

# INDICACIONES DE TRASPLANTE HEPÁTICO

## ENFERMEDADES HEPÁTICAS: UNA REVISIÓN **O**PORTUNA



CAROLINA ALMOHALLA ALVAREZ  
UNIDAD DE HEPATOLOGÍA  
HURH

Clinical Practice Guidelines



CrossMark



Clinical Practice Guidelines



CrossMark



EASL

Original Clinical Science—Liver

OPEN

Transplantation ■ March 2021 ■ Volume 105 ■ Number 3



## Expanding Indications of Liver Transplantation in Spain: Consensus Statement and Recommendations by the Spanish Society of Liver Transplantation

Manuel Rodríguez-Perálvarez, MD, PhD,<sup>1</sup> Miguel Ángel Gómez-Bravo, MD, PhD,<sup>2</sup> Gloria Sánchez-Antolín, MD, PhD,<sup>3</sup> Gloria De la Rosa, MD,<sup>4</sup> Itxarone Bilbao, MD, PhD,<sup>5</sup> and Jordi Colmenero, MD, PhD,<sup>6</sup> on behalf of the Spanish Society of Liver Transplantation (SETH) Consensus Panel\*

# GENERALIDADES

## EL CANDIDATO A UN TRASPLANTE HEPÁTICO HA DE CUMPLIR LAS SIGUIENTES CONDICIONES:

- 1.- Debe tener una enfermedad hepática progresiva e irreversible de manera que la muerte o una morbilidad inaceptable son las alternativas al trasplante. La esperanza de supervivencia al año debe ser inferior a la del propio trasplante.
- 2.- La enfermedad hepática y sus complicaciones médicas resultantes deben ser insolubles por tratamiento médico o quirúrgico estándar.
- 3.- El paciente no debe tener contraindicación absoluta para el trasplante hepático

-ENFERMEDADES HEPÁTICAS EN ESTADÍO TERMINAL

-HEPATOCARCINOMA

-FALLO HEPÁTICO AGUDO



# INDICACIONES

## HEPATOPATÍAS CRÓNICAS NO COLESTÁTICAS

Cirrosis por VHC, VHB , VHD.

Cirrosis autoinmune

Cirrosis alcohólica

Cirrosis NASH

## HEPATOPATÍAS COLESTÁTICAS:

CBP Y CB SECUNDARIA

Colangitis esclerosante primaria.

Atresia biliar

Síndrome de Alagille

## NEOPLASIAS HEPÁTICAS

Hepatocarcinoma

Hepatoblastoma

Carcinoma fibrolamelar

Hemangioendotelioma

MTX tumores neuroendocrinos

## ENFERMEDAD METABÓLICA HEPÁTICA

Deficiencia de alfa-1-antitripsina

Enfermedad de Wilson

Hemocromatosis primaria

Tirosinemia tipo 1

RE-TOH  
ENF.  
VASCULARES  
HNR

# INDICACIONES TOH EN FALLO HEPÁTICO AGUDO



Journal of Hepatology 2017 vol. 66 | 1047–1081

**Table 5. Primary or secondary causes of ALF and need for transplantation.**

Disease group	Hepatic/primary ALF (Emergency transplantation may be a treatment option)	Extrahepatic/secondary liver failure and AoCLF (Emergency transplantation is not a treatment option)
Acute liver failure	Drug related Acute viral hepatitis Toxin-induced ALF Budd-Chiari syndrome Autoimmune Pregnancy related	Ischaemic hepatitis (HH) Systemic diseases: <ul style="list-style-type: none"> <li>● Haemophagocytic syndromes</li> <li>● Metabolic disease</li> <li>● Infiltrative disease</li> <li>● Lymphoma</li> <li>● Infections (e.g., malaria)</li> </ul>
Chronic liver disease presenting with a phenotype of ALF	Fulminant presentation of Wilson disease  Autoimmune liver disease Budd-Chiari HBV reactivation	Liver resection for either secondary deposits or primary liver cancer Alcoholic hepatitis

Journal of Hepatology 2017 vol. 66 | 1047–1081

# SCORES Y FACTORES PRONÓSTICOS

CRITERIOS MÍNIMOS  
PARA ENTRADA EN LISTA  
DE ESPERA DE  
TRASPLANTE HEPÁTICO:

Puntuación MELD  $\geq$  15  
puntos

MELD – Score	
<b>MELD – Equation:</b>	$0.957 \times \log_e (\text{creatinine mg/dL}) + 0.378$ $\times \log_e (\text{bilirubin mg/dL}) + 1.120$ $\times \log_e (\text{INR}^{**}) + 0.643$
<b>Points</b>	<b>Waiting – List Mortality (3 month)</b>
40, > 40	71,3 %
30 - 39	52,6 %
20 - 29	19,6 %
10 - 19	6 %
< 9	1,9%

$$\text{MELD Score} = 9.57 * \ln (\text{Serum Creatinine in mg/dL}) \\ + 3.78 * \ln (\text{Serum Bilirubin in mg/dL}) \\ + 11.2 * \ln (\text{INR}) + 6.43$$



## **Manifestations of cirrhosis**

Refractory ascites

Recurrent gastrointestinal bleeding

Recurrent encephalopathy or chronic encephalopathy

Hepatopulmonary syndrome

Portopulmonary hypertension

Intractable pruritus resistant to medical therapies

## **Miscellaneous liver diseases**

Budd-Chiari syndrome

Familial amyloidotic polyneuropathy

Cystic fibrosis

Hereditary haemorrhagic telangiectasia

Polycystic liver disease

Primary oxaluria

Recurrent cholangitis

Uncommon metabolic disease

## **Malignancy**

Cholangiocarcinoma

Hepatocellular carcinoma

Uncommon liver tumours

## **Other**



# EXCEPCIONES AL MELD

## CRITERIOS DEL KING COLLEGE

### -FHF secundario a paracetamol o acetaminofen:

- +Acidosis metabólica con pH arterial  $< 7,3$  independientemente del coma
- o
- +INR  $> 6.5$  y creatinina sérica  $> 3,4$  mg/dl en pacientes con coma grado III/IV

### -FHF no secundario a paracetamol:

- +INR  $> 6,5$  independientemente del coma
- o
- Cualquiera tres de los siguientes independientemente del grado de coma:
- +FHF secundario a fármacos
- +Edad  $< 10$  o  $> 40$  años\*
- +Intervalo de la ictericia al coma  $> 7$  días\*
- +INR  $> 3.5$
- +Bilirrubina sérica  $> 17.5$  mg/dl

## CRITERIOS FRANCESES O DE CLICHY

Confusión mental o coma asociado a

- Factor V  $< 20\%$  en pacientes  $< 30$  años o
- Factor V  $< 30\%$  en pacientes  $> 30$  años

