



Artículo especial

VI documento de consenso de la sociedad española de trasplante hepático (SETH)[☆]

Fernando Pardo^a, José Antonio Pons^b, Lluís Castells^c, Jordi Colmenero^d, Miguel Ángel Gómez^e, Laura Lladó^f, Baltasar Pérez^g, Martín Prieto^h y Javier Briceño^{i,*}

^a Sociedad Española de Trasplante Hepático, Unidad de Trasplante Hepático, Clínica Universitaria de Navarra, Pamplona, España

^b Sociedad Española de Trasplante Hepático, Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

^c Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, España

^d Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Clínic, Barcelona, España

^e Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla, España

^f Unidad de Trasplante Hepático, Hospital de Bellvitge, Barcelona, España

^g Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Universitario de Valladolid, Valladolid, España

^h Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Universitario La Fe, Valencia, España

ⁱ Comité Científico de la Sociedad Española de Trasplante Hepático, Unidad de Trasplante Hepático, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 11 de abril de 2017

Aceptado el 13 de diciembre de 2017

Palabras clave:

Trasplante hepático

Hepatocarcinoma

Trasplante hepatorenal

Retrasplante hepático

RESUMEN

La Sociedad Española de Trasplante Hepático tiene como objetivo la promoción y elaboración de documentos de consenso sobre temas de actualidad en trasplante hepático de abordaje multidisciplinario. Para ello, el 20 de octubre de 2016 se celebró la VI Reunión de consenso con participación de expertos de los 24 programas de trasplante hepático españoles autorizados. En esta edición se han abordado los siguientes temas, cuyo resumen ofrecemos a continuación: 1. Límites al trasplante simultáneo de hígado-riñón; 2. Límites del retrasplante hepático electivo; y 3. Trasplante hepático tras resección y hepatocarcinoma con factores pronósticos de gravedad. Se exponen a continuación las conclusiones consensuadas de cada uno de estos tópicos.

© 2018 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

VI consensus document by the Spanish Liver Transplantation Society

ABSTRACT

The goal of the Spanish Liver Transplantation Society (*La Sociedad Española de Trasplante Hepático*) is to promote and create consensus documents about current topics in liver transplantation with a multidisciplinary approach. To this end, on October 20, 2016, the 6th Consensus Document Meeting was held, with the participation of experts from the 24 authorized Spanish liver transplantation programs. This Edition discusses the following

Keywords:

Liver transplantation

Hepatocellular carcinoma

Liver-kidney transplantation

Liver re-transplantation

[☆] Este artículo se publica simultáneamente en: Gastroenterología y Hepatología <http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2018.05.012>, con el consentimiento de los autores y editores.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: congress@aopc.es (J. Briceño).

<https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2017.12.013>

0009-739X/© 2018 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

subjects, whose summary is offered below: 1) limits of simultaneous liver-kidney transplantation; 2) limits of elective liver re-transplantation; and 3) liver transplantation after resection and hepatocellular carcinoma with factors for a poor prognosis. The consensus conclusions for each of these topics is provided below.

© 2018 AEC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Límites al trasplante simultáneo de hígado-riñón

El trasplante hepático y renal (THR) simultáneo tiene como objetivo mejorar la supervivencia de pacientes con enfermedad hepática y renal en fase terminal. Existe un aceptable consenso en la indicación de THR simultáneo en pacientes con cirrosis descompensada e insuficiencia renal terminal en diálisis crónica. No obstante, tanto en el ámbito nacional como internacional hay una importante heterogeneidad en los criterios de THR simultáneo cuando se trata de enfermedades hepáticas no cirróticas o compensadas, o para los candidatos a trasplante hepático con insuficiencia renal orgánica y disminución moderada-severa del filtrado glomerular¹.

El objetivo primario de esta reunión de consenso organizada por la SETH fue promover la discusión y unificar los criterios para la indicación de THR simultáneo por parte de los grupos de trasplante hepático de España. A pesar de la priorización por MELD por la mayoría de programas de trasplante, la actividad de THR simultáneo no se ha visto incrementada significativamente en España en los últimos 6 años (30-35 THR/año). No obstante, dado la escasez de donantes y la mortalidad en lista de espera, sigue siendo necesario optimizar el uso de los órganos trasplantados. Los objetivos de la reunión respecto al THR simultáneo se centraron en: a) evitar el trasplante hepático (TH) a aquellos candidatos a trasplante renal (TR) cuyo pronóstico hepático es bueno; b) evitar el TR en los candidatos a TH aislado con insuficiencia renal aguda recuperable; c) consensuar criterios para enfermedades poco frecuentes; y d) conseguir una supervivencia del paciente por intención de tratamiento adecuada y equitativa para todos los grupos.

Con el objetivo de plantear las principales situaciones de controversia en este tema se plantearon los siguientes bloques de discusión:

1. Candidato a trasplante renal con cirrosis hepática sin criterios de trasplante hepático *per se*: criterios para trasplante hepatorenal simultáneo.
2. Candidato a trasplante hepático con insuficiencia renal crónica en fase terminal: criterios para trasplante hepatorenal simultáneo.
3. Candidato a trasplante hepático con daño renal agudo (*acute kidney injury* [AKI]): criterios para trasplante hepatorenal simultáneo y papel de la biopsia y marcadores no invasivos.
4. Criterios de trasplante hepatorenal simultáneo en hiper-oxaluria y poliquistosis hepatorenal.
5. Criterios específicos del donante para el trasplante hepatorenal simultáneo.

En cada uno de estos 5 bloques se plantearon varias preguntas concretas, que se debatieron y finalmente se

planteó una votación de las conclusiones. Se establecieron como recomendaciones aquellas conclusiones en las que más de 3/4 partes de los grupos de trasplante hepático estuvieron de acuerdo.

Candidato a trasplante renal con cirrosis hepática sin criterios de trasplante hepático *per se*: criterios para trasplante hepatorenal simultáneo

Los estudios de historia natural de la enfermedad hepática crónica permiten establecer los criterios de TH para la descompensación de la cirrosis, especialmente cuando existe deterioro de la función hepática. En algunos pacientes con hepatopatía crónica avanzada, sin criterios de TH aislado pero con criterios de TR, este último procedimiento podría acelerar significativamente la progresión de la enfermedad hepática como consecuencia de la cirugía, las complicaciones postrasplante y el uso de la inmunosupresión. Se consideró como aceptable proponer un THR simultáneo para aquellos pacientes con hepatopatía crónica compensada con elevado riesgo (superior al 10%) de presentar criterios de TH aislado en los 3 años siguientes a un TR. En el grupo de pacientes con cirrosis compensada, el parámetro que mejor predice el riesgo de descompensación de su hepatopatía es el gradiente de presión venosa hepática (GPVH). En concreto, los pacientes con cirrosis compensada y sin hipertensión portal clínicamente significativa (gradiente de presión venosa hepática < 10 mm Hg) tienen una probabilidad de descompensación menor al 10% a 4 años²⁻⁴.

- En el escenario de un paciente con insuficiencia renal crónica terminal candidato a TR que presenta cirrosis hepática compensada con buena función hepatocelular (estadio A de Child-Pugh), ¿en qué casos se considera indicado el THR simultáneo?

Recomendación 1. * El trasplante hepático y renal simultáneo está indicado en pacientes con indicación de trasplante renal que presenten enfermedad hepática con hipertensión portal significativa (GPVH \geq 10 mmHg) o presencia de varices esofágicas.

Evidencia/recomendación IIB

Recomendación 2. Los candidatos a THR simultáneo no requieren ningún criterio adicional de priorización en lista de espera más allá de su puntuación de acuerdo a la escala MELD.

Evidencia/recomendación IIIB.

* Niveles de evidencia según el Centre for Evidence-Based Medicine de Oxford.

Se discutió la conveniencia de que las varices esofágicas fueran tributarias de profilaxis primaria (tamaño mediano-grande o pequeñas con signos de riesgo). Se estableció específicamente que no se considerarán como criterios de hipertensión portal significativa *per se* la trombocitopenia ($< 100.000/\text{mm}^3$) o la hipoalbuminemia ($< 2,8 \text{ g/dl}$). Se valorará la utilización de métodos no invasivos de detección (elastografía) en estos pacientes, si bien en el momento actual no existe suficiente información para poder incluirlos. Por otra parte se recomendó en pacientes positivos para el virus de la hepatitis C (VHC) intentar siempre el tratamiento antiviral antes de plantear el THR, así como tratar el resto de factores que puedan favorecer la progresión de la hepatopatía. En relación con los candidatos a TR con cirrosis por esteatohepatitis no alcohólica no se estableció ninguna recomendación específica por parte del grupo de trabajo ante la ausencia de evidencias actuales.

Candidato a trasplante hepático con enfermedad renal crónica terminal: criterios para trasplante hepatorenal simultáneo

Se define como enfermedad renal crónica (ERC) la presencia de un daño estructural renal crónico con tasa de filtrado glomerular (FG) menor a 60 ml/min durante más de 3 meses. Múltiples estudios indican una supervivencia decreciente del TH aislado conforme disminuye el FG, y constatan una menor supervivencia de los enfermos sometidos a TH aislado frente al THR simultáneo en los pacientes en diálisis crónica. Se discutieron los documentos de consenso previos respecto a esta indicación^{3,5,6} y los datos que apoyan dichos acuerdos. Aquellas fórmulas que estiman el FG a partir de la creatinina sobreestiman de forma notable (hasta un 30-40%) el FG real en los pacientes con cirrosis y deterioro funcional renal⁷. Los datos procedentes de grandes series de TH aislado demuestran que la presencia de ERC con FG menor a 30 ml/min persistentemente mantenido en la fase pretrasplante se asocia a un mayor riesgo de ERC terminal y mortalidad a uno y 3 años postrasplante^{8,9}. Por último, la casuística 2005-2013 de la *United Network for Organ Sharing* (UNOS) indica un riesgo de 8-10% de necesidad de diálisis o trasplante renal en el primer año postrasplante tras el TH aislado para los receptores con ERC y FG menor a 30 ml/min¹⁰. Finalmente, los factores predictivos de deterioro de la función renal, como la proteinuria, la diabetes y los datos histológicos renales fueron evaluados⁸.

- En el escenario de un paciente con criterios de trasplante hepático que además presenta ERC (definida como tasa de FG menor a 60 ml/min durante más de 3 meses), ¿en qué casos se considera indicado el trasplante hepático y renal simultáneo?

Recomendación 3. El trasplante hepático y renal simultáneo se recomienda en los pacientes con criterios de trasplante hepático más:

ERC en diálisis crónica o con FG estimado inferior a 30 ml/min.

ERC con FG estimado entre 30-40 ml/min con algún signo de mal pronóstico renal como presencia de proteinuria $> 1 \text{ g/24 h}$ (> 3 meses) y/o nefropatía diabética; y/o hallazgos histológicos de mal

pronóstico en la biopsia renal (más de un 30% de glomerulosclerosis o más de un 30% de fibrosis intersticial).

Evidencia/recomendación IIIB.

El cálculo del FG se podrá realizar mediante fórmulas (MDRD6 o MDRD4), si bien se recomienda la medición mediante métodos isotópicos (yodotalamato). Se recomienda la realización de biopsia renal atendiendo siempre al riesgo-beneficio en los pacientes con mala coagulación¹⁰.

Candidato a trasplante hepático con daño renal agudo: criterios para trasplante hepatorenal simultáneo y papel de la biopsia y marcadores no invasivos

Se revisaron los documentos de consenso previos^{3,5,6}, así como los criterios operativos actualmente empleados por la UNOS¹⁰. Se adoptaron las nuevas definiciones de AKI (daño renal agudo) de acuerdo a la definición del Club Internacional de la Ascitis^{11,12}, así como la definición de sus grados para tomar decisiones sobre este tipo de pacientes. Se analizaron los factores predictivos de reversibilidad del AKI y sus limitaciones, la dificultad y bajo rendimiento de la biopsia renal en estos pacientes, y la ausencia de biomarcadores fiables¹³. Con todo, la ausencia de recuperación función renal en pacientes con AKI se suele correlacionar con el tiempo en diálisis, la persistencia de un FG menor a 30 ml/min¹⁴ y la causa del AKI¹⁵. Se expusieron los principales índices pronósticos descritos para este tipo de pacientes¹⁶⁻¹⁸, si bien no han sido validados en nuestro entorno.

