY. Alpha-fetoprotein level > 1000 ng/mL as an exclusion criterion for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma meeting the Milan Criteria. *Liver Transpl.* 2014;20:945-51.
146. Merani S, Majno P, Knetemann NM, Berney T, Morel P, Mentha G, et al. The impact of waiting list alpha-fetoprotein changes on the outcome of liver transplant for hepatocellular carcinoma. *J Hepatol.* 2011;55: 814-9.
147. Cherqui D, Laurent A, Mocellin N, Tayar C, Luciani A, van Nhieu JT, et al. Liver resection for transplantable hepatocellular carcinoma: Long-term survival and role of secondary liver transplantation. *Ann Surg.* 2009;250: 738-46.
148. Llovet JM, Mas X, Aponte JJ, Fuster J, Navasa M, Christensen E, et al. Cost effectiveness of adjuvant therapy for hepatocellular carcinoma during the waiting list for liver transplantation. *Gut.* 2002;50:123-8.
149. Sala M, Fuster J, Llovet JM, Navasa M, Solé M, Varela M, et al. High pathological risk of recurrence after surgical resection for hepatocellular carcinoma: an indication for salvage liver transplantation. *Liver Transpl.* 2004;10:1294-300.
150. Scatton O, Zalinski S, Terris B, Lefevre JH, Casali A, Massault PP, et al. Hepatocellular carcinoma developed on compensated cirrhosis: Resection as a selection tool for liver transplantation. *Liver Transpl.* 2008;14:779-88.