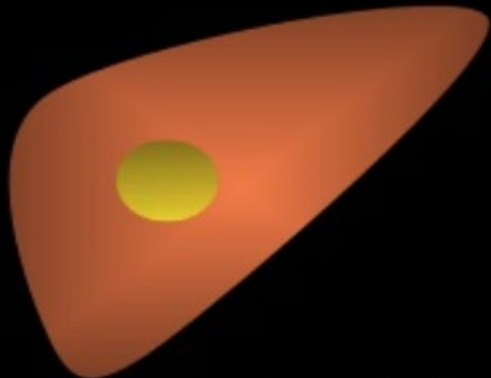




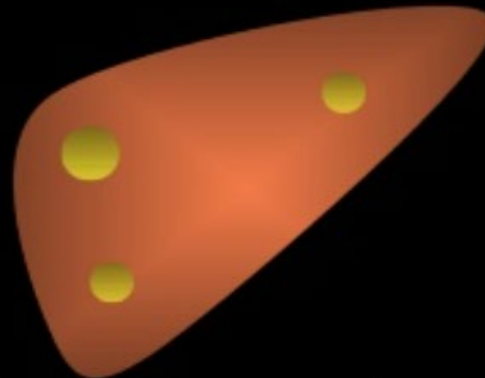
# HEPATOCARCINOMA

## Criterios de Milan

Tumor unico , no > 5 cm



Hasta 3 tumores, ninguno > 3 cm



+

Ausencia de invasion vascular macroscopica,  
Ausencia de diseminacion extrahepatica

- Supervivencia a 5-años con transplante: ~ 70%
- Tasa de recurrencia a los 5-años: < 15%

Mazzaferro V, et al. N Engl J Med. 1996;334:693-699.

Llovet JM. J Gastroenterol Hepatol. 2002;17(suppl 3):S428-S433.



# ESTUDIO PRE-TRASPLANTE

## PREGUNTAS

- ¿Puede sobrevivir el paciente a la operación y al postoperatorio inmediato?
- ¿Cumplirá el paciente el complejo régimen médico requerido después del trasplante hepático?
- ¿Tiene el paciente otras comorbilidades que comprometen gravemente la supervivencia del injerto o del paciente?

### ESTUDIO PRETRASPLANTE :

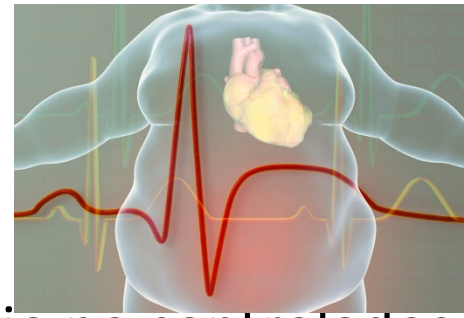
Estudio analítico  
Pruebas de imagen  
Valoración psiquiátrica  
Ecocardiograma  
PFR  
EEG  
IC a ORL, CMF, Oftalmología, M. Preventiva, Nutrición,  
Ginecología  
Gastroscofia y colonoscopia  
Gammagrafía ósea  
IC a Anestesia

COMITÉ  
MULTIDISCIPLINAR



# CONTRAINDICACIONES

- Tumor maligno extrahepático primario o secundario no controlados
- Colangiocarcinoma.
- Hemangiosarcoma hepático.
- Infección extrahepática grave no controlada
- Adicción activa a drogas o alcohol
- Enfermedad extrahepática grave no tributaria de tratamiento curativo:
  - Enfermedad cardíaca avanzada
  - Hipertensión pulmonar grave
  - Enfermedad neurológica grave
  - EPOC severo
- Problemas sociales o psiquiátricos graves
- Trombosis extensa del eje espleno-mesentérico-portal.
- Edema cerebral grave o fallo multiorgánico en el FHF.
- Edad



**ABSTINENCIA MINIMA DE 6 MESES**

**OBESIDAD MÓRBIDA: IMC>40**





OPEN

# Expanding Indications of Liver Transplantation in Spain: Consensus Statement and Recommendations by the Spanish Society of Liver Transplantation

Manuel Rodríguez-Perálvarez, MD, PhD,<sup>1</sup> Miguel Ángel Gómez-Bravo, MD, PhD,<sup>2</sup> Gloria Sánchez-Antolín, MD, PhD,<sup>3</sup> Gloria De la Rosa, MD,<sup>4</sup> Itxarone Bilbao, MD, PhD,<sup>5</sup> and Jordi Colmenero, MD, PhD,<sup>6</sup> on behalf of the Spanish Society of Liver Transplantation (SETH) Consensus Panel\*

# ¿POR QUÉ AMPLIAR INDICACIONES?

LISTA DE ESPERA HA DISMINUIDO POR:

- TRATAMIENTOS PARA HEPATITIS C
- DONANTE EN ASISTOLIA



- DONANTES ANTIVHC+

# EXPANSIÓN DE INDICACIONES DE TOH

**EDAD**

**Fallo agudo sobre  
hepatopatía  
crónica (ACFL)**

**Hepatitis  
alcohólica aguda**

**HCC que excede  
MILAN**

**Colangiocarcinoma  
intrahepático en  
paciente cirrótico  
(iCCA)**

**Metástasis de  
cáncer colorrectal**

**Colangiocarcinoma  
hiliar**



# EDAD DEL RECEPTOR



# SUPERVIVENCIA PACIENTE TOH EN RECEPTORES > 70 AÑOS

- Fragilidad
- Arritmias
- Enfermedad arterial coronaria
- Riesgo neoplasias

MENOR RIESGO DE RECHAZO



**Clinical** TRANSPLANTATION

The Journal of Clinical and Translational Research

Original Article

## Predictors of poor outcome among older liver transplant recipients

Abraham Sonny, Dympna Kelly, Jeffrey P. Hammel, Mazen Albeldawi, Nizar Zein, Jacek B. Cywinski ✉

*American Journal of Transplantation* 2014; 14: 1870–1879  
Wiley Periodicals Inc.