- En el escenario de un paciente con criterios de TH que además presenta enfermedad renal aguda sostenida (tasa de FG menor a 60 ml/min durante menos de 3 meses), ¿en qué casos se considera indicado el THR simultáneo?

Recomendación 4. El THR simultáneo se recomienda en los pacientes candidatos a TH con insuficiencia renal aguda que requieren diálisis durante 6 semanas consecutivas, ya sea de forma continua o intermitente.

Evidencia/recomendación IIIB.

Es necesario evaluar la causa de la disfunción renal con el fin de establecer su potencial reversibilidad y la individualización de la biopsia renal en función del riesgo-beneficio. No se consideró el FG *per se* un criterio de indicación de THR simultáneo en este contexto. Tampoco se valoró necesaria una priorización especial en lista de espera para estos pacientes. Para aquellos que acaben recibiendo un TH aislado, y no se asista a una recuperación de la función renal tras el trasplante (manteniendo un FG menor a 30 ml/min), se recomendó llevar a cabo una priorización dentro de la lista de espera de TR.

Criterios de trasplante hepatorenal simultáneo en otras indicaciones

Hiperoxaluria primaria tipo 1

La hiperoxaluria primaria tipo 1 es una enfermedad metabólica autosómica recesiva causada por el déficit del

enzima alanina glioxilato aminotransferasa, de síntesis hepática. Es imprescindible el estudio genético confirmatorio, pues solo el tipo 1 cura con el TH. Es una de las principales indicaciones de THR simultáneo, especialmente en niños y adultos jóvenes. El TR aislado tiene muy malos resultados por persistencia de la enfermedad, con una supervivencia del injerto y el paciente muy inferiores, comparadas con el THR simultáneo. Se revisaron consensos y datos bibliográficos, que restringen el TH aislado a casos individualizados con FG mayor a 40 ml/min, si bien para adultos jóvenes esta situación es excepcional^{19,20}.

- En el escenario de un paciente con hiperoxaluria primaria tipo 1, ¿en qué casos se considera indicado el THR simultáneo?

Recomendación 5. El THR simultáneo está indicado en pacientes con hiperoxaluria primaria tipo 1 con FG menor o igual a 40 ml/min, considerando únicamente el TH aislado para casos pediátricos con FG mayor a 40 ml/min.

Evidencia/recomendación IIIB.

Este grupo de pacientes con hiperoxaluria primaria tipo 1 no requieren ningún criterio específico de priorización más allá del MELD, pudiéndose no obstante individualizar según la presencia de oxalosis. Por otra parte, se estableció la contraindicación de utilizar el injerto hepático de los pacientes con hiperoxaluria primaria tipo 1 para TH dominó, por precipitar la aparición precoz de la enfermedad.

Poliquistosis hepatorenal

La enfermedad poliquistica hepática puede presentarse en 2 situaciones genéticamente diferentes: la poliquistosis renal autosómica dominante (ADPKD), que se asocia en un 70-80% de los casos con poliquistosis hepática, y la poliquistosis hepática (PCLD)²¹. Los datos recientes en nuestro medio indican que es un problema creciente. Se realizó una revisión de las series de trasplante por poliquistosis hepatorenal, en las que el 42% recibieron un THR simultáneo y el 58% un TH aislado. De estos últimos, el 14% requirieron un TR posteriormente. Los resultados del THR por poliquistosis fueron similares a otras indicaciones de THR²².

La indicación de trasplante hepático en pacientes con poliquistosis hepatorenal viene determinada por una afectación difusa hepática sintomática e invalidante, incluyendo síntomas de ocupación (saciedad, alteraciones gastrointestinales, disnea...), compresión de estructuras (síndrome de Budd-Chiari, compresión biliar), hipertensión portal (presencia de varices esofágicas, hemorragia por varices, y/o ascitis), complicaciones intratables de los quistes hepáticos (infección, hemorragia) y desnutrición²¹. Por otra parte, la indicación exige que no haya un tratamiento alternativo para el caso concreto.

- Ante un paciente con poliquistosis hepática y renal, ¿en qué casos se considera indicado el THR simultáneo?

Recomendación 6. El THR simultáneo está indicado en los pacientes con poliquistosis hepática y renal con indicación de TH y afectación renal con un FG menor a 40 ml/min.

Evidencia/recomendación IIIB.

Se recomienda valorar en todo caso los criterios individualizados de progresión de la enfermedad renal (por ejemplo la caída del FG), así como el incremento del tamaño de los quistes y factores de riesgo poblacionales²³.

Criterios específicos del donante para trasplante hepatorenal simultáneo

Como último bloque de discusión se comentaron los criterios específicos del donante, dado el incremento del rango etario de los donantes. Clásicamente se han considerado como donantes idóneos para THR simultáneo aquellos sin criterios expandidos, considerándose aptos aquellos con edad inferior a 60 años, y en caso de edad entre 50 y 59 años sin historia de hipertensión arterial ni diabetes. Este estricto criterio limita por una parte el acceso al trasplante a los pacientes candidatos a THR, y por otra parte selecciona los mejores donantes para este grupo de pacientes. Todo ello planteó el debate de ampliar los criterios de aceptación de donantes para receptores de THR simultáneo de forma similar a los receptores de TR aislado²⁴.

La SETH se plantea la posibilidad de aceptar donantes entre 60 y 70 años sin otros factores de riesgo para THR, siempre que el receptor sea mayor de 60 años. En este caso se valorará la realización de la biopsia renal.

Respecto la posibilidad de aceptación de donantes en asistolia para THR se considera que por el momento no existe suficiente bibliografía que apoye esta opción, y tampoco existen datos sobre los resultados de los donantes en asistolia con recirculación normotérmica^{25,26}. Por tanto, queda abierta para futuras valoraciones la aceptación de donantes en esta circunstancia.

Recomendación 7. Se recomienda la utilización de donantes con edad inferior a 70 años, en ausencia de historia de hipertensión arterial y/o diabetes. Donantes de < 60 años cuando están presentes hipertensión arterial y/o diabetes. En caso de duda, es preceptivo el empleo de biopsia renal.

Evidencia/recomendación III.

Límites del retrasplante hepático electivo

Según el Registro español de trasplante hepático el número de TH realizados en España en las últimas 3 décadas es superior a 20.000, con una supervivencia del paciente del 85,1%, 72,6%, 62%, 52,4% a 1, 5, 10 y 15 años²⁷, resultados que varían en función de la etiología, la etapa, las características del receptor y del donante, así como haber recibido un injerto hepático con anterioridad y el momento de este.

A pesar de que a lo largo de estos años han surgido avances médicos y quirúrgicos, algunos pacientes que han recibido un TH desarrollarán complicaciones tempranas o tardías que resultarán en el fallo del órgano trasplantado, siendo el

retrasplante hepático (ReTH) la única opción terapéutica definitiva. Los registros nacionales e internacionales aportan tasas de ReTH que oscilan entre el 7% y el 13%²⁷⁻²⁹.

Esto ha hecho que en los últimos años se haya renovado el interés por el ReTH entre las sociedades científicas y los grupos de TH. El ReTH constituye la única alternativa terapéutica para un grupo de pacientes con disfunción irreversible del injerto. Dada la escasez de órganos, puede existir un conflicto ético entre asignar un órgano a un paciente que no ha tenido una oportunidad previa y aquel que necesita un trasplante.

El ReTH puede indicarse en cualquier momento después del primer TH, pero en general, se distinguen 2 tipos de ReTH según el momento de su indicación o realización: 1) el denominado ReTH temprano, agudo o urgente (ReTHu), cuando el fracaso del injerto ocurre en los primeros días tras el primer TH y se debe a disfunción primaria, función deficiente inicial, trombosis de la arteria hepática, rechazo agudo no controlado u otras cuestiones técnicas; y 2) el trasplante hepático electivo (ReTHE) o tardío, que suele ocurrir meses o años después del primer TH y ocurre generalmente por enfermedad recurrente, problemas técnicos (por lo general de origen biliar) o el rechazo crónico³⁰. Aunque no hay un acuerdo generalizado en la literatura en un punto de tiempo específico para delimitar el ReTH urgente del electivo, para este documento hemos seguido los criterios que establece la ONT en cuanto a la asignación de un injerto con carácter urgente, y hemos definido el ReTHu cuando el trasplante es efectuado durante la primera semana, y los trasplantes ocurridos e indicados a partir del día 8 del primer TH serán considerados ReTHE.

Incidencia del trasplante hepático electivo en España

La necesidad de realizar un ReTH en España es de aproximadamente un 6%³¹ y la incidencia varía según datos publicados por diferentes series de grupos o registros nacionales, entre 5-22%^{27,32,33}. El consenso nacional de los grupos de TH españoles establece que la tasa de ReTH estándar deseable debe ser inferior al 10%, entendiéndose que podría tratarse de un indicador de calidad en el postrasplante inmediato y un indicador de actividad en el postrasplante a largo plazo³⁴.

Tras el análisis de las respuestas a la encuesta de 25 centros españoles sobre la actividad trasplantadora de los 5 últimos años, con 4.674 TH realizados en población adulta y 178 en población pediátrica, se aprecia que la tasa de ReTHE se encuentra en 4,8%, por ello dentro de los límites establecidos por la sociedad científica.

Las diferencias observadas entre los distintos centros de trasplante según el Registro español de trasplante hepático tal vez puedan ser explicadas por la falta de homogeneidad en los criterios de inclusión en lista de espera para el ReTH. Si bien los criterios para un ReTH urgente están bien establecidos por la ONT y aceptados por los grupos de trasplante, no ocurre lo mismo con el ReTHE, de ahí la necesidad de evaluar esta indicación.

En los últimos años se ha resaltado el efecto del volumen del centro como medida de calidad y seguridad de los procedimientos diagnósticos y terapéuticos con el objetivo de evaluar los resultados de algunos procedimientos³⁵, justificado por la experiencia de un grupo multidisciplinar,

la mayor facilidad de reconocer y tratar las complicaciones, etc. Hay estudios que no apoyan esta hipótesis³⁶, como en el caso del ReTHE, pues el riesgo aumentado de estos pacientes se debe generalmente a que son individuos más deteriorados y a las mayores dificultades técnicas del procedimiento. Si bien hay datos que sugieren que la realización de estos procedimientos en centros de mayor volumen consiguen mayores supervivencias del paciente al año, aunque la supervivencia del injerto al año no lo es, esto hace pensar que el volumen de ReTH podría ser una medida imprecisa de los resultados.

Los centros españoles realizan un volumen medio de trasplantes hepáticos entre 15-100/año, incluyendo centros con volumen alto de TH > 70 TH/año, medio (35-69 TH/año) y bajo < 34 TH/año. No todos los centros realizan el mismo número de trasplantes, ni todos aportan los mismos años de experiencia del programa de trasplante hepático, ni los criterios de acceso al ReTHE son idénticos³⁷.

El volumen alto del centro trasplantador podría impactar negativamente en la supervivencia si se aceptan indicaciones límite, teniendo en cuenta que en la era MELD los pacientes que acceden al TH primario o al ReTHE lo hacen en situaciones más deterioradas; además, algunos autores refieren que los centros con más volumen y experiencia aceptan injertos con un índice de riesgo del donante más alto³⁸.

Indicaciones de trasplante hepático electivo en España

El análisis de las indicaciones de ReTH en las diferentes series³⁹ revela que la trombosis de arteria hepática es la indicación más común de ReTHE, con un 31,6%, seguido del rechazo crónico (22,4%) y la recurrencia de la enfermedad de base (13,2%). Otras indicaciones como la malfunción primaria del injerto y el rechazo agudo son responsables en menor proporción.