© Copyright 2014 The American Society of Transplantation  
and the American Society of Transplant Surgeons

doi: 10.1111/ajt.12762

## Frailty Predicts Waitlist Mortality in Liver Transplant Candidates

*Gastroenterology* 2016;150:441–453

## Aging of Liver Transplant Registrants and Recipients: Trends and Impact on Waitlist Outcomes, Post-Transplantation Outcomes, and Transplant-Related Survival Benefit



Feng Su,<sup>1,\*</sup> Lei Yu,<sup>2,\*</sup> Kristin Berry,<sup>3</sup> Iris W. Liou,<sup>2</sup> Charles S. Landis,<sup>2</sup> Stephen C. Rayhill,<sup>4</sup> Jorge D. Reyes,<sup>4</sup> and George N. Jeannou<sup>2</sup>

# ESTUDIO PRE-TOH

Comorbilidad (cardíaca)

Neoplasias

Fragilidad



**EDAD  
BIOLÓGICA**

# RECOMENDACIONES EDAD DEL RECEPTOR

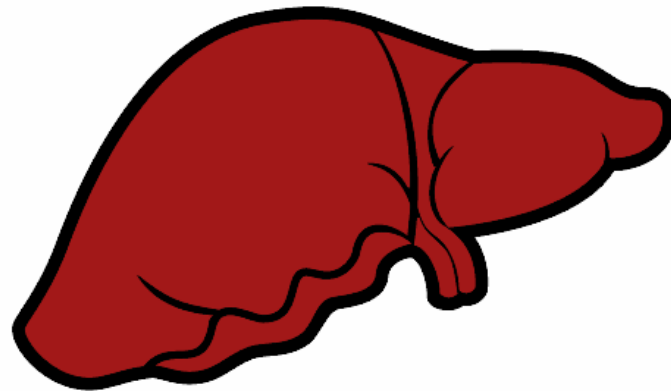
Aunque la supervivencia de los pacientes trasplantados hepáticos mayores de 70 años es inferior, el beneficio en supervivencia es similar al de Receptores más jóvenes. (1b) y por ello **la edad por sí misma no debe ser una contraindicación para el trasplante**, sino que se debe valorar la edad biológica y las comorbilidades de los candidatos (1b) SCORES COMORBILIDAD Y FRAGILIDAD

Se ha alcanzado consenso de expertos, en que el trasplante en Receptores

- **Entre 70 y 75 años se debe evaluar de forma exhaustiva la comorbilidad**
- **Por encima de 75 años no debe recomendarse el trasplante hepático**



# FALLO AGUDO SOBRE HEPATOPATÍA CRÓNICA



# DEFINICIÓN ACLF:

Síndrome caracterizado por una descompensación aguda de la cirrosis (ascitis, EH, hemorragia digestiva alta o baja de cualquier etiología, infección bacteriana o una combinación de los previos), asociada a fallo de diferentes órganos y a una elevada mortalidad a corto plazo (33% al mes y 51% a los tres meses)

**Tabla 2. Grados de insuficiencia hepática aguda sobre crónica (ACLF). Creat: creatinina, encefalopatía hepática.**

Grado de ACLF	Definición
Sin ACLF	Pacientes sin fallos de órganos FRACASO 1 órgano no renal (hepático, coagulación, circulación o respiración) + mg/dl + no EH
ACLF grado 1	Fracaso renal aislado Fracaso 1 órgano (hepático, coagulación, circulación o respiración) + creatinina 1.5 a 1.9 Fracaso cerebral + creat 1.5 a 1.9
ACLF grado 2	2 fracasos de órganos
ACLF grado 3	3 a 6 fracasos de órganos

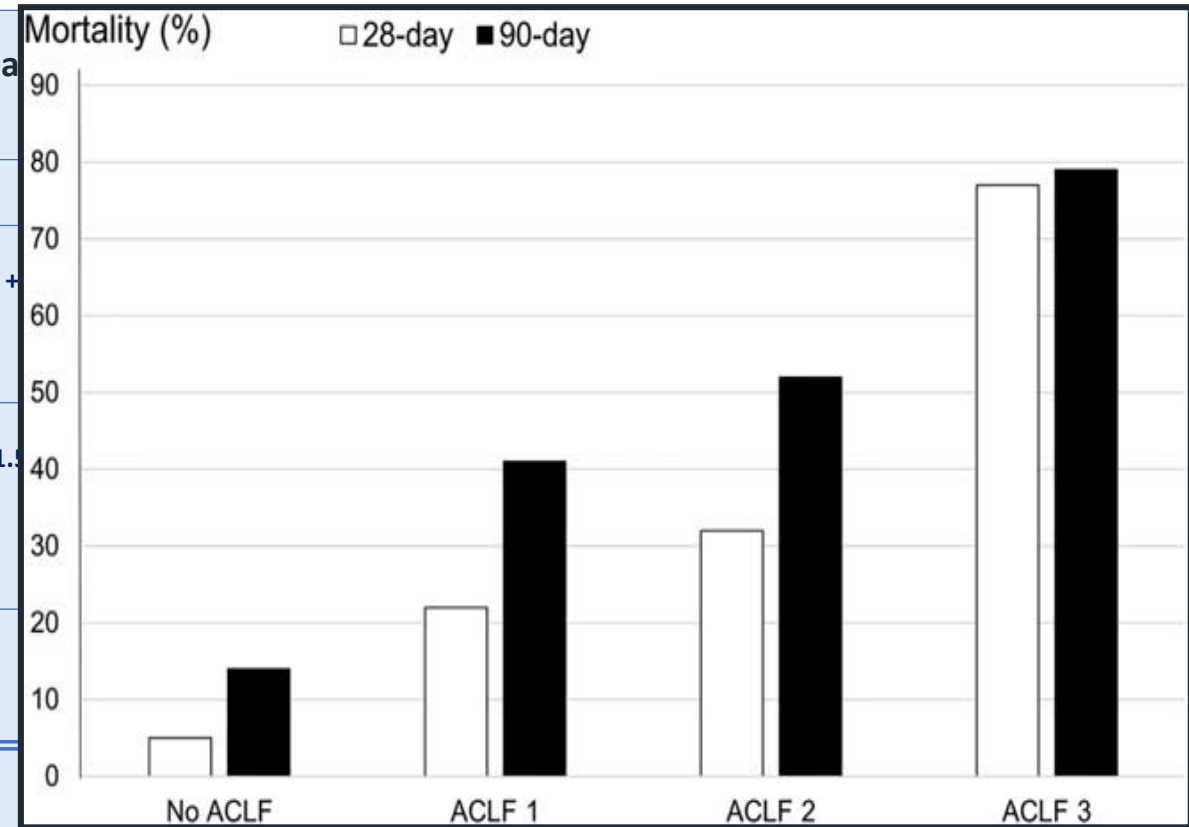


Figura: Mortalidad de pacientes admitidos al hospital con descompensación aguda de la cirrosis, categorizada de acuerdo a los grados de ACLF en la inclusión en el estudio CANONIC (Moreau et al. 2013)<sup>5</sup>



# RECOMENDACIONES ACLF

1- Debe de ser considerado el TH ya que, a pesar de tratamiento de soporte intensivo la mortalidad es muy elevada (Grado evidencia 1B)

2- El soporte en UCI de estos pacientes esta justificado hasta que se valora el score pronostico correspondiente (CLIF-C Organ Failure score ) a los 3-7 días, y en pacientes candidatos a TH se debe mantener el soporte en lista de espera. (1C)

3.-Descartar contraindicaciones



# HEPATITIS ALCOHÓLICA AGUDA GRAVE



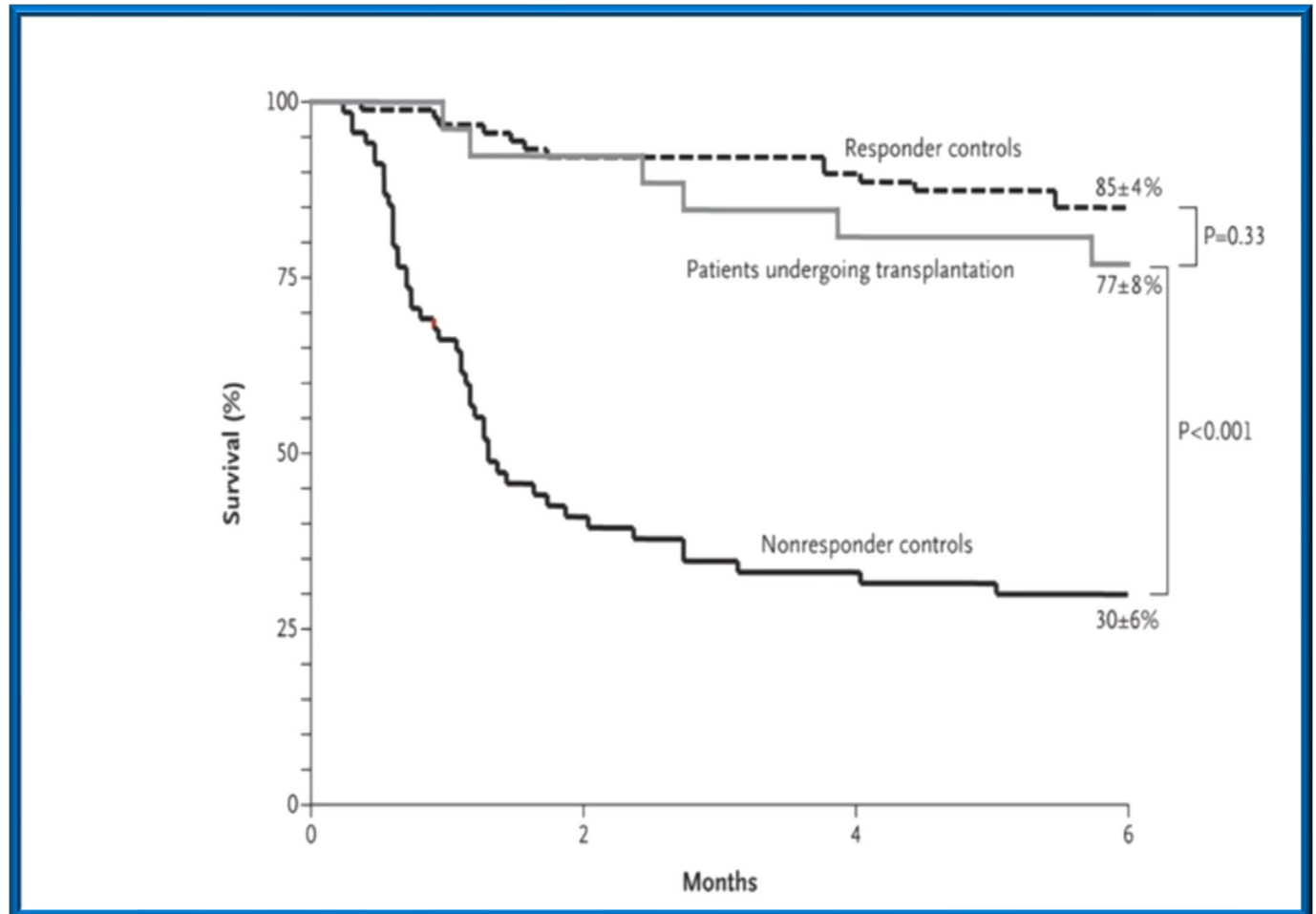
# HEPATITIS ALCOHÓLICA AGUDA GRAVE

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Early Liver Transplantation  
for Severe Alcoholic Hepatitis

N Engl J Med 2011;365:1790-1800.