A lo largo de los años se ha hecho necesario realizar una selección estricta de las indicaciones de ReTH, de forma que si hace años se era más liberal en la indicación de ReTHE, hoy en día se tiende en los comités multidisciplinares a limitar estas indicaciones, basándose en la identificación de factores de riesgo del receptor en el momento de la indicación y del trasplante hepático.

Se ha evaluado la enfermedad de base como factor pronóstico de los resultados del ReTHE, no encontrando diferencias significativas entre las diferentes indicaciones de ReTHE (recurrencia de la enfermedad primaria, rechazo crónico, complicaciones biliares...). Si bien es cierto que la enfermedad hepática por VHC ha sufrido en nuestro medio una creciente incidencia en el periodo del análisis, es de presumir que no sea así en los próximos años dada la eficacia de los nuevos antivirales disponibles.

La necesidad de injertos hepáticos es superior a la de injertos disponibles⁴⁰, por ello se ha propuesto que el ReTHE debe limitarse a aquellos pacientes con buen pronóstico, con el fin de maximizar el uso de los escasos recursos^{41,42} y conseguir resultados de supervivencia del injerto a los 5 años superiores al 50%³⁹, hecho que parece confirmar la viabilidad y la utilidad de ReTHE bajo la selección de aquellas condiciones idóneas. Estudios recientes unicéntricos avalan estos resultados estableciendo mejoras en los resultados de supervivencia en todos los grupos de pacientes en los últimos años⁴³.

En el análisis descriptivo de las encuestas realizadas en los grupos españoles se aprecia que en el periodo 2011-2015 los problemas biliares de origen isquémico (colangiopatía isquémica) son la causa más frecuente de ReThe (23,7%), seguida de la recidiva del VHC (21%), el rechazo crónico (14,6%) y la disfunción tardía o crónica del injerto hepático (6,8%).

Edad límite para indicar el retrasplante hepático

La edad de los receptores sometidos a un ReThe en España es ligeramente inferior a la de los receptores de un TH primario (47,9 años vs 52,9 años) en el estudio de Torres-Quevedo et al.⁴⁴. Sin embargo, Saborido et al. y Bernal et al.^{45,46} no encontraron diferencias significativas en sus estudios respectivos. Kim et al.⁴¹, en el análisis del registro de la OPTN con más de 35.000 pacientes incluidos, observaron también una edad inferior en los receptores de un ReTH que en los receptores de un primer TH (48,9 y 52,4 años, respectivamente). Podríamos sugerir que la experiencia de los grupos en el período reciente analizado, la mejora en la técnica quirúrgica y la mejor selección de pacientes está contribuyendo a esta leve escalada en la edad de los receptores de un ReThe.

Las edades más representadas entre los receptores de un ReThe del estudio español Retrasplan⁴⁷ se concentran entre 40-59 años de edad (61,6%), y una proporción inferior en el grupo ≥ 60 años, posiblemente condicionado por las dificultades que supone indicar el ReThe en pacientes de edades más avanzadas (comorbilidades, esperanza de vida, edad biológica...); por el contrario, existe una mayor proporción de pacientes retrasplantados en las edades más tempranas (18-39 años), justificado por la mayor ganancia de vida esperada y menos comorbilidades de los pacientes más jóvenes.

Más de 2/3 de los centros encuestados (63,3%) consideran que no debe existir una edad límite diferente a la que se utiliza para indicar un primer TH y aquellos que opinan que se debe limitar la edad de acceso a un ReThe creen que debe hacerse entre los 65 y 70 años, evaluando de forma precisa las comorbilidades asociadas.

Recomendación 8. *Los posibles receptores de un ReThe no deben de ser excluidos por su edad.*

Evidencia/recomendación IIIC.

Recomendación 9. *En receptores que precisan un ReThe es preciso hacer una evaluación pormenorizada de comorbilidades, especialmente en el grupo de pacientes de mayor edad.*

Evidencia/recomendación IIIC.

Supervivencia del retrasplante hepático electivo

La mayoría de las series que analizan la supervivencia del ReTH pertenecen a estudios multicéntricos, e incluyen ambos tipos de ReTH (urgentes y electivos). Los primeros resultados de supervivencia del ReTH lo encontramos en un estudio multicéntrico publicado en 1985 entre los primeros pacientes que fueron sometidos a ReTH⁴⁸, donde no solo se aprecian resultados inferiores, sino también un aumento en la supervivencia en las etapas más recientes, tal como se

expresa en estudios nacionales e internacionales^{47,49}, que aportan supervivencias a 1, 3 y 5 años de 67%, 58,4% y 53,1%.

En el documento de consenso de la SETH publicado en 2008⁵⁰ se aconseja ofertar el ReTH ante el fallo del primer injerto hepático en aquellas indicaciones que garanticen una supervivencia del paciente $> 50\%$ a los 5 años. El 91% de los centros encuestados considera que se debe exigir que la indicación de ReThe mantenga el estándar propuesto por la SETH respecto a la supervivencia como cualquier otra indicación de TH.

Recomendación 10. *La supervivencia del ReThe debe ser superior al 50% a los 5 años.*

Evidencia/recomendación IIIB.

Comorbilidades en el retrasplante hepático electivo

El análisis de supervivencia global del retrasplante hepático electivo muestra cómo el mayor descenso en la supervivencia se produce durante el primer año posretrasplante, de ahí la importancia de identificar factores pronósticos relacionados con el receptor que pudieran ser modificables antes del procedimiento, o si no es posible modificarlos, contraindicar el retrasplante hepático, ya sea antes de entrar en lista de espera o durante su estancia. Esta observación ha sido confirmada en estudios como el de Crivellin et al.⁵¹, donde la mayor mortalidad ocurrió en los 2 primeros meses tras el ReThe y los predictores independientes de la mortalidad a 90 días fueron: función renal (creatinina preoperatoria > 2 mg/dl), la edad del receptor > 50 años, así como el uso de hemoderivados intraoperatoriamente.

Entre las principales situaciones que los centros españoles encuestados plantean como contraindicación para acceder al ReThe se encuentran la presencia de trombosis vascular no revascularizable (95%), la existencia de insuficiencia renal avanzada (86%), la desnutrición grave (86,4%) y, aunque en menor porcentaje, la presencia de un IMC > 35 (63,8%).

La SETH propone que la evaluación del posible candidato a ReThe debe ser similar a la que se realiza en el candidato a un primer TH, profundizando de forma específica en aspectos relacionados con la permeabilidad del árbol vascular venoso y arterial, la función renal, la función cardíaca y el estado nutricional. Los resultados de ReThe han mejorado en los últimos años, concentrándose la mayor mortalidad durante los 3 primeros meses, situación justificada por factores relacionados con la situación previa al retrasplante hepático y el deterioro sufrido durante la espera hasta el ReThe.

Recomendación 11. *Los problemas vasculares, la disfunción renal y el estado nutricional deben ser evaluados cuidadosamente antes de indicar el ReThe, pudiendo ser consideradas como una contraindicación para el mismo.*

Evidencia/recomendación IIIC.

Límites al número de retrasplantes hepáticos electivos

La necesidad de realizar ReTH urgentes está disminuyendo progresivamente debido a las mejoras en la terapia

inmunosupresora, técnicas quirúrgicas, la conservación de los órganos y una mejor comprensión de la disfunción primaria⁵². Por otro lado, se espera que la necesidad de ReThe aumente por el incremento en el número de TH realizados/año, que hacen posible la recidiva de la enfermedad primaria o el fracaso del injerto a medio y largo plazo por diferentes motivos.

La decisión de ofrecer a un paciente que ha recibido un primer TH una segunda oportunidad se está convirtiendo en una cuestión cada vez más trascendente, ya que el ReTH de hígado tiene importantes implicaciones económicas, éticas y de resultados^{53,54}, situación que se agrava especialmente en ciertos grupos de pacientes, como trasplantados con edades avanzadas o por enfermedades virales⁵⁵.

El 50% de los equipos españoles considera que se debe limitar el número de injertos destinados para realizar ReTH en un mismo paciente, siendo 2 injertos el máximo que debería recibir un receptor, teniendo especial consideración las situaciones de la edad pediátrica y en las etiologías relacionadas con la técnica.

Recomendación 12. *No se debe limitar el número de injertos hepáticos que puede recibir un mismo receptor. Sin embargo, la SETH recomienda que tras un primer TH fallido el número máximo de injertos destinados para un receptor de un ReThe no debe ser mayor de 2. Consideración especial podrían tener la población pediátrica y las indicaciones relacionadas con problemas técnicos del TH previo.*

Evidencia/recomendación IIID.

Modelos predictivos en el retrasplante hepático electivo

Se han propuesto varios modelos para intentar identificar qué pacientes tienen más probabilidad de beneficiarse de un ReThe y evitar esta alternativa terapéutica en el grupo de pacientes en quienes la supervivencia es inaceptablemente baja, si bien hasta la fecha no existe un modelo pronóstico universalmente aceptado.

Los modelos pronósticos intentan predecir la supervivencia del ReThe con variables preoperatorias como la edad del donante y receptor, la función renal, los niveles de bilirrubina, el tiempo de isquemia fría y caliente, el estado del virus C, el estatus UNOS, la necesidad de ventilación mecánica y el tiempo hasta el ReThe. Pero estos modelos habría que mejorarlos aportando variables que consideraran las modificaciones del estado del paciente durante la espera y variables operatorias y peroperatorias que en principio no parecen previsible. Existen otros modelos que incluyen características del donante, que pueden parecer más completos y que podrían mejorar la probabilidad estimada de supervivencia para un receptor concreto en el momento del ReTH; sin embargo, estos modelos son complejos y no están ampliamente aceptados hoy en día⁵⁵.

El modelo de Rosen calcula una puntuación de riesgo basada en la edad del receptor, la bilirrubina, la creatinina y el intervalo desde el TH hasta ReThe, estableciendo valores de corte que clasifican a los pacientes en diferentes grupos de riesgo tras el retrasplante.

El modelo MELD, basado en la bilirrubina, creatinina e INR, predice la supervivencia a 3 meses de los pacientes con

cirrosis en fase terminal. La mayoría de los sistemas de asignación de órganos para el TH y ReThe utilizan este score, considerándolo como el mejor predictor de mortalidad en lista de espera, pero si bien el ReTHu tiene garantizado en nuestro país la preferencia con la máxima preferencia (urgencia 0) en los primeros días tras el TH primario, el ReThe es clasificado por el sistema MELD para la asignación de un órgano y compite con el resto de indicaciones de TH en la lista de espera.

El modelo MELD constituye la base sobre la que se asignan los órganos en el ReThe en la mayoría de los grupos españoles (86,4%), asignando los órganos a los pacientes más enfermos y que más lo necesitan⁵⁶.

Recomendación 13. *Es preciso disponer de algún score de indicación de ReThe, siendo el MELD el más utilizado.*

Evidencia/recomendación IIIC.

Score para contraindicar el retrasplante hepático electivo

Algunos estudios han sugerido que el modelo MELD también predice la mortalidad tras el ReThe⁵⁷, con peores resultados en los pacientes trasplantados con MELD más alto, es por ello que la puntuación MELD es un indicador preciso de mortalidad de los pacientes que esperan un ReThe^{55,58}. Generalmente los pacientes sometidos a un ReThe tienen puntuaciones de MELD más altas, por niveles de bilirrubina y creatinina sérica más elevados, que junto a los problemas técnicos e infecciosos del ReThe hacen que la supervivencia se vea disminuida.

Varios grupos han confirmado la correlación directa entre el aumento de las puntuaciones MELD en el momento del ReThe y la mortalidad del procedimiento^{59,60}, de forma que la supervivencia se reduce a menos del 60% en el transcurso del primer año para receptores con MELD > 25⁵⁵. Para mejorar los resultados del ReThe se debe intentar su realización con puntuación MELD inferior a la utilizada para el primer TH. Este principio se ilustra en el estudio de Burton et al.⁵³, donde el valor máximo para el retrasplante se logró con una puntuación MELD de 21 para los positivos para el VHC y de 24 puntos para los pacientes no positivos para el VHC.

Rosen et al.⁶¹, con los datos de 1.356 adultos sometidos a ReTH de la UNOS, validaron un modelo de fácil aplicabilidad que sirve como complemento al juicio clínico a la hora de establecer la contraindicación al ReTH; en él se confirma que el estado preoperatorio del receptor de un retrasplante hepático basado en la edad, bilirrubina y creatinina sérica es de suma importancia, junto al tiempo transcurrido desde el primer TH para la predicción de la supervivencia después del ReThe, y establece la posibilidad de predecir la supervivencia a los 2-3 años, basado en 3 grupos de riesgo (bajo, moderado y alto), con impacto directo en la morbilidad, mortalidad y costes directos del procedimiento^{62,63}.

En el análisis por categorías de riesgo los grupos españoles coinciden con Rosen et al. en que el grupo de pacientes con bajo riesgo y moderado son los que presentan mejores supervivencias, y sin embargo la supervivencia de los ReThe

con un índice de Rosen alto se encuentra muy disminuida, y no parece aceptable según las recomendaciones del documento de consenso de la SETH⁵⁰, pues tan solo alcanzan supervivencias del 43,9% el primer año, el 35,5% a los 3 y del 26,3% a los 10 años del trasplante según el estudio Retrasplan⁵⁷. Las variables que predicen estos resultados tienen mayor impacto en el postrasplante inmediato, contribuyendo a la caída de la supervivencia más acusada durante el primer año en las 3 categorías de riesgo, si bien se hace más acusada en el grupo de riesgo alto. Estos resultados son similares a los establecidos por Linhares et al.⁶⁴.

El 93% de los centros españoles han adoptado el modelo de Rosen como sistema de valoración de los candidatos a un ReThe a la hora de decidir si existe contraindicación para el acceso a la lista de espera, de forma que se contraindica el trasplante a pacientes con índice de Rosen > 20,5 (riesgo alto) por su baja supervivencia esperable, mientras que cuando el candidato presenta un índice < 20,5 (riesgo bajo o moderado) la supervivencia esperada es del 82% y 75% respectivamente al primer año.

Recomendación 14. El mayor MELD de los pacientes en el momento del ReThe implica mayor deterioro y peores resultados de supervivencia, especialmente en pacientes con MELD > 25.

Evidencia/recomendación IIIB.

Recomendación 15. El índice de Rosen es una buena herramienta para categorizar la gravedad de un receptor de un ReThe y ayuda junto al juicio clínico a contraindicar o replantear el momento más adecuado para el ReThe.

Evidencia/recomendación II-2B

Manejo en lista de espera del candidato a trasplante hepático electivo

Priorización en lista de espera del trasplante hepático electivo
Teniendo en cuenta que en España los candidatos a un ReThe compiten en el mismo sistema de asignación de órganos que los receptores de un primer TH, a diferencia de lo que sucede en otras indicaciones consideradas excepciones al MELD, que reciben algún tipo de priorización, como el hepatocarcinoma, ascitis refractaria, CBP, ReTH urgente..., el ReThe ha de esperar a que se incremente su puntuación MELD para que le sea asignado un injerto.

La totalidad de los grupos españoles no establecen ni aplican ningún sistema de priorización a los pacientes en espera de un ReThe, y el 81,8% no tiene en cuenta la edad del receptor para establecer ningún tipo de prioridad en la asignación de un órgano. En la mayoría de los pacientes se indica el ReThe de forma temprana y se trasplantan con MELD < 25, pero el incremento del MELD ocurrido durante su estancia en LE, conlleva una mayor mortalidad durante la espera y es de prever que influya de forma negativa en los resultados de supervivencia tras el ReThe. Es por ello que hay grupos que apoyarían la necesidad de priorizar a este grupo reducido de pacientes de forma que se evite el deterioro en LE.

Recomendación 16. Ningún modelo de priorización supera al MELD a la hora de establecer la asignación de los órganos.

Evidencia/recomendación II-3B

Donantes asignados a un trasplante hepático electivo

Las características de los donantes impactan de forma significativa en los resultados del ReTH, de ahí que existan indicadores de riesgo de los donantes, tanto para un primer TH como para el ReThe; hay autores que dan valor a la calidad del injerto en sus modelos predictivos, concluyendo que la calidad del nuevo injerto desempeña un papel importante en los resultados del ReThe⁶⁵.

Habitualmente los grupos no suelen disponer de una política de emparejamiento específica para el ReThe entre la calidad del injerto y el estado del receptor, pero una de las preocupaciones es si se deben considerar este tipo de donantes de alto riesgo para el ReThe, teniendo en cuenta los peores resultados de esta asociación, pues si bien algunos estudios han abordado este aspecto, ninguno ha mostrado alguna característica específica que contraindique su uso en el ReThe^{66,67}. El uso de los donantes hepáticos con criterios expandidos para un ReThe es un tema controvertido y se teme que estos injertos, junto a otras características del donante, pueden tener influencia directa en los resultados del ReThe. En algunos estudios la edad avanzada del donante fue un factor independiente asociado a peores resultados, por ello recomiendan evitarlos en el ReThe⁶⁸.

Si bien hay autores que apoyan el uso de injertos de edades avanzadas para el ReThe, el 68% de los grupos españoles consideran que se deben evitar donantes con edades avanzadas (> 70 años) y con esteatosis > 30% para ser asignados a un receptor de un ReThe, por tratarse de factores asociados a un incremento en la tasa de pérdida del injerto, probablemente justificado por los cambios isquémicos y cambios en la función de síntesis del hígado, que junto a tiempos de isquemia en ocasiones más prolongados (> 8 h) ocurrieran durante el mantenimiento, cirugía y preservación, pudieran condicionar una mala función temprana del injerto. A pesar de ello hay un tercio de los grupos que apoyan el uso de injertos de edades avanzadas, avalados por los resultados aceptables de la literatura^{69,70}, considerando de esta forma que la edad por sí sola no debería ser una barrera para la donación dirigida a un primer TH y futuros trasplantes, alegando que aportan una supervivencia similar a la de los pacientes trasplantados con injertos procedentes de donantes no expandidos.

El uso de donantes considerados no convencionales (hígados procedentes de asistolia, dominó o donantes vivos) constituyen un porcentaje cada vez mayor del pool de donantes ofertados en España, si bien no hay grandes experiencias sobre su uso en el ReThe en nuestro país en el periodo 2011-2015, a priori 2/3 partes de los grupos españoles considerarían estos injertos adecuados para ser implantados en un receptor de un ReThe. Sin embargo, el injerto parcial procedente de un split hepático no es considerado adecuado para un receptor de un ReThe.

Recomendación 17. Los injertos hepáticos procedentes de donantes mayores de 70 años y aquellos con esteatosis > 30% no deben ser aceptados de manera rutinaria para la realización de un ReThe.

Evidencia/recomendación IIIC.

Recomendación 18. Los injertos procedentes de donantes no convencionales (asistolia, split, dominó) podrían ser considerados adecuados para un ReThe.

Evidencia/recomendación IIIC.

Aspectos técnicos del trasplante hepático electivo

El ReThe es considerado por la mayoría de los cirujanos como una cirugía de alto riesgo, y por lo tanto debe ser practicada por cirujanos con experiencia y en centros de referencia; varios desafíos contribuyen a este grado de dificultad, en primer lugar la siempre presente escasez de órganos, los pacientes deben alcanzar un grado avanzado de la enfermedad para que le sea asignado un injerto según el sistema de asignación de órganos (MELD), que junto a las comorbilidades médicas concurrentes, como la disfunción renal, coagulopatía, infección recurrente y el uso crónico de la inmunosupresión incrementan la complejidad médica y técnica de estos pacientes y del procedimiento, respectivamente. En segundo lugar, el tiempo transcurrido tras el primer TH condiciona que la anatomía esté a menudo distorsionada y la disección quirúrgica se haga difícil por la presencia de densas adherencias vasculares, que junto a la hipertensión portal presente en muchas ocasiones y/o la presencia de trombosis de la arteria hepática tardía complican aún más el procedimiento quirúrgico del ReThe.

La técnica quirúrgica planteada a la hora de realizar un ReThe no difiere de la de un primer TH en los grupos españoles, si bien la hipertensión portal puede resultar agravada durante el procedimiento del trasplante, causando edema intestinal, aumento de la permeabilidad del intestino y translocación bacteriana, que junto a la liberación de diversos mediadores tóxicos, citoquinas y endotoxinas en la circulación portal^{71,72} pueden deteriorar el estado hemodinámico de los receptores. Con el objeto de mejorar algunos aspectos hemodinámicos del receptor durante la cirugía se propone la realización de técnicas de preservación de la vena cava retrohepática (Piggy-Back) y shunts porto-cava que eviten la estasis de la sangre en el territorio de la vena cava inferior y en el territorio esplácnico y que se asocian a un menor daño del injerto por isquemia reperusión, menores fenómenos hemorrágicos intraoperatorios y mejor supervivencia del injerto, especialmente en los injertos considerados marginales⁷³.

En general, los grupos españoles practican el procedimiento del ReThe con técnicas de preservación de vena cava, pero las dificultades técnicas para la realización de técnicas derivativas porto-sistémica en ocasiones pueden ser la causa de que esta se realice en menor proporción que en un primer TH. Este efecto beneficioso es más pronunciado en los

receptores con alta puntuación MELD y en receptores de órganos procedentes de donantes marginales, por ello debemos recomendar la realización de estas técnicas derivativas siempre que sea posible.

La presencia de complicaciones arteriales y venosas son más frecuentes en la población de pacientes ReThe que en la población de pacientes que reciben su primer TH, justificado por el deterioro de las estructuras vasculares que dificulta en muchas ocasiones la realización de las anastomosis habituales, de ahí la obligación de disponer de un estudio vascular completo previo al ReThe, para poder prever el uso de injertos vasculares o localizaciones no habituales de futuras anastomosis venosas o arteriales.

La técnica de reconstrucción biliar en el ReThe parece tener un efecto directo en los resultados de supervivencia, lo que podría indicar que las complicaciones derivadas de esta anastomosis son marcadores de disfunción del injerto y una fuente de infección potencial o recurrente, particularmente cuando se relacionan con colangitis³⁵. Las técnicas de reconstrucción utilizadas son similares en un primer TH y en el ReThe, aunque según los datos del análisis la tasa de reconstrucción más utilizada en el ReThe fue la anastomosis colédoco-coledocianas (65,3%) con o sin tubo en T, se aprecia un mayor uso de las técnicas de derivación bilio-entérica con asa desfuncionalizada en Y de Roux en el ReThe que en el TH primario, consecuencia de la elevada proporción de pacientes que desarrollan problemas isquémicos, colangíticos, estenosis... y requieren manipulaciones de la vía biliar previas al ReThe.

Recomendación 19. El tipo de reconstrucción vascular venosa, arterial y biliar en ReThe no difiere de la de un primer TH a menos que se encuentren cuestiones anatómicas que la dificulten.

Evidencia/recomendación IIIC.

Retrasplante hepático en hepatitis C recurrente

La cirrosis hepática por el virus de la hepatitis C (VHC) es una de las principales indicaciones de TH en la mayoría de los países occidentales. La hepatitis C recurre en el nuevo injerto en todos los pacientes virémicos en el momento del TH. Aunque la historia natural de la hepatitis C recurrente es relativamente benigna, aproximadamente el 20% de los receptores desarrollan una cirrosis del injerto dentro de los primeros 5 años, y hasta un 10% presentan una recurrencia agresiva precoz en forma de hepatitis colestásica grave⁷⁴.