# ASPECTOS PSICOSOCIALES EN LA RECIDIVA POR ALCOHOL

EDAD <40A

COMORBILIDAD  
PSIQUIÁTRICA

2 O MÁS  
INTENTOS  
FALLIDOS DE  
DESHABITUACIÓN

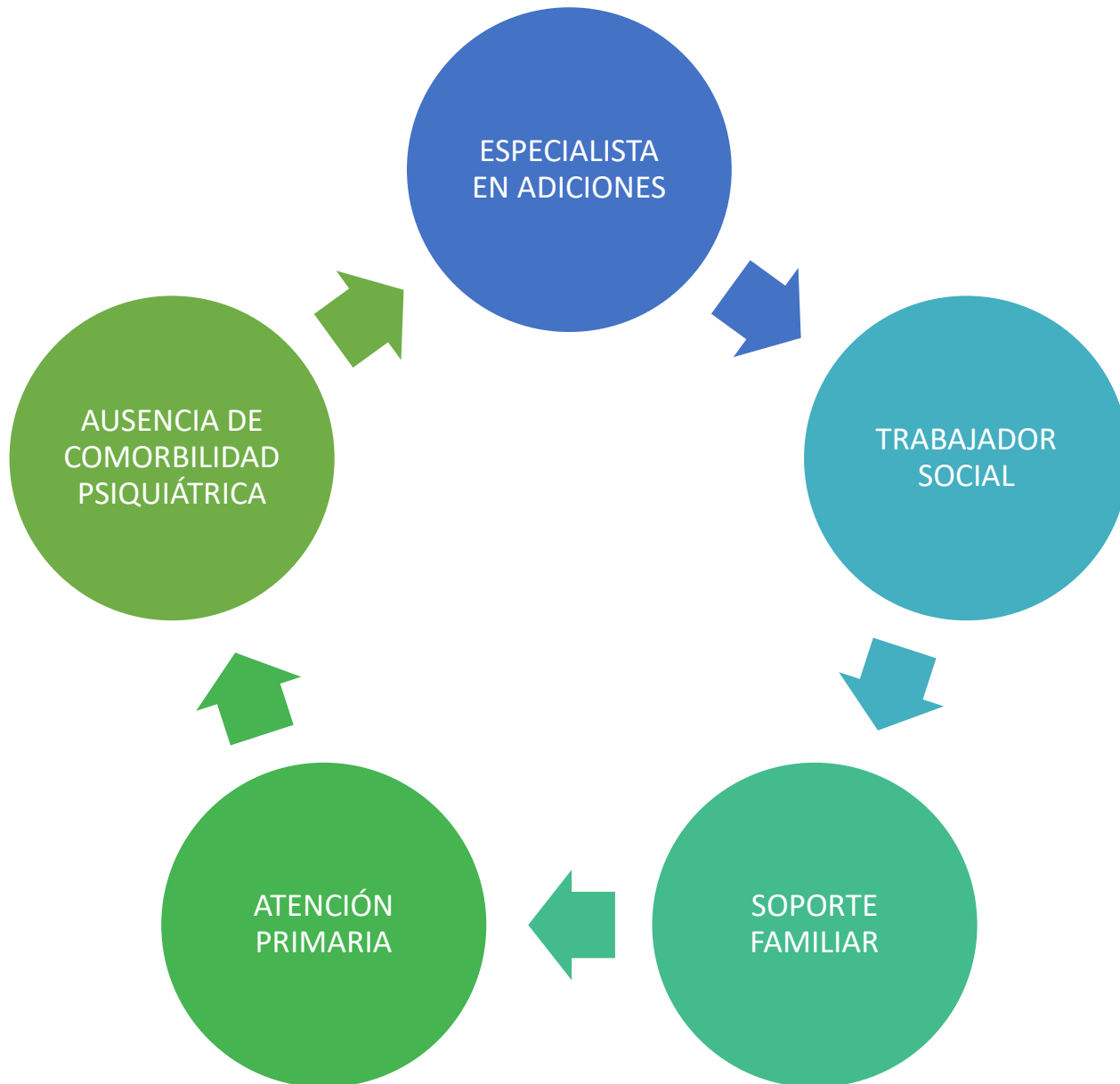
ABUSOS DE  
SUSTANCIAS

AUSENCIA  
SOPORTE  
FAMILIAR

AUSENCIA DE  
CONCIENCIA DE  
ENFERMEDAD

CONSUMO DE >10  
UNIDADES DE  
BEBIDA





**EQUIPO  
MULTIDISCIPLINAR  
EVALUACIÓN Y APOYO  
PRE Y POST-TOH**



*Adaptado de Lee et al, Gastroenterology (2018) , Mathurin et al, NEJM (2011)*

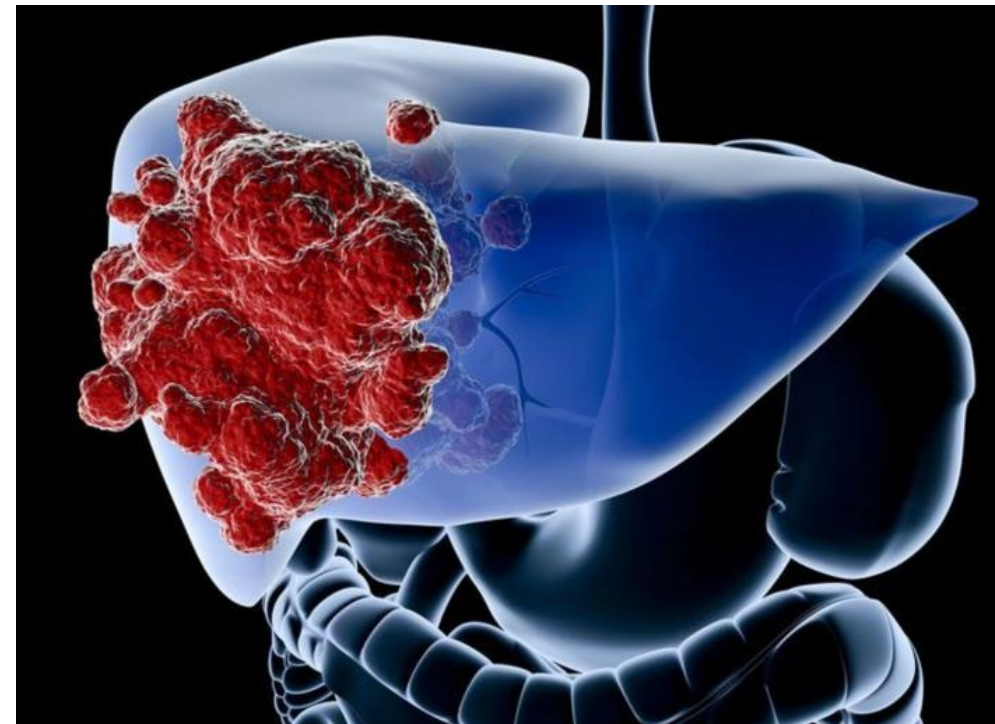
# RECOMENDACIONES HAAG

1. En pacientes seleccionados con un primer episodio de hepatitis aguda alcohólica grave (Maddrey $>32$ ) sin respuesta a tratamiento con corticoides (Lille $\geq 0,45$  en el día +7) podría considerarse la realización de un trasplante hepático (**Recomendación 2A**)
2. El estudio psicosocial debe evaluar el riesgo de recidiva del alcoholismo mediante el análisis pormenorizado del grado de apoyo familiar, conciencia de enfermedad, intentos previos de deshabitación, comorbilidad psiquiátrica, tiempo de abstinencia y patrón de consumo étílico previo (número de bebidas estándar diarias). (**Recomendación 1A**).