El ReThe es la única opción terapéutica en los pacientes con cirrosis del injerto descompensada por hepatitis C recurrente, pero su uso ha sido una cuestión controvertida porque varios estudios mostraron hace años peor supervivencia en este grupo de receptores en comparación con los pacientes negativos para el VHC^{75,76}, justificado porque la recurrencia viral tenía un impacto negativo sobre la supervivencia^{53,77}. Además, los tratamientos antivirales disponibles hasta hace poco, basados en interferón, tenían una eficacia limitada y no estaban exentos de efectos secundarios.

La aparición en los últimos años de los nuevos regímenes libres de interferón basados en la combinación de varios

antivirales de acción directa ha cambiado de forma espectacular el pronóstico de los pacientes con hepatitis C recurrente con tasas de curación (respuesta viral sostenida) > 95%, escasos efectos secundarios y pocas interacciones con el tratamiento inmunosupresor⁷⁸⁻⁸².

Con los regímenes antivirales actuales es posible tratar con garantías de éxito a los pacientes con cirrosis del injerto descompensada antes del ReTH con la esperanza de que la erradicación de la infección mejore la función hepática y/o la situación clínica, hasta el punto de que puedan ser retirados de la lista de espera de ReTH. En aquellos pacientes muy deteriorados el tratamiento antiviral puede ser pospuesto a después del ReTH.

Por todo ello, la impresión de los grupos españoles es que no existe ninguna razón de peso para discriminar del ReTH a los pacientes con hepatitis C recurrente grave, estableciéndose los mismos criterios de evaluación, contraindicación y asignación de órganos que el resto de las indicaciones.

Recomendación 20. *En el momento actual no existe ningún motivo para discriminar del acceso al ReTH a los pacientes con recidiva grave de la hepatitis C post-TH.*

Evidencia/recomendación III C.

Trasplante hepático tras resección y hepatocarcinoma con factores pronósticos de gravedad

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la neoplasia primaria de hígado más común y una de las causas de muerte más frecuentes en los pacientes afectados de cirrosis hepática⁸³. La implantación de los programas de cribado en la población de riesgo pretende la detección de tumores en estadios iniciales, susceptibles de recibir tratamientos potencialmente curativos. En nuestro medio más del 80% de los pacientes afectados de CHC presentan una cirrosis hepática subyacente. Teniendo en cuenta que la única posibilidad de aplicar tratamientos con intención curativa es diagnosticando la enfermedad en una fase asintomática, y que esta opción es únicamente factible durante el cribado de la población en riesgo, se recomienda explorar semestralmente a los pacientes con cirrosis hepática que fueran a ser tratados en caso de ser diagnosticados de CHC en programas de cribado periódico mediante ecografía abdominal⁸³.

Criterios para indicar resección hepática

En la actualidad, y basándonos en las recomendaciones de las guías para el manejo del CHC⁸³⁻⁸⁵, se considera la resección quirúrgica como la primera opción de tratamiento del CHC en paciente con cirrosis compensada con cifras de bilirrubina normal y sin hipertensión portal clínicamente relevante (HPCR).

La forma más precisa de evaluar la ausencia de HPCR es mediante la medición directa del gradiente de presión al nivel de la vena suprahepática, considerándose pacientes óptimos para resección quirúrgica aquellos con gradiente inferior a 10 mm Hg⁸⁶. La presencia de varices esofágicas o de

ascitis confirma la existencia de HPCR. Sin embargo, la detección de esplenomegalia y recuento de plaquetas inferior a 100.000/mm³ no identifica de forma precisa la presencia de HPCR⁸⁷.

En los últimos años se ha evaluado la determinación de la rigidez hepática mediante elastografía como herramienta para identificar la HPCR, y por tanto predecir la supervivencia y la disfunción hepática posresección quirúrgica^{88,89}. En este sentido, Llop et al.⁸⁸, en un reciente estudio, demostraron que valores de elastografía superiores a 21 kPa son altamente sugestivos de la presencia de HPCR y valores inferiores a 13,6 kPa permiten descartarla. Lamentablemente, no existe ningún valor de corte unívoco y por el momento la elastografía solo permite clasificar correctamente la presencia o ausencia de HPCR en la mitad de los casos.

Con estas indicaciones la resección del CHC realizada por equipos experimentados se asocia con unas tasas de mortalidad peroperatoria inferiores al 10%, con una tasa de transfusión inferior al 1% y una supervivencia a los 5 años del 70-75%⁸³. Estas recomendaciones se basan en estudios^{86,90,91} en los que se demuestran que la presencia de HPCR era un factor predictivo independiente de elevado riesgo de descompensación clínica y mortalidad después de la resección quirúrgica del CHC en pacientes con cirrosis hepática compensada. En la literatura reciente existe un amplio debate sobre la utilidad de la determinación de la HPCR como factor pronóstico, de modo que algunos autores consideran que debe ofrecerse la resección quirúrgica como primera opción de tratamiento del CHC, independientemente del grado de HTP^{91,92}. Con la intención de dilucidar el papel pronóstico de la HPCR tras la resección quirúrgica del CHC en el paciente con cirrosis hepática compensada, Berzigotti et al.⁹³ realizaron un metaanálisis que confirma que la presencia de HPCR se correlaciona de forma significativa con una mayor mortalidad a los 3 y 5 años y con un mayor riesgo de descompensación clínica tras la cirugía.

Recomendación 21. *La resección se considera la primera opción de tratamiento del CHC en los pacientes con cirrosis compensada sin HTP clínicamente significativa.*

Evidencia/recomendación II-2B.

Recidiva tumoral y factores de riesgo

A pesar de una correcta selección de los candidatos a cirugía la resección quirúrgica del CHC en el paciente con cirrosis hepática se asocia con unas tasas de recidiva tumoral muy elevadas, pudiendo llegar al 70% a los 5 años⁸³. Se ha propuesto que el 60-70% de las recidivas corresponden a metástasis intrahepáticas no detectadas en el momento de la resección, y que suelen ser unifocales y aparecer durante los 2 primeros años de seguimiento, mientras que el 30-40% de las recidivas son CHC considerados *de novo*, con mayor frecuencia de multifocalidad y de aparición más allá de los 2 años de seguimiento.

En la mayoría de estudios los factores de riesgo validados de recidiva tumoral son el tamaño tumoral, la multinodularidad o satelitosis, la presencia de invasión vascular macro o

microscópica y el bajo grado de diferenciación celular^{87,94,95}. Dada la ausencia de indicadores diagnósticos, simples y efectivos, para la detección precoz de la recurrencia del CHC poscirugía se han evaluado múltiples marcadores bioquímicos y/o análisis de expresión de genes que puedan ayudar a predecir la recidiva tumoral. En este sentido, Fei et al.⁹⁶, con la intención de evaluar el riesgo de recurrencia en función de variables relacionadas con la actividad inflamatoria, demuestran que la determinación del cociente neutrófilo/linfocito (NLR) y del cociente aminotransferasa/plaqueta (APRI) precirugía representan factores predictivos independientes de supervivencia libre de enfermedad y de supervivencia global en pacientes sometidos a resección quirúrgica por CHC. Asimismo, se ha intentado evaluar a nivel histológico la expresión de determinados genes como factores predictivos de recidiva tumoral. Zheng et al.⁹⁷ demuestran que la baja expresión de gen homeobox caudal tipo 1 (CDX1) se asocia de forma significativa con un mal pronóstico, y sugieren que podría representar un nuevo factor predictivo del pronóstico de los pacientes con CHC tras la resección quirúrgica. El gran inconveniente de estos estudios es la falta de validación internacional. De todos los estudios realizados, probablemente, el de mayor relevancia clínica es de Nault et al.⁹⁸ en el que analizaron los patrones de expresión génica de los CHC y compararon dichos patrones de expresión con el tiempo de supervivencia de los pacientes sometidos a resección quirúrgica. En este estudio los autores lograron identificar una firma genética de 5 genes que, en el análisis multivariado, se asoció de forma significativa con el pronóstico de los pacientes. Lo más relevante del estudio es que esta firma genética se validó en diferentes cohortes de pacientes en diferentes áreas geográficas (Europa, Estados Unidos, así como en pacientes asiáticos).

Recomendación 22. Los factores de riesgo de recidiva tras resección para valorar el trasplante son la presencia de invasión vascular microscópica o la satelitosis.

Evidencia/recomendación II2B.

Trasplante hepático de entrada

Dado que la presencia de invasión microvascular y/o satelitosis en el análisis histológico de la pieza quirúrgica se correlaciona con la recidiva precoz y un mal pronóstico a corto plazo, algunos grupos han propuesto valorar la inclusión del paciente en lista de trasplante hepático una vez conocida la diseminación en el segmento reseñado, antes de la aparición de la recidiva tumoral con buenos resultados iniciales^{99,100}.

En este sentido, el grupo del Hospital Clinic de Barcelona presentó en el año 2004 sus primeros resultados en la aplicación de dicha política¹⁰⁰ que han actualizado recientemente¹⁰¹. Los autores proponen que en los pacientes con CHC reseñado y factores de riesgo tales como invasión vascular y satelitosis se debe plantear un trasplante hepático de inicio sin esperar a la recidiva tumoral. En su serie de 1995-2012, de 85 pacientes reseñados que cumplían criterios de trasplante, 37 eran de alto riesgo de recidiva y en 17 realizaron un trasplante hepático: 10 antes de la recidiva y 7 con recidiva durante la lista de espera. De los 10 pacientes sin recidiva en

3 ya había tumor en la pieza de hepatectomía, pero ningún paciente presentó recidiva tumoral a largo plazo. De los 7 pacientes con recidiva previa al trasplante 2 presentaron recidiva tumoral a largo plazo. De los 48 pacientes de bajo riesgo 26 presentaron recidiva y solo fue posible el trasplante de rescate en 11, de los cuales 2 pacientes recidivaron a largo plazo. Atendiendo a todos los pacientes de alto riesgo, presentaron una supervivencia a 5 años del 60,2% (n = 37) y en aquellos pacientes que llegaron al trasplante se observó un claro beneficio entre los pacientes trasplantados frente a los no trasplantados (82,4% vs 38% de supervivencia a 5 años). Comprobaron que aunque existen diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con CHC de alto riesgo y de bajo riesgo a favor de estos últimos, estas diferencias se pierden en los pacientes finalmente trasplantados, observando un claro beneficio de la política de trasplante de inicio en los pacientes de alto riesgo. Es importante resaltar que todos los pacientes de alto riesgo fueron evaluados para TOH por criterios *ab initio*. Sin embargo, solo 17 llegaron al trasplante, y de aquellos que no llegaron la mayoría fue por recurrencia del tumor fuera de criterios de TOH durante la evaluación¹⁰¹.

En 2012 Fuks et al.⁹⁹ presentaron sus resultados tras aplicar una política similar. De 138 pacientes reseñados, y en los que se plantea un trasplante hepático de rescate, comparan los 22 pacientes sin recidiva con los 39 pacientes que presentaron recidiva dentro de los criterios de Milán y fueron sometidos a un trasplante de rescate. De manera global encontraron que los factores de riesgo para predecir una recidiva fuera de los criterios de Milán eran: presencia de cirrosis, diámetro > 3 cm, invasión vascular microscópica, satelitosis y un bajo grado de diferenciación. Comprobaron que cuando se acumulaban 3 o más factores de riesgo, la incidencia de recidiva tumoral se disparaba y además aumentaba la probabilidad de que esta ocurriera fuera de los criterios de Milán (100%), lo que evitaría el trasplante de rescate. Proponían, por lo tanto, que los pacientes reseñados con 3 o más criterios de riesgo fueran considerados para trasplante hepático de entrada antes de que apareciera la recidiva tumoral. En aquellos pacientes con < 3 factores de riesgo recurrir al trasplante de rescate si es necesario y posible.

En Francia Tribillon et al.¹⁰² recientemente analizaron también los beneficios de esta política de trasplante de inicio en pacientes con riesgo de recidiva tumoral en una serie de 121 pacientes < 65 años reseñados por CHC. Consideraron criterios de buen pronóstico la ausencia de invasión vascular y el presentar un CHC con un alto grado de diferenciación celular; en estos pacientes realizaron el trasplante de rescate cuando ocurrió la recidiva tumoral (48 pacientes de los que fueron trasplantados 40). Consideraron criterios de mal pronóstico la presencia de invasión vascular microscópica y/o un bajo grado de diferenciación. A estos pacientes les indicaron un trasplante hepático de inicio (63 pacientes de los que 60 fueron trasplantados). Comprobaron que el grupo de trasplante de inicio obtenía una mejor supervivencia y una mejor supervivencia libre de enfermedad con diferencias estadísticamente significativas. También comprobaron que estas ventajas se perdían cuando los pacientes ya habían presentado recidiva tumoral antes del trasplante. Por lo tanto, proponen que los pacientes reseñados por CHC dentro de los criterios de Milán con invasión vascular microscópica y/o

grado pobre o moderadamente diferenciado deben ser indicados para trasplante de inicio. En el resto proponen la realización del trasplante de rescate si se produce la recidiva tumoral.

Recomendación 23. *El trasplante de inicio, en los pacientes con factores de riesgo de recidiva tras la resección, debe ofrecer una supervivencia a los 5 años > 70%.*

Evidencia/recomendación III C.

¿Es necesario un tiempo de espera para plantear trasplante de entrada?

Del resultado de estos trabajos se desprende, por lo tanto, que en los pacientes que fueron resecaados por CHC dentro de los criterios de Milán, y que en la pieza se encuentran factores de mal pronóstico para recidiva tumoral (invasión vascular microscópica, satelitosis y grado de diferenciación bajo o moderado) es una buena opción plantear un trasplante de inicio antes de que se evidencie la recidiva tumoral, dado que se asocia con una buenas tasas de supervivencia a medio-largo plazo. Sin embargo, cuando se plantea si existe algún periodo de tiempo de espera entre la resección y el trasplante para seleccionar mejor a los pacientes, y así minimizar el riesgo de recidiva precoz, la evidencia en la literatura es prácticamente inexistente. Lee et al.¹⁰³, en 69 pacientes sometidos a trasplante hepático de rescate, observaron una caída significativa en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) cuando este se realizó en los primeros 8 meses posresección (supervivencia a 5 años alrededor del 80% frente al 20% con una $p < 0,001$), con un HR de 53,124. También comprobaron que eran factores pronósticos la AFP > 200 ng/ml (HR 52,6) y el estar fuera de los criterios de Milán al realizar el trasplante (HR 52,2). Establecieron que los pacientes sin ningún factor de riesgo tenían mejor SLE que cuando tenían uno o 2, y estos mejor que cuando existían los 3 factores de riesgo.

El grupo de Clinic¹⁰¹ también comprobó en su experiencia con el trasplante de entrada que, dentro del grupo de alto riesgo, 9 pacientes de 28 presentaron una recidiva que impidió en trasplante hepático con un tiempo medio de 6,5 meses, y encontraron que todos los pacientes con recidiva en los primeros 6 meses no pudieron ser trasplantados. En función de estos resultados proponen de forma arbitraria un período de espera prudencial de 6 meses para identificar los pacientes de peor comportamiento tumoral y en los que se debería evitar el trasplante.

Recomendación 24. *Se considera adecuada la inclusión en lista de trasplante a aquellos pacientes con factores de riesgo de recidiva tras la resección.*

Evidencia/recomendación III C.

Recomendación 25. *Se aconseja no trasplantar antes de los 6 meses tras la resección y que cada centro aplique sus criterios de priorización en estos pacientes para evitar que se retrase excesivamente el trasplante.*

Evidencia/recomendación III C.

Trasplante de rescate

Respecto al trasplante hepático de rescate, cuando ya ha ocurrido la recidiva tumoral, existen muchas experiencias publicadas en la literatura con mayor o menor número de pacientes incluidos ofreciendo unas supervivencias medias de 29 meses, con una SLE media de 21,8 meses y una supervivencia y SLE a 5 años medias de 62% y 67% respectivamente¹⁰⁴⁻¹⁰⁶. Resultados muy equiparables al trasplante hepático de entrada, por lo que parece una opción de tratamiento adecuada para pacientes que han sido sometidos a resección hepática de un CHC y que presentan una recidiva tumoral dentro de los criterios de Milán^{107,108}.

Se han publicado también experiencias de trasplante de rescate en pacientes resecaados superando los criterios de Milán, y que cuando presentan una recidiva son trasplantados con buenos resultados a largo plazo¹⁰⁹.

El grupo de la Universidad de Bologna¹¹⁰ realizó un análisis de Markov en el que concluían que el trasplante de rescate no ofrece beneficios respecto al trasplante de entrada en países con una baja proporción de pacientes con CHC en la lista de espera, sin embargo la pérdida de esperanza de vida del paciente con CHC es muy pequeña y podría ser contrarrestada por el beneficio del resto de pacientes en lista de espera. El balance entre el daño causado a los pacientes resecaados y el beneficio a los pacientes en lista depende de la proporción de candidatos con CHC, del porcentaje resecaados y de la media de tiempo de espera al trasplante. En países con una alta incidencia de CHC, una mayor proporción de pacientes con CHC en la lista de espera y/o un mayor tiempo medio en la lista de espera, el trasplante de rescate podría ofrecer una ganancia en la esperanza de vida del resto de pacientes. Si la supervivencia a 5 años decrece por debajo de 60% la resección hepática debería ser la mejor estrategia a adoptar.

Recomendación 26. *Es indispensable analizar de forma prospectiva los resultados de aplicar esta estrategia para poder evaluar su utilidad.*

Evidencia/recomendación III C.

Límites al trasplante simultáneo de hígado-riñón:

Coordinadores: Laura Lladó (H.U. de Bellvitge), Jordi Colmenero (H.U. Clinic), Amado Andrés (H.U. 12 de Octubre), en representación de la Sociedad Española de Trasplantes (SET).

Participantes: M^a Victoria Aguilera (H.U. La Fe), Carmen Baliellas (H.U. de Bellvitge), Pablo Bellot (H. Gral. U. de Alicante), Javier Briceño (H.U. Reina Sofía), Fernando Casafont (H.U. Marqués de Valdecilla), Ramón Charco (H.U. Vall d'Hebrón), Cristina Corchado (H.U. Infanta Cristina), Valentín Cuervas-Mons (H.U. Puerta de Hierro), Nuria Esforzado (H.U. Clinic), Luisa González Diéguez (H.U. Central de Asturias), José Ignacio Herrero (Clínica U. de Navarra), Loreto Hierro (H.U. La Paz), José Angel López Baena (H.G.U. Gregorio Marañón), Alejandro Manrique (H.U. 12 de Octubre), Enrique Moneva (H.U. Ntra. Señora de La Candelaria), Javier Nuño (H.U. Ramón y Cajal), Alejandra Otero (H.U. Juan Canalejo), José Antonio Pons (H.U. Virgen de la Arrixaca), Gloria Sánchez-Antolín (H.U. Río Hortega), María Senosiain (Hospital de Cruces), Trinidad Serrano (H.C.U. Lozano Blesa), Evaristo Varo (H.C.U. Santiago) y Jesús Villar del Moral (H.U.) Virgen de las Nieves.

1. Límites del trasplante hepático electivo

Coordinadores: Miguel Ángel Gómez Bravo (H.U. Virgen del Rocío) y Martín Prieto (H.U. La Fe).

Participantes:

Carmen Bernal (H.U. Virgen del Rocío) Itxarone Bilbao (H.U. Vall d'Hebrón), Jorge Calvo (H.U. 12 de Octubre), Emilio Fábrega (H.U. Marqués de Valdecilla), Juan Fabregat (H.U. de Bellvitge), Agustín García Gil (H.C.U. Lozano Blesa), Manuel Gómez Gutiérrez (H.U. Juan Canalejo), Antonio González Rodríguez (H.U. Ntra. Sra. de La Candelaria), Javier Graus (H.U. Ramón y Cajal), Francisco Hernández Oliveros (H.U. La Paz), Rafael López Andújar (H.U. La Fe), Diego López Guerra (H.U. Infanta Cristina), Alberto Miyar de León (H.U. Central de Asturias), José Luis Montero (H.U. Reina Sofía), Flor Nogueras (H.U. Virgen de las Nieves), David Pacheco (H.U. Río Hortega), Fernando Pardo (Clínica U. de Navarra), Diego Rincón (H.G.U. Gregorio Marañón), Juan Miguel Rodrigo (H. Reg. U. de Málaga), Gonzalo Rodríguez Laiz (H. Gral. U. de Alicante), Ángel Vargas (H.U. Virgen de la Arrixaca), Alberto Ventoso (Hospital de Cruces).

1. Trasplante hepático tras resección y hepatocarcinoma con factores pronósticos de gravedad

Coordinadores: Lluís Castells (H.U. Vall d'Hebron) y Baltasar Pérez Saborido (H.U. Río Hortega).

Participantes: José María Álamo (H.U. Virgen del Rocío), Gerardo Blanco (H. U. Infanta Cristina), Yiliam Fundora (H.U. Virgen de las Nieves), Josep Fuster (H.U. Clínic), Carmen García Bernardo (H.U. Central de Asturias), Félix García Pajares (H.U. Río Hortega), Carlos Jiménez Romero (H.U. 12 de Octubre), Francisco Javier León (H. Reg. U. de Málaga), José Luis Lledó (H. U. Ramón y Cajal) Sara Lorente (H.C.U. Lozano Blesa), José Luis Lucena de la Poza (H.U. Puerta de Hierro), Eva María Montalvá (H.U. La Fe), Sonia Pascual (H. Gral. U. de Alicante), Pablo Ramírez (H. U. Virgen de la Arrixaca), Emilio Ramos (H. U. de Bellvitge), Juan Carlos Rodríguez Sanjuán (H.U. Marqués de Valdecilla), Magdalena Salcedo (H.G.U. Gregorio Marañón), Bruno Sangro (Clínica U. de Navarra), Andrés Valdivieso (Hospital de Cruces) y María Arántzazu Varona (H.U. Ntra. Sra. de La Candelaria).

Autoría y colaboradores

Fernando Pardo y José Antonio Pons han revisado el manuscrito. Lluís Castells, Jordi Colmenero, Miguel Ángel Gómez, Laura Lladó, Baltasar Pérez y Martín Prieto han contribuido en la coordinación de grupo y redacción de recomendaciones. Javier Briceño ha contribuido en la coordinación de grupos, redacción y coordinación del documento.