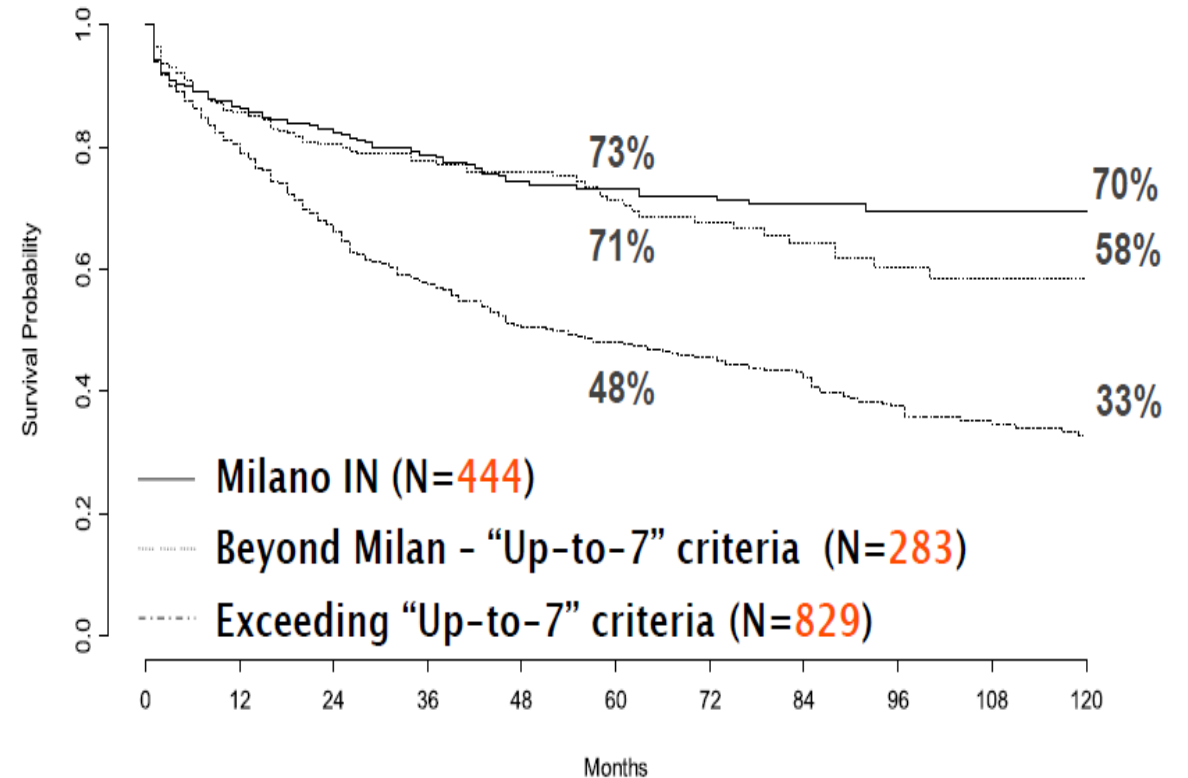
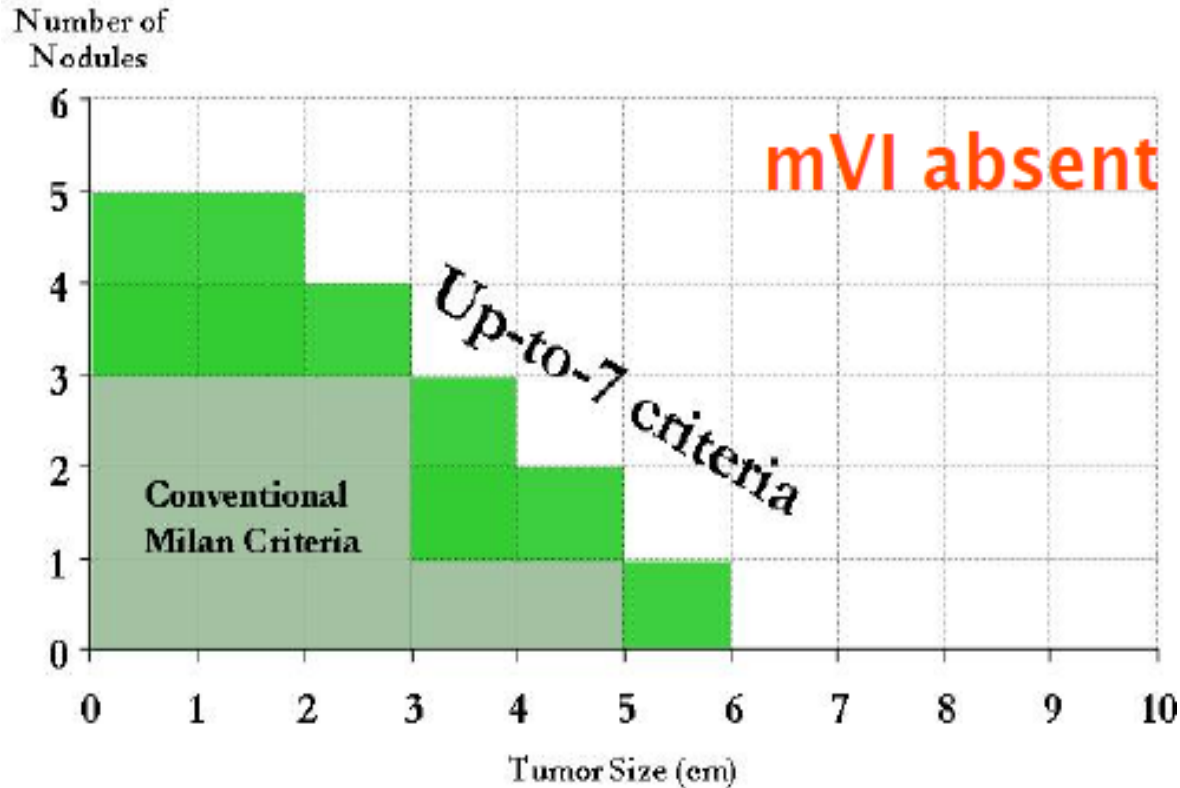
## SCORE SALT



# HEPATOCARCINOMA QUE EXCEDE CRITERIOS DE MILAN



# CRITERIOS UP-TO-SEVEN



HCC que tiene el número 7 como la suma del tamaño del nódulo mayor y el número de nódulos

# MODELO ALFA-FETOPROTEÍNA

## Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma: A Model Including $\alpha$ -Fetoprotein Improves the Performance of Milan Criteria

CHRISTOPHE DUVOUX,<sup>1,2</sup> FRANÇOISE ROUDOT-THORAVAL,<sup>2,3</sup> THOMAS DECAENS,<sup>1,2,4</sup> FABIENNE PESSIONE,<sup>5</sup> HANAA BADRAN,<sup>1</sup> TULLIO PIARDI,<sup>6</sup> CLAIRE FRANCOZ,<sup>7</sup> PHILIPPE COMPAGNON,<sup>8</sup> CLAIRE VANLEMMENS,<sup>9</sup> JÉROME DUMORTIER,<sup>10</sup> SÉBASTIEN DHARANCY,<sup>11</sup> JEAN GUGENHEIM,<sup>12</sup> PIERRE-HENRI BERNARD,<sup>13</sup> RENÉ ADAM,<sup>14</sup> SYLVIE RADENNE,<sup>15</sup> FABRICE MUSCARI,<sup>16</sup> FILOMENA CONTI,<sup>17</sup> JEAN HARDWIGSEN,<sup>18</sup> GEORGES-PHILIPPE PAGEAUX,<sup>19</sup> OLIVIER CHAZOUILLÈRES,<sup>17</sup> EPHREM SALAME,<sup>20</sup> MARIE-NOELLE HILLERET,<sup>21</sup> PASCAL LEBRAY,<sup>22</sup> ARMAND ABERGEL,<sup>23</sup> MARILYNE DEBETTE-GRATIEN,<sup>24</sup> MICHAEL D. KLUGER,<sup>25</sup> ARIANE MALLAT,<sup>1,2,4</sup> DANIEL AZOULAY,<sup>2,25</sup> and DANIEL CHERQUI,<sup>2,25</sup> on behalf of the Liver Transplantation French Study Group

<sup>1</sup>AP-HP, Groupe Henri-Mondor, Department of Hepatology, Créteil; <sup>2</sup>Université Paris-Est, Faculté de Médecine, UMR-S 955 Créteil; <sup>3</sup>AP-HP, Groupe Henri-Mondor, Department of Public Health, Créteil; <sup>4</sup>INSERM, Unité U955, Créteil; <sup>5</sup>Agence de la Biomédecine, Saint Denis; <sup>6</sup>Hôpital Hautefeuille, Department of Transplantation, Strasbourg; <sup>7</sup>AP-HP, Hôpital Beaujon, Department of Hepatology, Clichy; <sup>8</sup>Hôpital Ponchaillou, Department of Surgery, Rennes; <sup>9</sup>Hôpital Jean Minjoz, Department of Hepatology, Besançon; <sup>10</sup>Hospices Civiles de Lyon, Hôpital Edouard Heriault, Department of Hepato-Gastroenterology, Lyon; <sup>11</sup>Hôpital Claude Hurriez, Department of Hepatology, Lille; <sup>12</sup>Hôpital l'Archet 2, Department of Surgery, Nice; <sup>13</sup>Hôpital Saint André, Department of Hepatology, Bordeaux; <sup>14</sup>AP-HP, Hôpital Paul Brousse, Hepato-Biliary Centre, Villejuif; <sup>15</sup>Hospices Civiles de Lyon, Hôpital La Croix Rousse, Department of Hepatology, Lyon; <sup>16</sup>Hôpital Rangueil, Department of Surgery, Toulouse; <sup>17</sup>AP-HP, Hôpital Saint Antoine, Department of Hepatology, Paris; <sup>18</sup>Hospices Civiles de Marseille, Hôpital La Conception, Department of Surgery, Marseille; <sup>19</sup>Hôpital Saint Eloi, Department of Hepatology, Montpellier; <sup>20</sup>CHU Cote de Nacre, Department of Surgery, Caen; <sup>21</sup>CHRU de Grenoble, Department of Hepatology, Grenoble; <sup>22</sup>Groupe Pitié-Salpêtrière, Department of Hepatology, Paris; <sup>23</sup>CHU Clermont-Ferrand, Department of Hepatology, Clermont-Ferrand; <sup>24</sup>CHU de Limoges, Department of Hepato-Gastroenterology, Limoges; and <sup>25</sup>AP-HP, Groupe Henri-Mondor, Department of Surgery, Créteil, France

---

### Variables

---

Largest diameter, *cm*

$\leq 3$

3–6

$> 6$

Number of nodules

1–3

$\geq 4$

Log<sub>10</sub> AFP, *ng/mL*

$\leq 2$

2–3

$> 3$

---



# RECOMENDACIONES EXPANSIÓN EN HEPATOCARCINOMA

1- En pacientes con cirrosis y hepatocarcinoma, la presencia de enfermedad extrahepática, invasión macrovascular o AFP>1000 ng/mL debería suponer una contraindicación formal del trasplante (**Recomendación 1A**).

2- Entre los criterios de expansión moderada, el sistema “Up-to-seven” es el que cuenta con mayor evidencia científica y validación externa por lo que podrían considerarse como de primera elección (**Recomendación 2B**).



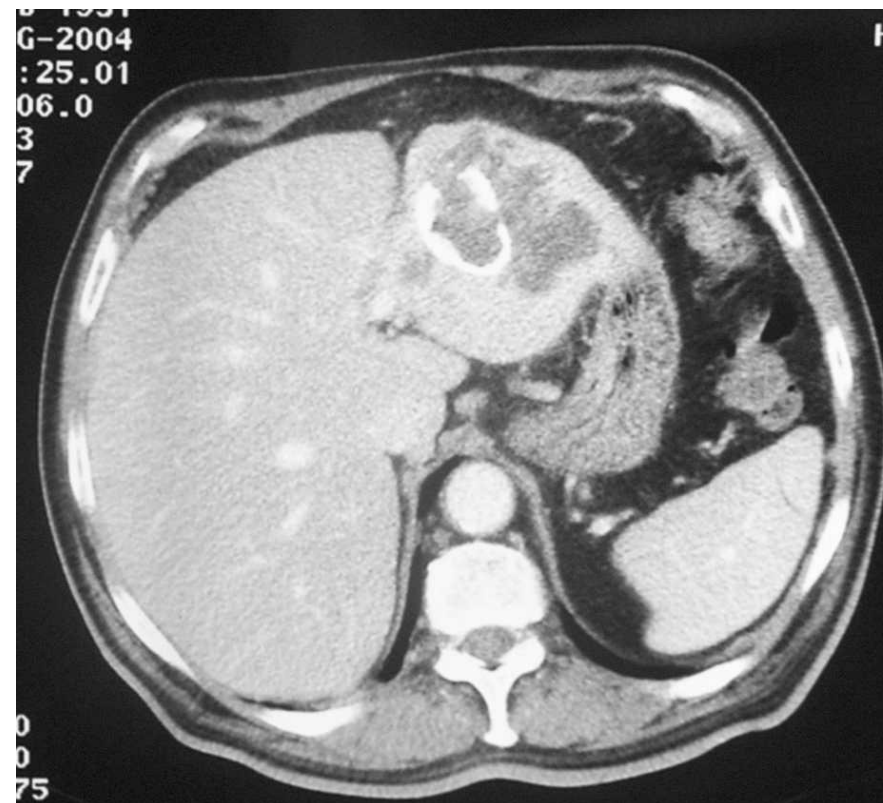
# RECOMENDACIONES EXPANSIÓN EN HEPATOCARCINOMA

3- Los pacientes dentro de criterios expandidos pero que muestran AFP > 400 ng/mL deben someterse a terapia loco-regional del tumor y re-estadificación completa posterior antes de ser considerados candidatos adecuados para trasplante (**Recomendación 2B**). En ausencia de respuesta radiológica (parcial o completa según criterios RECIST 1.1) y/o incremento progresivo de AFP tras el tto, el paciente no debe ser considerado como candidato a trasplante (**Recomendación 2C**).