El presente manuscrito ha sido revisado y elaborado por los siguientes expertos de cada uno de los 24 equipos de trasplante hepático de España.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stevens PE, Levin A, Kidney disease: Improving global outcomes chronic kidney disease guideline development work group members. Evaluation and management of chronic kidney disease: Synopsis of the kidney disease: Improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013;158:825-30. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-158-11-201306040-00007>.
2. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology.* 2007;133:481-8. <http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2007.05.024>.
3. Eason JD, Gonwa TA, Davis CL, Sung RS, Gerber D, Bloom RD. Proceedings of consensus conference on simultaneous liver kidney transplantation (SLK). *Am J Transplant.* 2008;8:2243-51. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2008.02416.x>.
4. Paramesh AS, Davis JY, Mallikarjun C, Zhang R, Cannon R, Shores N, et al. Kidney transplantation alone in ESRD patients with hepatitis C cirrhosis. *Transplantation.* 2012;94:250-4. <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e318255f890>.
5. Davis CL, Feng S, Sung R, Wong F, Goodrich NP, Melton LB, Reddy KR, et al. Simultaneous liver-kidney transplantation: Evaluation to decision making. *Am J Transplant.* 2007;7:1702-9. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2007.01856.x>.
6. Nadim MK, Sung RS, Davis CL, Andreoni KA, Biggins SW, Danovitch GM, et al. Simultaneous liver-kidney transplantation summit: Current state and future directions. *Am J Transplant.* 2012;12:2901-8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04190.x>.
7. Francoz C, Prié D, Abdelrazek W, Moreau R, Mandot A, Belghiti J, et al. Inaccuracies of creatinine and creatinine-based equations in candidates for liver transplantation with low creatinine: Impact on the model for end-stage liver disease score. *Liver Transpl.* 2010;16:1169-77. <http://dx.doi.org/10.1002/lt.22128>.
8. Ruebner R, Goldberg D, Abt PL, Bahirwani R, Levine M, Sawinski D, et al. Risk of end-stage renal disease among liver transplant recipients with pretransplant renal dysfunction. *Am J Transplant.* 2012;12:2958-65. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-6143.2012.04177.x>.
9. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology.* 2002. <http://dx.doi.org/10.1053/jhep.2002.33160>.
10. Formica RN, Aeder M, Boyle G, Kucheryavaya A, Stewart D, Hirose R, et al. Simultaneous liver-kidney allocation policy: A proposal to optimize appropriate utilization of scarce resources. *Am J Transplant.* 2016;16:758-66. <http://dx.doi.org/10.1111/ajt.13631>.
11. Pichler RH, Huskey J, Kowalewska J, Moiz A, Perkins J, Davis CL, et al. Kidney biopsies may help predict renal function following liver transplantation. *Transplantation.* 2016. <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0000000000001334>.
12. Wong F. The evolving concept of acute kidney injury in patients with cirrhosis. *Nat Publ Gr.* 2015;12:711-9. <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2015.174>.
13. Levitsky J, Baker TB, Jie C, Ahya S, Levin M, Friedewald J, et al. Plasma protein biomarkers enhance the clinical prediction of kidney injury recovery in patients undergoing liver transplantation. *Hepatology.* 2014;60:2017-26. doi:10.1002/hep.27346/supinfo.
14. Northup PG, Argo CK, Bakhru MR, Schmitt TM, Berg CL, Rosner MH. Pretransplant predictors of recovery of renal

- function after liver transplantation. *Liver Transplant*. 2010;16:440-6. <http://dx.doi.org/10.1002/lt.22008>.
15. Nadim MK, Genyk YS, Tokin C, Fieber J, Ananthapanyasat W, Ye W, et al. Impact of the etiology of acute kidney injury on outcomes following liver transplantation: Acute tubular necrosis versus hepatorenal syndrome. *Liver Transplant*. 2012;18:539-48. <http://dx.doi.org/10.1002/lt.23384>.
 16. Weismüller TJ, Lerch C, Evangelidou E, Strassburg CP, Lehner F, Schrem H, et al. A pocket guide to identify patients at risk for chronic kidney disease after liver transplantation. *Transpl Int*. 2015;28:519-28. <http://dx.doi.org/10.1111/tri.12522>.
 17. O'Riordan A, Donaldson N, Cairns H, Wendon J, O'Grady JG, Heaton N, et al. Risk score predicting decline in renal function postliver transplant: Role in patient selection for combined liver kidney transplantation. *Transplantation*. 2010;89:1378-84. <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e3181d9e195>.
 18. Sharma P, Schaubel DE, Guidinger MK, Merion RM. Effect of pretransplant serum creatinine on the survival benefit of liver transplantation. *Liver Transpl*. 2009;15:1808-13. <http://dx.doi.org/10.1002/lt.21951>.
 19. Cochat P, Hulton SA, Acquaviva C, Danpure CJ, Daudon M, De Marchi M, Fargue S, et al. Primary hyperoxaluria type 1: Indications for screening and guidance for diagnosis and treatment. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27:1729-36. <http://dx.doi.org/10.1093/ndt/gfs078>.
 20. Hoppe B, Langman CB. A United States survey on diagnosis, treatment, and outcome of primary hyperoxaluria. *Pediatr Nephrol*. 2003;18:986-91. <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-003-1234-x>.
 21. Drenth JP, Chrispijn M, Nagorney DM, Kamath PS, Torres V.E. Medical and surgical treatment options for polycystic liver disease. *Hepatology*. 2010;52:2223-30. <http://dx.doi.org/10.1002/hep.24036>.
 22. van Keimpema L, Nevens F, Adam R, Porte RJ, Fikatas P, Becker T, et al. Excellent survival after liver transplantation for isolated polycystic liver disease: An European Liver Transplant Registry study. *Transpl Int*. 2011;24:1239-45. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1432-2277.2011.01360.x>.
 23. Corradi V, Gastaldon F, Caprara C, Giuliani A, Martino F, Ferrari F, et al. Predictors of rapid disease progression in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Minerva Med*. 2016;108:43-56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27701376>. Accessed December 11, 2016.
 24. Fraser SM, Rajasundaram R, Aldouri A, Farid S, Morris-Stiff G, Baker R, et al. Acceptable outcome after kidney transplantation using "Expanded criteria donor" grafts. *Transplantation*. 2010;89:88-96. <http://dx.doi.org/10.1097/TP.0b013e3181c343a5>.
 25. Di Laudo M, Ravaoli M, La Manna G, Comai G, Cescon M, Del Gaudio M, et al. Combined liver-dual kidney transplant: Role in expanded donors. *Liver Transpl*. 2016. <http://dx.doi.org/10.1002/lt.24472>.
 26. Alhamad T, Spatz C, Uemura T, Lehman E, Farooq U. The outcomes of simultaneous liver and kidney transplantation using donation after cardiac death organs. *Transplantation*. 2014;98:1190-8. <http://dx.doi.org/10.1097/TP.000000000000199>.
 27. Registro español de trasplante hepático. Dossier hepático. 2015 [consultado 30 Oct 2016]. Disponible en: <http://www.ont.es/>.
 28. Carlos Haya H.R.U. Inmunosupresión y rechazo. Protocolo de trasplante hepático. Málaga: Hospital Regional Universitario Carlos; 2001. p. 140-164.
 29. European Liver Transplant Registry (ELTR) [consultado 30 Oct 2016]. Disponible en: <http://www.eltr.org>.
 30. Jiménez M, Turrión VS, Lucena JL, Alvira LG, Ardáiz J. Late liver retransplantation versus early liver retransplantation: Indications and results. *Transplant Proc*. 2002;34:304-5.
 31. Ghobrial RM, Gornbein J, Steadman R, Danino N, Markmann JF, Holt C, Anselmo D, et al. Pretransplant model to predict posttransplant survival in liver transplant patients. *Ann Surg*. 2002;236:315-22.
 32. Sanchez-Bueno F, Cuende N, Matesanz R, Parrilla P. Emergency organ transplantation in Spain: Liver emergency and outcomes. *Transplant Proc*. 2005;37:3878.
 33. Pfitzmann R, Benschmidt B, Langrehr JM, Schumacher G, Neuhaus R. Trends and experiences in liver retransplantation over. *Liver Transpl*. 2007;13:248-57.
 34. Chen GH, Fu BS, Cai CJ, Lu MQ, Yang Y, Yi SH, Xu Cet al. A single center experience of retransplantation for liver transplant recipients with a failing graft. *Transplant Proc*. 2008;40:1485-7.
 35. Enestvedt CK, Malik S, Reese PP, Maskin A, Yoo PS, Fayek SA, et al. Biliary complications adversely affect patient and graft survival after liver retransplantation. *Liver Transpl*. 2013;19:965-72.
 36. Gastaca M. Biliary complications after orthotopic liver transplantation: a review of incidence and risk factors. *Transplant Proc*. 2012;44:1545-9.
 37. Consejería de Salud. Junta de Andalucía. Boletín de la Junta de Andalucía. Sevilla: edit. Junta de Andalucía. Consejería de salud; 2002, 2011. p. 1-14.
 38. Reese PP, Yeh H, Thomasson AM, Shults J, Markmann JF. Transplant center volume and outcomes after liver retransplantation. *Am J Transplant*. 2009;9:309-17.
 39. Buchholz BM, Khan S, David MD, Gunson BK, Isaac JR, Roberts KJ, et al. Retransplantation in late hepatic artery thrombosis: Graft access and transplant outcome. *Transplant Direct*. 2017;5:e186.
 40. Busuttil RW, Farmer DG, Yersiz H, Hiatt JR, McDiarmid SV, Goldstein LI, et al. Analysis of long-term outcomes of 3200 liver transplantations over two decades: A single-center experience. *Ann Surg*. 2005;241:905-16.
 41. Kim HJ, Larson JJ, Lim YS, Kim WR, Pedersen RA, Therneau TM, Rosen CB. Impact of MELD on waitlist outcome of retransplant candidates. *Am J Transplant*. 2010;10:2652-7.
 42. Selck FW, Grossman EB, Ratner LE, Renz JF. Utilization outcomes and retransplantation of liver allografts from donation after cardiac death: implications for further expansion of the deceased-donor pool. *Ann Surg*. 2008;248:599-607.
 43. Wall WJ. Recurrent disease after liver transplantation: Implications for the future. *Liver Transplant Surg*. 1997;6:362-7.
 44. Torres-Quevedo R, Moya-Herraiz A, San Juan F, Rivera J, López-Andujar R, Montalvá E, et al. Indications and results of liver retransplantation: experience with 1181 patients in the hospital universitario La Fe. *Cir Esp*. 2010;87:356-63.
 45. Pérez-Saborido B, Menéu-Díaz JC, Jiménez de los Galanes S, Barra V, Fundora Y, Abradelo M, et al. Short- and long-term overall results of liver retransplantation: "Doce de Octubre" Hospital experience. *Transplant Proc*. 2009;41:2441-3.
 46. Bernal Bellido C, Álamo Martínez JM, Marín Gómez LM, Suárez Artacho G, Serrano Díaz Canedo J, Barrera Pulido L, et al. ¿Ha variado la supervivencia en el trasplante hepático? Actualizaciones en trasplantes 2012. Sevilla; 2013. pp. 158-164.
 47. Gómez Bravo MA. Estado actual del Retrasplante hepático electivo en España. Estudio Retrasplan. Universidad de Sevilla: Tesis Doctoral. 2014.
 48. Shaw BW, Gordon RD, Iwatsuki S, Starzl TE. Hepatic retransplantation. *Transplant Proc*. 1985;17:264-71.
 49. Martí J, Charco R, Ferrer J, Calatayud D, Rimola A, Navasa M, et al. Optimization of liver grafts in liver retransplantation: A European single-center experience. *Surgery*. 2008;144:762-9.