COLANGIOCARCINOMA  
INTRAHEPÁTICO EN PACIENTE  
CIRRÓTICO





# COLANGIOCARCINOMA INTRAHEPÁTICO EN PACIENTES CON CIRROSIS

- Ante la falta de evidencia sólida, se considera que el **TH debe quedar restringido al contexto de ensayos clínicos**. Existe un ensayo clínico internacional abierto.

**ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02878473**

- **Las características del iCCA** recomendables son: tamaño de <2 cm, únicos y sin datos de invasión vascular (IIA).



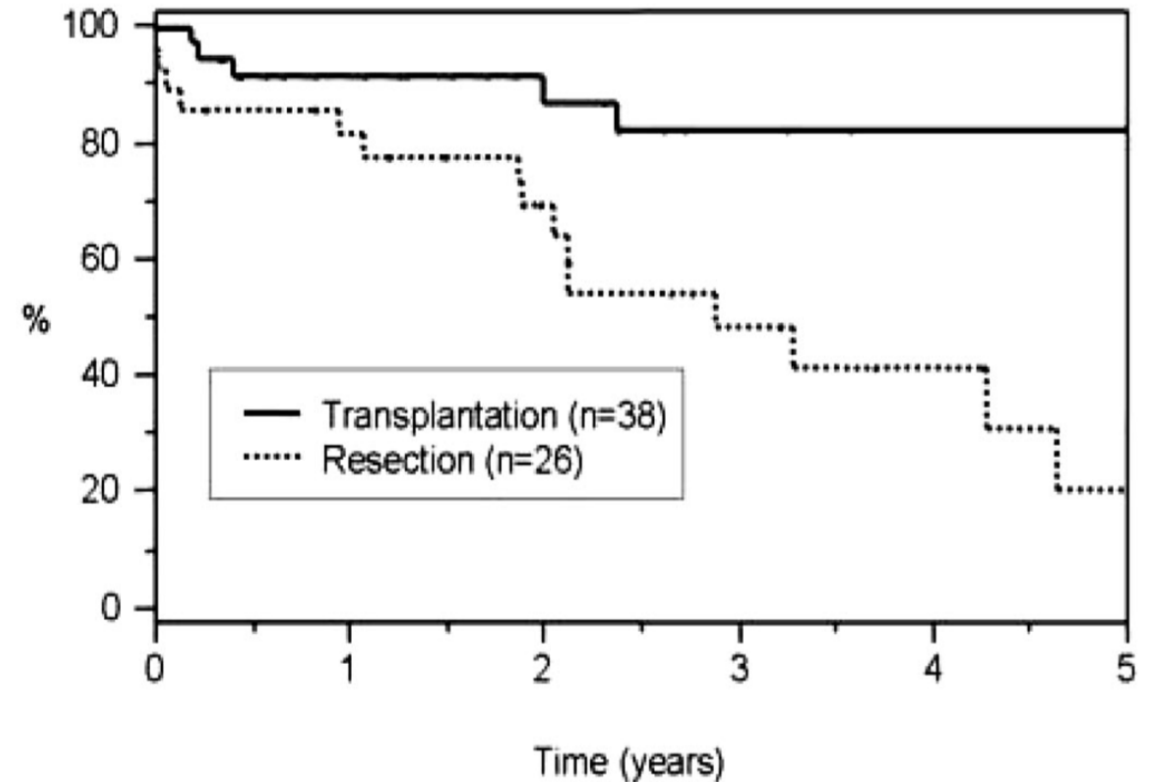
# COLANGIOCARCINOMA PERIHILIAR



# CCPH: EVIDENCIA CIENTÍFICA. RESECCIÓN VS TH

## CRITERIOS DE LA CLÍNICA MAYO

- Masa hilar  $\leq 3\text{cm}$  +/- biopsia/citología +
- N 0, M 0
- QT/RT neoadjuvante.
- Laparotomía diagnóstica



# RECOMENDACIONES CCPH y TH

El TH en pacientes con colangiocarcinoma perihiliar, es una indicación aceptada, siempre y cuando se base en los criterios de la Clínica Mayo para tumores irresecables.  
Recomendación 2B.

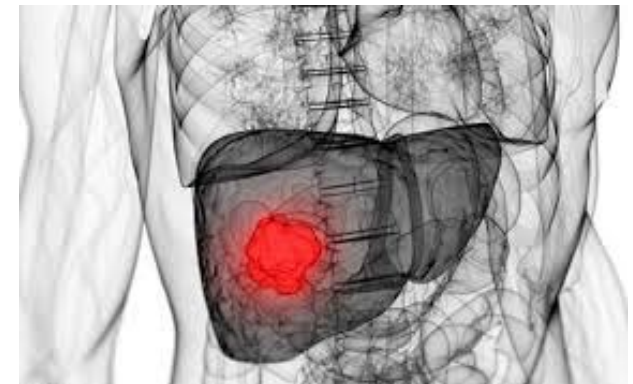


# METÁSTASIS DE CÁNCER COLO-RECTAL



# RECOMENDACIONES MTHCCR y TH

El TH en casos de metástasis hepáticas de cáncer colorectal, podría ser una nueva indicación de trasplante , siempre y cuando sea realizada en el seno de ensayos clínicos con estrictos criterios de inclusión/exclusión y consensuada por un comité interdisciplinario formado por oncólogos, hepatólogos y cirujanos entre otros. Recomendación 2B.



# EXPANSIÓN DE INDICACIONES DE TOH

EDAD: HASTA 75 AÑOS. COMORBILIDAD

ACLF: SCORES. VALORACIÓN DEL MOMENTO JUSTO

HAA: VALORACIÓN PSICOSOCIAL

HCC: UP TO SEVEN Y AFP

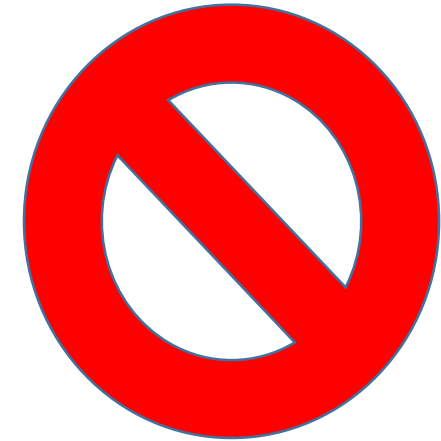
Adaptado de consenso de expansión de indicaciones. SETH 2019

# EXPANSIÓN DE INDICACIONES DE TOH

COLANGIOCARCINOMA INTRAHEPÁTICO EN  
CIRROSIS: ENSAYOS CLÍNICOS

COLANGIOCARCINOMA HILIAR: PROCOTOLO  
DE CLÍNICA MAYO

METÁSTASIS DE CCR: ENSAYOS CLÍNICOS



ENSAYOS  
PROTOCOLOS





*Gracias!*