50. Sociedad Española de Trasplante Hepático. SETH. Documento de consenso de la Sociedad Española de Trasplante Hepático. Acceso al trasplante hepático, indicaciones controvertidas, priorización de la lista de espera. *Cir Esp.* 2008;83:290-300.
51. Crivellin C, De Martin E, Germani G, Gambato M, Senzolo M, Russo FP, et al. Risk factors in liver retransplantation: A single-center experience. *Transplant Proc.* 2011;43:1110-3.
52. Burton JR Jr, Sonnenberg A, Rosen HR. Retransplantation for recurrent hepatitis C in the MELD era: Maximizing utility. *Liver Transpl.* 2004;10(10 Suppl 2):S59-64.
53. Azoulay D, Linhares MM, Huguet E, Delvart V, Castaing D, Adam R, et al. Decision for retransplantation of the liver: An experience an cost based analysis. *Ann Surg.* 2002;236:713-21.
54. Meneu Diaz JC, Moreno Gonzalez E, Vicente E, García I, Nuño J, Loinaz C, et al. Early mortality in liver retransplantation: a multivariate analysis of risk factors. *Transplant Proc.* 2002;34:301-2.
55. Watt KD, Lyden ER, McCashland TM. Poor survival after liver retransplantation: Is hepatitis C to blame. *Liver Transpl.* 2003;9:1019-24.
56. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath. et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor liver. *Gastroenterology.* 2003;124:91-6.
57. 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.
58. Edwards E, Harper A. Does MELD work for relisted candidates? *Liver Transpl.* 2004;10:510-6.
59. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank P, Borg PCJ. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology.* 2000;31:864-71.
60. Charlton M, Kasparova P, Weston S, Lindor K, Maor-Kendler Y, Wiesner RH, et al. Frequency of nonalcoholic steatohepatitis as a cause of advanced liver disease. *Liver Transpl.* 2001;7:608-14.
61. Rosen HR, Prieto M, Casanovas-Taltavull T, Cuervas-Mons V, Guckelberger O, Muiesan P, et al. Validation and refinement of survival models for liver retransplantation. *Hepatology.* 2003;38:460-9.
62. Reed A, Howard RJ, Fujita S, Foley DP, Langham MR, Schold JD, et al. Liver retransplantation: A single-center outcome and financial analysis. *Transplant Proc.* 2005;37:1161-3.
63. Evans RW, Manninen DL, Dong FB. An economic analysis of liver transplantation: Costs, insurance coverage, and reimbursement. The National Cooperative Transplantation Study: Final report. Seattle, WA: Battelle-Seattle Research Center. 1991.
64. Linhares MM, Azoulay D, Matos D, Castelo-Filho A, Triviño T, Goldenberg A, et al. Liver retransplantation: a model for determining long-term survival. *Transplantation.* 2006;81:1016-21.
65. Kashyap R, Jain A, Reyes J, Demetris AJ, Elmagd KA, Dodson SF, et al. Causes of retransplantation after primary liver transplantation in 4000 consecutive patients: 2 to 19 years follow-up. *Transplant Proc.* 2001;33:1486-7.
66. Kim HJ, Larson JJ, Lim YS, Kim WR, Pedersen RA, Therneau TM, et al. Impact of MELD on waitlist outcome of retransplant candidates. *Am J Transplant.* 2010;10:2652-4.
67. Merion RM. When is a patient too well and when is a patient too sick for a liver transplant? *Liver Transpl.* 2004;10(10 Suppl 2):S69-73.
68. Feng S, Goodrich NP, Bragg-Gresham JL, Dykstra DM, Punch JD, DeRoy MA, et al. Characteristics associated with liver graft failure: the concept of a donor risk index. *Am J Transpl.* 2006;6:783-90.
69. Marino IR, Doyle HR, Doria C, Aldrighetti L, Gayowski T, Scotti-Foglieni C, et al. Outcome of liver transplantation using donors 60 to 79 years of age. *Transplant Proc.* 1995;27:1184-5.
70. Grazi GL, Jovine E, Frena A, Grandi U, Bellusci R, Cavallari A, et al. Influence of donor data on the outcome of liver transplantation. *Transplant Proc.* 1991;23:2483-4.
71. Steib CJ, Gerbes AL, Bystron M, Op den Winkel M, Härtl J, Roggel F, et al. Kupffer cell activation in normal and fibrotic livers increases portal pressure via thromboxane A(2). *J Hepatol.* 2007;47:228-38.
72. Fiorini RN, Shafizadeh SF, Polito C, Rodwell DW, Cheng G, Evans Z, et al. Anti-endotoxin monoclonal antibodies are protective against hepatic ischemia/reperfusion injury in steatotic mice. *Am J Transplant.* 2004;4:1567-73.
73. Pratschke S, Meimarakis G, Bruns CJ, Kaspar M, Prix N, Zachoval R, et al. Temporary intraoperative porto-caval shunt: Useless or beneficial in piggy back liver transplantation? *Transpl Int.* 2013;26:90-8.
74. Carrión JA, Navasa M, Forn X. Retransplantation in patients with hepatitis C recurrence after liver transplantation. *J Hepatol.* 2010;53:962-70.
75. Yoo PS, Umman V, Rodriguez-Davalos MJ, Emre SH. Retransplantation of the liver: Review of current literature for decision making and technical considerations. *Transplant Proceed.* 2013;45:854-9.
76. Sheiner PA, Schluger LK, Emre S, Thung SN, Lau JY, Guy SR, et al. Retransplantation for hepatitis C. *Liver Transpl Surg.* 1997;3:130-6.
77. Bellido CB, Martínez JM, Gómez LM, Artacho GS, Diez-Canedo JS, Pulido LB, et al. Indications and survival after liver retransplantation. *Transplant Proc.* 2010;42:637-40.
78. Andres A, Gerstel E, Combescure C, Asthana S, Merani S, Majno P, et al. A score predicting survival after liver retransplantation for hepatitis C virus cirrhosis. *Transplantation.* 2012;93:717-22.
79. Forman LM. To transplant or not to transplant recurrent hepatitis C and liver failure. *Clin Liver Disease.* 2003; 3:615-29.
80. Neff GW, O'Brien CB, Nery J, Shire NJ, Nishida S, delaGarza J, et al. Factors that identify survival after liver retransplantation for allograft failure caused by recurrent hepatitis C infection. *Liver Transpl.* 2004;10:1497-503.
81. Song AT, Sobesky R, Vinaixa C, Dumortier J, Radenne S, Durand F, et al. Predictive factors for survival and score application in liver retransplantation for hepatitis C recurrence. *World J Gastroenterol.* 2016;22:4547-58. <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v22.i18.4547>.
82. Kwok RM, Ahn J, Schiano TD, Te HS, Potosky DR, Tierney A, et al. Sofosbuvir plus ledipasvir for recurrent hepatitis C in liver transplant recipients. *Liver Transpl.* 2016; 22:1536-43.
83. Forner A, Reig M, Varela M, Burrel M, Feliu J, Briceño J, et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. *Med Clin (Barc).* 2016;146:511.e1-511.e22.
84. EASL-EORTC clinical practice guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *Eur J Cancer.* 2012;48:599-641.
85. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: An update. *Hepatology.* 2011;53:1020-2.
86. Bruix J, Castells A, Bosch J, Feu F, Fuster J, Garcia-Pagan JC, et al. Surgical resection of hepatocellular carcinoma in cirrhotic patients: Prognostic value of preoperative portal pressure. *Gastroenterology.* 1996;111:1018-22.
87. Roayaie S, Obeidat K, Sposito C, Mariani L, Bhoori S, Pellegrinelli A, et al. Resection of hepatocellular cancer

- ≤ 2 cm: Results from two Western centers. *Hepatology*. 2013;57:1426-35.
88. Llop E, Berzigotti A, Reig M, Erice E, Reverter E, Seijo S, et al. Assessment of portal hypertension by transient elastography in patients with compensated cirrhosis and potentially resectable liver tumors. *J Hepatol*. 2012;56:103-8.
 89. Cescon M, Colecchia A, Cucchetti A, Peri E, Montrone L, Ercolani G, et al. Value of transient elastography measured with FibroScan in predicting the outcome of hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg*. 2012;256:706-12.
 90. Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: Resection versus transplantation. *Hepatology*. 1999;30:1434-40.
 91. Cucchetti A, Ercolani G, Vivarelli M, Cescon M, Ravaioli M, Ramacciato G, et al. Is portal hypertension a contraindication to hepatic resection? *Ann Surg*. 2009;250:922-8.
 92. Ishizawa T, Hasegawa K, Aoki T, Takahashi M, Inoue Y, Sano K, et al. Neither multiple tumors nor portal hypertension are surgical contraindications for hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2008;134:1908-16.
 93. Berzigotti A, Reig M, Abraldes JG, Bosch J, Bruix J. Portal hypertension and the outcome of surgery for hepatocellular carcinoma in compensated cirrhosis: A systematic review and meta-analysis. *Hepatology*. 2015;61:526-36.
 94. Poon RT, Fan ST, Lo CM, Liu CL, Wong J. Long-term survival and pattern of recurrence after resection of small hepatocellular carcinoma in patients with preserved liver function: Implications for a strategy of salvage transplantation. *Ann Surg*. 2002;235:373-82.
 95. Imamura H, Matsuyama Y, Tanaka E, Ohkubo T, Hasegawa K, Miyagawa S, et al. Risk factors contributing to early and late phase intrahepatic recurrence of hepatocellular carcinoma after hepatectomy. *J Hepatol*. 2003;38:200-7.
 96. Fei J, Liang Y, Fu SJ, Guo ZY, Shu M, Shen SL, et al. A novel and accurate predictor of survival for patients with hepatocellular carcinoma after surgical resection: The neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) combined with the aspartate aminotransferase/platelet count ratio index (APRI). *BMC Cancer*. 2016;16:137-47.
 97. Zheng H, Yang Y, Wang MC, Yuan SX, Tian T, Han J, et al. Low CDX1 expression predicts a poor prognosis for hepatocellular carcinoma patients after hepatectomy. *Surg Oncol*. 2016;25:171-7.
 98. Nault JC, de Reynies A, Villanueva A, Calderaro J, Rebouissou S, Couchy G, et al. A hepatocellular carcinoma 5-gene score associated with survival of patients after liver resection. *Gastroenterology*. 2013;145:176-87.
 99. Fuks D, Dokmak S, Paradis V, Diouf M, Durand F, Belghiti J. Benefit of initial resection of hepatocellular carcinoma followed by transplantation in case of recurrence: An intention-to-treat analysis. *Hepatology*. 2012;55:132-40.
 100. Sala M, Fuster J, Llovet JM, Navasa M, Sole M, Varela M, et al. High pathological risk of recurrence after surgical resection for hepatocellular carcinoma: An indication for salvage liver transplantation. *Liver Transpl*. 2004;10:1294-300.
 101. Ferrer-Fàbrega J, Forner A, Llicioni A, Miquel R, Molina V, Navasa M, et al. Prospective validation of *ab initio* liver transplantation in hepatocellular carcinoma upon detection of risk factors for recurrence after resection. *Hepatology*. 2016;63:839-49.
 102. Tribillon E, Barbier L, Goumard C, Irtan S, Perdigo-Cotta F, Durand F, et al. When should we propose liver transplant after resection of hepatocellular carcinoma? A comparison of Salvage and De Principe strategies. *J Gastrointest Surg*. 2016;20:66-76.
 103. Lee S, Kwon CH, Kim JM, Joh JW, Paik SW. Time of hepatocellular carcinoma recurrence after liver resection and alpha-fetoprotein are important prognostic factors for salvage liver transplantation. *Liver Transpl*. 2014;20:1057-63.
 104. Chan D, Azahrani NA, Morris DL, Chua TC. Systematic review of efficacy and outcomes of salvage liver transplantation after primary hepatic resection for hepatocellular carcinoma. *J Gastroenterol Hepatol*. 2014;29:31-41.
 105. Hu Z, Zhou J, Xu X, Li Z, Zhou L, Wu J, Zhang M, et al. Salvage liver transplantation is a reasonable option for selected patients who have recurrent hepatocellular carcinoma after liver resection. *Plos One*. 2012;7:e36587.
 106. Wu L, Hu A, Tam N, Zhang J, Lin M, Guo Z, et al. Salvage liver transplantation for patients with recurrent hepatocellular carcinoma after curative resection. *PloS One*. 2012;7:e41820.
 107. Del Gaudio M, Ercolani G, Ravaioli M, Cescon M, Lauro A, Vivarelli M, et al. Liver transplantation for recurrent hepatocellular carcinoma on cirrhosis after liver resection: University of Bologna experience. *Am J Transpl*. 2008;8:1177-85.
 108. Cherqui D, Laurent A, Mocellin N, Tayar C, Luciani A, Van Nhieu JT, Decaens T, et al. Liver resection for transplantable hepatocellular carcinoma. Long-term survival and role of secondary liver transplantation. *Ann Surg*. 2009;250:738-46.
 109. Facciuto ME, Koneru B, Rocca JP, Wolf DC, Kim-Schluger L, Visintainer P, et al. Surgical Treatment of hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria. Results of liver resection, salvage transplantation and primary liver transplantation. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:1383-91.
 110. Cucchetti A, Vitale A, Del Gaudio M, Ravaioli M, Ercolani G, Cescon M, et al. Harm and benefits of primary liver resection and salvage transplantation for hepatocellular carcinoma. *Am J Transpl*. 2010;10:619-27.